

40
2ej.

MODELACION Y SIMULACION DE LAS OSCILACIONES NO LINEALES
DEL POTENCIAL ELECTRICO EN UNA NEURONA

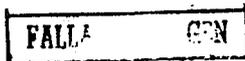
(Incluye 1 diskette de 3½)

Tesis para obtener el título de Físico

por

Emilio Salinas Fernández

Facultad de Ciencias, UNAM, junio de 1992.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	capitulo-pag.
CAPITULO 1.	
MODELOS DE LA ACTIVIDAD NEUROELECTRICA	
1.0 INTRODUCCION	1- 1
1.1 ELEMENTOS ESTRUCTURALES DE LAS NEURONAS	1- 2
MORFOLOGIA	1- 2
LA MEMBRANA CELULAR	1- 4
DENTRO Y FUERA DE LA NEURONA	1- 5
1.2 EL IMPULSO NERVIOSO	1- 6
EL POTENCIAL DE ACCION	1- 6
LOS CANALES IONICOS	1- 9
EL PANORAMA EXPERIMENTAL	1-10
RESUMEN	1-12
1.3 CONSIDERACIONES BIOFISICAS	1-12
LA ECUACION DE NERNST	1-13
LA ECUACION DEL CABLE	1-16
COMENTARIOS	1-19
1.4 EL MODELO CLASICO DE HODGKIN Y HUXLEY	1-19
LA TECNICA DEL FIJADO DE VOLTAJE	1-20
LA CONCEPCION DEL MODELO	1-22
LAS ECUACIONES DIFERENCIALES	1-23
EL PANORAMA COMPLETO	1-24
1.5 DOS MODELOS CUALITATIVOS	1-27
EL MODELO DE MORRIS-LECAR	1-27
EL MODELO DE FITZHUGH-NAGUMO	1-28
1.6 BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS	1-32
CAPITULO 2.	
TEORIA CUALITATIVA DE LOS SISTEMAS DINAMICOS NO LINEALES	
2.0 INTRODUCCION	2-1
2.1 FORMA ESTANDAR DEL SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES	2- 1

2.2	EXISTENCIA Y UNICIDAD	2- 2
2.3	EL ESPACIO DE FASES DE LOS SISTEMAS AUTONOMOS	2- 3
2.4	PUNTOS CRITICOS Y ATRACTORES	2- 5
2.5	EL CONCEPTO DE ESTABILIDAD UN EJEMPLO MECANICO	2- 6 2- 6
2.6	LA DEFINICION DE LIAPOUNOV	2- 8
2.7	ESTABILIDAD ASINTOTICA Y ATRACCION	2-10
2.8	TEORIA LOCAL DE LOS SISTEMAS NO LINEALES LINEALIZACION EL SISTEMA LINEAL DE DIMENSION DOS EL SISTEMA LINEAL VS EL NO LINEAL	2-11 2-11 2-13 2-16
2.9	ATRACTORES PERIODICOS SOLUCIONES PERIODICAS ESTABILIDAD ORBITAL	2-18 2-18 2-19
2.10	OSCILACIONES DE RELAJACION INTRODUCCION LA ECUACION DE VAN DER POL DOS ESCALAS DE TIEMPO	2-21 2-21 2-22 2-24
2.11	PERTURBACION SINGULAR SISTEMAS DE TIPO RAPIDO-LENTO EL TEOREMA DE TIKHONOV UNA SEGUNDA MIRADA AL FHM	2-26 2-26 2-27 2-28
2.12	BIFURCACIONES UN EJEMPLO UNIDIMENSIONAL EL TEOREMA DE HOPF DISCUSION DEL CASO BIDIMENSIONAL	2-29 2-30 2-32 2-33
2.13	BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS	2-35

**CAPITULO 3.
METODOS NUMERICOS UTILIZADOS**

3.0	INTRODUCCION	3- 1
3.1	GENERALIDADES	3- 1

3.2	LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO	3- 3
3.3	LAS SOLUCIONES	3- 8
	EL METODO DE RUNGE-KUTTA CON PASO VARIABLE	3- 9
	EL METODO DE BULIRSCH-STOER	3-11
	COMENTARIOS	3-12
3.4	INTEGRACION DE ORBITAS PERIODICAS	3-13
3.5	EL METODO DE RELAJACION	3-16
	UN EJEMPLO FISICO	3-16
	LAS IDEAS DETRAS DE LA RELAJACION	3-18
	EL METODO DE NEWTON EN LA RELAJACION	3-19
	LA RELAJACION PARA EL MODELO FHN GENERALIZADO	3-21
	LA ESTRUCTURA DE RELAX	3-24
3.6	EJEMPLOS	3-26
3.7	BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS	3-30

CAPITULO 4.

RAFAGAS DE POTENCIALES DE ACCION

4.0	INTRODUCCION	4- 1
4.1	CONTEXTO NEUROBIOLOGICO	4- 3
	EL CARACOL APLYSIA	4- 3
	RAFAGAS Y LA NEURONA R15	4- 4
4.2	EL MODELO DE PLANT-RINZEL	4- 4
	ANTECEDENTES	4- 4
	DOS ESCALAS DE TIEMPO	4- 5
	INTERPRETACION DE LOS SUBSISTEMAS	4- 6
	ESTRUCTURA DE BIFURCACIONES	4- 8
4.3	EL SUBSISTEMA RAPIDO PAB-R	4-10
	LAS PRIMERAS DOS CONDICIONES	4-10
	LA BIFURCACION HOMOCLINICA	4-10
	DINAMICA DE LAS RAFAGAS	4-14
	ESTRUCTURA DE BIFURCACIONES DEL SISTEMA PAB-R	4-14
4.4	RAFAGAS ARTIFICIALES	4-20
	UNA PRIMERA SIMULACION	4-20
	EXPLICACION Y NUEVOS RESULTADOS	4-23
	COMENTARIO AL CASO NO DEGENERADO	4-26

4.5	RAFAGAS TIPO CELULA β	4-27
	EL MODELO DE LA CELULA β	4-28
	SIMULACION SIMPLIFICADA DE LAS RAFAGAS TIPO CELULA β	4-31
4.6	RAFAGAS PARABOLICAS	4-36
	EL SUBSISTEMA LENTO PAB-L	4-36
	EL SISTEMA LENTO APROXIMADO EN LA VARIEDAD ESTABLE	4-38
	EL METODO DEL PROMEDIO	4-39
	RESULTADOS PARA EL SLA	4-40
	OTROS RESULTADOS	4-44
4.7	CONCLUSIONES	4-48
4.8	BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS	4-49

APENDICE A.
LAS ECUACIONES DE HODGKIN Y HUXLEY

APENDICE B.
EL MODELO DE MORRIS-LECAR

APENDICE C.
EL MODELO DE PLANT-RINZEL

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Hay una gran cantidad de personas que, sin quererlo y tal vez sin imaginárselo, han contribuido de una u otra forma a este trabajo; en esta empresa que pone fin (o principio?) a una etapa de mi no muy convencional trayectoria, no sólo las influencias académicas han sido importantes. Así que quiero darle el crédito correspondiente a la gran cantidad de personas excelentes que me rodean.

Desde luego que Mónica ha sido el gran evento en mi vida, así que: Señora de Salinas, te llevas la dedicatoria principal. Escuchando sus comentarios sobre esta tesis, se me ocurrió dedicarla también a todas aquellas personas que han estado tan cerca de mí a las cuales este ejemplar les parecerá la traducción al chino de mi trabajo original (que en realidad está escrito en 'matemañol'). Así que la dedicatoria incluye: A Lola, que eres y has sido tanto más que mi mamá, y a Enrique, que la has hecho feliz; a Emilio Sr., que siempre me has apoyado; a Juan, a la Guigui y a mis primos-hermanos, que son una familia como debe de ser y de la cual me siento parte (ya les ganaré en el Squash); a Cuqui, que para mí has sido la abuela que todos hubieran querido tener.

La lista no ha terminado porque, además de mis parientes sanguíneos, están todos los que por alguna razón me han adoptado (o yo he adoptado?): Vera y Ernesto, Frank y Pili, Tuki y Tina, Daniel y Rafita.

También falta mencionar muy especialmente a mis compañeros de la universidad que hicieron una diferencia inimaginable en mi carrera y en mi persona: William y Maga, que a todos nos hagan bien las hamburguesas; John y Mónica, ven que siempre sí dije unas palabras?, conste que tendrán que tener un catre que haga 'iqui-wiqui' para que los vayamos a visitar; Master of Disaster, llega todo lo alto que puedes; Alfredo y _____ (se impone que llenes el espacio); Remy y Adriana, nos tienen que invitar a Francia; Alexandra, te deseo lo mejor; Paulo e Irina, Fat y Ursula, Grandpa y Gaby, (estoy seguro de que alguien se me está olvidando): a todos los voy a extrañar.

Finalmente hay algunas gentes que quiero agradecer y que si son aficionados a leer ficción en 'matemañol': Humberto Carrillo, que la dilatación del tiempo no te abrume; Claudio Firmani, no trabajes tanto, que tendremos mucho de qué hablar cuando yo regrese; Darío Moreno, sigue zarandeando alumnos, a mí me hizo bien.

A pesar de ser larga, como la tesis misma, esta lista no contiene a todos los parcialmente responsables de que los últimos 4 años hayan sido tan agradablemente intensos. Para todo aquel que se sienta omitido: disculpa mi distracción y considérate dentro del grupo.

Finalmente, estas páginas están dedicadas a la memoria de Hector Ghigliazza.

CAPITULO 1. MODELOS DE LA ACTIVIDAD NEUROELECTRICA

1.0 INTRODUCCION

Uno de los proyectos más ambiciosos y apasionantes que ha abordado la comunidad científica es el de identificar y comprender los mecanismos fundamentales que dan lugar al funcionamiento del sistema nervioso y del cerebro. Esta empresa involucra varios niveles de detalle y muchas disciplinas diferentes, desde las que adoptan una visión integral de sus capacidades, la filosofía, la biología evolutiva, la psicología, y la medicina, hasta la biofísica, la genética y la neurociencia, que analizan sus componentes estructurales en escalas que varían desde unas cuantas células hasta átomos individuales. El ideal es poder explicar las manifestaciones comunes del comportamiento cerebral en términos de la física de los componentes microscópicos subyacentes.

Si este objetivo se concibe como una gran ciudad, las primeras ramas de estudio mencionadas han logrado obtener algunas fotografías aéreas que muestran sus contornos, las vías de tránsito que la atraviesan, y ciertos patrones de actividad, mientras que las segundas empiezan a detectar y entender los semáforos, el cableado y, como diminutos puntos aparentemente idénticos, los habitantes. Podría decirse que hoy en día se ha llegado a conocer a fondo el comportamiento fisiológico e individual de estos habitantes, mas no sus diversas ocupaciones y patrones de interacción que generan finalmente el movimiento y la actividad de esta gran ciudad. En otras palabras, la investigación de los fenómenos cerebrales se ha llevado a cabo, en su mayoría, incluyendo este trabajo, a nivel de una sola célula, quedando por entender la manera en que la interacción entre ellas determina, por ejemplo, la personalidad de un individuo.

Esta tesis se enfocará sobre aspectos peculiares de la dinámica de un tipo específico de neurona. En este escrito se discutirán algunos de los avances que han sido logrados en esta dirección. En particular, se revisará la teoría biofísica y matemática que da cuenta del fenómeno de la generación y propagación de impulsos eléctricos en membranas de células excitables. En este primer capítulo se revisarán algunas de las características más distintivas de las células nerviosas en general y se abordarán algunas cuestiones de Físico-Química y de Biofísica que son necesarias para entender estos procesos y para construir modelos que los describan.

1.1 ELEMENTOS ESTRUCTURALES DE LAS NEURONAS

MORFOLOGIA

El cerebro humano tiene del orden de 10^{11} células nerviosas, o neuronas; nuestra galaxia contiene aproximadamente ese mismo número de estrellas. Aunque no existen dos neuronas idénticas, suelen categorizarse según su forma, y sus características comunes determinan una morfología típica. Se distinguen tres partes principales: el cuerpo celular o soma, las dendritas y el axón. Usualmente el soma tiene una forma más o menos esférica o piramidal. Contiene al núcleo de la célula, en cuyo interior actúan los mecanismos bioquímicos sintetizadores de enzimas y ocurren demás procesos esenciales para la vida de la célula. Las dendritas son los delgados brazos que se ramifican profusamente, formando una red que rodea a la célula. Constituyen los canales físicos principales por los cuales la neurona puede recibir señales provenientes de otras células. El axón es una larga fibra cuya longitud puede variar entre milímetros y metros y cuyo diámetro tiene típicamente entre 1 y 20 micras ($1\mu\text{m}=10^{-6}\text{m}$). Es el camino por el cual viajan las señales que la neurona envía a otras partes del cerebro o del sistema nervioso. La mayoría de los axones son más largos y delgados que las dendritas, y exhiben otra clase de patrones de arborización: las ramas de las dendritas tienden a acumularse cerca del cuerpo celular, mientras que los axones suelen ramificarse en la parte más alejada del soma, donde se conectan con otras células.

Una neurona puede interactuar con otra en puntos llamados sinapsis, en los que las células hacen contacto funcional. Una sola célula suele tener un gran número de estas conexiones, de miles a decenas de miles, recibiendo información de unas 1000 células diferentes. Si bien lo más común es que las sinapsis se hagan entre axón y dendrita, pueden formarse de axón a axón o de dendrita a dendrita. En las sinapsis las neuronas no se tocan físicamente, sino que dejan un pequeño espacio, llamado espacio intersináptico. La información es transmitida a lo largo de los axones en forma de pulsos eléctricos. Cuando la señal llega a una sinapsis se liberan agentes químicos, llamados neurotransmisores, que se difunden a través del espacio intersináptico. El "disparo", es decir la producción de un impulso nervioso, depende de la actividad simultánea de cientos de sinapsis en la neurona receptora. Algunas sinapsis son excitatorias, promueven que se dispare un impulso; otras son inhibitorias, cancelan las señales que de otra manera excitarían a la célula.

Aunque las neuronas son las unidades funcionales con las que está ensamblado el cerebro, no son las únicas células que lo constituyen. Además de la densa red de vasos sanguíneos que provee oxígeno y nutrientes, existe un tejido conectivo llamado glia. Si bien la función de las células gliales no está bien entendida, se sabe que suministran

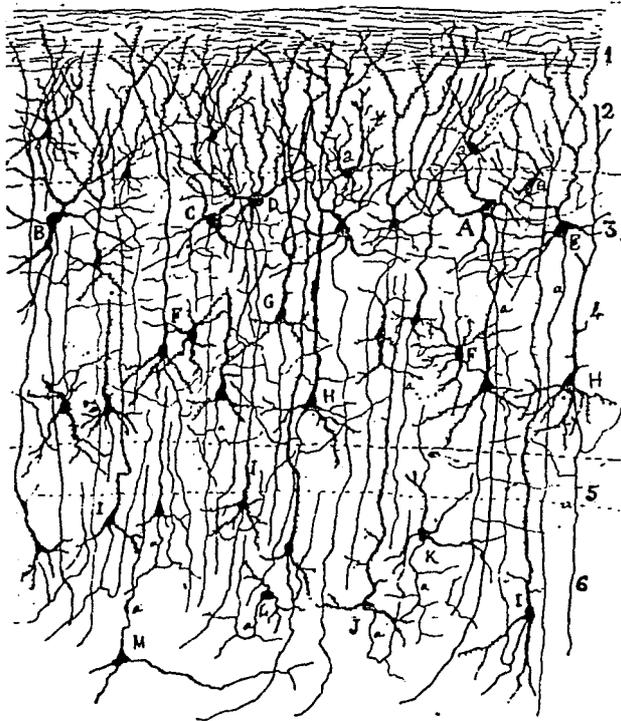


FIGURA 1.1.1 ■ tejido nervioso de la corteza visual de la rata, teñido con la técnica de Golgi. El bosquejo fue hecho en 1888 por Ramón y Cajal, quien identificó a la neurona como una unidad estructural discreta, y no como parte de un tejido continuo.

apoyo estructural y metabólico a las redes de neuronas.

En animales superiores se halla otro tipo de célula: las células de Schwann. Estas envuelven al axón formando una capa de aislante natural llamado mielina. Esta cobertura permite que el impulso nervioso viaje una distancia mayor sin necesidad de ser amplificado. La capa de mielina se interrumpe más o menos cada milímetro por espacios de aproximadamente 1 micra llamados nodos de Ranvier. Es aquí donde la membrana celular hace contacto con el fluido extracelular y la señal es amplificada. Apparentlymente la cubierta de mielina fue un mecanismo evolutivo que permitió que las señales eléctricas viajaran más rápidamente y con un menor costo metabólico.

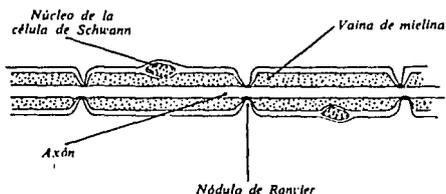


FIGURA 1.1.2 ■ Corte del axón rodeado por la célula de Schwann; la vaina de mielina es interrumpida por los nodos de Ranvier.

LA MEMBRANA CELULAR

Tal como otros tipos de células, las neuronas están separadas del medio que las rodea gracias a una membrana que restringe el flujo de sustancias. La membrana neuronal es una estructura altamente especializada en controlar el paso de diferentes iones, lo cual da lugar a la propagación de los impulsos nerviosos.

Las membranas celulares tienen unos 5 nanómetros de ancho. El substrato básico de todas ellas es una doble capa de lípidos. La existencia de esta doble capa se debe a que todas las moléculas lipídicas comparten una propiedad crítica: un extremo de la molécula es soluble en agua y es descrita químicamente como hidrofílica; el otro extremo es un hidrocarburo, es decir un aceite, y por lo tanto se califica de hidrofóbico. Los lípidos más comunes hallados en las membranas tienen una cabeza de fosfato y dos colas hidrofóbicas. Estos fosfolípidos tienen una característica sorprendente: cuando son introducidos en un medio acuoso, las moléculas individuales se acomodan espontáneamente

formando una doble capa. Las moléculas de cada capa se orientan de tal modo que su eje mayor queda aproximadamente perpendicular al plano de la capa. Ambos grupos de cabezas hidrofílicas miran hacia el agua, mientras que las colas hidrofóbicas conforman el interior, carente de agua, de la bicapa. Este arreglo es el estado de energía mínima para dichas moléculas en agua.

De hecho, se ha mostrado que las bicapas de fosfolípidos en agua forman vesículas esféricas cerradas. Esto sucede porque, si un extremo de la bicapa quedara abierto, habría segmentos hidrofóbicos en contacto con el agua, lo cual sería energéticamente desfavorable. Por lo tanto, tienden naturalmente a formar envolturas cerradas. Esta bicapa actúa como una barrera útil para contener a las células porque los hidrocarburos son esencialmente impermeables a la mayoría de los iones y moléculas biológicas (aminoácidos, azúcares, etc.), que en su mayoría son solubles en agua. Estas propiedades de los lípidos los hacen idóneos para construir sistemas biológicos.

El funcionamiento de una membrana queda determinado por las proteínas asociadas. Estas pueden estar sobre la capa de lípidos (periféricas) o inmersas entre ellos (intrínsecas). Como los lípidos en sí constituyen un fluido, las proteínas intrínsecas pueden moverse libremente de un lugar a otro.

Las proteínas asociadas a las membranas de las células son de 5 tipos: bombas, canales, receptoras, enzimas y proteínas estructurales. Las bombas son las encargadas de desplazar iones de un lado al otro de la membrana en contra de los gradientes de concentración (que ellas mismas producen); requieren energía metabólica para trabajar. Como la capa de lípidos no permite naturalmente el paso de moléculas cargadas, los canales sirven para abrir los ductos que permiten que los iones se difundan de un lado a otro. Este flujo iónico es a favor del gradiente de concentración y no implica un gasto energético. Los receptores son los encargados de reconocer y fijar tipos muy específicos de moléculas con las que la célula interactúa; por ejemplo neurotransmisores. Las enzimas llevan a cabo o catalizan reacciones químicas que se desarrollan cerca de la membrana. Las proteínas estructurales interconectan diferentes unidades celulares y subcelulares. Una misma proteína puede desempeñar diversas funciones y, por lo tanto, clasificarse en varias de estas categorías.

DENTRO Y FUERA DE LA NEURONA

Los fluidos intracelular y extracelular son marcadamente diferentes. En el axón gigante de calamar, que es el ejemplo clásico, el contraste más notable entre las composiciones químicas a uno y otro lado de la membrana radica en las concentraciones de sodio y potasio. El medio externo es unas 10 veces más rico en sodio que el interno, mientras que el interior contiene unas 10 veces más potasio que el exte-

rior. Ambos iones tienden a difundirse a través de los poros de la membrana, así que la célula necesita activar continuamente un mecanismo que preserve estas diferencias de concentración.

Existe una proteína intrínseca, llamada la bomba de sodio, 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. Estas moléculas son ligeramente más anchas que la membrana celular. A su máxima capacidad, cada una de ellas puede movilizar 200 iones de sodio y 130 de potasio por segundo. La mayoría de las neuronas tienen entre 100 y 200 bombas de sodio por micra cuadrada de membrana, pero la densidad puede ser hasta 10 veces mayor.

La energía requerida para propagar el impulso nervioso es almacenada por las bombas de sodio en forma de gradientes de concentración a través de la membrana. Estas actúan de manera continua, en escalas de tiempo muy largas, mientras que los canales, que juegan un papel fundamental durante el desarrollo de un impulso nervioso, actúan en tiempos cortos, del orden de milisegundos. Es decir, la energía es ahorrada poco a poco pero de forma sostenida, y se gasta en impulsos breves pero intensos.

En diferentes organismos existen muchos otros tipos de iones y bombas cuya presencia puede afectar apreciablemente la dinámica neuronal. Sin embargo, en lo que sigue se seguirá haciendo hincapié en la dinámica de los dos iones más importantes para determinar el comportamiento de la membrana del axón gigante del calamar: el ion de sodio Na^+ y el ion de potasio K^+ .

1.2 EL IMPULSO NERVIOSO

Hasta el momento se han descrito las características morfológicas y estructurales de las neuronas. A continuación se verá cómo funciona una neurona, cómo cambian sus propiedades en el tiempo. Se discutirá la fenomenología del impulso nervioso, y más adelante se ahondará en la naturaleza de los procesos biofísicos que lo ocasionan. Tanto las especies iónicas como los valores numéricos considerados corresponden al caso del axón gigante del calamar.

EL POTENCIAL DE ACCION

El fundamento físico-químico del impulso nervioso está en las diferencias de concentración de sodio y potasio a ambos lados de la membrana. Esta situación crea una diferencia de potencial de aproximadamente -70mv (milivolts), negativos con respecto al exterior de la

célula, que se conoce como potencial de reposo. El fenómeno se observa midiendo la actividad eléctrica en un punto específico del axón, utilizando un osciloscopio. El paso de un impulso nervioso se manifiesta como un pico de voltaje: de -70mv crece bruscamente hasta aproximadamente $+40\text{mv}$, luego decrece hasta unos -90mv y después recupera más lentamente el nivel original de -70mv . El proceso dura de 1 a 2 milisegundos.

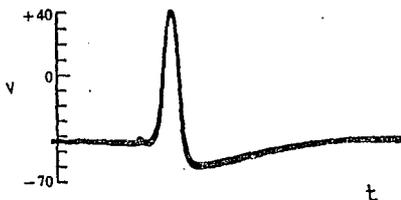


FIGURA 1.2.1 ■ Uno de los primeros potenciales de acción registrados por Hodgkin y Huxley en el axón gigante del calamar.

El impulso nervioso se desarrolla como respuesta a una estimulación eléctrica de cierta magnitud mínima, llamada umbral. Esta produce cambios dramáticos en la permeabilidad de la membrana, en particular a los iones de sodio y potasio. Esta señal nerviosa es una onda bioquímica de depolarización que se propaga a lo largo de la fibra nerviosa tal como una flama recorre un hilo de pólvora. También se le conoce como potencial de acción.

Suele originarse en el cuerpo celular en respuesta a la actividad de las sinapsis dendríticas. Al iniciarse, el voltaje a través de la membrana del axón aumenta localmente (en la base del axón). Esta desviación del potencial de reposo en una región afecta los canales de sodio, que responden abriéndose y dejando pasar sodio al interior. La penetración de iones positivos eleva aún más el voltaje, de manera que éste también se altera en la región contigua, en dirección de la propagación. El proceso se autoinduce: el flujo de sodio en un punto aumenta el voltaje y esto provoca que penetre más sodio a la región vecina. Es así como la señal se propaga a lo largo del axón.

Sin embargo, los canales de sodio en una región de la membrana no permanecen abiertos mucho tiempo. Cuando el voltaje pasa a ser positivo (llega hasta $+40\text{mv}$), la inversión de la polaridad en esa zona de la membrana hace que se cierren y, casi simultáneamente, que se abran

LOS CANALES IONICOS

El desarrollo de un impulso nervioso depende críticamente de la presencia de los canales iónicos, típicamente de sodio y de potasio, cuyo abrir y cerrar es regulado por el voltaje a través de la membrana. El canal de sodio es una molécula que crea un poro de entre 0.4 y 0.6 nanómetros de ancho a través del cual los iones de sodio pueden cruzar la membrana en asociación con una molécula de agua. Debido a que la proteína contiene varios grupos cargados convenientemente distribuidos en su superficie, posee un momento dipolar eléctrico muy grande. Dicho momento dipolar cambia, en dirección y magnitud, cuando la molécula pasa de la conformación abierta a la cerrada. Como la membrana celular es tan delgada, la diferencia de potencial de 70mv co-existe con un campo eléctrico muy fuerte, del orden de 100 kilovolts por centímetro. Los dipolos eléctricos del canal de sodio tienden a alinearse con dicho campo eléctrico de la membrana. Así que, a grandes rasgos, los cambios en voltaje alteran el campo eléctrico, y éste modifica la configuración de la proteína.

Los canales rara vez son cien por ciento selectivos. Un canal de potasio en realidad puede dejar pasar 7 iones de sodio por cada 100 iones de potasio. También hay canales muy poco discriminatorios, que dejan pasar 85 iones de un tipo y 100 de otro. Además existe otro tipo de canales, cuyo mecanismo de apertura es químico, y no por voltaje. Estos se activan según la concentración de alguna substancia particular, usualmente un neurotransmisor, y en general responden más lentamente que los canales regulados por voltaje. Para cada tipo de canal, ya sea regulado química o eléctricamente, existen varias versiones o subtipos con diferentes propiedades. Así que, de hecho, existen multitud de tipo y familias de canales.

E. Neher y B. Sakmann obtuvieron el premio Nobel de Fisiología en 1991 por haber descrito el funcionamiento de canales iónicos individuales mediante la técnica que ellos desarrollaron, conocida como *patch clamp*, que permite medir la corriente que fluye por un solo canal. Se ha podido concluir que los canales tienen estados discretos, todo o nada. Es decir, su apertura no es gradual sino que están abiertos o cerrados. Estas dos configuraciones suelen denominarse estado activo y estado inactivo. En realidad los canales tienen tres estados: el estado activo, cuando se abren, el estado inactivo, cuando están cerrados y no pueden abrirse de inmediato, y un tercer estado en el que se encuentran cerrados pero con la capacidad de activarse instantáneamente. En esta última situación se dice simplemente que el canal está cerrado (no inactivado), en espera de la señal o estimulación que induzca la apertura.

Cuando un canal se activa se detecta una corriente de unos cuantos picoamperes que persiste durante un periodo de tiempo completamente impredecible. Dada una diferencia de potencial, un canal de sodio particular tiene una probabilidad específica de estar en una u otra

conformación. Los registros de corriente de dicho canal durante un tiempo relativamente largo mostrarían un patrón intermitente de actividad e inactividad, con un promedio consistente con la probabilidad mencionada. Este comportamiento aleatorio se debe a que los cambios entre los estados activo e inactivo se rigen por las leyes de la mecánica cuántica, que predice únicamente las probabilidades de transición. La descripción cuántica rige tanto la interacción eléctrica de los dipolos de la proteína con el campo eléctrico, como la interacción química entre la proteína y las moléculas neurotransmisoras.

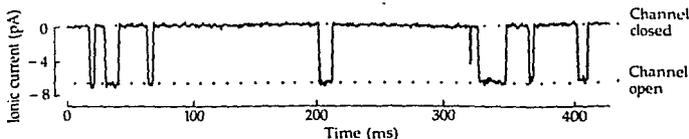


FIGURA 1.2.3 ■ Respuesta de un canal iónico aislado al neurotransmisor acetilcolina. Los experimentos muestran que los canales se abren y cierran de manera 'todo o nada', y que permanecen abiertos durante periodos de tiempo aleatorios.

El canal de potasio y la mayoría de los canales conocidos regulados por voltaje actúan de manera similar: responden a un voltaje fijo con cierta probabilidad de aparecer en una o en otra configuración.

EL PANORAMA EXPERIMENTAL

En toda ciencia es fundamental llevar a cabo estudios experimentales y compararlos con las simulaciones y predicciones teóricas. Así que ahora se considerará nuevamente el impulso nervioso, pero dentro de la perspectiva de lo que observaría un investigador en un laboratorio de biofísica.

En el laboratorio es posible alterar concentraciones, temperaturas, introducir agentes químicos, aplicar pulsos sostenidos o intermitentes de corriente, etc. En general, al trabajar sobre preparaciones fisiológicas, las cantidades medibles (instantáneamente) suelen ser diferencias de potencial y corrientes iónicas, iones de sodio, potasio, cloro, etc. que atraviesan la membrana.

Pléñese en la preparación típica: el axón gigante de calamar, cuyo voltaje de reposo es $V_r \approx -70$ mv. Es posible inyectar pequeños pul-

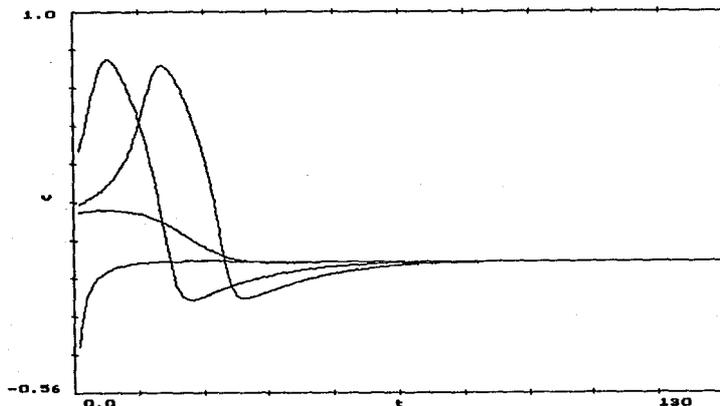


FIGURA 1.2.4 ■ Gráfica de v contra tiempo (curso temporal) para diferentes desviaciones del potencial de reposo. Las curvas son simulaciones de los experimentos que se llevan a cabo en un laboratorio. Fueron obtenidas con el modelo de FitzHugh-Nagumo generalizado que se discute en el último capítulo.

sos de corriente al axón, de manera que la diferencia de potencial varie. La idea es observar la evolución temporal del voltaje V a partir de un desplazamiento dado. Para V inicialmente cercano a V_r , éste tiende a retornar a V_r de manera aproximadamente exponencial. La señal producida se amortigua casi de inmediato. Esto se denomina respuesta pasiva. Si se aumenta la intensidad del pulso de corriente, el punto inicial de la gráfica de voltaje contra tiempo se aleja más de V_r . Se observa una respuesta pasiva similar, hasta que ocurre un cambio drástico: A partir de cierto valor fijo del potencial, llamado umbral de disparo, se obtiene una respuesta completamente diferente (respuesta activa). El voltaje crece rápidamente a partir del umbral, se hace positivo (fase de depolarización), y llega a un valor extremo. Luego decae abruptamente (fase de repolarización), se hace más negativo que V_r (fase de hiperpolarización), y regresa más lentamente al valor de equilibrio. Este proceso es un potencial de acción.

También se observa que si después de provocar un potencial de acción se vuelve a excitar con un estímulo ligeramente supraumbral, no se generará una segunda señal a menos que haya transcurrido un tiempo mínimo entre la ocurrencia del pico de voltaje y la segunda estimulación; tal intervalo de tiempo es llamado periodo refractario. Sin em-

bargo, si el segundo estímulo está muy por encima del umbral, es decir, si es muy intenso, el tiempo que tiene que transcurrir para que éste sea capaz de generar una segunda respuesta activa es menor, y se conoce como tiempo refractario absoluto.

RESUMEN

En síntesis, el impulso nervioso es una onda de depolarización que se propaga a lo largo del axón de la neurona. Es la manifestación eléctrica de los cambios en la permeabilidad de la membrana, que se deben a la actividad de miles de proteínas que abren y cierran puertas selectivas. La energía necesaria para este proceso está almacenada en los gradientes de concentración, de sodio y potasio principalmente. Además, es posible inducir potenciales de acción en una preparación inyectando pulsos de corriente que alteran localmente la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana.

El potencial de acción se caracteriza por:

1. La existencia de un umbral por debajo del cual una estimulación no desata una respuesta activa, sino una respuesta pasiva que decae inmediatamente, de forma aproximadamente exponencial.

2. Una respuesta tipo todo o nada que se propaga sin amortiguamiento y que siempre alcanza un mismo valor máximo.

3. Un periodo de recuperación antes del cual no es posible desatar un segundo potencial de acción (periodo refractario).

Usualmente un potencial de acción dura alrededor de 1 milisegundo, y la velocidad de propagación de la onda, para un axón largo y uniforme, suele ser de entre 1 y 100 metros por segundo, dependiendo, entre otras cosas, de su diámetro.

1.3 CONSIDERACIONES BIOFISICAS

A continuación se preparará el terreno para hablar de la teoría matemática de la actividad neuroeléctrica basada en el modelo de Hodgkin y Huxley. Este será tratado en detalle en la sección siguiente.

LA ECUACION DE NERNST

Se tienen dos soluciones, S_1 y S_2 , separadas por una membrana que actúa como interfase. Estas soluciones contienen concentraciones C_1 y

C_2 de un mismo ion, sodio por ejemplo. Si la membrana es permeable, los iones se redistribuirán de alguna forma; existen dos fuerzas que tienden a movilizar los iones: la eléctrica y la de difusión.

Los iones tienden naturalmente a difundirse y a ocupar homogéneamente un volúmen, tal como se observa cuando una gota de tinta se introduce en un vaso con agua. Este hecho es independiente de la carga de los iones, y puede visualizarse así: la gota de tinta recién inmersa en el agua está confinada a una región S con una frontera (imaginaria) B, fuera de la cual inicialmente sólo hay agua. Las moléculas de tinta están sujetas a continuos choques aleatorios debidos a la agitación térmica, por lo cual se mueven continuamente de forma irregular. Por lo tanto, tiene sentido preguntar ¿cuál es la probabilidad P_1 de que una partícula de tinta atraviese B llenando de S hacia la región con agua?, y viceversa, ¿cuál es la probabilidad P_2 de que una partícula de tinta atraviese B entrando en S? Dado que fuera de S no hay tinta, $P_2=0$, mientras que $P_1 \neq 0$; la tinta escapa de S. De hecho, extendiendo el razonamiento, queda claro que P_1 y P_2 son proporcionales a las concentraciones de tinta dentro y fuera de S respectivamente; la tinta seguirá saliendo de S hasta que éstas sean iguales, con lo cual $P_1=P_2$. En otras palabras, una partícula de una especie cualquiera tiene una mayor probabilidad de moverse hacia una región de menor concentración, lo cual, a la larga, hace que la distribución sea homogénea.

Es natural, entonces, tratar de asignar una energía potencial a una diferencia de concentración, dado que para mover los iones se requiere cierta cantidad de trabajo. Se considera la solución iónica como un gas ideal, en el cual volúmen, presión y temperatura se relacionan según la conocida ecuación

$$(1.3.1) \quad PV = nRT$$

donde n es el número de moles del ion y R es una constante. Si se define la concentración como el número de moles por unidad de volúmen, entonces

$$(1.3.2) \quad C = n/V$$

$$(1.3.3) \quad P = CRT$$

Además, nótese que

$$V = n/C$$

$$(1.3.4) \quad dV = -(n/C^2)dC$$

Como $dV=Adx$ donde A es el area, el trabajo necesario para mover un mol de la substancia una distancia dx será, según (1.3.3) y (1.3.4),

$$dW = -F \cdot dx = -(PA)dx = -CRT[-(n/C^2)dC]$$

$$(1.3.5) \quad dW = (RTn/C)dC$$

El trabajo total efectuado por unidad molar para realizar un desplazamiento de este tipo se conoce como potencial químico

$$(1.3.6) \quad P_q = \int_1^2 dW/n$$

y al integrar (1.3.6) utilizando (1.3.5) se obtiene

$$(1.3.7) \quad P_q = RT \ln(C_2/C_1)$$

El potencial químico es la energía asociada al gradiente de concentración entre las dos soluciones; cuando $C_1=C_2$ dicha energía es cero.

Falta determinar la contribución energética debida a la diferencia de cargas en S_1 y S_2 . El trabajo realizado al mover una carga en presencia de un campo eléctrico con potencial ϕ es

$$(1.3.8) \quad dW = q d\phi$$

y como la carga total de la solución es

$$q_{total} = neZN = nZF$$

con F (constante de Faraday) igual a la carga elemental por N (número de Avogadro), para mover n moles se emplea un trabajo

$$(1.3.9) \quad dW = nZF d\phi$$

Dividiendo (1.3.9) entre n e integrando, se obtiene el potencial eléctrico total por unidad molar

$$P_e = \int_1^2 dW/n$$

$$(1.3.10) \quad P_e = ZF(\phi_2 - \phi_1)$$

La suma de (1.3.7) y (1.3.10) es la energía potencial total, y se conoce como potencial electroquímico. Para un sistema en equilibrio el potencial electroquímico debe ser igual a cero, es decir

$$P_e + P_q = 0$$

$$(1.3.11) \quad V = \phi_2 - \phi_1 = -(RT/Z\mathcal{F}) \ln(C_2/C_1)$$

Esta relación se conoce como la ecuación de Nernst. Su importancia está en que permite predecir la diferencia de potencial que se establece a través de una membrana permeable al tener dos soluciones con concentraciones iónicas C_1 y C_2 . También puede interpretarse en sentido inverso: haciendo una medición del voltaje, esta relación permite saber si un tipo de ion se encuentra en equilibrio, esto es, si deblera o no existir un flujo neto de esa especie iónica a través de la membrana. Como se podrá apreciar más adelante, estas consideraciones son clave para entender la dinámica del impulso nervioso.

Existe una generalización de (1.3.11), conocida como la ecuación de Goldman, que permite predecir la diferencia de potencial cuando se consideran más especies iónicas. Si se trata de tres elementos, por ejemplo sodio, potasio y cloro

$$(1.3.12) \quad \phi_2 - \phi_1 = (RT/\mathcal{F}) \ln \left[\frac{P_K[K]_1 + P_{Na}[Na]_1 + P_{Cl}[Cl]_1}{P_K[K]_2 + P_{Na}[Na]_2 + P_{Cl}[Cl]_2} \right]$$

donde P_i , la permeabilidad al ion i , es una característica propia de la membrana. La ecuación de Goldman predice adecuadamente los -70mv de voltaje en reposo para las concentraciones comúnmente medidas en el axón gigante de calamar. En reposo los términos dominantes de (1.3.12) son los del potasio: En ese caso, el potencial de reposo de la membrana casi coincide con el potencial de Nernst para el potasio, porque la membrana es mucho más permeable al potasio que al cloro y al sodio. De hecho, reescribiendo (1.3.12) como

$$\phi_2 - \phi_1 = (RT/\mathcal{F}) \ln \left[\frac{[K]_1 + (P_{Na}/P_K)[Na]_1 + (P_{Cl}/P_K)[Cl]_1}{[K]_2 + (P_{Na}/P_K)[Na]_2 + (P_{Cl}/P_K)[Cl]_2} \right]$$

y considerando que

$$P_{Na}/P_K \ll 1, \quad P_{Cl}/P_K \ll 1$$

resulta que

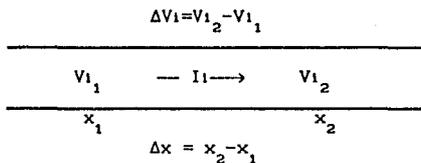
$$\phi_2 - \phi_1 \approx (RT/\mathcal{F}) \ln \left[\frac{[K]_1}{[K]_2} \right]$$

Desde luego que esta relación cambia dramáticamente durante la aparición de un potencial de acción.

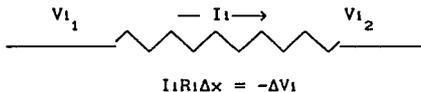
LA ECUACION DEL CABLE

Muchas de las propiedades pasivas del axón pueden entenderse modelándolo idealmente como un cilindro capaz de conducir corriente por su interior, pero defectuosamente, esto es, dejando escapar cierta cantidad por las paredes (i.e. por la membrana). La ecuación que se deduce es la misma que utilizó Lord Kelvin en 1855 para analizar la transmisión en una línea transatlántica de telégrafo. Esta se conoce como la ecuación unidimensional del cable.

Sea R_i la resistencia por unidad de longitud del interior del axón. Si el voltaje intracelular V_i es función únicamente del tiempo y de la distancia x a lo largo del cilindro, entonces, considerando el siguiente diagrama



y aplicando la ley de Ohm, puede apreciarse cuál es el cambio ΔV_i en V_i cuando la corriente interior I_i avanza una distancia Δx ; mediante un segundo diagrama



Tomando el límite cuando Δx tiende a cero se obtiene

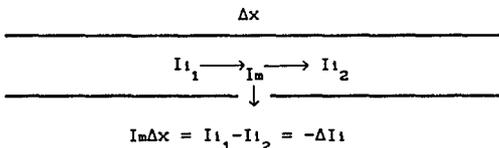
$$(1.3.13) \quad \partial V_i / \partial x = -I_i R_i$$

para la expresión del gradiente de V_i . Considerando R_i como constante a lo largo del axón y derivando una segunda vez con respecto a x se obtiene

$$(1.3.14) \quad \partial^2 V_i / \partial x^2 = -R_i (\partial I_i / \partial x)$$

Ahora hay que considerar la posibilidad de que cierta cantidad de carga eléctrica escape a través de la superficie del cilindro. Sea I_m

la corriente que fluye a través de una unidad de longitud de membrana. Por conservación de carga se obtiene la variación de I_1 con I_m , lo cual se observa en el siguiente esquema



A partir de la última expresión, en el límite cuando Δx tiende a cero se obtiene la corriente de membrana por unidad de longitud

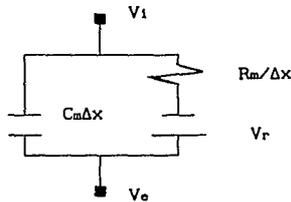
$$(1.3.15) \quad \partial I_1 / \partial x = -I_m$$

Vale la pena comentar el significado de (1.3.14): si $\partial I_1 / \partial x = 0$ entonces la corriente interna es la misma a lo largo de Δx ; no hay corriente neta entre el cilindro y su exterior. Si $\partial I_1 / \partial x < 0$ la corriente intracelular está decreciendo: al cilindro de largo Δx le entra más corriente por la tapa izquierda de la que sale por la derecha. El laplaciano (unidimensional) de V_1 es positivo, significando que, en total, sale corriente del cilindro (por el costado, como ya se sabe). Si $\partial I_1 / \partial x > 0$ sucede al contrario, sale más corriente por la tapa derecha de la que entró por la tapa izquierda; (1.3.15) dice que esto se debe a que hubo una corriente adicional que penetró por la membrana, lo cual es consistente con el hecho de que I_m es positiva cuando la corriente a través de la membrana es hacia afuera de la célula.

De las dos últimas ecuaciones, (1.3.14) y (1.3.15), se desprende

$$(1.3.16) \quad (1/R_1) (\partial^2 V_1 / \partial x^2) = I_m$$

Llegando a este punto hay que analizar las características de la membrana. Por un lado, ésta opone cierta resistencia a las corrientes que la atraviesan. Sin embargo, también se comporta como un condensador, puesto que es un aislante eléctrico y existe un gradiente de carga a través de ella. La alta resistencia de la membrana mantiene separadas dichas cargas. Esto sugiere el siguiente modelo de membrana



La batería que aparece en el circuito se incluye para tomar en cuenta la diferencia de potencial V_r que existe en condiciones de reposo. Se han definido la capacidad por unidad de longitud, C_m , y la conductancia por unidad de longitud, G_m . El parámetro $R_m = 1/G_m$, suele usarse a pesar de las extrañas unidades que tiene, Ωcm .

La corriente de membrana por unidad de longitud, I_m , puede expresarse como la solución del circuito; mediante la ley de Kirchoff

$$I_m \Delta x = I_{\text{capacitiva}} + I_{\text{resistiva}}$$

$$I_m \Delta x = \partial(C_m \Delta x (V_i - V_e)) / \partial t + (V_i - V_e - V_r) \Delta x / R_m$$

$$(1.3.17) \quad I_m = C_m \partial V_i / \partial t + (V_i - V_e - V_r) / R_m$$

donde el voltaje exterior V_e se considera independiente de x y de t (ésta es una suposición que se apega bastante a la realidad). Dada la forma de (1.3.17) conviene hacer un cambio de variable. En lugar del voltaje 'absoluto' del interior del axón, V_i , se utiliza la diferencia de potencial entre el interior y el exterior tomando el reposo como cero, es decir

$$(1.3.18) \quad v = V_i - V_e - V_r$$

es la nueva variable. Si $v=0$, entonces la diferencia de potencial entre el interior y el exterior es el voltaje de reposo. Nótese que las derivadas de v son iguales a las derivadas de V_i , dado que V_e y V_r son constantes. Entonces (1.3.17) se puede reescribir como

$$(1.3.19) \quad I_m R_m = \tau_m \partial v / \partial t + v$$

si se define la constante de tiempo $\tau_m = C_m R_m$. Combinando (1.3.16) con (1.3.19) se obtiene la ecuación

$$(1.3.20) \quad \lambda^2 (\partial^2 v / \partial x^2) - \tau_m \partial v / \partial t - v = 0$$

donde $\lambda^2 = R_m/R_i$. El parámetro λ es una distancia característica del conductor. A (1.3.20) se le conoce como la ecuación unidimensional del cable. La relación entre derivadas la hace similar a la ecuación de difusión.

COMENTARIOS

Encontrar y analizar las soluciones de esta ecuación es un asunto técnico y difícil, sin embargo para el caso estacionario tipo corriente directa, $\partial v/\partial t=0$, y (1.3.20) se reduce a una ecuación diferencial ordinaria y lineal

$$(1.3.21) \quad \lambda^2 (d^2v/dx^2) - v = 0$$

De la forma de sus soluciones, combinaciones lineales de senos y cosenos hiperbólicos, pueden obtenerse algunos resultados interesantes, como la atenuación con la distancia en un régimen estacionario, para diferentes condiciones de frontera.

La solución de (1.3.20) también puede hallarse en forma analítica para corrientes alternas (sinusoidales) estacionarias; la ecuación resultante para la transformada de Laplace de v es prácticamente idéntica a (1.3.21).

Estudios cuidadosos (véase la referencia de Rall) de la ecuación del cable han arrojado resultados particularmente interesantes en lo que toca al estudio de la propagación eléctrica (pasiva) en las dendritas. En lo que sigue se considerará la ecuación del cable, no en el contexto del comportamiento puramente pasivo del axón, sino en el de la ocurrencia de potenciales de acción.

1.4 EL MODELO CLASICO DE HODGKIN Y HUXLEY

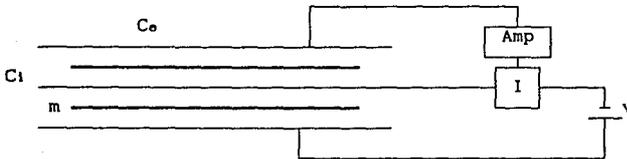
El modelo de A.L.Hodgkin y A.F.Huxley fue el resultado de una equilibrada combinación de experimentación y análisis teórico. Los datos fisiológicos en los que fundamentaron su teoría fueron recolectados, en su mayor parte, en un breve intervalo de tiempo, durante el verano de 1949. La amalgama teórico-experimental que produjeron se convirtió en un paradigma de la investigación en biofísica: los condujo al premio Nobel de fisiología en 1963, y abrió un gran horizonte de investigación en el que, aún en la actualidad, se trabaja intensamente.

A continuación se revisarán brevemente las principales ideas y técnicas que manejaron. Más adelante se harán también algunas consideraciones que dan lugar a interesantes modelos cualitativos que tienen una estructura matemática más simple.

LA TECNICA DEL FIJADO DE VOLTAJE

Hodgkin y Huxley estudiaron cuantitativamente las propiedades eléctricas de la membrana utilizando una técnica muy ingeniosa que se había desarrollado recientemente. El método del fijado de voltaje (*voltage clamp*) permite mantener constante la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula mediante un amplificador con retroalimentación. Utilizando esta técnica es posible medir la corriente puramente iónica que atraviesa la membrana, es decir, suprime los efectos debidos a la capacidad C_m (que se manifiestan como un transitorio sumamente breve).

Se utilizan dos conductores, uno dentro del axón (C_i) y otro por fuera (C_o) rodeándolo. La corriente puede pasar de un conductor a otro a través de la membrana (m). Esta corriente es medida y luego contrarrestada por el circuito de retroalimentación para mantener fijo el voltaje. Como la corriente capacitiva depende de $\partial v / \partial t$, al mantener v constante ésta se hace cero, y lo que se detecta es precisamente la corriente puramente iónica. Esquemáticamente el circuito es algo así



El resultado fueron curvas de corriente contra tiempo para valores dados del voltaje (fig. (1.4.1)). Dichas curvas revelaron, para $v - V_r > 120\text{mv}$, una corriente iónica entrante, negativa, seguida de un flujo continuo hacia afuera. Utilizando diferentes concentraciones de sodio y de potasio, así como diferentes productos químicos que bloqueaban el paso de uno u otro ion, Hodgkin y Huxley propusieron y comprobaron la existencia de corrientes iónicas independientes para sodio y potasio. Este descubrimiento fue muy importante, pues en aquel entonces no se habían identificado las proteínas tipo canal ni se conocían explícitamente los mecanismos celulares responsables de los cambios de permeabilidad en la membrana.

El fijado de voltaje también les permitió trazar las curvas de conductancia contra tiempo a voltaje constante (fig. (1.4.2)). Esto lo hicieron para el sodio y para el potasio independientemente. Conocer la forma en que variaban las conductancias también fue clave para el modelo propuesto.

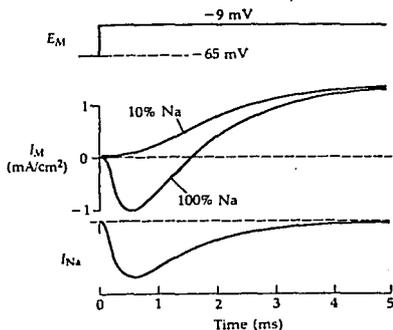


FIGURA 1.4.1 ■ Separación de la corriente iónica total. El axón en agua de mar (100% Na^+) muestra corrientes entrantes y salientes. El axón en una solución con 10% de sodio muestra únicamente la corriente saliente (de potasio). La diferencia algebraica de éstas dos produce la corriente transitoria, entrante, de sodio.

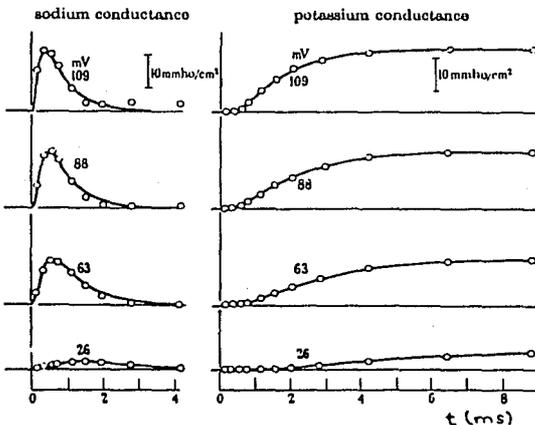


FIGURA 1.4.2 ■ Cambios temporales en las conductancias al sodio y al potasio asociadas a diferentes depolarizaciones fijas (números adjuntos a las curvas) a 6°C. Los círculos son datos experimentales, mientras que las curvas resultan del modelo de Hodgkin y Huxley.

LA CONCEPCION DEL MODELO

El punto central de la descripción cuantitativa del potencial de acción radicaba en la corriente iónica. Tal como en (1.3.17), la corriente a través de la membrana tiene una componente capacitiva y una componente resistiva. Esta segunda tenía que ser modelada, no a través de una constante (R_m) como en el caso pasivo, sino mediante un proceso dinámico.

En esta sección se denotará por v la diferencia de potencial entre el interior y el exterior del axón, tal como en (1.3.18), con el voltaje de reposo V_r igual a cero. Además se considerarán cantidades por unidad de área, tanto en el caso de las corrientes como en el de la capacidad (C) y las conductancias (g_j). Entonces, si a través de la membrana se aplica una corriente por unidad de área I_{ap} , ésta forzosamente debe ser igual a la densidad total de corriente y, por conservación de carga, debe cumplirse que

$$(1.4.1) \quad I_{ap} = I_c + I_{ion}$$

$$I_{ap} = C \partial v / \partial t + I_{ion}$$

donde se ha retomado (1.3.17), haciendo explícito el hecho de que la corriente resistiva es una corriente iónica. Como la variable propia del potencial de acción es v , se reescribe

$$(1.4.2) \quad C \partial v / \partial t = -I_{ion} + I_{ap}$$

Dada la evidencia de que las corrientes de sodio y de potasio eran independientes, Hodgkin y Huxley dividieron I_{ion} en tres partes, una debida al sodio, otra al potasio y una tercera componente, menos importante, que de alguna forma tomaba en cuenta el efecto colectivo de los iones restantes. Esta última se denomina *leakage current*, algo así como corriente de escape o de filtrado. Entonces resulta que

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$$

El siguiente paso fue modelar la forma en la que cambiaba cada una de las componentes de I_{ion} . Si la relación entre corriente y voltaje hubiese sido lineal (ohmica), para la especie j se habría tenido

$$(1.4.3) \quad I_j = (1/R_j)(v - V_j) = g_j(v - V_j)$$

con g_j constante y donde $v - V_j$ es la diferencia entre el voltaje a través de la membrana y el voltaje al cual el ion j está en equili-

brio. Ya se ha mencionado el voltaje V_j , está dado justamente por la ecuación de Nernst, (1.3.11). Según (1.4.3), cuando $v=V_j$ el ion tipo j no es impulsado a atravesar la membrana.

Como la corriente I_j no cambia linealmente con v , se consideraron las conductancias (por unidad de área) g_j como funciones de v , manteniendo la forma (1.4.3) para las corrientes. En total se tiene que

$$(1.4.4) \quad I_{ion} = g_{Na}(v-V_{Na}) + g_K(v-V_K) + g_L(v-V_L)$$

En soluciones fisiológicas comunes $V_{Na} \approx 115\text{mv}$ y $V_K \approx -12\text{mv}$ (con $V_r=0$); g_L y V_L se tomaron como parámetros constantes.

LAS ECUACIONES DIFERENCIALES

Interesados en modelar los cambios de permeabilidad de la membrana, Hodgkin y Huxley concibieron la existencia de poros, constituidos a su vez por ciertas partículas hipotéticas. Para dar cuenta de la conductancia del potasio, imaginaron que una vía de salida se formaba cuando 4 partículas hipotéticas cargadas se movían hacia cierta región de la membrana bajo la influencia del campo eléctrico. Si n es la probabilidad de que una partícula esté en el sitio correcto, entonces n^4 es la probabilidad de que cuatro partículas estén en ese mismo lugar y, por lo tanto, de que se haya abierto un poro. Entonces g_K puede expresarse como

$$(1.4.5) \quad g_K = G_K n^4$$

donde G_K es la conductancia máxima al potasio, y el factor n^4 puede pensarse como la densidad de poros abiertos. El valor de n queda definido por lo que se conoce como cinética de primer orden, la cual corresponde a una ecuación diferencial del tipo (1.4.6).

La apertura de los poros imaginarios también puede interpretarse así: una compuerta está constituida por 4 partículas, y las 4 tienen que estar 'abiertas' simultáneamente para que ésta permita el paso de potasio. Cada partícula hipotética tiene sólo dos estados posibles, abierto y cerrado. Si n es la fracción total de partículas abiertas, entonces n coincide con la probabilidad de tomar una partícula cualquiera y encontrarla abierta. Asimismo, n^4 es la probabilidad de que 4 partículas estén abiertas simultáneamente. Si las partículas 'cerradas' tienen una probabilidad de transición al estado abierto α_n , y las 'abiertas' una probabilidad de cerrarse β_n , entonces se tiene que n cambia según

$$(1.4.6) \quad \frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

Para probabilidades de transición α_n y β_n constantes las soluciones de (1.4.6) son exponenciales, donde n alcanza un estado de equilibrio n_∞ . Hodgkin y Huxley supusieron que dichas razones de transición dependían de v y posiblemente de la temperatura y de la concentración de otras substancias como el calcio. Las ecuaciones (1.4.5) y (1.4.6) eran fácilmente corroborables contra las curvas de conductancia obtenidas mediante el fijado de voltaje, de hecho, tomaron n con exponente 4 para que el ajuste fuera cuantitativamente más preciso. También, a partir de los datos experimentales, hicieron el ajuste de α_n y β_n como funciones de v ; encontraron que, conforme el voltaje en el interior de la fibra se hacía más positivo, β_n decrecía mientras que α_n se incrementaba, es decir, a mayor voltaje mayor salida de potasio.

En el caso del sodio se supuso que tres eventos de probabilidad m abrían el canal, mientras que un evento de probabilidad $(1-h)$ lo bloqueaba. Nuevamente, no se especificó la naturaleza de tales eventos. El paso de sodio se concebía controlado por la presencia de tres partículas que abrían un poro en algún sitio de la membrana y otra más que lo cerraba. La probabilidad de que un canal de sodio estuviera abierto resultaba, por lo tanto, $m^3 h$, con lo cual

$$(1.4.7) \quad g_{Na} = G_{Na} m^3 h$$

donde G_{Na} es la conductancia máxima al sodio. La dinámica de las partículas m y h se modeló análogamente a la de n

$$(1.4.8) \quad dm/dt = \alpha_m (1-m) - \beta_m m$$

$$(1.4.9) \quad dh/dt = \alpha_h (1-h) - \beta_h h$$

El efecto de elevar el voltaje en el interior del axón era aumentar α_m y β_h y disminuir α_h y β_m . Los exponentes de m y de n fueron el resultado de una revisión muy concienzuda de los datos experimentales. Esto contrastará marcadamente con las características mínimas que se discutirán más adelante para reproducir, únicamente de forma cualitativa, las propiedades dinámicas de la excitación eléctrica.

EL PANORAMA COMPLETO

Las variables m , n y h van de cero a uno y sus ecuaciones diferenciales pueden plantearse en términos de α 's y β 's, o bien, en términos de sus valores en el estado estacionario, m_∞ , n_∞ y h_∞ , y de las constantes de tiempo τ_m , τ_n y τ_h . La relación entre ellas es

$$(1.4.10) \quad \tau_j = 1/(\alpha_j + \beta_j)$$

$$(1.4.11) \quad J_{\infty} = \alpha_j \tau_j$$

$$(1.4.12) \quad dj/dt = [J_{\infty} - j]/\tau_j$$

para cada una de las variables (i.e. $j=n,m,h$). Las curvas de m_{∞} , n_{∞} y h_{∞} contra v se muestran en la fig.(1.4.3). Analizándolas junto con la ecuación (1.4.4), es posible reconstruir la evolución del potencial de acción: Inicialmente $v=0$, g_{Na} y g_K es son ambas bajas, pero g_K es mucho mayor que g_{Na} . Un estímulo externo (o bien la onda de depolarización que se acerca) incrementa a v por encima del umbral, y se activa m , que responde muy rápido. Como $h \approx 1$ inicialmente, se produce un flujo de sodio hacia adentro de la célula, el cual es impulsado por la gran diferencia entre v y V_{Na} ; v se incrementa aún más. Poco después, el alza en v empieza a provocar una corriente saliente de potasio; las n 's se activan y el término $v - V_K$ es el que ahora es grande. A su vez, h se hace muy pequeña y cesa la corriente de sodio. La salida de potasio hace que v se dirija a V_K , y que la célula se hiperpolarice. Esta repolarización cierra lentamente los canales de potasio, y la membrana regresa poco a poco al estado de reposo, dando lugar al periodo refractario.

A m y n se les conoce como variables de activación, se abren (tienden a 1) cuando crece v por arriba del umbral, mientras que la h es una variable de desactivación, se cierra (tiende a 0) cuando crece $v > v_u$.

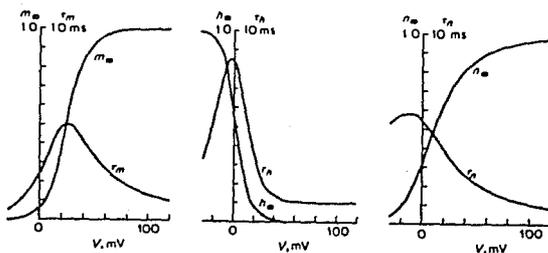


FIGURA 1.4.3 ■ Curvas para los valores en el estado estacionario y para las constantes de tiempo de m , n y h .

La evolución del potencial de acción, para un punto fijo de la membrana, queda determinada por

$$(1.4.13) \quad I_{ion} = G_{Na} h m^3 (v - V_{Na}) + G_K n^4 (v - V_K) + G_L (v - V_L)$$

$$(1.4.14) \quad C \dot{q}v/\partial t = -I_{ion} + I_{ap}$$

Junto con las ecuaciones diferenciales para n , m y h . En el apéndice A se encuentra el sistema completo, con los valores de las constantes; con esa información se pueden llevar a cabo simulaciones numéricas.

En el artículo original de 1952 Hodgkin y Huxley integraron el sistema de ecuaciones diferenciales utilizando métodos numéricos. Encontraron una buena concordancia con los experimentos para un gran número de fenómenos, entre ellos: (1) la forma, amplitud y velocidad del potencial de acción para dos temperaturas diferentes, (2) el curso temporal de las conductancias y sus amplitudes, (3) los flujos netos de iones de sodio y potasio durante un impulso y (4) el tiempo refractario absoluto (del orden de 10 milisegundos). Además, para casos en que I_{ap} = constante, Cole mostró que, para valores por encima de cierto mínimo, la membrana teórica producía trenes de potenciales de acción similares a los encontrados experimentalmente.

Para calcular la forma y velocidad del impulso nervioso durante la propagación utilizaron la relación (1.3.16) que, en términos de la resistividad ρ del axoplasma y del radio a de la fibra nerviosa, es

$$(1.4.15) \quad I_m = (a/2\rho) \partial^2 v / \partial x^2$$

Con esta ecuación, y con el modelo que se desarrolló para los cambios en la permeabilidad, es posible encontrar de inmediato el equivalente a la ecuación del cable pero para la respuesta activa.

El problema de la propagación es complicado, aun en condiciones pasivas, donde la resistencia de la membrana se considera constante. Sin embargo no es difícil probar la existencia de soluciones de tipo particular. Por ejemplo, se pueden encontrar ondas viajeras, esto es, soluciones que se propagan con una velocidad constante θ . En ese caso, la distancia x a lo largo del nervio puede ser reemplazada por θt , con lo cual (1.4.15) se convierte en

$$(1.4.16) \quad I_m = (a/2\rho\theta^2) \partial^2 v / \partial t^2$$

Esta relación da la densidad total de corriente que atraviesa la membrana, y substituyéndola por I_{ap} en (1.4.2) se obtiene

(1.4.17)

$$(a/2\rho\theta^2)d^2v/dt^2 = C dv/dt + G_{Na} h m^3 (v - V_{Na}) + G_K n^4 (v - V_K) + G_L (v - V_L)$$

En esta ecuación θ es constante, pero se desconoce al inicio del cálculo. La técnica es proponer un valor para θ e integrar para obtener una solución. Según si θ es mayor o menor que el valor correcto, v tiende a $+\infty$ o $-\infty$. Esto permite ir haciendo ajustes hasta encontrar la velocidad natural de propagación. Hoy en día es bastante sencillo y rápido hacer el cálculo de θ en una computadora. En los años cincuenta esto le tomó a Huxley unas tres semanas de trabajo, utilizando una calculadora mecánica de manivela.

Si bien el modelo de Hodgkin y Huxley tiene limitaciones, se ha consolidado como un paradigma en el estudio de los fenómenos neuroeléctricos. Su incuestionable utilidad, aunado al rápido desarrollo de las computadoras, ha contribuido decisivamente al actual auge de la modelación matemática en neurociencias.

1.5 DOS MODELOS CUALITATIVOS

En esta sección se discutirán modelos que no persiguen reproducir datos de manera muy precisa, sino simular cualitativamente la dinámica de las células excitables. Se podrá apreciar cómo cada modelo ocupa un nivel distinto de abstracción, diferente también al de Hodgkin y Huxley. Cada nivel tiene sus cualidades: los modelos detallados contienen variables fácilmente identificables físicamente pero suelen ser muy complicados, mientras que los modelos de pocas ecuaciones y con pocos parámetros son más susceptibles de ser analizados matemáticamente, pero también más difíciles de interpretar en términos experimentales.

Estos dos modelos se asemejan cualitativamente al de Hodgkin y Huxley (HH), en tanto que reproducen el potencial de acción, el comportamiento todo o nada y el estado de reposo, entre otras características. El estudio detallado de su dinámica se pospone para el siguiente capítulo, en el cual se traducirá la fenomenología discutida a un lenguaje formal que la describe matemáticamente. Aquí únicamente se comentarán las motivaciones biofísicas que los produjeron.

EL MODELO DE MORRIS-LECAR

Inspirados en el trabajo de Hodgkin y Huxley, en 1981 Morris y Lecar formularon un modelo (modelo ML) para estudiar la actividad

eléctrica en las fibras musculares del percebe. Las ecuaciones tienen la forma siguiente

$$(1.5.1) \quad C \, dv/dt = -I_{ion} + I_{ap}$$

$$(1.5.2) \quad dw/dt = \phi [w_{\infty}(v) - w]/\tau_w(v)$$

es decir, el mismo planteamiento general que en el caso del modelo HH pero con una sola ecuación diferencial tipo compuerta. La corriente iónica está compuesta de la siguiente manera

$$(1.5.3) \quad I_{ion} = m_{\infty}(v)G_{Ca}(v-v_{Ca}) + wG_K(v-v_K) + G_L(v-v_L)$$

La interpretación de esta ecuación es la siguiente: se conciben tres canales, uno de calcio, otro de potasio y uno más de naturaleza inespecífica (corriente de escape). La variable w determina la fracción de canales de potasio que están abiertos; básicamente es igual que la n del HH pero con exponente uno. Los canales de calcio responden a los cambios en el voltaje tan rápidamente que m se transforma instantáneamente en m_{∞} . Es como en (1.4.12) pero con una constante de tiempo tan pequeña que los cambios en la compuerta son prácticamente inmediatos. Además no hay ninguna variable de inactivación; las corrientes de calcio (entrante) y de potasio (saliente) compiten y determinan la evolución del voltaje. El Parámetro ϕ también tiene que ver con la temperatura, como en el modelo HH.

Las ecuaciones (1.5.1)-(1.5.3) dan lugar a un sistema dinámicamente muy rico que a todas luces retiene la fisonomía biofísica del modelo HH. Sin embargo el análisis del modelo ML es mucho más simple, por el hecho de que tiene dimensión dos. Tratándose de sistemas no lineales el cambio de dimensión dos a dimensión mayor viene acompañado de una tremenda disminución en la capacidad de predecir los posibles comportamientos del sistema. El ML es un sistema mínimo, del tipo del de HH, que conserva una interpretación clara de sus parámetros en términos biofísicos.

Las ecuaciones completas para el ML se encuentran en el Apéndice B. En capítulos subsecuentes se mencionarán algunos otros aspectos interesantes del modelo.

EL MODELO DE FITZHUGH-NAGUMO

Intentando construir un modelo mínimo que reflejara las características básicas del impulso nervioso, Richard FitzHugh formuló en 1968 un sistema de sólo dos ecuaciones diferenciales que ha resultado muy útil. Con variables adimensionales, el modelo suele escribirse así

$$(1.5.4) \quad \partial v / \partial t = \partial^2 v / \partial x^2 - F(v) - w + I_{ap}$$

$$(1.5.5) \quad \partial w / \partial t = b(v - \gamma w)$$

donde $F(v)$ debe tener lo que se conoce como 'forma de N'; suele utilizarse un polinomio cúbico

$$(1.5.6) \quad F(v) = v(v-1)(v-a)$$

Aunque FitzHugh originalmente derivó su modelo a partir del oscilador de Van der Pol, es posible motivar el planteamiento de sus ecuaciones partiendo del modelo HH. La idea de la siguiente derivación proviene originalmente de J. Rinzel, sin embargo, ha sido substancialmente reformulada y ampliada para este trabajo.

La clave es distinguir dos variables rápidas, v y m , y dos variables más lentas, h y n . Es decir, se observa que cambios proporcionales en los procesos de v y m son mucho más rápidos (uno o más órdenes de magnitud) que los cambios correspondientes en h y n (las constantes de tiempo τ_n y τ_h son mucho mayores que τ_m). En el caso extremo cabría la posibilidad de dividir la corriente iónica en dos componentes, una rápida denotada f , y otra lenta representada por w . La f actúa de inmediato, así que la relación entre la corriente f y el voltaje debe ser instantánea: $f=f(v)$. Por lo tanto, es razonable proponer

$$(1.5.7) \quad I_{ion}(t;v) = f(v) + w(t;v)$$

Como w actúa lentamente, es lógico suponer que satisface una ecuación diferencial de la forma clásica para las variables lentas

$$(1.5.8) \quad \partial w / \partial t = [w_{\infty}(v) - w] / \tau_w$$

donde τ_w es una constante que da la escala de tiempo típica para h o n (unos 10ms). Las ecuaciones (1.5.7) y (1.5.8) son la propuesta para un modelo cualitativo bidimensional; las incógnitas son $f(v)$ y $w_{\infty}(v)$.

Ahora hay que llevar el HH al caso extremo, en el que I_{ion} sólo responde a las componentes límite. Por un lado, interesa la corriente que aparece inmediatamente después de un estímulo

$$(1.5.9) \quad I_1(v) = \lim_{t \rightarrow 0} I_{ion}(t;v)$$

Para hallar esta corriente inmediata, se amplifican las diferencias entre los tiempos de respuesta de las variables: se toman los límites $\tau_m \rightarrow 0$, $\tau_n \rightarrow \infty$ y $\tau_h \rightarrow \infty$, ya que las τ 's caracterizan la velocidad de cambio de n , m y h (ecuaciones (1.4.12)). Esto hace que m responda de inmediato al voltaje, $m=m_{\infty}(v)$, y que n y h no puedan cambiar en abso-

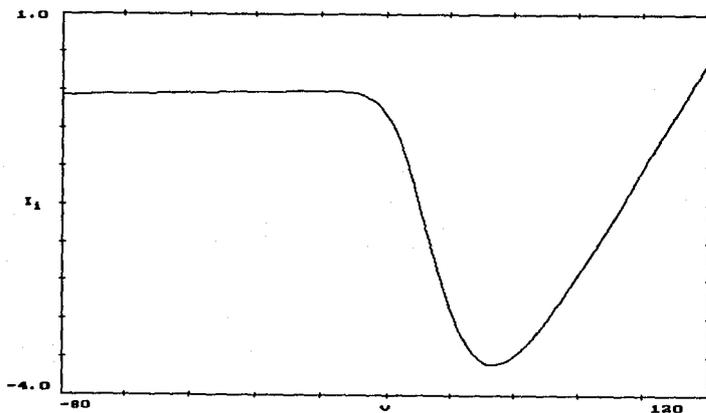


FIGURA 1.5.1 ■ Gráfica de la corriente instantánea $f(v)=I_1(v)$ contra el voltaje para el modelo HH. Se llevaron a cabo las substitutiones discutidas en el texto que dan lugar a la ecuación (1.5.13). Nótese la forma de N de la curva.

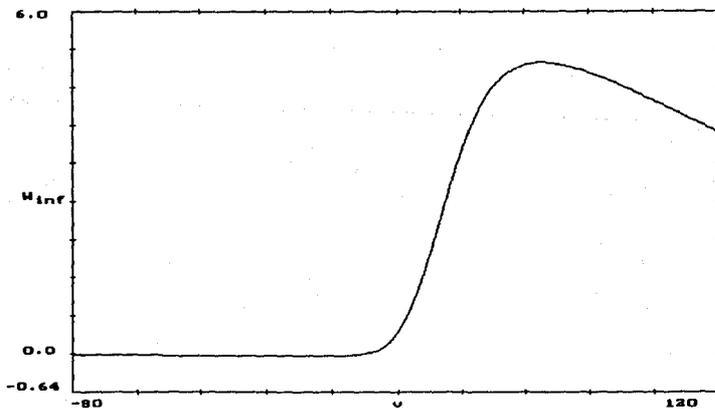


FIGURA 1.5.2 ■ Gráfica de $w_{inf}(v)$ contra voltaje; $w_{inf}(v)$ es la diferencia entre la corriente en el estado estacionario $I_{ee}(v)$ y la corriente instantánea $I_1(v)$, según la ecuación (1.5.14).

luto, $h=h_{\infty}(0)$ y $n=n_{\infty}(0)$. Se hacen tales substituciones en la ecuación (1.4.13) para I_{ion} y se obtiene I_1 . Si se aplica un estímulo en $t=0$, I_1 aproxima la corriente iónica resultante durante un cierto Δt (pequeño).

Asimismo, para tiempos largos interesa conocer la corriente en el estado estacionario

$$(1.5.10) \quad I_{\infty}(v) = \lim_{t \rightarrow \infty} I_{ion}(t;v)$$

que se obtiene cuando t tiende a infinito. En este caso ya no importan las diferencias entre las constantes de tiempo, ya que todas las variables han tenido tiempo suficiente para cambiar: se toma $m=m_{\infty}(v)$, $h=h_{\infty}(v)$ y $n=n_{\infty}(v)$. Nuevamente se hacen las substituciones en (1.4.13); I_{∞} da la aproximación a la corriente iónica bastante tiempo después de que ocurrió el estímulo.

Ahora hay que asegurarse de que el modelo propuesto reproduzca las corrientes aproximadas, es decir, (1.5.7) y (1.5.8) deben producir I_1 e I_{∞} cuando se toman los límites correspondientes

$$I_1(v) = \lim_{t \rightarrow 0} (f(v) + w(t;v))$$

$$I_{\infty}(v) = \lim_{t \rightarrow \infty} (f(v) + w(t;v))$$

Es decir, el modelo reducido debe cumplir que

$$(1.5.11) \quad I_1(v) = f(v) + w_{\infty}(0)$$

$$(1.5.12) \quad I_{\infty}(v) = f(v) + w_{\infty}(v)$$

Además se impone una condición adicional al sistema: que las contribuciones de ambas componentes en (1.5.7) sean cero en el estado de reposo ($v=0$). Esto significa que $w_{\infty}(0)$ debe ser igual a cero (y que $f(0)=0$), así que, de que (1.5.11) y (1.5.12), se desprende que

$$(1.5.13) \quad f(v) = I_1(v)$$

$$(1.5.14) \quad w_{\infty}(v) = I_{\infty}(v) - I_1(v)$$

Grificando I_{ion} después de tomar los límites correspondientes es fácil observar que I_1 tiene forma de N . Por otro lado, w_{∞} no es precisamente una recta, sin embargo, suele tomarse w_{∞} proporcional a v como

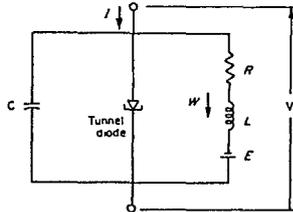


FIGURA 1.5.3 ■ Diagrama del circuito construido por Nagumo, Yoshizawa y Arimoto que obedece las mismas ecuaciones del modelo FHN. El elemento no lineal es un diodo túnel.

una aproximación más, convirtiendo (1.5.8) en (1.5.5) En el Capítulo 4 se comentará la limitación de esta simplificación adicional. Tomando en cuenta todo lo anterior, (1.5.7) da lugar a (1.5.4) con una $F(v)$ que representa la relación inmediata entre corriente y voltaje; el parámetro a es el umbral de esta corriente. La variable w representa la corriente tardía (lenta) que regresa el potencial a su estado normal.

A partir de este modelo FitzHugh logró interpretar el potencial de acción, el periodo refractario, el estado de reposo y otras características que son fácilmente identificables en términos de la geometría del espacio de fases (w vs. v). El sistema (1.5.4)-(1.5.6) suele citarse en diversos contextos como el representante genérico de la excitabilidad. Se conoce como el modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN) porque éste último construyó y estudió un circuito electrónico que obedece el mismo sistema de ecuaciones.

La obtención de las ecuaciones (1.5.13) y (1.5.14) que se hizo en esta sección será de gran importancia para la discusión del Capítulo 4. En él se retomarán dichas ecuaciones y se podrá apreciar la gran riqueza dinámica que contienen.

1.6 BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

Secciones 1.1 y 1.2

Abundan las referencias en las que se incluye el material aquí expuesto. Los siguientes artículos son claros y concisos:

- (1.1) Stevens, C.F. septiembre 1979, The Neuron, *Scientific American*, vol.241, num.3, pp.48-59 [todo el volumen está dedicado al cerebro].
- (1.2) Bretscher, M.S. octubre 1985, The Molecules of the Cell Membrane, *Scientific American*, vol.253, num.4, pp.86-91 [todo el volumen está dedicado a las moléculas de la vida].
- (1.3) Neher, E. y Sakmann, B. marzo 1992, The Patch Clamp Technique, *Scientific American*, vol.266, num.3, pp.28-35.

También (1.4) contiene mucha información relacionada.

Sección 1.3

La ecuación de Nernst es un tema estándar en los textos de Biofísica. Puede consultarse por ejemplo

- (1.4) Hille, B. 1984, *Ionic Channels of Excitable Membranes* (Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc.).

La ecuación del cable es el tema de uno de los capítulos del excelente libro sobre modelación neuronal editado por Koch y Segev.

- (1.5) Koch, C. y Segev, I., eds. 1989, *Methods in Neuronal Modeling* (Cambridge, Massachusetts: MIT Press), capítulo 2 (por W. Rall).

Sección 1.4

El modelo de Hodgkin y Huxley ha sido discutido ampliamente en la literatura de las últimas décadas. Las siguientes referencias no sólo son concisas, sino que, viniendo directamente de los protagonistas, hacen transparente el tren de pensamiento que condujo a la exitosa teoría de la actividad neuroeléctrica.

- (1.6) Hodgkin, A.L. y Huxley, A.F. 1952, A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *J. Physiol.*, 117, 500-544.
- (1.7) Hodgkin, A.L. 1958, The Croonian Lecture: Ionic Movements and Electrical Activity in Giant Nerve Fibers, *Proc. Roy. Soc. B*, vol.148, plate 1.

- (1.8) Rinzel, J. 1990, Discussion: Electrical Excitability of Cells, Theory and Experiment: Review of the Hodgkin-Huxley Foundation and an Update, *Bulletin of Mathematical Biology*, vol.52, num.1/2, pp.5-23.

FitzHugh también hace comentarios interesantes sobre el modelo de Hodgkin y Huxley en (1.11).

Sección 1.5

- (1.9) Koch, C. y Segev, I., eds. 1989, *Methods in Neuronal Modeling* (Cambridge, Massachusetts: MIT Press), capítulo 5 (por J. Rinzel y G.B. Ermentrout).
- (1.10) Morris, C. and Lecar, H. Julio 1981, Voltage Oscillations in the Barnacle Giant Muscle Fiber, *Biophys. J.*, vol.35, pp.193-213.
- (1.11) Schwan, H.P., ed. 1969, *Biological Engineering*, (New York: McGraw-Hill), capítulo 1 (por R. FitzHugh).

CAPITULO 2. TEORIA CUALITATIVA DE LOS SISTEMAS DINAMICOS NO LINEALES

2.0 INTRODUCCION

Este capítulo es la contraparte matemática del capítulo anterior, dedicado al fenómeno neuroeléctrico y a la manera de explicarlo y representarlo biofísicamente; aquí se estudiarán las propiedades matemáticas de tal representación. El objetivo es presentar una revisión compacta de los elementos necesarios para formular matemáticamente el comportamiento neuroeléctrico y prever las posibilidades dinámicas de la clase de ecuaciones diferenciales no lineales que modelan la excitabilidad.

La dificultad en el estudio de las ecuaciones diferenciales no lineales es que cada caso es distinto; los resultados rara vez son generales y las soluciones analíticas son prácticamente inaccesibles. La metodología para tratar estas ecuaciones es de naturaleza cualitativa, y está basada en el uso de conceptos geométricos, de la teoría de perturbaciones, de la teoría de ecuaciones lineales (siempre que sea posible), del estudio de casos específicos e, irremediablemente, de métodos numéricos. Con la pretensión de que este trabajo sea autocontenido (en la medida de lo posible), a continuación se expondrán una serie de conceptos y resultados que son imprescindibles para entender y describir formalmente la dinámica de los modelos de la actividad neuroeléctrica, en particular el modelo de ráfagas que se discute en el último capítulo.

2.1 FORMA ESTANDAR DEL SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Se tienen n variables de estado que representan ciertas magnitudes cuantificables de un sistema dinámico (que puede o no modelar determinadas características del mundo real), por ejemplo, voltaje y corriente, o posición y velocidad. Se agrupan en un vector (columna) x con entradas x_j ($j=1,2,\dots,n$). Supóngase que la evolución en el tiempo de este conjunto de variables está determinada por una función vectorial f , también con n entradas, mediante un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden de la forma

$$(2.1.1) \quad dx/dt = f(x, t)$$

con condiciones iniciales $x(t_0) = x_0$.

Una ecuación diferencial de orden m generalmente puede transformarse en un sistema de m ecuaciones de primer orden mediante un cambio de variables adecuado. Por ejemplo, la ecuación del péndulo

$$(2.1.2) \quad d^2\theta/dt^2 + \omega^2 \text{sen}(\theta) = 0$$

es equivalente al sistema

$$dy_1/dt = y_2$$

$$(2.1.3) \quad dy_2/dt = -\omega^2 \text{sen}(y_1)$$

introduciendo las nuevas variables $y_1 = \theta$, $y_2 = d\theta/dt$.

El sistema (2.1.1) se denomina sistema no autónomo, porque f depende explícitamente de t . En caso de que f dependa únicamente de x el sistema es autónomo

$$(2.1.4) \quad dx/dt = f(x)$$

Siempre puede escribirse (2.1.1) como un sistema autónomo de dimensión $n+1$, agregando una nueva variable x_{n+1} y la ecuación trivial adicional

$$(2.1.5) \quad dx_{n+1}/dt = 1 = f_{n+1}(x_1, \dots, x_{n+1})$$

con condición inicial $x_{n+1}(t_0) = t_0$. Así que es posible restringir la discusión al caso autónomo sin pérdida alguna de generalidad; (2.1.4) es la forma canónica del sistema de ecuaciones que gobierna el comportamiento de un sistema dinámico de dimensión finita.

2.2 EXISTENCIA Y UNICIDAD

La finalidad de una teoría de ecuaciones diferenciales sería encontrar las soluciones de (2.1.1) y entender su naturaleza, lo cual es una tarea difícil para la mayoría de los sistemas de ecuaciones. Sin embargo, sobre el problema previo de determinar los casos en que tal solución existe si se cuenta con un resultado general, el teorema de existencia y unicidad.

Considérese la función $f(x, t)$ con $f: D \subset \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$ y D un subconjunto abierto de \mathbb{R}^{n+1} . Se dice que $f(x, t)$ es localmente de Lipschitz

en $(x_0, t_0) \in D$ si, para todo conjunto cerrado y acotado R que contenga a (x_0, t_0) y esté contenido en D , existe un número L_R tal que

$$\|f(x_1, t) - f(x_2, t)\| \leq L_R \|x_1 - x_2\|$$

siempre que (x_1, t) y (x_2, t) estén en R ; L_R se conoce como la constante de Lipschitz.

La condición de Lipschitz implica que f es continua en x , y de hecho suele decirse que " f es Lipschitz continua", refiriéndose a la condición anterior. Es fácil ver que si f es continuamente diferenciable, entonces es Lipschitz continua. Aunque esta condición es más fuerte que la de Lipschitz, conviene utilizarla porque es fácilmente verificable. El teorema de existencia y unicidad se enuncia a continuación:

Considérese el problema de valores iniciales

$$dx/dt = f(x, t), \quad x(t_0) = x_0$$

con $(x, t) \in D \subset \mathbb{R}^{n+1}$. Supóngase además que $f(x, t)$ satisface las siguientes condiciones:

- a. $f(x, t)$ es continua en D .
 - b. $f(x, t)$ es Lipschitz continua en x (localmente).
- Entonces el problema de valores iniciales tiene una única solución.

La solución del problema de valores iniciales se denota: $x(t)$, $x(t, x_0)$ o bien $x(t; t_0, x_0)$. Nótese el carácter local del teorema: se garantiza la existencia una solución que está definida para t en una vecindad de t_0 . Aunque a veces es posible continuar la solución a tiempos fuera de dicha vecindad, la extensión no siempre se puede llevar a cabo.

2.3 EL ESPACIO DE FASES DE LOS SISTEMAS AUTONOMOS

Por espacio de fases se entiende aquel en el que evoluciona el vector de variables de estado x . Precizando: si la ecuación diferencial autónoma (2.1.4)

$$dx/dt = f(x)$$

está definida para $x \in D \subset \mathbb{R}^n$, entonces el conjunto D es el espacio de fases. El espacio en el que habita la gráfica de la solución al problema de valores iniciales (2.1.1) es $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ (el espacio producto entre el espacio de fases y el tiempo). El teorema de existencia y unicidad implica que por cada punto de este espacio pasa una única solución (órbita) y, por lo tanto, que éstas no pueden cortarse.

Los sistemas autónomos exhiben una propiedad interesante que permite considerar únicamente a \mathbb{R}^n para visualizar sus soluciones. Esta propiedad se conoce como invariancia ante traslaciones: Supóngase que $\phi(t)$ es una solución de la ecuación (2.1.4) en el dominio $D \subset \mathbb{R}^n$, entonces $\phi(t-c)$ también es una solución. (Basta transformar $t \rightarrow \tau$, donde $\tau = t-c$. Aparte de substituir t por τ , el sistema (2.1.4) queda exactamente igual, ya que es autónomo, así que si $\phi(t)$ es una solución del sistema original, $\phi(\tau)$ lo será del sistema transformado.) Si $\phi(t)$ es solución de

$$dx/dt = f(x), \quad x(0) = x_0$$

entonces el problema

$$dx/dt = f(x), \quad x(c) = x_0$$

tiene por solución a $\phi(t-c)$. Esta segunda solución surge por simple traslación en el tiempo. Por ejemplo, si $\sin(t)$ es solución, también lo será $\cos(t)$, que corresponde a $\sin(t-\pi/2)$.

La gráfica de la solución $x(t)$ puede proyectarse sobre el espacio de fases. Un punto en particular $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ del espacio de fases representa uno de los estados del sistema, que quedan parametrizados por el tiempo. Conforme t transcurre el sistema evoluciona y dicho punto se mueve a través del espacio de fases. La trayectoria del punto se conoce como órbita, curva integral o trayectoria del sistema.

Por ejemplo, la ecuación del oscilador armónico

$$(2.3.1) \quad d^2\theta/dt^2 + \omega^2\theta = 0$$

puede escribirse como un sistema de 2 ecuaciones de primer orden

$$dx_1/dt = x_2$$

(2.3.2)

$$dx_2/dt = -\omega^2 x_1$$

Como se sabe, las soluciones son combinaciones lineales de $\sin(\omega t)$ y $\cos(\omega t)$. Las gráficas de las soluciones $(x_1(t), x_2(t))$ en $\mathcal{D} = \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2$ son curvas helicoidales que se enredan alrededor del eje del tiempo. Sus proyecciones sobre el plano x_1, x_2 (es decir, sobre el plano $\theta, d\theta/dt$) son elipses. Esta es una de las características importantes de las órbitas en el espacio de fases: las trayectorias cerradas corresponden a soluciones periódicas.

La transformación que lleva (2.1.1) a la forma (2.1.4) adquiere ahora un significado geométrico claro: f en (2.1.1) puede verse como un 'vector derivada' que habita en \mathbb{R}^n y que es tangente a la curva solución del sistema proyectada en el espacio de fases. Por lo tanto f

define un campo vectorial que, en el caso de (2.1.1), varía en cada momento. ya que depende de t , mientras que para el sistema (2.1.4) es constante en el tiempo.

2.4 PUNTOS CRITICOS Y ATRACTORES

Existen ciertas soluciones particulares al problema de valores iniciales (2.1.4) que son muy importantes dinámicamente. Si el punto $a=(a_1, \dots, a_n)$ es un cero de f , es decir, si

$$(2.4.1) \quad f_1(a) = f_2(a) = \dots = f_n(a) = 0$$

entonces la función $\phi(t)=a$ satisface el sistema de ecuaciones (2.1.4) para todo tiempo. Dado que todas las derivadas son cero, el sistema no se puede mover de a , así que se trata de una solución constante, llamada solución de equilibrio. Todos los puntos que cumplen con esta característica se conocen como puntos críticos, puntos de equilibrio o puntos singulares del sistema (2.1.4). Nótese que resolver las ecuaciones (2.4.1) implica encontrar los ceros de una función vectorial, en general no lineal. Esto puede resultar una tarea computacionalmente complicada.

En dimensión 2, $f_1(x_1, x_2)=0$ en general define una curva, y los puntos de equilibrio no son otra cosa que las intersecciones de las curvas dadas por $f_1=0$ y $f_2=0$. A tales curvas se les conoce como ceroclinas. Son importantes porque, sobre ellas, la dirección de las órbitas es paralela a uno u otro eje: sobre la curva $f_1=0$ las soluciones son localmente verticales; análogamente, cuando las órbitas atraviesan la curva $f_2=0$ las soluciones son localmente horizontales. Estas curvas son elementos geométricos importantes para obtener el retrato de las soluciones en el espacio de fases. En dimensiones $n>2$ definen variedades (hipersuperficies) que las órbitas sólo pueden cruzar en ciertas direcciones. Los puntos críticos siguen siendo los puntos generados por las intersecciones entre las n variedades (ceroclinas).

Los puntos críticos poseen una característica muy importante: pueden ser atractores. La intuición es la siguiente: cuando muchas órbitas diferentes convergen a un punto del espacio de fases se habla de atracción hacia ese punto. Los atractores dan información sobre el comportamiento asintótico (posterior al periodo transitorio) del sistema. De manera más precisa: un punto crítico $x=a$ de la ecuación (2.1.4) se llama atractor (positivo) si existe una vecindad $\Omega_a \subset \mathbb{R}^n$ de $x=a$ tal que $x(t=0) \in \Omega_a$ implica que $x(t) \rightarrow a$ cuando $t \rightarrow \infty$.

Es decir, condiciones iniciales cercanas al atractor caen en éste conforme transcurre el tiempo. Cuando un punto crítico a tiene esta propiedad para $t \rightarrow -\infty$ se dice que a es un atractor negativo, o repul-

sor. El concepto de cuenca de atracción o dominio de atracción también es útil. Se refiere a la región del espacio de fases que contiene a las órbitas que finalmente caen en a , es decir, se trata del conjunto $DA(a) = \{x_0 \in \mathbb{R}^n \mid x(t; x_0) \rightarrow a \text{ cuando } t \rightarrow \infty\}$. Cuando $DA(a) = \mathbb{R}^n$ se dice que el equilibrio a es un atractor global.

Aunque un punto es el atractor más simple, no todos los puntos críticos son atractores y, reciprocamente, pueden existir atractores que no sean puntos, sino curvas o conjuntos de puntos más complicados. Al identificar los atractores de un sistema, queda caracterizada cualitativamente una buena parte de su dinámica. Sin embargo, para determinar si un punto crítico es atractor o no, hay que efectuar ciertos cálculos adicionales, que se discutirán más adelante.

2.5 EL CONCEPTO DE ESTABILIDAD

Hasta el momento se han considerado las soluciones de equilibrio de un sistema de ecuaciones. Dichas soluciones 'especiales' están definidas para todo tiempo. El concepto de estabilidad, que está fuertemente ligado al de atracción, surge al preguntar si las soluciones que en t_0 comienzan en una vecindad de dichas soluciones especiales permanecerán en tal vecindad para $t > t_0$. Esta pregunta y la definición misma de estabilidad involucran gran cantidad de aspectos sutiles y difíciles de precisar. En esta y las siguientes 3 secciones se esbozarán algunas de las ideas más importantes de la teoría de estabilidad.

UN EJEMPLO MECANICO

La idea de estabilidad de un punto de equilibrio en un sistema mecánico es una idea bastante intuitiva. Es bien sabido que los estados de equilibrio 'estable' de un sistema en el cual la energía se conserva (sistema conservativo) corresponden necesariamente a los mínimos de la función de energía potencial. Esto fue descubierto primero por Lagrange y más tarde demostrado por Dirichlet (1788). Estos trabajos inspiraron al ingeniero ruso A.M. Liapounov a desarrollar, a finales del siglo pasado, una teoría general de la estabilidad.

Es natural ilustrar el concepto de equilibrio mecánico imaginando el movimiento de una partícula que se desliza sobre una curva bajo la acción de la gravedad y sin fricción. En la fig. (2.5.1) se puede apreciar que los puntos de equilibrio son aquellos en los cuales $(dy/dx)=0$, la tangente es horizontal. Si la partícula se sitúa en alguno de esos puntos con velocidad cero, se mantendrá ahí para todo tiempo. Como el contorno de la curva tiene la misma forma que la gráfica de la función de energía potencial $u(x)$, los mínimos relativos

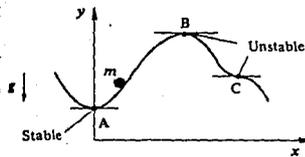


FIGURA 2.5.1 ■ La estabilidad alrededor de diferentes puntos de equilibrio en un sistema mecánico simple: una pelota que se desliza por una curva.

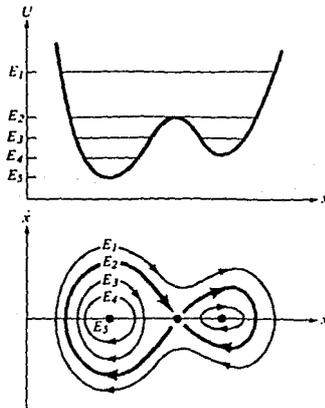


FIGURA 2.5.2 ■ Espacio de fases correspondiente a la energía potencial en un sistema de un sólo grado de libertad.

de $u(x)$ corresponden a puntos de equilibrio estable. Los otros puntos con tangentes horizontales (máximos) también son equilibrios, pero cualquier desviación, en posición o velocidad, hace que la partícula se aleje de ellos; tales equilibrios pueden calificarse como inestables.

De manera más general, los sistemas conservativos unidimensionales siguen ecuaciones de movimiento del tipo (segunda ley de Newton)

$$(2.5.1) \quad m (d^2x/dt^2) = F(x)$$

Se pueden reescribir como sistemas de dos ecuaciones de primer orden

$$(2.5.2) \quad \begin{aligned} dx/dt &= v \\ dv/dt &= F(x)/m \end{aligned}$$

que tienen por espacio de fases al plano x, v de velocidad contra posición. Si existe una energía potencial $u(x)$ tal que $-\nabla u(x) = F(x)$, conociendo $u(x)$ es fácil trazar cualitativamente el plano de fases (la fig. (2.5.2) proporciona un ejemplo).

2.6 LA DEFINICION DE LIAPOUNOV

Se considera una solución de (2.1.1), $x(t; t_0, a)$; esta es la solución que en t_0 comienza en a , $x(t_0; t_0, a) = a$. La definición de estabilidad en el sentido de Liapounov concierne a las soluciones del tipo $x(t; t_0, x_0)$, que comienzan cerca de $x(t; t_0, a)$. La estabilidad está determinada por la forma en que cambia la distancia entre ambas, $|x(t; t_0, x_0) - x(t; t_0, a)|$, con el transcurso del tiempo. Esto es: La solución $x(t; t_0, a)$ es estable si para todo $\epsilon > 0$ (arbitrariamente pequeño) existe una $\delta(\epsilon) > 0$ tal que

$$\|x_0 - a\| < \delta(\epsilon)$$

Implica que

$$\|x(t; t_0, x_0) - x(t; t_0, a)\| < \epsilon, \quad \forall t \geq t_0$$

Por lo tanto, $x(t; t_0, x_0)$ debe permanecer dentro de un tubo delgado alrededor de $x(t; t_0, a)$ para todo tiempo (fig. (2.6.1)). Es claro entonces que, en este sentido, estabilidad significa estabilidad respecto a perturbaciones a las condiciones iniciales. Si una solución no es estable se dice que es inestable.

Lo más común es que se investigue la estabilidad de las soluciones de equilibrio. Esto se debe a que, mediante el cambio de variable $y = \phi(t) - x$, el estudio de la estabilidad de una solución cualquiera $\phi(t)$ de (2.1.1) se puede reducir a estudiar la estabilidad de la ecuación $y=0$ del sistema

$$dy/dt = F(y, t)$$

donde

$$F(y, t) = f(\phi(t), t) - f(\phi(t) - y, t)$$

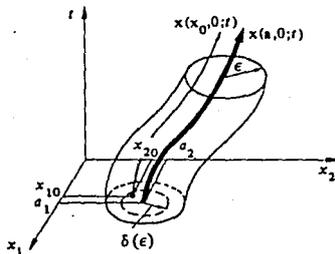


FIGURA 2.6.1 ■ Definición de estabilidad de una solución en el sentido de Liapounov.

Por ejemplo, es fácil ver que la solución de equilibrio $(0,0)$ del oscilador armónico (2.3.2) y del péndulo (2.1.3) es estable en el sentido de Liapounov, dado que las soluciones periódicas cercanas están acotadas en función de la amplitud del desplazamiento. En el caso del péndulo, esta propiedad no es válida para las soluciones alrededor del equilibrio $(\pm\pi, 0)$: casi todas las condiciones iniciales, por más cerca que se tomen del equilibrio, se alejan de ahí; son soluciones inestables.

2.7 ESTABILIDAD ASINTOTICA Y ATRACCION

En el caso del péndulo o del oscilador armónico, al considerar la fricción, el origen no sólo es estable sino que atrae a las órbitas cercanas conforme transcurre el tiempo. Lo mismo sucede, alrededor del mínimo local, para la partícula que se desliza por el contorno de una curva al agregar fricción. Estos son ejemplos de un tipo más fuerte de estabilidad: La solución $x(t; t_0, a)$ es asintóticamente estable si es estable y además existe $h(t_0) > 0$ tal que

$$\|x_0 - a\| < h(t_0)$$

implica que

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

Esto significa que un punto crítico es asintóticamente estable si es estable y además es atractor. Pareciera que, reciprocamente, un atractor debiera ser asintóticamente estable, sin embargo la atracción no necesariamente implica estabilidad. Esto puede ilustrarse con el ejemplo

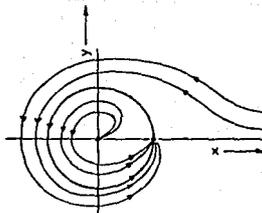


FIGURA 2.7.1 ■ Espacio de fases del sistema (2.7.1). Ninguno de los dos puntos de equilibrio es estable, a pesar de que uno de ellos es un atractor.

$$\begin{aligned} \text{(2.7.1)} \quad & dr/dt = r(1-r) \\ & d\theta/dt = \text{sen}^2(\theta/2) \end{aligned}$$

cuyo espacio de fases se muestra en la fig.(2.7.1). Existen dos puntos críticos, $(r,\theta)=(0,0)$ y $(1,0)$. El punto $(1,0)$ es atractor, ya que es el límite al que tienden las órbitas que comienzan fuera del $(0,0)$. Sin embargo ambos puntos son inestables. Para cada vecindad del $(1,0)$ se pueden hallar soluciones que se alejen de él, aunque sea sólo temporalmente.

2.8 TEORIA LOCAL DE LOS SISTEMAS NO LINEALES

El comportamiento de los sistemas dinámicos queda codificado de manera sintética por su retrato de fases: se grafica un corte del espacio de fases que contenga algunas órbitas representativas del espectro dinámico del sistema. Localizar los puntos de equilibrio, así como la estructura geométrica de las órbitas vecinas a ellos, es crucial para construir los retratos de fases. Para esto la linealización es muy útil.

El método se basa en el hecho de que los sistemas lineales pueden resolverse explícitamente, de manera que es fácil determinar tanto sus atractores como la estabilidad de sus soluciones. La idea es aproximar el sistema no lineal (2.1.4) por uno más simple, el lineal. Esto permite predecir el comportamiento cualitativo del sistema no lineal alrededor de los puntos de equilibrio, sin tener que calcular sus soluciones.

LINEALIZACION

Suponiendo que $f(\mathbf{x})$ tiene un desarrollo en serie de Taylor alrededor de $\mathbf{x}=\mathbf{a}$, y que es posible dividirlo en la parte lineal más los términos de orden superior, linealizar significa desprestigiar esos términos de orden superior. En el caso de (2.1.4), para una vecindad del punto $\mathbf{x}=\mathbf{a}$ se escribe

$$\text{(2.8.1)} \quad d\mathbf{x}/dt = f(\mathbf{a}) + (\partial f/\partial \mathbf{x})_{\mathbf{a}}(\mathbf{x} - \mathbf{a}) + \text{términos superiores}$$

La linealización suele hacerse únicamente alrededor de puntos de equilibrio, en los cuales $f(\mathbf{x})$ se anula. Así que el sistema que se analizará es

$$(2.8.2) \quad dx/dt = (\partial f/\partial x)_a (x - a)$$

Que es un sistema lineal con coeficientes constantes. Para simplificar la notación se traslada el punto crítico al origen del espacio de fases; mediante $y=x-a$ se obtiene

$$(2.8.3) \quad dy/dt = (\partial f/\partial y)_a y$$

También se abrevia la matriz de derivadas (de $n \times n$) como

$$(2.8.4) \quad (\partial f/\partial y)_a = A$$

$$(2.8.5) \quad A_{ik} = \partial f_i / \partial y_k |_a$$

así que el sistema lineal que aproxima a (2.1.4) alrededor del punto crítico $x=a$ es de la forma

$$(2.8.6) \quad dy/dt = Ay$$

Si la matriz A es no singular ($\det(A) \neq 0$), la substitución

$$(2.8.7) \quad y = z e^{\lambda t}$$

en (2.8.6) da lugar a la ecuación característica

$$(2.8.8) \quad \det(A - \lambda I) = 0$$

que debe satisfacer λ para que, efectivamente, (2.8.7) sea solución de (2.8.6). Esta ecuación produce un polinomio de grado n en λ , cuyos ceros son los eigenvalores de la matriz A . La solución general es una combinación lineal de las soluciones para cada eigenvalor λ_i .

Por otro lado, es un resultado conocido del álgebra lineal que, si A tiene eigenvalores distintos, entonces el cambio de coordenadas a una base de eigenvectores diagonaliza la matriz. Es decir, el sistema

$$(2.8.9) \quad dz/dt = T^{-1}AT z$$

con T y T^{-1} las matrices de cambio de coordenadas, resulta ser un sistema de n ecuaciones que pueden resolverse por separado. La transformación desacopla el sistema original, ya que se obtiene la solución

$$(2.8.10) \quad z_i = c_i e^{(\lambda_i t)}$$

($i=1, \dots, n$) donde $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ son los eigenvalores de A y las c_i son

constantes que dependen de las condiciones iniciales. En el caso general A no siempre se puede diagonalizar, pero $T^{-1}AT$ se puede poner en una forma (la forma canónica de Jordan) que simplifica al máximo la integración del sistema (2.8.9). Aun cuando si haya eigenvalores repetidos, la transformación lineal produce una simplificación considerable.

Nótese que lo anterior es válido para un sistema de dimensión n arbitraria (finita). Los n eigenvalores son la clave del comportamiento del sistema lineal. Se dice que a es un punto de equilibrio hiperbólico cuando las partes reales de todos los eigenvalores son diferentes de cero.

EL SISTEMA LINEAL DE DIMENSION DOS

Cuando la matriz A de (2.8.6) es de 2×2 , las soluciones del sistema tienen sólo unos cuantos comportamientos posibles. Estos se discutirán brevemente, suponiendo que el cambio de coordenadas $y = Tz$ ha sido llevado a cabo. Cuando $\lambda_1 \neq \lambda_2$ (reales o complejos) $T^{-1}AT$ tiene la forma

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}$$

y la solución general de la ecuación (2.8.9) es

$$\begin{aligned} z_1(t) &= c_1 e^{(\lambda_1 t)} \\ z_2(t) &= c_2 e^{(\lambda_2 t)} \end{aligned} \quad (2.8.11)$$

con constantes arbitrarias c_1 y c_2 . La dinámica del sistema varía según los valores de las λ 's; se tienen los siguientes casos (fig. (2.8.1)):

a. El nodo

Los eigenvalores son reales y del mismo signo; esto da soluciones reales. Si además $\lambda_1 \neq \lambda_2$, eliminando t de (2.8.11) se obtiene que

$$|z_1| = c |z_2|^{\lambda_1/\lambda_2}$$

y entonces las órbitas en el espacio de fases están relacionadas con parábolas. Cuando $\lambda_1, \lambda_2 < 0$ entonces el $(0,0)$ es un atractor: de (2.8.11) puede verse que todas las soluciones tienden al origen conforme t crece. También puede probarse que es un punto de equilibrio asintóticamente estable. Si $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ el origen es un repulsor; todas las soluciones tienden a infinito cuando t crece. En ambos casos el $(0,0)$ se conoce como nodo.

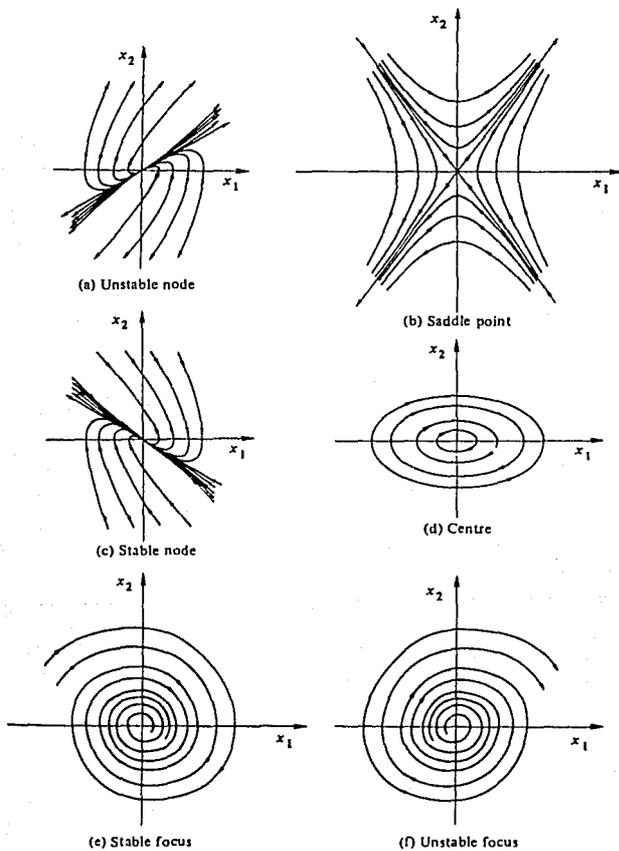


FIGURA 2.8.1 ■ Trayectorias en el espacio de fases para el sistema autónomo lineal de dimensión 2.

Si $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$ la matriz transformada puede tener la forma

$$\begin{pmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix}$$

o bien la forma

$$\begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix}$$

En este último caso puede verificarse que las órbitas son líneas rectas que pasan por el origen. Para la primera alternativa se puede demostrar que, en lugar de un nodo parabólico, se tiene que todas las órbitas son tangentes a una recta que pasa por el origen. Ambas instancias pueden considerarse nodos degenerados, ya que el $(0,0)$ sigue siendo repulsor cuando $\lambda > 0$ y atractor cuando $\lambda < 0$.

b. El punto silla

El punto crítico es una silla cuando los eigenvalores son reales y de signos opuestos. Las órbitas están dadas por

$$|z_1| = c|z_2|^{-|\lambda_1/\lambda_2|}$$

Ahora el comportamiento de las trayectorias es hiperbólico, y el equilibrio $(0,0)$ ya no es un atractor. Es importante notar que los ejes coordenados corresponden a cinco soluciones (véase 2.8.11) diferentes: cada uno de los semiejes y el origen. Nótese además que existen dos soluciones para las cuales $z(t) \rightarrow (0,0)$ para $t \rightarrow \infty$ y dos más para las cuales eso sucede cuando $t \rightarrow -\infty$. Dichas soluciones se conocen respectivamente como las variedades estable e inestable del punto silla (recuérdese que una variedad de dimensión n es un conjunto de puntos que localmente se puede mapear sobre \mathbb{R}^n , es decir, que en cada vecindad se parece a \mathbb{R}^n). Ambos conjuntos de puntos son relevantes para establecer la relación entre las soluciones del sistema lineal y las del no lineal.

c. El foco

Para sistemas de cualquier dimensión, cuando los eigenvalores son complejos estos vienen en pares conjugados. Si $\lambda = \mu + i\omega$ ($\mu \neq 0$) el sistema tiene soluciones de la forma $\exp((\mu \pm i\omega)t)$. Combinaciones lineales de estas soluciones complejas dan lugar a soluciones reales de la forma

$$(z_1, z_2) = e^{\mu t}(\cos(\omega t), \sin(\omega t))$$

o bien

$$(z_1, z_2) = e^{\mu t} (\text{sen}(wt), \text{cos}(wt))$$

Las órbitas son de tipo espiral hacia adentro o hacia afuera del origen. Cuando $\mu > 0$ el foco es repulsor, y cuando $\mu < 0$ es un atractor.

d. El centro

Cuando los eigenvalores son imaginarios puros las soluciones pueden expresarse como combinaciones lineales de senos y cosenos. Las trayectorias en el espacio de fases son elipses, es decir curvas cerradas; el comportamiento es periódico. Evidentemente, cuando el origen es un centro, no es atractor, así que no es una solución asintóticamente estable. Sin embargo, sí es estable.

En dimensión 2 esas son todas las posibilidades. Al pasar a $n > 2$ el el catálogo se complica rápidamente, sin embargo sigue siendo útil mantener en mente la nomenclatura utilizada para $n=2$: los tipos de soluciones discutidos anteriormente pueden aparecer en los cortes bidimensionales del espacio de fases, que ahora es n -dimensional.

EL SISTEMA LINEAL vs EL NO LINEAL

El método de linealización es útil únicamente cuando produce una buena representación del sistema no lineal. Existen resultados que especifican qué tan buena es tal representación. A continuación se enuncian algunos de ellos referentes al sistema

$$(2.8.12) \quad dx/dt = Ax + g(x) = f(x)$$

con una matriz A de $n \times n$, no singular, y tal que

$$(2.8.13) \quad \lim_{\|x\| \rightarrow 0} \frac{\|g(x)\|}{\|x\|} = 0$$

Esta condición es bastante general, se satisface por ejemplo cuando $f(x)$ es continuamente diferenciable en una vecindad de $x=0$ y se anula en este punto. En realidad se ha reescrito (2.1.4) de forma que su parte lineal quede expuesta ($A=Df(0)$).

Un primer resultado es el siguiente: si $x=0$ es un atractor (repulsor) de la ecuación (2.1.4) linealizada, entonces $x=0$ también será un atractor (repulsor) del sistema no lineal (2.1.4).

Por otra parte, si el punto crítico del sistema lineal resulta ser una silla, entonces este no puede ser un atractor del sistema no lineal. Más en general, para cualquier dimensión: si la matriz A de (2.8.12) posee un eigenvalor con parte real positiva, entonces el punto crítico $x=0$ no puede ser un atractor de la ecuación no lineal (2.1.4); éste resulta inestable.

Cuando se habló de las características del punto silla en un sistema lineal, se mencionaron dos tipos de soluciones particulares: aquellas para las cuales $z(t) \rightarrow 0$ (vector cero) cuando $t \rightarrow +\infty$, y aquellas para las cuales $z(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow -\infty$. Estas conforman respectivamente lo que se conoce como variedad estable y variedad inestable. Para el caso de una silla en dimensión 2, son curvas, es decir, variedades unidimensionales. Dichas variedades existen cuando el punto crítico es un punto hiperbólico, y son objetos que también pertenecen al sistema no lineal.

La caracterización más precisa es la siguiente: si los eigenvalores de A tienen parte real diferente de cero (i.e. el origen es un equilibrio hiperbólico del sistema (2.8.6)), y n_1 de ellos tienen parte real positiva y n_2 tienen parte real negativa ($n_1 + n_2 = n$), entonces hay 2 subespacios de \mathbb{R}^n , E_1 y E_2 , con las propiedades siguientes:

- (i) E_0 y E_1 tienen dimensiones n_2 y n_1 respectivamente.
- (ii) E_0 y E_1 son invariantes bajo la ecuación diferencial (2.8.6): toda condición inicial sobre estos subespacios da lugar a soluciones que se mantienen sobre ellos para todo tiempo.
- (iii) $x_0 \in E_0$ implica que $x(t; x_0) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$; $x_0 \in E_1$ implica que $x(t; x_0) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow -\infty$.

Por otro lado, el concepto de equilibrio hiperbólico puede generalizarse a los sistemas no lineales. Un equilibrio del sistema (2.1.4) es llamado hiperbólico si los eigenvalores de la matriz $Df(x_0)$ tienen partes reales diferentes de cero. Así, $x=0$ es un equilibrio hiperbólico del sistema (2.8.12) si esta condición se cumple para la matriz A . Bajo este supuesto se puede demostrar que existen dos variedades, W_0 y W_1 , con las propiedades siguientes:

- (i) W_0 y W_1 son invariantes bajo la ecuación diferencial (2.8.12).
- (ii) W_0 y W_1 son tangentes en el origen a los subespacios E_0 y E_1 del sistema lineal asociado (2.8.6).
- (iii) El origen atrae las trayectorias sobre la variedad W_0 : $x_0 \in W_0$ implica que $x(t; x_0) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$. El origen repele las trayectorias sobre W_1 : $x_0 \in W_1$ implica que $x(t; x_0) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow -\infty$.

Este último resultado es importante porque permite extrapolar información del sistema lineal aproximante al sistema original. Además, cuando $n=2$ suele suceder que W_0 y W_1 separan el plano fase en dos regiones en las cuales los comportamientos de las órbitas son cualitativamente diferentes. En ese caso a dichas variedades se les llama separatrices.

La linealización también es útil para obtener conclusiones sobre la estabilidad del origen del sistema (2.8.12), en resumen:

- (i) Si ningún eigenvalor de A tiene parte real positiva y los que tienen parte real cero son simples, entonces $x=0$ es estable en el sentido de Lipounov.

(ii) Si algún eigenvalor tiene parte real positiva entonces $x=0$ es inestable.

(iii) Si todos los eigenvalores tienen parte real negativa entonces $x=0$ es asintóticamente estable.

Los teoremas comentados en esta sección validan varios aspectos del método de linealización. Esta aproximación permite extraer información local sobre la dinámica del sistema de ecuaciones. Sin embargo, para completar el análisis del sistema no lineal es necesario combinar y complementar (tal vez con resultados numéricos) esta información local, para integrar una imagen global del retrato de fases del sistema. Este paso no es trivial, pues en los sistemas no lineales el comportamiento alrededor de los equilibrios no determina el comportamiento global.

2.9 ATRACTORES PERIODICOS

SOLUCIONES PERIODICAS

Si la solución de (2.1.4) es $x=\phi(t)$ y existe un número positivo T tal que $\phi(t+T)=\phi(t)$ para todo t , entonces se dice que $\phi(t)$ es una solución periódica de periodo T . Nótese que $\phi(t)$ también tiene periodo $2T$, $3T$, etc. Sin embargo, por periodo se entiende el número T más pequeño que satisface esta condición.

El comportamiento periódico se distingue fácilmente en el espacio de fases: la solución $x=\phi(t)$ toma los mismos valores en \mathbb{R}^n después de un tiempo T , así que la trayectoria de fase tiene que ser cerrada. De hecho, la afirmación inversa también es cierta, una órbita cerrada en el espacio de fases corresponde a una solución periódica del sistema.

Las soluciones periódicas también pueden ser atractivas, es decir, pueden constituir el límite (como conjunto de puntos) al cual tienden otras órbitas cuando t crece positivamente (o negativamente, en cuyo caso se trata de un repulsor periódico). A las curvas cerradas que son atractoras se les conoce como ciclos límite o atractores periódicos.

En la fig. (2.9.1) se muestra el retrato de fases del sistema de FitzHugh-Nagumo generalizado (GEN), cuyas ecuaciones se encuentran en el Capítulo 4. Para los valores escogidos de los parámetros se aprecia claramente la coexistencia de dos ciclos límite, uno estable y otro inestable. La cuenca de atracción del ciclo límite estable es toda la región exterior a este más el anillo definido entre los dos ciclos límite. La región interior al ciclo límite inestable es la cuenca de atracción del punto de equilibrio estable que se encuentra aproximadamente en el centro. Las líneas punteadas son las ceroclinas; nótese los ángulos con los que las trayectorias las cruzan.

Para entender la dinámica global de un sistema es muy importante

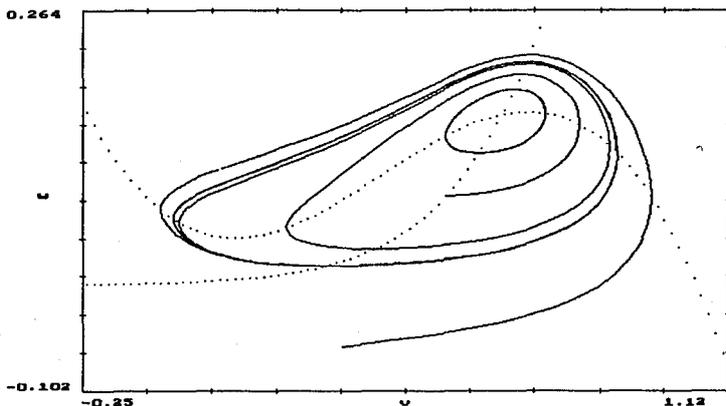


FIGURA 2.9.1 ■ Espacio de fases del sistema de FitzHugh-Nagumo generalizado (GEN) para $a=0.15$, $b=0.1$, $v_1=0.9$, $v_2=0.32$, $i=0.051$.

averiguar si tiene ciclos limite, lo cual no es una tarea fácil, ni siquiera en el escenario de dimensión 2, en el cual se cuenta con fuertes teoremas como el de Poincaré-Bendixson. Como se verá en el Capítulo 3, la localización de órbitas periódicas se tiene que llevar a cabo combinando métodos numéricos con métodos analíticos de la teoría de bifurcaciones.

ESTABILIDAD ORBITAL

Considérese el espacio de fases del péndulo, (2.1.3), que contiene órbitas cerradas alrededor del origen, correspondientes a las soluciones periódicas. En la fig.(2.9.2) se han dibujado 2 órbitas con condiciones iniciales A y B. Como, a diferencia del oscilador armónico, la frecuencia del péndulo sí depende de la amplitud de oscilación, la órbita que comienza en B se mueve más lentamente que la que comienza en A. Esto implica que, para algún tiempo $t > t_0$, sucederá que los puntos que recorren sendas órbitas se encontrarán en posiciones diametralmente opuestas (C y D) con respecto al origen. Evidentemente la distancia entre ambas soluciones, $|CD|$, no depende continuamente de la cercanía de las condiciones iniciales, así que estas soluciones son inestables en términos de la definición de Liapounov.

De manera similar, el periodo de revolución de un satélite alrede-

donde de la tierra varía con la amplitud: según la tercera ley de Kepler el período $T \propto a^{3/2}$ y el semieje mayor de la elipse se relacionan según: $T^2 \propto a^3$. Así que sucede lo mismo: dos satélites que en to se encuentren muy cercanos, en algún momento tendrán una separación máxima, aproximadamente del tamaño del eje mayor una de las órbitas, por más parecidas que sean las elipses que recorren individualmente.

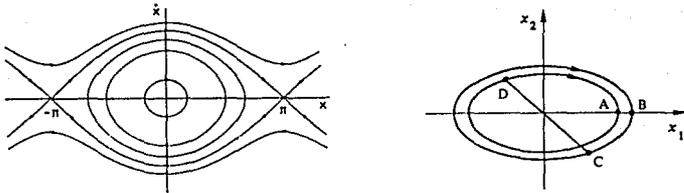


FIGURA 2.9.2 ■ Las soluciones periódicas del péndulo son inestables en el sentido de Liapounov, debido a que soluciones inicialmente cercanas terminan separándose.

Sin embargo, no sería muy razonable calificar esta situación de inestable; una trayectoria en el espacio de fases y otra que puede verse como una pequeña perturbación de la primera, permanecen cercanas como conjuntos de puntos. Esta observación ha dado lugar a otra definición de estabilidad, que se aplica principalmente a soluciones periódicas: La solución $\mathbf{x}(t; t_0, \mathbf{a})$ es orbitalmente estable si y sólo si para cada $\epsilon > 0$ (arbitrariamente pequeño) existen $\delta(\epsilon) > 0$ y una función $t_1(t)$ tales que

$$\|\mathbf{x}_0 - \mathbf{a}\| < \delta$$

Implica que

$$\|\mathbf{x}(t; t_0, \mathbf{x}_0) - \mathbf{x}(t_1(t); t_0, \mathbf{a})\| < \epsilon, \quad \forall t > t_0$$

Esta vez se ha construido un tubo alrededor de la solución $x(t; t_0, a)$ en el espacio de fases, no en el espacio producto entre el espacio de fases y \mathbb{R} (espacio de fases + tiempo). La función $t_1(t)$ permite llevar a cabo la traslación necesaria para considerar tal vecindad.

Como se dijo antes, las soluciones periódicas también pueden ser atractoras. Análogamente al caso de los puntos críticos, una solución periódica es orbitalmente asintóticamente estable cuando es atractiva y además es orbitalmente estable. Ya se ha mencionado el nombre de una órbita periódica con estas características: ciclo límite.

2.10 OSCILACIONES DE RELAJACION

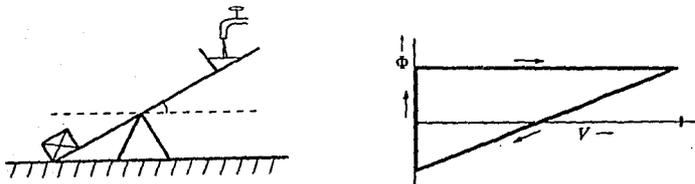
En esta sección se ejemplificarán varios de los conceptos discutidos previamente. También se analizará cierta clase de sistemas de ecuaciones diferenciales relacionados con los modelos de células excitables. Esta parte puede considerarse una introducción al modelo de ráfagas que se analizará en el Capítulo 4.

INTRODUCCION

En varios campos de la ciencia, particularmente en física, química y biología, se estudian fenómenos que poseen una estructura temporal fuera de lo común: se comportan como si, periódicamente, después de cierta evolución fuesen llevados a sus condiciones iniciales, de modo que presentan fases en las que casi no hay cambios y fases en las que los cambios son abruptos. Además, el periodo de estos sistemas suele ser muy sensible a pequeños cambios en los parámetros. Un artículo de Van der Pol en 1926 inició la investigación de esta clase de procesos altamente no lineales para los cuales él acuñó el término "oscilaciones de relajación".

La dinámica de un oscilador de relajación puede entenderse fácilmente con ayuda del ejemplo clásico de la fig. (2.10.1). Un sube y baja tiene de un lado una masa y del otro un tanque de agua. Conforme éste se llena, lentamente, se alcanza un punto en el que el peso del agua desequilibra el sistema, elevando la masa en el lado izquierdo. Esto vacía rápidamente el agua; el reservorio vuelve a quedar elevado y el ciclo comienza de nuevo. Se puede apreciar cómo hay un largo periodo de espera y una transición rápida que al final devuelve el sistema a su situación original.

Además de aparecer en otros sistemas mecánicos, las oscilaciones de relajación se observan en circuitos eléctricos. En geofísica existen dos fenómenos periódicos típicamente de relajación: los geysers y los



(a) construction of a see-saw with a water reservoir (b) the closed trajectory in the phase plane.

FIGURA 2.10.1 ■ Ejemplo clásico de un oscilador de relajación. El movimiento del sube-y-baja y el llenado del reservorio de agua ocurren en escalas de tiempo muy diferentes.

terremotos. En ambos casos cierta cantidad de energía se va acumulando a lo largo de un tiempo característico (de relajación) y se libera, cuando ésta alcanza cierto umbral, en una escala de tiempo mucho menor.

Ciertas fluctuaciones del clima, así como los cambios en las concentraciones de los productos químicos en una reacción, pueden ser modelados por osciladores de relajación. Asimismo, en biología abundan los fenómenos cíclicos en los cuales la organización temporal es clave: sincronización de células cardíacas y nerviosas, fluctuaciones en la energía metabólica, contracciones de los músculos del intestino, etc.. Como se podrá apreciar más adelante, las células que exhiben ráfagas de potenciales de acción en cierto sentido también son osciladores de relajación.

El análisis matemático de estos modelos no es sencillo, precisamente por su naturaleza intrínsecamente no lineal. Sin embargo esto mismo hace que posean una dinámica muy rica. En lo que sigue se discutirán algunas técnicas cualitativas, y se aplicarán para realizar el análisis del espacio de fases de esta clase de sistemas.

LA ECUACION DE VAN DER POL

Las primeras oscilaciones de relajación fueron observadas por Van der Pol en un circuito que contenía un triodo, que es un componente electrónico no lineal. El circuito de la fig.(2.10.2) obedece la si-

guiente ecuación diferencial

$$(2.10.1) \quad L(dI/dt) + RI + V = M(dI_a/dt)$$

donde L es la inductancia, M la inductancia mutua, R la resistencia y V el voltaje a través del condensador. I_a e I son las corrientes de malla. Suponiendo que la corriente que pasa por el condensador es I, entonces $I=C(dV/dt)$, donde C es la capacidad. El triodo exhibe un comportamiento caracterizado idealmente por la curva $I_a=V-(V^3/3)$. Con lo cual, haciendo la substitución

$$(2.10.2) \quad V = x \sqrt{1 - RC/M}, \quad t = \tau \sqrt{LC}$$

se obtiene la ecuación de Van der Pol, que describe el comportamiento del circuito en forma aproximada

$$(2.10.3) \quad d^2x/dt^2 + v(x^2-1)(dx/dt) + x = 0$$

y que depende de un sólo parámetro

$$(2.10.4) \quad v = (M/\sqrt{LC}) - R\sqrt{C/L}$$

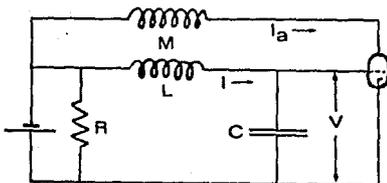


FIGURA 2.10.2 ■ Circuito eléctrico estudiado por Van der Pol. Exhibe oscilaciones autosostenidas debidas a la no linealidad del triodo.

Para valores pequeños de $|x|$ la expresión en paréntesis en (2.10.3) es negativa, con lo cual se obtiene 'amortiguamiento negativo'; cierta cantidad de energía está entrando al sistema. Cuando $|x| > 1$ dicho término se hace positivo, y el amortiguamiento toma el signo que comúnmente tiene, y que hace que se disipe energía. Por lo tanto, cabría esperar que el sistema se equilibrara entre las dos alternativas, y que existiera un ciclo límite. Es posible reescribir (2.10.3) como un sistema de dos ecuaciones de primer orden, si $x=x_1$ y $dx/dt=x_2$ se tiene

$$\begin{aligned} dx_1/dt &= x_2 \\ (2.10.5) \quad dx_2/dt &= -x_1 - \nu(x_1^2 - 1)x_2 \end{aligned}$$

Van der Pol resolvió (2.10.3) numéricamente y notó que para $\nu \ll 1$ la oscilación era prácticamente sinusoidal y que, conforme ν se hacía mucho mayor que 1, adquiría otra forma, casi discontinua. Varios años después, en 1940, dio una lista de las propiedades básicas que había observado en estas oscilaciones de relajación; estas son algunas de sus observaciones:

- a. El proceso viene dado por una condición inestable que se alcanza periódicamente, después de un tiempo característico conocido como tiempo de relajación.
- b. La forma es muy diferente a la de las oscilaciones sinusoidales (armónicas), mostrando saltos casi discontinuos.
- c. El periodo no es tan constante como en el caso del comportamiento armónico, dado que circunstancias externas, como la temperatura, influyen fuertemente en el tiempo de relajación.
- d. Se encontraron en una ecuación diferencial no lineal, lo cual implica la presencia de un valor umbral que puede dar lugar a una ley tipo todo o nada.

A 50 años de distancia, es sorprendente la agudeza de estos comentarios, que destacan las características más sobresalientes de fenómeno.

DOS ESCALAS DE TIEMPO

Se puede llevar (2.10.3) a una representación diferente mediante la transformación de Liénard. Se toma la función

$$f(x) = -x + x^3/3$$

y se hace el cambio de coordenadas $(x, dx/dt) \rightarrow (x, y)$, donde se define y como

$$y = dx/dt + \nu f(x)$$

Esto convierte la ecuación de Van der Pol en el sistema

$$(2.10.6) \quad \begin{aligned} dx/dt &= v(y - f(x)) \\ dy/dt &= -x/v \end{aligned}$$

Liénard estudió este tipo de sistemas, de los cuales (2.10.3) es un caso particular. La ecuación para las órbitas en el espacio de fases (el plano x, y) se convierte en

$$(2.10.7) \quad (y-f(x)) dy/dx = -x/v^2$$

La oscilación de relajación que corresponde al ciclo límite en el plano fase puede describirse intuitivamente de la siguiente manera: suponiendo que $v \gg 1$, el lado derecho de (2.10.7) es muy pequeño, sugiriendo que la ecuación podría ser aproximada por

$$(2.10.8) \quad (y-f(x)) dy/dx = 0$$

la cual implica que pueden suceder dos cosas: $dy/dx=0$, $y(t)$ es constante y la trayectoria de fase es horizontal, o bien $y=f(x)$. La situación puede verse de la siguiente manera: Cuando y se encuentra lejos de la curva definida por $y=f(x)$, las órbitas son casi horizontales, y $x(t)$ cambia mucho más rápido que $y(t)$; en el caso extremo $y(t)$ permanecería constante. Esta situación continúa hasta que y se acerca a la curva $y=f(x)$, la cual es cruzada horizontalmente por las órbitas. Esto puede corroborarse calculando el campo vectorial de la ecuación diferencial (fig. (2.10.3)).

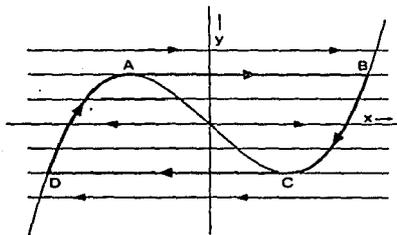


FIGURA 2.10.3 ■ Campo vectorial del sistema (2.10.6) cuando v es suficientemente grande.

En (2.10.6) se pueden identificar dos procesos, uno rápido y uno lento. Mientras $y(t)$ pueda mantenerse cercana a $f(x)$, la trayectoria de fase corre lentamente, prácticamente sobre $f(x)$. Cuando $f(x)$ alcanza cierto valor extremo $y(t)$ no la puede seguir; la órbita se mueve rápida y casi horizontalmente hasta volver a encontrar a $f(x)$.

De este modo surge una imagen clara de la forma del ciclo límite. Si los parámetros del sistema (2.10.6) son tales que éste tiene una oscilación de relajación, entonces incluso puede estimarse el periodo de la órbita, el cual queda determinado básicamente por el tiempo que tarda la trayectoria en recorrer dos segmentos de la gráfica de $f(x)$.

Hay una extensa literatura en torno a la ecuación de Van der Pol y a los diversos métodos perturbativos para aproximar cualitativa y cuantitativamente las oscilaciones autosostenidas. También son de mucho interés, por su importancia en las aplicaciones, la gran cantidad de estudios (matemáticos) concernientes al forzamiento y al acoplamiento de osciladores de relajación.

2.11 PERTURBACION SINGULAR

SISTEMAS DE TIPO RAPIDO-LENTO

A continuación se formalizarán algunos aspectos de la discusión previa. En la sección anterior se observó que una de las variables cambiaba súbitamente mientras que la otra fluctuaba regularmente. Extendiendo esta estructura a sistemas en más de dos dimensiones, el oscilador de Van der Pol forma parte de una clase general de sistemas que están gobernados por ecuaciones de la forma

$$(2.11.1a) \quad \epsilon \, dx/dt = F(x, y)$$

$$(2.11.1b) \quad dy/dt = G(x, y)$$

donde $\epsilon > 0$ es un parámetro pequeño, correspondiente a $1/\nu$ de (2.10.6), y donde x y y denotan vectores de m y n componentes respectivamente. Las funciones vectoriales F_1 y G_1 se consideran diferenciables un número suficiente de veces. A (2.11.1a) se le conoce como el subsistema rápido, mientras que a (2.11.1b) se le llama el subsistema lento. También se considera el sistema reducido

$$(2.11.2a) \quad F(x, y) = 0$$

$$(2.11.2b) \quad dy/dt = G(x, y)$$

Se acostumbra decir que el sistema (2.11.1) está *singularmente perturbado*.

bado, y que (2.11.2) es el límite singular, cuando $\epsilon \rightarrow 0$. El espacio de fases tiene $n+m$ dimensiones. En él, la ecuación (2.11.2a) representa una variedad n -dimensional \mathcal{F} , correspondiente a la curva $y=f(x)$ del sistema de ecuaciones de Liénard. Dicha variedad se conoce como la variedad lenta del sistema. Si se llama A a la matriz dada por

$$A_{ij} = \partial F_i / \partial x_j$$

entonces, en puntos de \mathcal{F} en los cuales $\det(A) \neq 0$, es posible resolver (2.11.2a) con respecto a x (mediante el teorema de la función implícita)

$$x = \psi(y)$$

Esta expresión puede substituirse en (2.11.2b) y dar

$$dy/dt = G(\psi(y), y)$$

que se conoce como el subsistema lento aproximado. Su solución es de la forma

$$(2.11.3) \quad y = \kappa(t), \quad x = \psi(\kappa(t))$$

Esta solución aproxima la trayectoria del sistema completo en \mathcal{F} durante los intervalos de desarrollo lento. Cuando la acción es rápida, entonces y se toma como constante, $y=y_c$, y x satisface la ecuación

$$(2.11.4) \quad \epsilon dx/dt = F(x, y_c)$$

La transición de la dinámica lenta a la rápida ocurre en los 'puntos de abandono' (*leaving points*) de \mathcal{F} , en donde sucede que $\det(A)=0$. Estos dependen de F y G y, en casos excepcionales, de las condiciones iniciales. La ecuación (2.11.2a) claramente tiene que ser no lineal en x ; pensando en $n=m=1$, para alguna $y(t)$ fija tiene que tener al menos dos raíces, una correspondiente al punto de abandono y otra al punto de regreso. Para y fija, los ceros de (2.11.2a) son puntos de equilibrio de la ecuación (2.11.1a).

EL TEOREMA DE TIKHONOV

La aproximación del sistema (2.11.1) en términos del límite cuando ϵ se hace cero tiene su justificación en el teorema que Tikhonov demostró en 1952: Sea $\{x_0(t), y_0(t)\}$ una solución del sistema reducido (2.11.2) la cual, para $t \in [t_0, t_1]$, está contenida en una región de \mathcal{F} en la cual los eigenvalores de A tienen partes reales negativas diferen-

tes de cero. Entonces cualquier solución $\{x(t;\varepsilon), y(t;\varepsilon)\}$ de (2.11.1) con condiciones iniciales

$$|x(t_0;\varepsilon) - x_0(t)| = O(\varepsilon), \quad |y(t_0;\varepsilon) - y_0(t)| = O(\varepsilon)$$

satisface, para $t \in [t_0, t_1]$,

$$x(t;\varepsilon) = x_0(t) + O(\varepsilon), \quad y(t;\varepsilon) = y_0(t) + O(\varepsilon)$$

El teorema de Tikhonov proporciona una medida de la discrepancia entre la solución del sistema completo y la solución del sistema lento aproximado. Existen extensiones de este resultado y otros teoremas relacionados que constituyen una parte de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales relevante al estudio, tanto de los modelos de células excitables, como de los fenómenos oscilatorios en general.

UNA SEGUNDA MIRADA AL FHN

FitzHugh formuló su modelo de la actividad nerviosa (FHN) en 1968. Su punto de partida no fue el modelo de Hodgkin y Huxley, sino precisamente la ecuación de Van der Pol en una forma similar a la (2.10.6)

$$dV/dt = V - V^3/3 - W$$

$$dW/dt = \phi V$$

Este sistema es capaz de oscilar autosostenidamente. FitzHugh pensó en agregar algunos términos para darle más plasticidad al modelo, optando por

$$(2.11.5a) \quad dV/dt = V - V^3/3 - W + I$$

$$(2.11.5b) \quad dW/dt = \phi (V + a - bW)$$

donde a , b y ϕ son constantes positivas. V representa la diferencia de potencial a través de la membrana, I es la corriente aplicada y W es una variable de recuperación que representa la corriente tardía que regresa al sistema a su estado de reposo. En este caso ϕ es el parámetro pequeño que determina las dos escalas de tiempo.

El retrato de fases se muestra en la fig.(2.11.1) para valores típicos de los parámetros. El comportamiento puede entenderse distinguiendo nuevamente el subsistema rápido (2.11.5a) del lento (2.11.5b). Por encima de la cúbica $W = V - V^3/3 + I$, V decrece, mientras que por debajo de ella siempre crece. El punto de equilibrio es la intersección entre la cúbica y la recta $W = (v + a)/b$ (curvas ceroclinas),

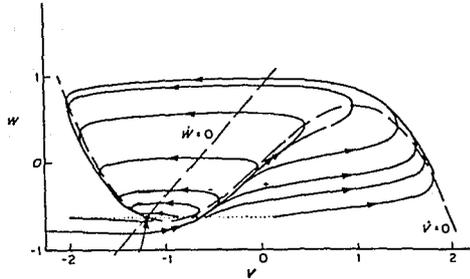


FIGURA 2.11.1 ■ Espacio de fases del modelo formulado originalmente por FitzHugh. Reproduce cualitativamente las características de una célula excitable.

y resulta ser estable para los valores de los parámetros en el ejemplo.

En el límite cuando ϕ vale cero, la rama intermedia de la cúbica define un umbral. Para V a la derecha de esta rama, V se mueve horizontalmente hasta la variedad lenta, la recorre, llega al punto de abandono y se va a la otra región estable, que es recorrida hasta llegar al punto de equilibrio global del sistema. Esta trayectoria corresponde a un potencial de acción. Si V comienza a la izquierda de la rama intermedia de la cúbica, se va directamente a la rama de la variedad lenta que contiene al equilibrio, simulando una respuesta pasiva. En la fig. (2.11.1) ϕ vale 0.08, y el retrato fase es muy similar al descrito por el límite singular.

Obsérvese cómo esta metodología ha permitido conceptualizar geométricamente un fenómeno físico, mediante el uso de una imagen que codifica la dinámica del sistema. Este proceder es muy útil para explorar el universo de los sistemas no lineales.

2.12 BIFURCACIONES

La ubicación y la estabilidad de un punto de equilibrio de un sistema dinámico pueden cambiar al modificar los valores de sus parámetros. Por ejemplo, en el FHN el equilibrio puede dejar de ser un atractor y dar lugar a un ciclo límite muy similar al de las ecuacio-

nes de Van der Pol. Este es un cambio cualitativo drástico en el comportamiento del sistema, y uno quisiera poder caracterizar las condiciones que deben satisfacer los parámetros para que tales cambios ocurran. Conociendo la variedad de cambios posibles y las circunstancias en que estos suceden, se podría anticipar la evolución del sistema. De esto se encarga la Teoría de Bifurcaciones.

El análisis de las órbitas en el espacio de fases permite entender los distintos comportamientos que puede exhibir el sistema al modificar las condiciones iniciales. El análisis de bifurcaciones también es importante, ya que el aspecto cualitativo del retrato de fases puede transformarse notoriamente al variar sus parámetros. Los valores para los cuales esto ocurre son llamados valores o puntos de bifurcación. Puede pensarse entonces que, para cada valor de los parámetros, se tiene un retrato de fases distinto. Esta información se puede desplegar pictóricamente en una gráfica que la codifica de manera sintética: el diagrama de bifurcación. El conocimiento de estos diagramas es crucial para entender el comportamiento del sistema y para poder controlarlo o diseñar una variante dinámica específica a partir de él.

UN EJEMPLO UNIDIMENSIONAL

La idea matemática de bifurcación está relacionada con el concepto de transición de fase en Física. Un punto de bifurcación es un punto crítico en el cual ocurren cambios drásticos. Por ejemplo, la ecuación

$$(2.12.1) \quad dx/dt = \mu x - x^2$$

tiene a la solución trivial $x=0$ como punto de equilibrio. Otra solución de equilibrio de (2.12.1) es $x=\mu$. Linealizando alrededor de los puntos críticos es posible averiguar su estabilidad; se obtiene

$$x = 0 \quad \Rightarrow \quad dx/dt \cong \mu x$$

$$x = \mu \quad \Rightarrow \quad dx/dt \cong -\mu x$$

Así que, cuando $\mu < 0$, $x=0$ es asintóticamente estable y $x=\mu$ es inestable. Cuando μ se hace positivo las soluciones de equilibrio intercambian estabilidad: $x=0$ ahora es inestable y $x=\mu$ es la solución asintóticamente estable. Esta es una transición cualitativa bastante notoria, y $\mu=0$ es el punto en el cual ocurre, es decir, $\mu=0$ es el valor de bifurcación. Nótese que en $\mu=0$ la linealización produce el caso degenerado $dx/dt=0$; para ese valor del parámetro el único equilibrio resulta ser inestable.

Es posible hacer un diagrama en el plano μ, x en el que se grafiquen los valores de x en el equilibrio, como función de μ , señalando simultáneamente su estabilidad. Una convención bastante común es unir las

soluciones estables con líneas continuas y las inestables con líneas punteadas. La fig. (2.12.1) es un diagrama de bifurcación elemental que condensa la información cualitativamente relevante sobre el sistema en función de los valores posibles del parámetro. En él, los puntos de

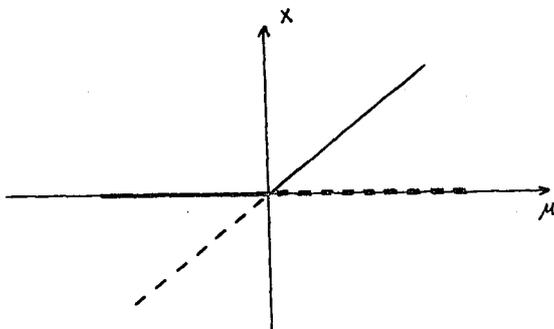


FIGURA 2.12.1 ■ Diagrama de bifurcación de equilibrios para la ecuación (2.12.1). Las líneas punteadas indican puntos inestables y las continuas puntos estables.

equilibrio trazan 2 curvas conforme μ varía: la recta horizontal $x=0$ y la recta identidad $x=\mu$. El intercambio de estabilidad se da en el punto de bifurcación $\mu=0$, en el cual existe un sólo punto crítico. Suele decirse que las soluciones de equilibrio 'chocan' en el punto de bifurcación. Mediante tal diagrama de bifurcación es posible sintetizar la dinámica de (2.12.1) eficientemente.

En general, para obtener los puntos críticos en función de los valores de los parámetros se tienen que considerar ecuaciones del tipo

$$F(\mu, \mathbf{x}) = 0$$

con $\mu \in \mathbb{R}^m$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$. Se desea averiguar cuándo es que las soluciones de esta ecuación pueden bifurcarse. Sin pérdida de generalidad se puede suponer que se investiga la bifurcación de la solución trivial $\mathbf{x}=0$. Así que

$$F(\mu, 0) = 0$$

es la ecuación a estudiar. El valor del parámetro $\mu=\mu_c$ es el punto (o

valor) de bifurcación si existe una solución no trivial en toda vecindad de $(\mu_c, 0)$ en $\mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n$.

EL TEOREMA DE HOPF

La teoría de bifurcaciones es abstracta y especializada. Como es de esperarse, en dimensión dos se tiene una clasificación bastante completa del tipo de bifurcaciones (transiciones) que pueden ocurrir en un sistema de ecuaciones. Sin embargo, cuando la dimensión es mayor que 2, el número y diversidad de casos crece demasiado.

Un resultado general muy útil en el análisis de modelos es el teorema de Hopf. Este predice la aparición de una órbita periódica en las proximidades de un punto de equilibrio cuando éste cambia de estabilidad de una manera particular. El teorema de Hopf (de 1942) es válido para un sistema de dimensión arbitraria. Afirma lo siguiente:

Se considera el sistema

$$(2.12.2) \quad dx/dt = f_{\mu}(x)$$

con $x \in \mathbb{R}^n$ y $\mu \in \mathbb{R}$, un parámetro. Supóngase que el sistema tiene un punto crítico (x_0, μ_0) en el cual se satisfacen las siguientes condiciones:

(H1) La matriz de derivadas A , dada por

$$A_{ij} = \partial f_i / \partial x_j \Big|_{\mu=\mu_0}$$

tiene un único par (simple) de eigenvalores imaginarios puros.

(H2) La parte real de los eigenvalores λ y $\bar{\lambda}$ (complejo conjugado) depende de μ de manera que

$$(2.12.3) \quad (d/d\mu) \operatorname{Re}(\lambda(\mu)) \Big|_{\mu=\mu_0} = d \neq 0$$

Entonces existe una única variedad de dimensión 3, llamada variedad centro, que pasa por (x_0, μ_0) en $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$, y un sistema de coordenadas para el cual la expansión en serie de Taylor de grado 3 en dicha variedad está dada por

$$dx/dt = (d\mu + a(x^2+y^2))x - (\omega + c\mu + b(x^2+y^2))y$$

(2.12.4)

$$dy/dt = (\omega + c\mu + b(x^2+y^2))x + (d\mu + a(x^2+y^2))y$$

Si $a \neq 0$, entonces existe una superficie de soluciones periódicas sobre la variedad centro que concuerda hasta segundo orden con el paraboloi-

de $\mu = -(a/d)(x^2 + y^2)$. Cuando $a < 0$ las soluciones periódicas son ciclos límite asintóticamente estables, mientras que, si $a > 0$, son repulsoras.

DISCUSION DEL CASO BIDIMENSIONAL

A continuación se discutirán algunos aspectos del teorema de Hopf, de manera que resulte más transparente. Considérese, en primer lugar, el significado de las hipótesis: H1 implica, dado que A valuada en μ_0 es no singular, que existe una curva suave de equilibrios $(x(\mu), \mu)$ con $x(\mu_0) = x_0$, y que los eigenvalores $\lambda(\mu)$ y $\lambda^*(\mu)$ de A, que son imaginarios puros en μ_0 , varían suavemente con μ . Esto es consecuencia directa del teorema de la función implícita. Por otra parte, H2 condiciona la forma en la que varían $\lambda(\mu)$ y $\lambda^*(\mu)$ con μ ; el teorema requiere que estos crucen el eje imaginario con velocidad (con respecto a μ) diferente de cero.

Ahora bien, ¿cómo es que estas 2 condiciones implican la existencia de una familia de órbitas periódicas? Considérese el sistema en dimensión 2, $x = (x, y)$. La clave del teorema de Hopf está en la llamada teoría de formas normales, que estudia las transformaciones de coordenadas que pueden realizarse sobre (2.12.2), y que simplifican el sistema de ecuaciones al máximo. Mediante una serie adecuada de transformaciones y cambios de coordenadas, se llega a un sistema resultante con un desarrollo en serie de Taylor, con términos hasta de orden x^3 , de la forma (2.12.4). En dicha expresión sucede, entre otras cosas, que los cambios de coordenadas han hecho que el valor de bifurcación sea $\mu_0 = 0$, y que el punto de equilibrio para μ_0 sea el origen, $x_0 = 0$.

La situación es considerablemente más clara si (2.12.4) se reescribe en coordenadas polares, con lo cual

$$(2.12.5) \quad \begin{aligned} dr/dt &= (d\mu + ar^2)r \\ d\theta/dt &= \omega + c\mu + br^2 \end{aligned}$$

Aquí se puede descubrir la naturaleza de la bifurcación: Supónganse $d > 0$ y $a > 0$. La coordenada r se ha separado de θ , así que existen soluciones periódicas, que son círculos con $r = \text{cte.}$, que se obtienen cuando $dr/dt = 0$ con $r \neq 0$. Entonces la amplitud r , que siempre es positiva, sufre una bifurcación en $\mu = 0$; pasa de un único equilibrio, $r = 0$ para $\mu > 0$, a 2 equilibrios, cuando $\mu < 0$. Esto corresponde a la aparición de una órbita periódica con amplitud $r = (-d\mu/a)^{1/2}$. Es decir, en el espacio producto $(r, \theta) \times \mu$, las soluciones se encuentran sobre la parábola $\mu = -ar^2/d$. Ahora es evidente la necesidad de que d sea diferente de cero (H2); de lo contrario no puede ocurrir la bifurcación.

El teorema de Hopf afirma que las soluciones son cualitativamente las mismas cuando se agregan más términos a la serie de Taylor en (2.12.4). Además especifica la estabilidad del punto de equilibrio

(i.e. de la solución $r=0$) y de la órbita periódica (i.e. de la solución $r=(-d\mu/a)^{1/2}$), las cuales quedan determinadas por el coeficiente a (esto es fácil de ver linealizando (2.12.5) alrededor de las 2 soluciones consideradas y analizando los 4 casos posibles según los signos de a y d).

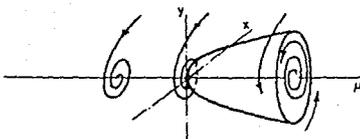


FIGURA 2.12.2 ■ Escenario en el que ocurre la bifurcación de Hopf.

En la fig.(2.12.2) se esquematiza el escenario de la bifurcación de Hopf. En este caso, para $\mu < 0$ las soluciones son espirales que se acercan al origen. Cuando $\mu > 0$ las espirales se alejan de él, atraídas por el ciclo límite. Cerca del punto de bifurcación, $\mu = \mu_0$, la superficie que contiene a las órbitas periódicas es similar a un paraboloides.

En los capítulos siguientes se podrá apreciar lo frecuente que es este escenario de transición. Además tiene una gran importancia práctica: permite predecir un comportamiento periódico de las soluciones de un sistema cuyos puntos de equilibrio están siendo calculados numéricamente. En el Capítulo 3 se describirá en detalle el procedimiento para generar numéricamente un diagrama de bifurcación, y en el último capítulo se utilizarán muchos de ellos, los cuales presentan bifurcaciones de Hopf, entre otros elementos.

2.13 BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

El material aquí expuesto es una recopilación de resultados de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales. Las siguientes fuentes son muy aconsejables:

- (2.1) Verhulst, F. 1990, *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems* (Berlin: Springer Verlag).
- (2.2) Hirsch, M.W., y Smale, S. 1974, *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra* (New York: Academic Press).
- (2.3) Hagedorn, P. 1982, *Non-Linear Oscillations* (Oxford: Clarendon Press).
- (2.4) Arnold, V.I. 1989, *Mathematical Methods of Classical Mechanics* (New York: Springer Verlag).
- (2.5) Elsgoltz, L. 1983, *Ecuaciones Diferenciales y Calculo Variacional* (Moscú: Mir).

Material más específico concerniente a las secciones 2.10 a 2.12 puede hallarse en:

- (2.6) Grasman, J. 1987, *Asymptotic Methods for Relaxation Oscillations and Applications* (New York: Springer Verlag).
- (2.7) Guckenheimer, J., y Holmes, P. 1983, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields* (New York: Springer Verlag).

La siguiente fuente especializada ahonda en el tema de la variedad centro y la bifurcación de Hopf:

- (2.8) Marsden, J.E., y McCracken, M. 1976, *The Hopf Bifurcation and its Applications* (New York: Springer Verlag).

CAPITULO 3. METODOS NUMERICOS UTILIZADOS

3.0 INTRODUCCION

El análisis de sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales usualmente requiere el apoyo de diversos métodos numéricos, que se implementan por medio de una computadora. La visualización tanto de las soluciones como de las órbitas en el espacio de fases puede ser clave para decidir la técnica analítica a seguir, o para confirmar los resultados obtenidos a través de métodos más rigurosos. En este capítulo se describirán los 4 programas principales que se hicieron con este propósito. Más que hacer una disección detallada de cada uno de ellos, la idea es exponer de la manera más clara posible, los conceptos fundamentales en que éstos se basan.

Muchas de las subrutinas utilizadas fueron tomadas total o parcialmente del libro de Press et.al. (referencia [3.1]) que no sólo contiene gran cantidad de programas ya escritos en C, sino que además incluye la teoría necesaria para comprenderlos a fondo y para poder modificarlos según las necesidades particulares de cada usuario.

El planteamiento, desarrollo y subsecuentes pruebas y correcciones de todos los programas consumieron un porcentaje bastante alto del tiempo y esfuerzo invertidos en esta tesis. Finalmente se produjo un código estructurado, relativamente interactivo, y eficiente en el análisis de cierta clase de sistemas. Ojalá que este trabajo resulte útil para algunos de los muchos entusiastas de los sistemas dinámicos y de la modelación matemática.

3.1 GENERALIDADES

Vale la pena subrayar algunas de las características estructurales que comparten los 4 programas numéricos denominados BIF, ODE, PER y RELAX. En primer lugar, todos ellos fueron escritos en lenguaje C. Las versiones ejecutables para microcomputadoras tipo PC fueron producidas por el compilador Turbo C. En todos los casos se utilizaron variables de punto flotante de doble precisión (15 dígitos), que en C se cocen como tipo *double*.

El código completo de un programa dado es un conjunto de archivos

(en C) agrupados dentro de un subdirectorío con el mismo nombre que el programa. Es decir, bajo el subdirectorío \BIF se encuentran varios archivos que conforman la totalidad del programa BIF (el programa ejecutable se llama BIF.EXE). Entre estos archivos se encuentra uno con el mismo nombre pero con la extensión .C, esto es, BIF.C. Este, así como ODE.C, PER.C, etc., contiene el cuerpo principal del programa, esto es, una secuencia principal de instrucciones que debe hacer transparente el objetivo y el funcionamiento de cada una de ellas, así como del programa en su totalidad. Los archivos con extensión .PRJ ('project') contienen una lista de todas las partes que hay que ligar (*link*) y/o compilar para armar un programa dado. Por ejemplo, BIF.PRJ contiene todos archivos que se tienen que ligar para crear BIF.EXE.

El diskette que se anexa al trabajo escrito contiene los códigos completos en C, varias versiones ejecutables y algunas notas más técnicas dirigidas a quienes quieran recompilar y/o modificar los programas fuente. Todos ellos contienen abundantes comentarios y, de hecho han sido reescritos más de una vez, buscando tanto claridad como una organización lógica.

Cada uno de los programas analiza algún aspecto de un sistema de ecuaciones diferenciales particular. Cada programa agrupa y encadena una serie de subrutinas numéricas, e interactúa con 3 archivos asociados que dependen del sistema a analizar: un archivo .DAT, otro .OUT y un bloque (en C) que contiene la información sobre tal sistema.

Por ejemplo, supóngase que el programa ODE (el nombre completo es ODE.EXE), que integra ecuaciones diferenciales ordinarias, va a actuar sobre el sistema FHN. Entonces, para empezar, ODE debe contener una línea que especifica que el nombre del sistema es FHN. Esto hace que ODE lea un archivo de datos, FHN.DAT, en el cual se incluyen los valores de todos los parámetros del programa y del sistema: paso y método de integración, condiciones iniciales, valores de los parámetros en las ecuaciones, etc. Además, ODE crea un archivo de datos de salida que contiene los resultados de la corrida: los valores de las variables a cada cierto intervalo de tiempo. Este archivo se llama FHN.OUT. Las ecuaciones diferenciales están contenidas en FHN_ODE.C, que es un segmento pequeño de código en C, y que debe compilarse junto con ODE (por lo tanto, FHN_ODE.C debe incluirse en la lista de ODE.PRJ).

Esta estructura tiene varias ventajas. Por un lado, una vez compilados todos los archivos que conforman ODE junto con FHN_ODE.C, queda un programa ejecutable (es decir, totalmente independiente del ámbito en el que fue escrito y compilado) llamado ODE.EXE, y ya no hay que compilar nada más: cualquier modificación a los parámetros de las ecuaciones se lleva a cabo editando el archivo FHN.DAT, que está en ASCII (y que nada tiene que ver con el C).

Por ejemplo, en FHN.DAT se fijan las condiciones iniciales y todos los parámetros concernientes tanto a ODE mismo como al sistema de ecuaciones; entre ellos queda $\gamma=0.1$. Se ejecuta ODE.EXE, que lee los datos contenidos en FHN.DAT y vierte los resultados en FHN.OUT. Este

último también está en ASCII, así que puede leerse directamente. Si ahora se quieren los resultados para $\gamma=0.2$ basta modificar la línea correspondiente en FHN.DAT y volver a correr ODE.EXE. El primer archivo de datos de salida es destruido y substituido por el que contiene las soluciones para $\gamma=0.2$.

Por otra parte, si en lugar de integrar las ecuaciones del FHN se desea trabajar con el sistema ML, basta hacer lo siguiente: se modifica la línea en ODE.C que especifica el nombre del sistema, se crea el archivo ML.DAT con todos sus parámetros y se escriben las ecuaciones diferenciales del sistema ML en ML_ODE.C, según el formato requerido. Después se recompila ODE.C, ahora ligándolo con ML_ODE.C, y se obtiene un nuevo ODE.EXE capaz de integrar las ecuaciones del sistema ML para valores arbitrarios de los parámetros.

El esquema que se acaba de describir es común a los 4 programas. Para poder visualizar los datos producidos, se escribieron otros programas adicionales que leen y grafican los datos almacenados en los archivos con extensión .OUT. Estos editores gráficos permiten seleccionar tipos diferentes de gráficas, variar las escalas y las dimensiones de éstas, etc.

Por último, cabe especificar el tipo de sistemas para los cuales se concibieron los 4 programas mencionados. ODE integra cualquier número de ecuaciones diferenciales de primer orden, aunque en la pantalla se pueden observar sólo cortes bidimensionales del espacio de fases, o bien cursos temporales. Tanto PER como RELAX buscan órbitas periódicas en sistemas de dimensión 2. BIF encuentra los puntos de equilibrio y su estabilidad, también para sistemas de dimensión 2, cuando el problema puede reducirse a hallar los ceros de una ecuación no lineal. En la siguiente sección se especifica este procedimiento.

3.2 LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO

El programa BIF (es decir, BIF.EXE) genera las ramas de puntos de equilibrio de un diagrama de bifurcación. Esto significa lo siguiente: Dado el sistema de ecuaciones diferenciales

$$(3.2.1) \quad dx/dt = f_1(x, y, \theta)$$

$$(3.2.2) \quad dy/dt = f_2(x, y, \theta)$$

donde θ es un parámetro, el problema es hallar numéricamente los puntos de equilibrio (x_{eq}, y_{eq}) y su estabilidad para cada valor arbitrario de θ . Es decir, en primer lugar, hay que resolver el siguiente sistema de dos ecuaciones, en general no lineales

$$(3.2.3) \quad f_1(x, y, \theta) = 0$$

$$(3.2.4) \quad f_2(x, y, \theta) = 0$$

El problema de encontrar los ceros de una función vectorial es bastante complicado. Sin embargo, cuando en (3.2.3) o (3.2.4) es posible despejar una de las variables en términos de la otra, la situación se simplifica considerablemente. Si sucede, por ejemplo, que de (3.2.3) se obtiene

$$(3.2.5) \quad x = g(y, \theta)$$

entonces, substituyendo en (3.2.4) resulta una ecuación, en general no lineal, que depende de una sola variable

$$(3.2.6) \quad f_2(g(y), y, \theta) = 0$$

Para encontrar los ceros de una función de una sola variable existen varios métodos eficientes, así que este paso no es mayor obstáculo. La solución de (3.2.6) da y_{eq} , cuyo valor, substituyendo de regreso en (3.2.5), da x_{eq} .

Considérese un ejemplo concreto: el sistema de FitzHugh-Nagumo generalizado, que se denominará GEN, es el FHN pero con una segunda ecuación diferencial no lineal

$$(3.2.7) \quad dv/dt = -v(v-a)(v-1) - w + i$$

$$(3.2.8) \quad dw/dt = [w_\infty(v) - w]/\tau$$

donde $w_\infty(v)$ es una función tipo sigmoide o tangente hiperbólica. Claramente, cuando $dw/dt=0$ se obtiene

$$(3.2.9) \quad w = w_\infty(v)$$

que substituida en (3.2.7) produce la ecuación no lineal

$$(3.2.10) \quad F(v) = -v(v-a)(v-1) - w_\infty(v) + i$$

Los ceros de $F(v)$ dan los valores posibles de v_{eq} , y w_{eq} no es otra cosa que $w_\infty(v_{eq})$.

Dentro del archivo GEN_BIF.C, que contiene la información sobre GEN que BIF necesita, se encuentran las ecuaciones (3.2.9) y (3.2.10). Los ceros de $F(v)$ son hallados por BIF mediante el método conocido como *regula falsi* (el módulo correspondiente puede ser substituido por

cualquier otro con un formato compatible si se desea utilizar un método diferente). Los valores encontrados se substituyen en (3.2.9), y los puntos de equilibrio son guardados en el archivo de salida GEN.OUT.

Una vez encontrado un punto de equilibrio, BIF determina su estabilidad. Para esto se recurre a la linealización alrededor de dicho punto. Dentro de GEN_FS.C se incluyen los elementos de la matriz jacobiana correspondiente a (3.2.1) y (3.2.2). Es decir, uno tiene que calcular las derivadas parciales de f_1 y f_2 con respecto a cada una de las variables (véase el Capítulo 2) y escribirlas en el formato utilizado dentro del archivo de funciones del sistema. BIF se encarga de evaluar tal matriz jacobiana A

$$\begin{aligned} A_{11} &= \partial f_1 / \partial x & A_{12} &= \partial f_1 / \partial y \\ A_{21} &= \partial f_2 / \partial x & A_{22} &= \partial f_2 / \partial y \end{aligned}$$

en el punto de equilibrio y , con esos datos, encuentra sus eigenvalores, λ_1 y λ_2 . Encontrar los eigenvalores de la matriz de 2×2 se reduce a resolver una ecuación de segundo grado. Como se sabe, los eigenvalores de A determinan la clase a la que pertenece el punto de equilibrio y su estabilidad. BIF los guarda en el archivo .OUT junto con una variable cuyo valor indica el tipo de punto de equilibrio, según la clasificación expuesta en la sección 2.8.

Ahora bien, tanto la ecuación (3.2.6) como las derivadas parciales de la matriz jacobiana cambian cuando se modifican los parámetros. En realidad lo que hace BIF es variar el parámetro escogido, llamado θ , a lo largo de un intervalo determinado (los extremos se especifican en el archivo .DAT). Para cada valor de θ calcula el punto de equilibrio (o los puntos de equilibrio) del sistema, los eigenvalores de la solución lineal asociada y la estabilidad. Con estos datos es posible hacer una gráfica de los valores de v_{eq} contra el parámetro que fue variando, que se denomina parámetro de bifurcación. En la fig.(3.2.1) se han trazado los valores de v_{eq} contra i con los datos arrojados por BIF utilizando las ecuaciones (3.2.7) y (3.2.8); esta gráfica es un diagrama de bifurcación de equilibrios. En ella puede observarse que hay ciertos valores de i para los cuales existen 3 puntos críticos. La estabilidad de cada uno de ellos también queda especificada.

BIF lleva a cabo un cálculo más que es crucial para predecir los cambios en la dinámica del sistema conforme el parámetro de bifurcación θ es modificado: detecta los puntos de bifurcación de Hopf. BIF barre el intervalo prescrito para θ con pasos de tamaño $\Delta\theta$ y registra los valores, llamados θ_H , para los cuales la parte real de los eigenvalores cambia de signo, con la condición de que la parte imaginaria sea diferente de cero. Lo que se persigue es poder aplicar el teorema de Hopf (sección 2.12), para poder predecir la aparición de una órbita

periódica. Esto requiere, entre otras cosas, que la parte real de los eigenvalores se haga cero. Los candidatos a puntos de bifurcación θ_H son guardados y, una vez calculados todos los equilibrios, antes de terminar la ejecución se repite nuevamente la búsqueda de los valores de θ para los cuales ocurre el cambio de signo en los eigenvalores. Sólo que ahora se rastrea únicamente alrededor de los θ_H , utilizando un $\Delta\theta$ cada vez más pequeño, hasta que se obtiene una precisión predefinida en el valor de θ_H .

A continuación se presenta, como resumen, una descripción seudoalgorítmica de la estructura de BIF. Se han excluido intencionalmente una gran cantidad de detalles, ya que la idea es mostrar sólo los pasos más relevantes del proceso. Los paréntesis [] indican que se trata de una variable vectorial; los equilibrios aparecen como $x_{eq}[]$ y $y_{eq}[]$, ya que puede haber varios de ellos para un mismo valor de θ .

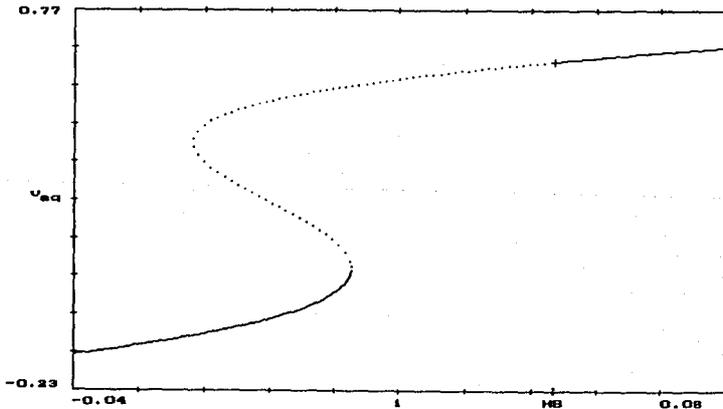


FIGURA 3.2.1 ■ Diagrama de bifurcación (rama de equilibrios) para el sistema de FitzHugh-Nagumo generalizado (GEN), ecuaciones (3.2.7)-(3.2.8). Se grafica v en el equilibrio contra i , que es el parámetro de bifurcación. Líneas continuas indican estabilidad, líneas punteadas inestabilidad. HB es el punto de bifurcación de Hopf.

Descripción de BIF

1. Inicio del programa.
2. Asignación del nombre del sistema a analizar (por ejemplo NOM).
3. Lectura de valores de los parámetros en el archivo NOM.DAT.
4. Creación y apertura del archivo de datos de salida NOM.OUT.
5. $\theta = \theta_{inicial}$.
6. Se hallan los ceros, es decir $y_{eq}[j]$, de $f_2(g(y), y, \theta)$ (en (3.2.6)).
7. Para cada uno de los m ceros ($j=1, \dots, m$):
 - Determinación de $x_{eq}[j]$ (mediante (3.2.5) evaluada en $y_{eq}[j]$).
 - Determinación de los eigenvalores $\lambda_1[j]$ para $(x_{eq}[j], y_{eq}[j])$.
 - Si $\text{Re}(\lambda_1[j])$ cambió de signo entonces $\theta_H[n] = \theta - \Delta\theta$ y $n=n+1$.
8. Para cada uno de los m ceros ($j=1, \dots, m$):
 - Clasificación de los puntos de equilibrio, según $\lambda_1[j]$, codificada en el valor de la variable $eq[j]$.
 - Impresión de θ , $x_{eq}[j]$, $y_{eq}[j]$, $\lambda_1[j]$, $\lambda_2[j]$ y $eq[j]$ en NOM.OUT.
9. $\theta = \theta + \Delta\theta$.
10. si $\theta < \theta_{final}$ regresa al paso 6.
11. Para cada uno de los n candidatos a puntos de bifurcación $\theta_H[j]$ ($j=1, \dots, n$):
 - Refinamiento de $\theta_H[j]$ repitiendo los pasos 5-7 y 9, bisectando el intervalo $(\theta_H, \theta_H + \Delta\theta)$, hasta que $\Delta\theta'$ sea menor que la precisión deseada.
12. Impresión de los n puntos de bifurcación de Hopf $\theta_H[]$ en NOM.OUT.
13. Fin del programa.

El archivo de funciones que BIF necesita para analizar un sistema dado debe contener tres cosas: la función de 1 variable cuyos ceros dan una de las coordenadas del equilibrio (es decir (3.2.6)), la función que da la coordenada restante (es decir (3.2.5)), y la matriz A de derivadas parciales.

Debe recordarse que las gráficas obtenidas con los datos arrojados por BIF son la consecuencia de un procesamiento independiente, que se lleva a cabo mediante un programa graficador llamado GG, también escrito en C, y desarrollado específicamente para este propósito. Asimismo, el programa GEW traza las gráficas en blanco y negro y las prepara para ser impresas.

El programa completo (BIF) contiene gran cantidad de subrutinas y detalles que no se han discutido, sin embargo, con lo que se ha presentado en esta sección, no debe ser difícil abrir el archivo BIF.C, que contiene el cuerpo principal del programa, y comprender el funcionamiento de cada una de sus componentes. Asimismo, el rol jugado por un bloque determinado de código debe resultar fácilmente identificable para quien esté familiarizado con la sintaxis y las estructuras del C. Este comentario es aplicable a los otros 3 programas.

3.3 LAS SOLUCIONES

Obtener soluciones particulares del sistema de ecuaciones diferenciales que se desea estudiar siempre es importante, unas veces como punto de partida para el arranque de otros programas, y otras simplemente para visualizar el plano fase y adquirir cierta intuición sobre el posible comportamiento del sistema. Encontrar soluciones numéricas significa integrar numéricamente; usualmente se dan condiciones iniciales para las variables y se quieren conocer sus valores en tiempos posteriores (véase 3.5 como comparación). Estos problemas de valores iniciales son hoy en día un tema clásico del análisis numérico.

El programa ODE (el nombre del ejecutable es ODE.EXE) integra las ecuaciones diferenciales, por ejemplo del péndulo (PEN), contenidas en el archivo PEN_ODE.C

$$(3.3.1) \quad dx/dt = y$$

$$(3.3.2) \quad dy/dt = -\mu y - \omega^2 \text{sen}(x)$$

Estas contienen dos parámetros, el coeficiente de fricción μ y la frecuencia natural de oscilación ω . En el archivo de datos de entrada, PEN.DAT, se incluye lo siguiente:

```
SISTEMA:
tolerancia__ 0.000001
num_d_params_ 2
parametros__ 0.01 1.0
               $\mu$   $\omega$ 
```

INTEGRACION DE ECUACIONES DIFERENCIALES:

```
dimension__ 2
cond_inic__ 0.2 0.0
t_a_integrar_ 10.0
metodo_____ 1
paso_____ 0.002
paso_minimo__ 1.e-9
print_time__ 0.1
xplot_____ 1
yplot_____ 2
x_min_____ -2.0
x_max_____ 2.0
y_min_____ -2.0
y_max_____ 2.0
```

Los parámetros bajo el encabezado "SISTEMA:" son comunes a los 4 pro-

3.3 LAS SOLUCIONES

Obtener soluciones particulares del sistema de ecuaciones diferenciales que se desea estudiar siempre es importante, unas veces como punto de partida para el arranque de otros programas, y otras simplemente para visualizar el plano fase y adquirir cierta intuición sobre el posible comportamiento del sistema. Encontrar soluciones numéricas significa integrar numéricamente; usualmente se dan condiciones iniciales para las variables y se quieren conocer sus valores en tiempos posteriores (véase 3.5 como comparación). Estos problemas de valores iniciales son hoy en día un tema clásico del análisis numérico.

El programa ODE (el nombre del ejecutable es ODE.EXE) integra las ecuaciones diferenciales, por ejemplo del péndulo (PEN), contenidas en el archivo PEN_ODE.C

$$(3.3.1) \quad dx/dt = y$$

$$(3.3.2) \quad dy/dt = -\mu y - \omega^2 \text{sen}(x)$$

Estas contienen dos parámetros, el coeficiente de fricción μ y la frecuencia natural de oscilación ω . En el archivo de datos de entrada, PEN.DAT, se incluye lo siguiente:

SISTEMA:

```
tolerancia__ 0.000001
num_d_params_ 2
parametros__ 0.01 1.0
              μ      ω
```

INTEGRACION DE ECUACIONES DIFERENCIALES:

```
dimension__ 2
cond_inic__ 0.2 0.0
t_a_integrar_ 10.0
metodo_____ 1
paso_____ 0.002
paso_minimo__ 1.e-9
print_time__ 0.1
xplot_____ 1
yplot_____ 2
x_min_____ -2.0
x_max_____ 2.0
y_min_____ -2.0
y_max_____ 2.0
```

I

Los parámetros bajo el encabezado "SISTEMA:" son comunes a los 4 pro-

gramas, los restantes pertenecen exclusivamente a ODE. Tal como están, ODE integraría el sistema, que es de dimensión 2, con una precisión de 10^{-6} en cada paso, utilizando el método 1, hasta que el tiempo vallera 10.0. Además iría mostrando las órbitas de fase, ya que graficaría la variable 1 contra la 2 (la variable 0 es el tiempo). Cada 0.1 unidades de tiempo almacenaría los valores de las variables en PEN.OUT.

La parte numérica de ODE se encuentra unida a una interfase gráfica bastante cómoda que permite alterar condiciones iniciales, tamaño y escalas de la gráfica, integrar hacia atrás en el tiempo, etc. Esta interactividad se traduce en una gran cantidad de código adicional, que oscurece un tanto el hecho de que la médula del programa son las dos subrutinas de integración: RKQC.C y BSSTEP.C. Ambas fueron tomadas de la referencia [3.1], así que sólo se comentarán brevemente.

EL METODO DE RUNGE-KUTTA CON PASO VARIABLE

Una de las variantes más populares del conocido método de Runge-Kutta es el de cuarto orden con paso fijo h , que involucra 4 fórmulas bastante compactas. Para avanzar el vector de variables y del punto y_n , en el que la variable independiente vale x_n , al punto y_{n+1} , en el que la variable independiente vale $(x_n)+h=x_{n+1}$, se evalúa la función vectorial de derivadas $f'(x,y)$ de la siguiente forma

$$\begin{aligned} (3.3.3) \quad k_1 &= h f'(x_n, y_n) \\ k_2 &= h f'(x_n + h/2, y_n + k_1/2) \\ k_3 &= h f'(x_n + h/2, y_n + k_2/2) \\ k_4 &= h f'(x_n + h, y_n + k_3) \end{aligned}$$

de manera que

$$(3.3.4) \quad y_{n+1} = y_n + k_1/6 + k_2/3 + k_3/3 + k_4/6 + O(h^5)$$

Estas fórmulas se encuentran en la subrutina RKGKT4() que está en el archivo RKQC.C. Una llamada a RKGKT4() avanza el vector y de y_n a y_{n+1} . Llamadas consecutivas a esta subrutina integran las ecuaciones diferenciales hasta que el usuario lo desee. Sin embargo este primer método de integración se ha implementado de manera mucho más eficiente, agregándole la posibilidad de ajustar el paso de integración. El paso variable lo convierte en una herramienta considerablemente

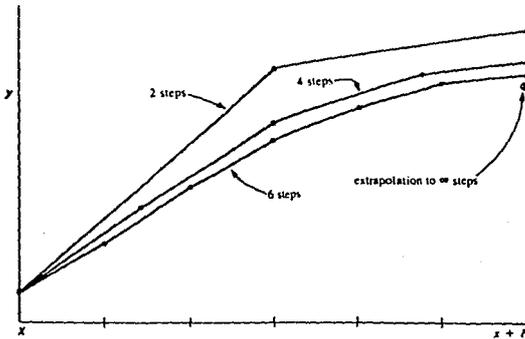


FIGURA 3.3.1 ■ Integración de la variable y de x a $x+H$ por el método de Bullirsch-Stoer. Se integra de x a $x+H$ varias veces, con subpasos de tamaño $h=H/n$ cada vez más pequeños. El valor de y en el punto final es ajustado a una función racional que depende de n , y que es evaluada en $h=0$; es decir, se hace una extrapolación al caso en el que el número de subpasos se hace infinito.

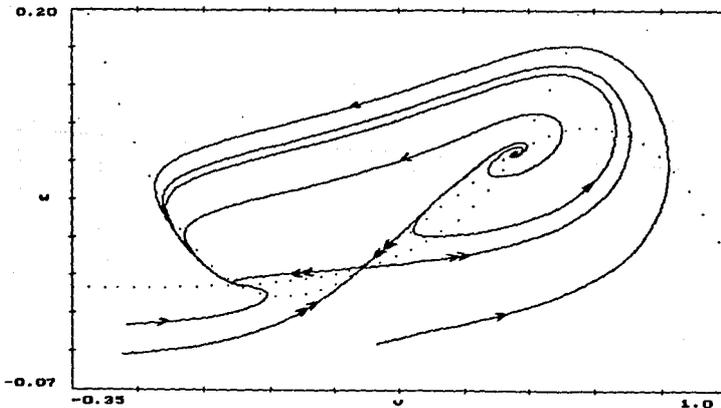


FIGURA 3.3.2 ■ Espacio de fases del sistema GEN generado por el programa ODE. Las líneas punteadas son las ceroclinas (las curvas sobre las cuales $dy_i/dt=0$). Se obtiene la respuesta cualitativa de una célula excitable.

versátil.

La idea es comparar dos integraciones de y_n a y_{n+1} : una dando un paso de tamaño $2h$ y otra dando dos pasos de tamaño h . Si la solución exacta se denota como $y(x+2h)$, entonces se tienen las dos aproximaciones siguientes

$$(3.3.5) \quad y(x+2h) = y_1 + (2h)^5 \phi + O(h^6) + \dots$$

$$(3.3.6) \quad y(x+2h) = y_2 + 2(h)^5 \phi + O(h^6) + \dots$$

donde ϕ es un coeficiente común a las dos expresiones. La discrepancia entre las dos soluciones

$$\Delta = y_1 - y_2$$

es la cantidad que se intenta mantener acotada, ni muy grande ni demasiado pequeña, con cierto grado de precisión. De (3.3.5) y (3.3.6) puede observarse que Δ varía con h elevado a la quinta potencia, es decir, si se da un paso h_1 y produce un error Δ_1 , el paso h_0 que habría producido un error Δ_0 puede estimarse según

$$(3.3.7) \quad h_0 = h_1 |\Delta_0 / \Delta_1|^{0.2}$$

Así que, si Δ_0 es la precisión deseada, (3.3.7) da la manera en la cual hay que agrandar o achicar el paso para mantener la discrepancia entre las dos soluciones cercana al límite requerido.

La subrutina RKQC() es la encargada de llamar a RNGKT4() las dos veces, calcular Δ_1 , modificar o no el paso según (3.3.7), y predecir un valor atendible de h para el siguiente ciclo. Además toma algunos otras precauciones adicionales, como mantener acotados los errores acumulados y reescalarlos según los valores absolutos de las variables.

En la práctica, este método resultó confiable y rápido para precisiones (porcentuales) de aproximadamente 10^{-7} . Se muestran algunos ejemplos en las figuras de esta sección, además de los numerosos retratos de fase del capítulo siguiente.

EL METODO DE BULIRSCH-STOER

El programa ODE puede integrar ya sea con el Runge-Kutta de paso variable o con un segundo método, cuyo principio no es el desarrollo en serie de Taylor, como en el caso previo, sino una idea totalmente diferente: la extrapolación al límite cuando el paso se hace cero.

Las variables y pasan de $y(x)$ a $y(x+H)$ donde H no es infinitesimal,

sino que puede llegar a ser bastante grande. El paso H se subdivide en n subpasos de tamaño $h=H/n$. Primero se lleva a cabo toda la integración de x a $x+H$ para $n=2$, es decir, mediante algún método (que debe tener ciertas características) se obtienen $y(x+H/2)$ y $y(x+H)$. Como $y(x+H)$ se encontró para $n=2$, la solución se denomina simplemente y_2 . A continuación se repite la integración, partiendo nuevamente de $y(x)$, pero tomando $n=4$. Esta vez se dan 4 pasos de tamaño $H/4$ que conducen a $y(x+H)=y_4$. Normalmente la integración completa se lleva a cabo para un número suficiente de valores de n , tomados de la secuencia

$$n = 2, 4, 6, 8, 16, 24, \dots, [n_j = 2n_{j-2}]$$

La clave es, utilizando los valores encontrados y_2, y_4, \dots, y_n , expresar a y_n como una función analítica de n , es decir, se hace un ajuste de datos de manera que

$$(3.3.8) \quad y_n = R(n)$$

Una vez encontrada $R(n)$, ésta es evaluada en el límite $n \rightarrow \infty$, que corresponde al caso en el que el paso de integración utilizado para llegar de x a $x+H$ se ha hecho cero (fig. (3.3.1)).

Esta es la idea general, pero en la práctica hay un gran número de sutilezas involucradas. Por ejemplo, ¿qué forma debe tener $R(n)$? Se ha encontrado que cuando $R(n)$ es una función racional, los resultados son asombrosamente buenos. Esto se debe a que la función racional sigue siendo una buena aproximación aun cuando el paso h deja de ser pequeño; en contraste, la serie de potencias en h tiene un radio de convergencia limitado. Por otra parte, se ha visto que es conveniente utilizar un método de integración, para avanzar las variables en pasos de tamaño H/n , cuya función de error sea estrictamente par; la aproximación por función racional es mejor cuando se hace en términos de h^2 .

El desarrollo y prueba del método de Bulirsch-Stoer es relativamente reciente, sin embargo ha mostrado ser una de las técnicas más eficientes para integrar ecuaciones diferenciales ordinarias con una alta precisión.

COMENTARIOS

El archivo BSSTEP.C contiene la implementación de este método tal como se ha descrito en la referencia [3.1]. Su inclusión en ODE ha sido relevante, no sólo en términos de la relación entre precisión y tiempo de cómputo, sino en tanto que, no sólo los segmentos correspondientes de código, sino los algoritmos en sí de los dos métodos de integración son completamente independientes. Esto permite comparar corridas, integrando un mismo problema de valores iniciales con ambos

métodos. Así, discrepancias en los resultados indican algún tipo de error en el procedimiento. Y viceversa, cuando los dos resultados son consistentes cabe pensar que los cálculos son correctos.

Las múltiples ejecuciones de ODE mediante uno y otro método mostraron que, en general, el Runge-Kutta de paso variable es lo más práctico hasta precisiones del orden de 10^{-7} ; en ese caso el tiempo de cómputo fue casi el mismo que el utilizado por el Bulirsch-Stoer. Para precisiones mayores, este segundo método consumió menos tiempo.

3.4 INTEGRACION DE ORBITAS PERIODICAS

Las dos rutinas de integración discutidas previamente también son vitales para el programa PER, que integra soluciones pero buscando órbitas periódicas específicamente. Al escribir este programa, la intención fue, por un lado, tener una manera de arrancar el método de relajación (sección 3.5), que requiere una aproximación al ciclo límite que se va a calcular. Por otra parte, se deseaba poder corroborar directamente (integrando) los resultados obtenidos mediante el mencionado método de relajación.

Antes que nada, PER lee los valores de los parámetros, incluido el de bifurcación θ , del archivo .DAT correspondiente. Ahí mismo debe incluirse una estimación para el valor del período τ . Las condiciones iniciales (x_0, y_0) deben escogerse de manera que queden lo más cercanas que sea posible a la órbita periódica. Esto obviamente requiere haber llevado a cabo previamente un reconocimiento del espacio de fases del sistema a analizar.

A continuación, PER llama por primera vez a la subrutina clave, PERIOD(), que es la médula del programa. Si efectivamente existe un ciclo límite, entonces las diferencias $\Delta x = x - x_0$ y $\Delta y = y - y_0$ tienen que evolucionar así: Al inicio son cero. Al comenzar la integración cada una adquiere un signo definido, y en algún momento esos signos tienen que cambiar (al menos una vez), para después volver a hacerse cero. Si los signos de las Δ 's no cambian después de integrar durante un tiempo un tanto mayor a τ , entonces PERIOD() termina la ejecución notificando que no encontró órbita periódica alguna. De hecho el programa siempre termina si el tiempo de integración sobre una misma órbita excede cierto valor límite.

Por el contrario, si las Δ 's sí cambiaron de signo, la integración se lleva a cabo exactamente durante el tiempo τ' tal que $|\Delta x|$ sea menor que cierta tolerancia, por ejemplo $c=10^{-9}$ (idealmente $c=0$). En seguida se revisa la otra diferencia, Δy , existiendo dos alternativas: si $|\Delta y|$ también es menor que c , entonces se concluye que la órbita sí fue periódica, de período τ' . En cambio, si resultó que $\Delta y > c$, entonces el nuevo punto (x, y) se toma como condición inicial, τ' es la nueva

estimación al periodo, y se lleva a cabo una vez más el ciclo sobre Δx , esto es, se le da una vuelta más a la órbita periódica, esperando que ésta atraiga a la solución que está siendo integrada.

Como puede apreciarse, este procedimiento es completamente directo, de hecho la receta es "integre hasta que las condiciones finales sean 'iguales' a las iniciales, asegurándose de que haya habido cambios de signo en Δx y Δy ". Sin embargo, PERIOD() contiene varios detalles interesantes que hasta el momento se han omitido para exponer la idea general de la manera más simple. Cabe comentar ahora algunos de ellos.

En primer lugar, PERIOD() llama a la subrutina de integración ECUAINT(), que es la encargada de avanzar las variables (x,y) del valor en to al valor en to+ Δt , mediante alguno de los dos métodos ya mencionados; este Δt es totalmente arbitrario (pero considerablemente menor que τ). ECUAINT() a su vez evalúa las ecuaciones diferenciales, por ejemplo del sistema FHN, que se encuentran en el archivo de funciones asociado, i.e. FHN_PER.C. Cuando Δx ya cambió de signo una vez, el problema es determinar el tiempo τ' para el cual $\Delta x = \epsilon$. Lo que se hace es detectar un segundo cambio de signo en Δx , lo cual indica que ya se integró más allá del periodo exacto. Entonces se reduce el paso Δt y se integra hacia atrás, disminuyendo t , hasta volver a detectar un cambio de signo. Ahí se vuelve a reducir Δt y a invertir el sentido de la integración. Este proceso se continúa hasta que Δx sea menor que la tolerancia ϵ . En el código de PERIOD() se distingue un primer ciclo que pone en práctica esta estrategia.

En segundo lugar, cuando el ciclo límite atrae muy débilmente, la convergencia puede ser extremadamente lenta. Esto es, pueden requerirse muchas vueltas alrededor del ciclo límite antes de que la órbita quede suficientemente próxima a él, y de que la diferencia Δy sea cercana a ϵ . De hecho ésta es la desventaja más grave del método. Sin embargo, se ha implementado un criterio para acelerar el cambio en Δy ; éste se incluye dentro de la siguiente descripción pseudoalgorítmica de la subrutina PERIOD() (algunos de los valores numéricos se han incluido por claridad).

Descripción de PERIOD()

1. $acel=1$, $iter=0$, $switch=0$.

Ciclo I

2. $x=x_0$, $y=y_0$, $\Delta x=0$, $\Delta y=0$, $t=0$, $\Delta t=\tau/100$, $bandera=0$, etc.

3. Integración de x y y , con ECUAINT(), de t a $t+\Delta t$ ($t = t + \Delta t$).

4. Si $(t > (1.3)\tau)$ entonces

Fin no exitoso, no hubo órbita periódica.

5. $\Delta x = x - x_0$.

6. Si (Δx cambió de signo) entonces $bandera = bandera + 1$.

7. Si (bandera=2) entonces
 - Si ($\Delta x > \epsilon$) entonces
 - $\Delta t = -\Delta t/2$.
 - bandera = bandera - 1.
 - Si ($\Delta x \leq \epsilon$) entonces sigue el paso 9.
8. Regresa al paso 3.
- Ciclo II
9. iter = iter + 1.
10. Si (iter>MaxIter) entonces
 - Fin no exitoso, no hubo convergencia.
11. $\Delta y_1 = \Delta y$, $\Delta y = y - y_0$.
12. Si ($\Delta y \leq \epsilon$) entonces
 - El periodo vale t.
 - (x,y) es un punto sobre el ciclo límite.
 - Fin exitoso del programa.
13. Si ($\Delta y > \epsilon$) entonces
 - Si ($\Delta y > 0$ y $y > y_{\min}$) $y_{\min} = y$.
 - Si ($\Delta y < 0$ y $y < y_{\max}$) $y_{\max} = y$.
 - Si (Δy_1 y Δy son del mismo signo y switch=0) entonces
 - $\text{acel} = \text{acel} + \Delta \text{acel}$.
 - $y = y_0 + (\text{acel})(\Delta y)$.
 - Si (Δy_1 y Δy son de signos opuestos o switch \neq 0) entonces
 - switch = 1.
 - $y = (y_{\min} + y_{\max})/2$.
14. $x_0=x$, $y_0=y$, $\tau=t$.
15. Regresa al paso 2.

Durante el primer ciclo se integran las ecuaciones hasta que la variable x se vuelve prácticamente igual a su valor inicial. En el segundo ciclo se analiza el valor de la segunda variable después de la integración. Si $\Delta y > \epsilon$, entonces pueden suceder dos cosas: (1) y se mueve por una cantidad extra (dada por acel) en la dirección en la que haya cambiado. Es decir, se amplifica progresivamente el cambio en y a lo largo de una vuelta en x (i.e. Δy) hasta que Δy cambia de signo (es decir, y pasa al otro lado del ciclo límite), o bien, hasta que Δy sea suficientemente pequeño. (2) cuando Δy cambia de signo ya se tienen registrados dos valores, y_{\max} y y_{\min} , entre los que se encuentra la y buscada, es decir, la y sobre el ciclo límite. A partir de entonces se hace una bisección sobre el intervalo $[y_{\max}, y_{\min}]$ hasta acorralar el valor deseado de y : aquel que tomado como condición inicial hace que $\Delta y < \epsilon$ después de exactamente una vuelta al ciclo límite. La mejor manera de entender el paso 13, que es el más delicado, es siguiendo una corrida ficticia con papel y lápiz.

PER puede calcular las diversas órbitas periódicas asociadas a los diferentes valores del parámetro de bifurcación. Es decir, para cada valor de θ hace una llamada a PERIOD() y guarda los resultados en el

archivo .OUT correspondiente. Habiendo hallado un ciclo límite para un valor de θ , un punto sobre éste y su periodo proveen las condiciones iniciales y la estimación al periodo para el siguiente valor de θ , $\theta + \Delta\theta$. Un valor adecuado para $\Delta\theta$ puede entonces agilizarse considerablemente el cálculo para la rama de órbitas periódicas de un diagrama de bifurcación.

Cuando se trata de detectar órbitas periódicas repulsoras, es decir ciclos límite inestables, las trayectorias de fase tienden a alejarse de la órbita cerrada buscada. Es entonces obvia la dificultad para situarse sobre el ciclo límite mediante la integración. Sin embargo esto se puede solucionar muy fácilmente: basta integrar hacia atrás en el tiempo. Esto invierte el sentido de todas las flechas del campo vectorial definido por dx/dt y dy/dt ; hay un intercambio de estabilidad y de atracción-repulsión. En particular, el ciclo límite repulsor se vuelve atractor, y se puede aplicar el mismo algoritmo que en el caso de los ciclos límite estables.

A pesar de que PER es un programa relativamente ingenuo, combinado con un poco de análisis previo y aplicado a los sistemas de ecuaciones diferenciales adecuados, resulta muy útil. Esto es consecuencia, básicamente, de que a las rutinas de integración se les puede exigir una precisión muy alta. Sin embargo, en algunos casos puede convertirse en un programa muy lento.

3.5 EL METODO DE RELAJACION

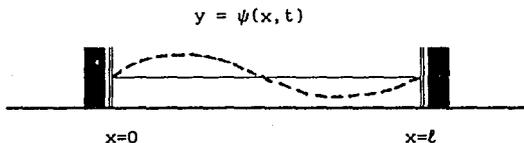
El programa más complicado de todos los que se desarrollaron fue RELAX, que implementa el método de relajación, diseñado para resolver lo que se conoce como "problemas de valores a la frontera en dos puntos" (*two point boundary value problems*). La determinación de una órbita periódica puede formularse dentro de este contexto. Nuevamente, la referencia [3.1] fue clave.

UN EJEMPLO FISICO

Para entender el planteamiento del problema se considerará un ejemplo clásico de la física. La ecuación de onda

$$(3.5.1) \quad \partial^2 \psi / \partial x^2 = (1/c^2) \partial^2 \psi / \partial t^2$$

se aplica a las vibraciones de una cuerda fija en los extremos $x=0$ y $x=l$, tal como en el siguiente diagrama



Cuando se propone una solución de la forma

$$(3.5.2) \quad \psi(x, t) = f(x)g(t)$$

y se substituye en (3.5.1), la separación de variables produce la ecuación de Helmholtz, que en este caso es unidimensional

$$(3.5.3) \quad d^2f/dx^2 + k^2f = 0$$

donde k^2 es un parámetro constante (a determinar). O bien, planteado como sistema de dos ecuaciones de primer orden se tiene

$$(3.5.4) \quad \begin{aligned} df/dx &= v \\ dv/dx &= -k^2f \end{aligned}$$

Normalmente se diría que (3.5.3) es una ecuación diferencial de segundo orden cuyas soluciones son combinaciones lineales de senos y cosenos en x . La solución particular buscada quedaría determinada por las condiciones iniciales $f(x=0)$ y $df/dx(x=0)$. Sin embargo éste no es el caso: no se trata de un problema de condiciones iniciales, sino de un problema de valores a la frontera, ya que las soluciones al problema de la cuerda deben satisfacer forzosamente

$$(3.5.5) \quad \psi(x=0, t) = 0, \quad \psi(x=l, t) = 0$$

es decir, la cuerda tiene que permanecer fija en los extremos, independientemente de las condiciones iniciales que se le den. Dada la separación de variables, esto se traduce en que

$$(3.5.6) \quad f(x=0) = 0, \quad f(x=l) = 0$$

Este es un problema totalmente diferente al de los valores iniciales, en el que habiendo fijado éstos, se integra (numéricamente, si es necesario) con respecto a la variable independiente y listo. En cambio, con (3.5.6) uno tiene que buscar las funciones, que pertenecen a la familia de soluciones de (3.5.3), y que además satisfacen las condiciones de frontera. Este, de hecho, es un problema bastante comple-

jo, y no es sorprendente que para resolverlo se tenga que iterar algún proceso que junte las condiciones de frontera dispersas a lo largo del intervalo de variación de x en una única solución que las incluya.

En el ejemplo mostrado la solución general (de (3.5.3)) es

$$(3.5.7) \quad f(x) = A \operatorname{sen}(kx) + B \operatorname{cos}(kx)$$

y es fácil ver que para satisfacer (3.5.6) basta tomar

$$(3.5.8) \quad B = 0, \quad k = n\pi/l$$

LAS IDEAS DETRAS DE LA RELAJACION

¿Cómo se resuelve numéricamente el ejemplo anterior? Una de las posibilidades es mediante el método de relajación que, a grandes rasgos, en ese caso consistiría en lo siguiente: (1) Dividir el intervalo de variación de la variable independiente en n trozos, es decir $h=l/n$. Considerando las variables del sistema (3.5.4), la solución buscada se convierte ahora en un conjunto de valores $\{f_n, v_n\}$, es decir, los valores de $f(x)$ y $v(x)$ en cada uno de los $n+1$ puntos de la malla. (2) Como no se conoce el valor correcto de k , al sistema (3.5.4) se le agrega la ecuación diferencial trivial $dk/dx=0$. Durante el proceso de solución k irá siendo ajustada. (3) Substituir las m ecuaciones diferenciales ($m=3$ en el ejemplo) por $m \times n$ ecuaciones en diferencias, cada una relacionando los valores de f , v y k en un par de puntos de la malla. Esto es, habrá $m \times n$ ecuaciones del tipo

$$(3.5.9) \quad E_{1j}(f_{j-1}, f_j, v_{j-1}, v_j, k_{j-1}, k_j) = 0, \\ i = 1, \dots, m, \quad j = 1, \dots, n$$

donde j indica el número de punto en la malla. Hay muchas maneras alternativas de transformar una ecuación diferencial en n ecuaciones de diferencias, por el momento se supondrá que se han obtenido las ecuaciones (3.5.9) mediante alguno de los esquemas posibles. Por cierto, en todos los casos, para toda j se tendrá

$$(3.5.10) \quad E_{3j} = k_{j-1} - k_j = 0$$

que expresa el hecho de que k no puede cambiar con x .

Ahora bien, el sistema de ecuaciones (3.5.9) es un sistema algebraico, muy posiblemente se trate de ecuaciones no lineales, y tal vez sea bastante complicado, pero es un sistema algebraico. Es decir, se buscan los valores de las $3 \times (n+1)$ variables: f , v y k evaluadas en los puntos $x=0, x=1/n, \dots, x=l$. Para esto se utilizan las $3n$ ecuaciones

(3.5.9) y 3 ecuaciones adicionales que provienen de las condiciones de frontera; dos de ellas son evidentes

$$(3.5.11) \quad f_0 = 0, \quad f_n = 0$$

que son precisamente las condiciones (3.5.6). La tercera hay que imponerla de algún otro modo, por ejemplo forzando v a que tenga un valor fijo en $x=0$. Así que seguiría el paso (4): resolver el sistema algebraico (3.5.9) para obtener una solución numérica al problema.

De manera más general, el problema de valores a la frontera en dos puntos se plantea así: se indaga la solución a un conjunto de m ecuaciones diferenciales acopladas, satisfaciendo m_1 condiciones de frontera en el punto inicial x_1 y las $m-m_1$ condiciones de frontera restantes en el punto final x_2 . Un poco más adelante se especificará la manera de incluir en este esquema la condición de periodicidad.

EL METODO DE NEWTON EN LA RELAJACION

El proceso anterior es un ejemplo de una técnica bastante frecuente en matemáticas: un problema se reformula en términos de otro cuya solución es conocida. Ahora el problema es hallar los ceros de una función vectorial, lo cual, como se ha mencionado en otras secciones, no es fácil; de hecho, en muchos casos la única alternativa es aplicar el método de Newton generalizado, lo cual puede resultar computacionalmente muy arduo. Sin embargo, (3.5.9) no es un sistema cualquiera de $3 \times (n+1)$ ecuaciones: su forma permite aplicar el método de Newton de manera singularmente eficiente. Primero hay que revisar las ideas fundamentales detrás de dicho método.

Un primer problema es hallar el cero de una función unidimensional $F(x)$ teniendo una aproximación inicial x_0 . Es posible desarrollar $F(x)$ en serie de potencias alrededor de este punto

$$(3.5.12) \quad F(x_0 + \delta) = F(x_0) + \delta F'(x_0) + \dots$$

Lo que se busca es precisamente la δ tal que $F(x_0 + \delta)$ sea cero, así que, despreciando los términos de orden superior, se obtiene

$$(3.5.13) \quad \begin{aligned} 0 &= F(x_0) + \delta F'(x_0) \\ \delta &= -F(x_0)/F'(x_0) \end{aligned}$$

Es decir, la nueva aproximación a la raíz, que es $x_1 = x_0 + \delta$, viene dada por

$$x_1 = x_0 - F(x_0)/F'(x_0)$$

que es precisamente la receta descubierta por Newton. En términos de aproximaciones sucesivas se convierte en

$$(3.5.14) \quad x_{n+1} = x_n - F(x_n)/F'(x_n)$$

Esta relación se aplica iterativamente y, cuando la aproximación inicial es suficientemente cercana, la convergencia es muy rápida; teóricamente el número de cifras significativas correctas se dobla en cada repetición. Si x_0 no se escoge suficientemente cerca de la verdadera raíz, las iteraciones pueden oscilar indefinidamente, converger a otra raíz o diverger.

Existen varios otros métodos para encontrar los ceros de $F(x)$, pero cuando se trata de los ceros de una función vectorial, entonces el problema se complica y la generalización del método de Newton es casi lo único que se puede aplicar. Esta se discutirá con el enfoque requerido por el método de relajación.

Considérese el vector de ecuaciones de diferencias en el k -ésimo punto de la malla que va de $x=0$ a $x=l$. Ahora E_k es una función vectorial de dimensión m que depende de $2m$ variables y_k y y_{k-1} , de acuerdo con (3.5.9). Se buscan las correcciones Δy_k tal como en (3.5.12) se pretendía determinar δ . En el mismo espíritu del caso unidimensional, el desarrollo en serie de Taylor multidimensional alrededor del k -ésimo punto de la malla es

$$(3.5.15) \quad E_k(y_k + \Delta y_k, y_{k-1} + \Delta y_{k-1}) \cong E_k(y_k, y_{k-1}) + \sum_{j=1}^m (\partial E_k / \partial y_{j,k-1}) \Delta y_{j,k-1} + \sum_{j=1}^m (\partial E_k / \partial y_{j,k}) \Delta y_{j,k}$$

Tal como en el caso unidimensional, se requiere que la solución actualizada $E(y + \Delta y)$ sea cero. Así que, en general, el método de Newton aplicado a m ecuaciones en n puntos puede escribirse en forma matricial

$$(3.5.16) \quad \sum_{j=1}^m (S_{i,j}) \Delta y_{j,k-1} + \sum_{j=m+1}^{2m} (S_{i,j}) \Delta y_{j-m,k} = -E_{i,k}$$

$$i = 1, 2, \dots, m$$

si se definen

$$(3.5.17a) \quad S_{i,j} = \partial E_{i,k} / \partial y_{j,k-1}$$

$$(3.5.17b) \quad S_{1,j+m} = \partial E_{1,k} / \partial y_{j,k}$$

$$i = 1, 2, \dots, m, \quad k = 1, 2, \dots, n$$

Las cantidades $S_{1,j}$ forman una matriz de $m \times 2m$ en cada punto k . Un ciclo completo de relajación consiste en lo siguiente: (1) Arrancar con una aproximación a las variables y_k . (2) evaluar la matriz de derivadas $S_{1,j}$ en cada punto k y las ecuaciones en diferencias $E_{1,k}$. (3) Determinar todas las correcciones Δy_k ; esto se lleva a cabo mediante algoritmos computacionales para resolver sistemas de ecuaciones lineales. En este caso el sistema completo involucra encontrar $m \times (n+1)$ cantidades (m de ellas son conocidas, son las condiciones de frontera) mediante una matriz de $m \times (n+1) \times m \times (n+1)$. (4) Aplicar las correcciones a las $m \times n$ variables a determinar: $y_k' = y_k + \Delta y_k$. (5) Repetir el ciclo, con los nuevos valores de las variables, hasta que los valores absolutos de las correcciones sean menores que cierta tolerancia.

LA RELAJACION PARA EL MODELO FHN GENERALIZADO

A continuación se ejemplificarán los pasos descritos anteriormente con el sistema FHN generalizado, o GEN, cuyas ecuaciones diferenciales son

$$(3.5.18) \quad dv/dt = -v(v-a)(v-1) - w + 1$$

$$(3.5.19) \quad dw/dt = [w_\infty(v) - w]/b$$

Los parámetros libres son a , 1 y b ; $w_\infty(v)$ es una función de la primera variable e involucra otros dos parámetros. La derivada de $w_\infty(v)$ con respecto a v se denotará como w_∞' .

El problema es localizar una órbita periódica en el espacio de fases de (3.5.18) y (3.5.19) mediante el método de relajación. Hay una limitante adicional: no se conoce el periodo, así que no se conoce la segunda frontera. Es decir, es posible escribir la condición de periodicidad, pero no se sabe en qué punto sucederá. Para superar este obstáculo se agrega una ecuación diferencial adicional para el periodo y se reescala el tiempo (la variable independiente). Esto es, v y w regresan a sus valores iniciales después de un tiempo p , así que se hace un cambio a una nueva variable temporal que valga 1 cuando $t = p$

$$(3.5.20) \quad t' = t/p$$

de manera que

$$(3.5.21) \quad dv/dt' = dv/dt(dt/dt') = dv/dt(p)$$

y análogamente para dw/dt . Agregando una tercera ecuación para p , y omitiendo la prima, se obtiene el sistema

$$(3.5.22) \quad dv/dt = p (-v(v-a)(v-1) - w + 1)$$

$$(3.5.23) \quad dw/dt = p [w_{\infty}(v) - w]/b$$

$$(3.5.24) \quad dp/dt = 0$$

Estas ecuaciones tendrán periodo 1 para el valor adecuado de p y para condiciones iniciales correctas (sobre el ciclo límite). El reescalamiento es exactamente el mismo para todo sistema en el que uno de los puntos frontera se desconoce. De acuerdo a la nueva variable temporal las condiciones de frontera son

$$(3.5.25) \quad v(t=0) = v(t=1), \quad w(t=0) = w(t=1)$$

Pero éstas son únicamente 2 de las 3 condiciones necesarias; el problema está indeterminado porque todos los valores de v y w sobre el ciclo límite conducen a soluciones posibles (la condición $p(0)=p(1)$ es trivial dada la forma de su ecuación, así que técnicamente no funciona). En el programa RELAX la tercera condición de frontera consistió en imponer un valor fijo para v

$$(3.5.26) \quad v(t=0) = v_f$$

Esta no es la única elección posible, hay condiciones más ventajosas, pero es fácil de implementar.

De esta manera, las ecuaciones (3.5.22)-(3.5.26) determinan un problema de valores de frontera en dos puntos, $t=0$ y $t=1$. Para proceder con el planteamiento de la relajación hay que subdividir el intervalo $[0,1]$ en n partes. Tómese como ejemplo $n=100$, $h=1/100$, de manera que interesan los valores de las variables v , w y p en los $n+1$ puntos $t=0$, $t=h$, $t=2h$, ..., $t=1$. Ahora hay que discretizar las ecuaciones (3.5.22)-(3.5.24). Dadas las ecuaciones diferenciales

$$dy/dx = f(x,y)$$

una posible técnica para transformarlas en ecuaciones algebraicas que dependan de los valores de las variables en dos puntos k y $k-1$ es

$$(3.5.27) \quad y_k - y_{k-1} - (x_k - x_{k-1})f[(x_k + x_{k-1})/2, (y_k + y_{k-1})/2] = 0$$

donde la diferencia en x no es otra cosa que h . RELAX utiliza la ecuación (3.5.27) aplicada al sistema particular que se quiere analizar. Es decir, en el caso de GEN, se definen las variables

$$yav[1] = (v_k + v_{k-1})/2$$

$$yav[2] = (w_k + w_{k-1})/2$$

$$yav[3] = (p_k + p_{k-1})/2 = p$$

de manera que (3.5.22)-(3.5.24) se convierten en el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias

$$(3.5.28) \quad E_{1,k} = v_k - v_{k-1} -$$

$$h[p(-yav[1](yav[1]-a)(yav[1]-1) - yav[2] + 1)] = 0$$

$$(3.5.29) \quad E_{2,k} = w_k - w_{k-1} - h[p (w_{\infty}(yav[1]) - yav[2])/b] = 0$$

$$(3.5.30) \quad E_{3,k} = p_k - p_{k-1} = 0$$

para $k=1, \dots, n$. Los elementos de la matriz $S_{i,j}$ son las derivadas parciales de (3.5.28)-(3.5.30) de acuerdo con la definición (3.5.17), es decir, hay que derivar cada una de las 3 E's con respecto a $v_k, v_{k-1}, w_k, w_{k-1}, p_k$ y p_{k-1} . Tanto las ecuaciones (3.5.28)-(3.5.30) como las derivadas requeridas se encuentran en el archivo GEN_RLX.C., que contiene todas las expresiones que el cuerpo principal de RELAX necesita para llevar a cabo la relajación. El formato de los archivos tipo NOM_RLX.C se hizo con mucho cuidado, de manera que para aplicar el método de relajación en otros sistemas de ecuaciones se hicieran los menos cambios posibles.

A las ecuaciones (3.5.28)-(3.5.30) hay que agregar las 3 condiciones de frontera, una de ellas en el punto $t=0$ y las dos últimas en $t=1$

$$(3.5.31) \quad E_{3,0} = v_0 - v_f = 0$$

$$(3.5.32) \quad E_{1,n} = v_n - v_0 = 0$$

$$(3.5.33) \quad E_{2,n} = w_n - w_0 = 0$$

concordando así el número de incógnitas y el número de restricciones.

En el archivo GEN_RLX.C se encuentra la función DIFEQ() que contiene toda la información del sistema GEN: La variable k corre desde 1 hasta N , e indica el número de punto en la malla que se está evaluando; el primer punto frontera ($t=0$) es $k1$ y el segundo es $k2$ ($t=1$). El elemento $S[i][j]$ contiene la derivada de la i -ésima ecuación con res-

pecto a la j -ésima variable, donde j corre de 1 a 6, según la definición (3.5.17). Los elementos adicionales $S[i][j]$ contienen la i -ésima ecuación lineal; aparecen 6 de ellos, correspondientes a las ecuaciones (3.5.28)-(3.5.33). La cantidad $y[i][j]$ corresponde a la i -ésima variable (i va de 1 a 3) evaluada en el j -ésimo punto de la malla. Cabe subrayar el hecho de que sólo en dos pequeñas porciones del código habría que hacer cambios para incorporar un sistema de ecuaciones diferenciales diferente (siempre de dimensión 2).

LA ESTRUCTURA DE RELAX

La organización interna de RELAX es así: se escoge un parámetro de bifurcación y valores iniciales, tanto para éste como para las variables. También se escoge el número de puntos que va a contener la malla y una estimación al periodo de la órbita periódica buscada. Estos datos junto con otros parámetros ajustables van en el archivo .DAT correspondiente (GEN.DAT en el ejemplo).

Como el método de relajación requiere una aproximación inicial a la solución, lo que se hace es llamar una vez a PERIOD(), descrita en la sección 3.4, para encontrar el periodo y un punto sobre la órbita periódica. De hecho se hacen 2 llamadas a esta subrutina: en la primera se determinan los valores máximo y mínimo (a lo largo de la órbita periódica) de la primera variable, v en el GEN, para tomar el promedio de éstos como condición inicial de la segunda llamada a PERIOD(). La idea es que, como el primer valor de v va a quedar fijo según la condición impuesta (3.5.26), es conveniente que dicho valor se encuentre aproximadamente a la mitad del ciclo límite. Esto asegura, en cierta medida, que tal valor inicial privilegiado atraviese el ciclo límite aún conforme el parámetro de bifurcación varíe y, consecuentemente, conforme el tamaño y forma del ciclo límite también varíen.

Después de la segunda llamada a PERIOD() se hace una integración con pasos de tamaño $h=1/(n-1)$, donde n es el número total de puntos en la malla (el punto inicial queda incluido), para llenar la matriz $y[i][j]$ de 3 variables evaluadas en n puntos. Una vez hecho esto, todo está listo para llevar a cabo la relajación, lo cual se hace mediante la subrutina SOLVDE(), que es crucial (ésta es la encargada de llamar a DIFEQ()). El resumen pseudoalgorítmico de RELAX es muy breve:

1. Lectura de datos del archivo NOM.DAT
2. Llamada a PERIOD(); si no se detectó órbita periódica alguna, el programa termina.
3. Se escoge la condición inicial $y[1] = (y1max + y1min)/2$.
4. Llamada a PERIOD(), que encuentra un punto sobre la órbita periódica y confirma el valor del periodo.

5. Llamada a FILLMTX(), que llena la matriz de variables y[][] al transcurrir una integración.
6. $\theta = \theta_{inicial}$.
7. Llamada a SOLVDE(), que determina el periodo, máximos y mínimos y puntos sobre la órbita periódica.
8. Almacenamiento de los datos hallados en NOM.OUT.
9. Si $\theta \leq \theta_{final}$ regresa al paso 7.
10. Fin del programa.

En realidad RELAX hace algunas otras cosas más, como buscar el valor límite del parámetro de bifurcación θ para el cual el método deja de converger (lo cual, en principio, debe indicar que el ciclo límite dejó de existir). La subrutina medular, SOLVDE(), fue tomada de la referencia [3.1], con algunas modificaciones pequeñas pero substanciales.

Hasta el momento se ha evadido un punto importante: ¿cómo se resuelve el sistema lineal asociado a la matriz de $m \times n \times m \times n$ que resulta de las ecuaciones (3.5.16)-(3.5.17)? Esta no es una pregunta trivial: puesto que $m \times n$ puede fácilmente llegar a varios miles, la utilización de un método convencional para resolver sistemas lineales puede convertirse en una pesadilla. La respuesta está en la estructura particular que tiene la matriz S[][]. Como las ecuaciones (3.5.16)-(3.5.17) sólo involucran los valores de las variables en dos puntos, la matriz completa tiene una gran cantidad de entradas que son cero. Es decir, las ecuaciones acoplan a todas las variables, y_1, y_2, \dots, y_n , pero de dos en dos: en cada punto k de la malla sólo importa el valor de y_k y y_{k-1} . Por lo tanto, todas las derivadas de E_k con respecto a las $3 \times (n-2)$ variables restantes son cero. Se toma ventaja de esta situación para diseñar un tipo de eliminación gaussiana que requiere un mínimo de espacio para almacenar datos.

Aunque se utilizó esta eliminación gaussiana especial tal como viene descrita en [3.1], hubo que agregar una subrutina adicional muy importante. Esta modificación provino del siguiente hecho: las condiciones de frontera planteadas en [3.1] sólo involucran a las variables y_0 en el punto $k=0$ y y_n en $k=n$, pero nótese que en (3.5.31)-(3.5.33) ocurren mezcladas: v_0 y w_0 aparecen en relación a lo que sucede en el n -ésimo punto. Esto hace que las derivadas de (3.5.32) y (3.5.33) con respecto a v_0 y w_0 respectivamente no sean cero. Así que la matriz resultante tiene dos entradas extras que hay que eliminar para que quede en la forma requerida. Esto se hace por medio de XTRAF(), contenida en el archivo SOLVDE.C. Este detalle es el más importante en cuanto a la implementación del método de relajación orientado específicamente a la búsqueda de órbitas periódicas.

3.6 EJEMPLOS

Además de las diversas gráficas utilizadas a lo largo de esta tesis, a continuación se incluyen algunos diagramas de bifurcación, provenientes del capítulo de Rinzel y Ermentrout, junto con los diagramas correspondientes generados por BIF, PER y RELAX. El sistema analizado es el de Morris-Lecar (ML), que es un tanto más complicado que el de FitzHugh-Nagumo generalizado (GEN). Las ecuaciones diferenciales de dicho sistema se encuentran en el Apéndice B.

Como puede observarse al comparar los dos juegos de gráficas, los diagramas son básicamente indistinguibles, lo cual es alentador: los diagramas de bifurcación de la referencia citada fueron obtenidos utilizando un paquete muy sofisticado, llamado AUTO, en una computadora tipo VAX.

En todos los casos se está graficando el valor de v en el equilibrio contra el parámetro i . Es decir, la primera coordenada del punto (o puntos) de equilibrio (v_{eq}, w_{eq}) para cada valor de i . Superpuesta a la curva resultante (la rama de equilibrios) se trazan también los valores máximo y mínimo de las órbitas periódicas, cuando éstas existen. Por lo tanto, el diagrama de bifurcación de equilibrios y periódicas muestra claramente las transiciones cualitativas que pueden ocurrir en el sistema, con respecto a la variación de un parámetro. Asimismo, muestra de manera compacta lo que le puede ocurrir a las soluciones del sistema cuando el tiempo tiende a infinito.

Las líneas punteadas indican soluciones inestables, mientras que las continuas indican soluciones estables. Esto se aplica tanto a las ramas de equilibrios como a las de soluciones periódicas. Las cruces sobre las ramas de equilibrio indican puntos de bifurcación de Hopf. Como podrá apreciarse, en cada punto de Hopf nace una órbita periódica que, en el caso de los diagramas presentados en esta sección, resulta siempre inestable. Dicha órbita desaparece ya sea al 'chocar' con una órbita periódica estable, o bien al 'hacer contacto' con la rama de equilibrios (lo cual se conoce como bifurcación homoclínica). En algunos casos soluciones periódicas estables e inestables coexisten para cierto intervalo de valores del parámetro de bifurcación.

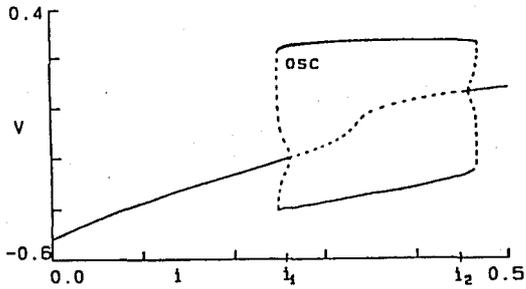


FIGURA 3.6.1 ■ Diagrama de bifurcación del sistema ML (v_{eq} contra l) tomado de [3.4]. Ocurren dos bifurcaciones de Hopf a lo largo de la rama de equilibrios (l_{eq}). Las dos órbitas periódicas (osc) asociadas son inestables. Entre ellas se encuentra una órbita periódica estable.

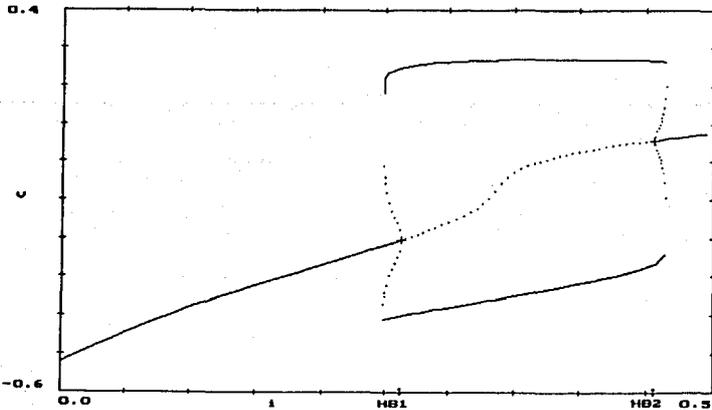


FIGURA 3.6.2 ■ Diagrama de bifurcación, para los mismos valores de los parámetros que en la figura anterior, generado por BIF (equilibrios y puntos de Hopf) y RELAX (órbitas periódicas).

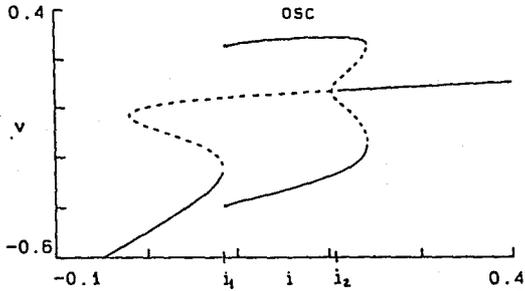


FIGURA 3.6.3 ■ Diagrama de bifurcación del sistema ML (v_{eq} contra i) tomado de [3.4]. Hay una zona que contiene 3 puntos de equilibrios simultáneamente. Aparece un único punto de Hopf en i_2 y otro tipo de bifurcación (homoclinica degenerada) en i_1 .

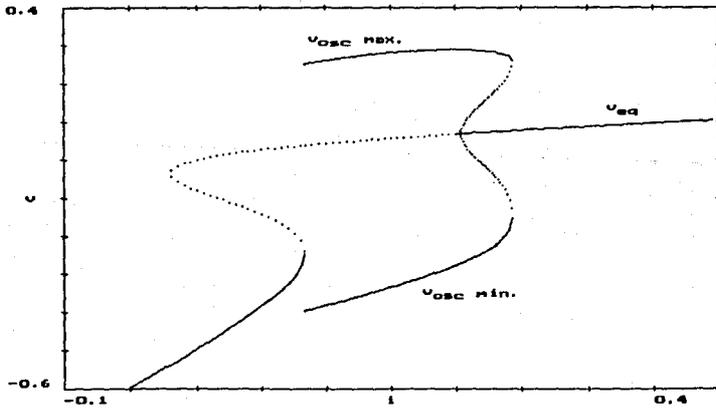


FIGURA 3.6.4 ■ Diagrama de bifurcación, para los mismos valores de los parámetros que en la figura anterior, generado por BIF (equilibrios y puntos de Hopf) y RELAX (órbitas periódicas).

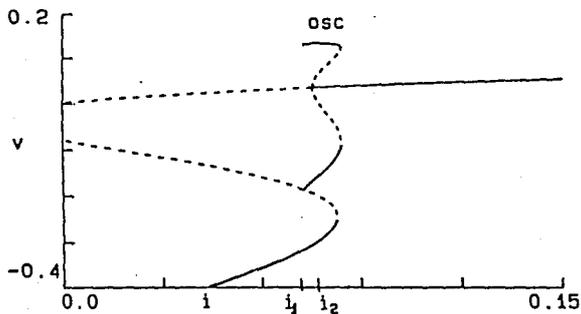


FIGURA 3.6.5 ■ Diagrama de bifurcación del sistema ML (vea contra l) tomado de [3.4]. Entre los valores i_1 e i_2 coexisten un equilibrio estable y un ciclo límite también estable, situación que se denomina biestabilidad.

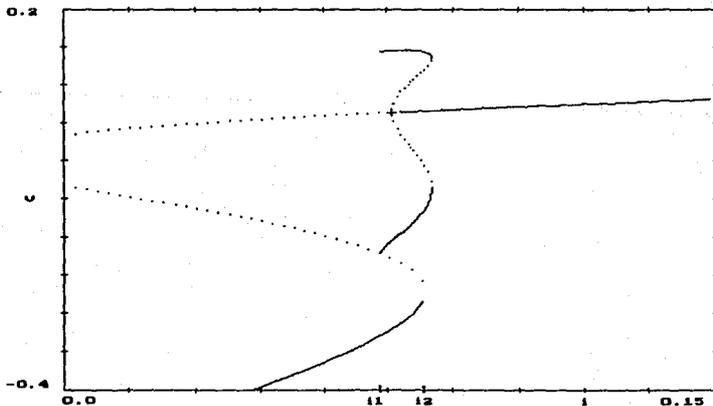


FIGURA 3.6.6 ■ Diagrama de bifurcación, para los mismos valores de los parámetros que en la figura anterior, generado por BIF (equilibrios y puntos de Hopf) y RELAX (órbitas periódicas).

3.7 BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

La referencia principal de este capítulo fue:

- [3.1] Press, W.H., et.al. 1990, *Numerical Recipes in C, The Art of Scientific Computing* (New York: Cambridge University Press).

Otros libros de métodos numéricos consultados fueron:

- [3.2] Acton, S.F. 1970, *Numerical Methods That Work* (New York: Harper and Row).
- [3.3] Stoer, J., y Bulirsch, R. 1980, *Introduction to Numerical Analysis* (New York: Springer Verlag).

Los diagramas de bifurcación reproducidos vienen de la siguiente fuente:

- [3.4] Koch, C. y Segev, I., eds. 1989, *Methods in Neuronal Modeling* (Cambridge, Massachusetts: MIT Press), capítulo 5 (por J. Rinzel y G.B. Ermentrout).

Sobre el lenguaje de programación véase

- [3.5] Kernighan, B.W. y Ritchie, D.M. 1978, *El lenguaje de Programacion C* (México: Prentice Hall).
- [3.6] Borland International, Inc. 1990, *Turbo C Programmer's Guide* (Scotts Valley, California).
- [3.7] Schildt, H. 1988, *Turbo C: The Complete Reference* (Berkeley, California: Borland-Osborne/McGraw-Hill).
- [3.8] Borland International, Inc. 1991, *Turbo C++ Programmer's Guide* (Scotts Valley, California).

CAPITULO 4. RAFAGAS DE POTENCIALES DE ACCION

4.0 INTRODUCCION

En el Capítulo 1 se discutieron los mecanismos biofísicos que explican la excitabilidad en una neurona muy estudiada: la del calamar. Esto se hizo para un axón aislado, es decir, libre de toda interacción diferente de la proporcionada por el experimentador mismo. Si bien éste es un primer paso indispensable para estudiar los fenómenos neuroeléctricos, ciertamente se trata de una situación idealizada.

El funcionamiento cotidiano de las neuronas en un organismo involucra la conexión sináptica con otras células y la modulación de la actividad mediante diversas sustancias químicas. Es por esto que, en condiciones normales, los registros de actividad eléctrica en diferentes neuronas muestran diferentes formas: desde disparos (de potenciales de acción) muy esporádicos y trenes de potenciales de acción con frecuencias fijas, hasta patrones complejos de oscilaciones o un comportamiento completamente irregular, que suele denominarse caótico.

Dado el éxito de la descripción matemática de una neurona típica aislada, se han intentado modelar algunos de los patrones más complicados de actividad neuroeléctrica que se han observado en neuronas que forman parte de una red. Uno de los fenómenos que han llamado la atención es el de las ráfagas (bursts). Una célula produce ráfagas cuando dispara regularmente paquetes de potenciales de acción separados por un periodo en el que prácticamente no hay ninguna actividad (fase silente). En la fig. (4.0.1) se pueden apreciar algunos ejemplos. La distribución de los picos dentro de un paquete puede variar mucho, dando lugar a diferentes tipos de ráfagas.

En este capítulo se exploran las condiciones matemáticas bajo las cuales es posible producir diversos patrones de ráfagas. Para esto se revisan los trabajos previos más relevantes y se aíslan las características esenciales del fenómeno, proponiendo una familia de modelos (dinámicamente) mínimos que sean capaces de ponerlas en relieve. La obtención de tales modelos es posible sólo gracias a un profundo análisis y comprensión de la estructura dinámica que caracteriza este fenómeno. La discusión se sitúa en un contexto general: se contrasta el análisis cualitativo con las simulaciones numéricas y se utilizan términos e ideas tanto biofísicas como matemáticas. En las últimas secciones se hace énfasis en una clase particular de ráfagas, denominadas ráfagas de tipo parabólico.

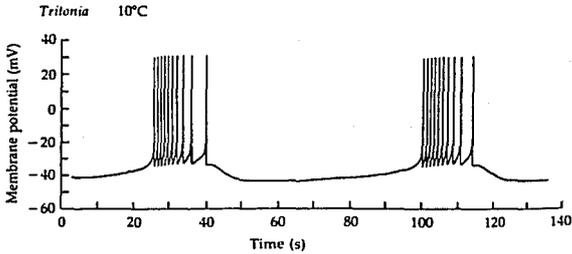


FIGURA 4.0.1 ■ Ráfagas producidas por una neurona marcapaso en *Tritonia*. La frecuencia de los potenciales de acción disminuye apreciablemente al final de la fase activa.

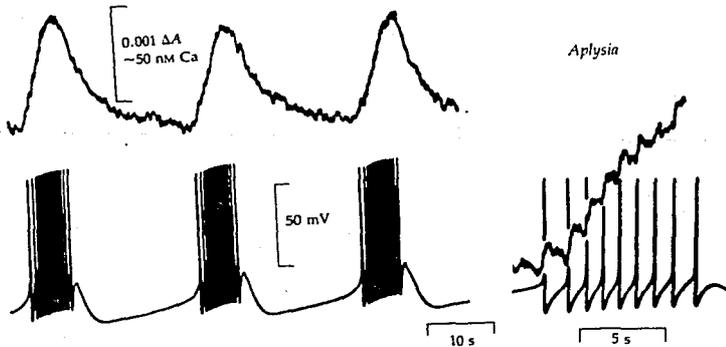


FIGURA 4.0.2 ■ Registros simultáneos del potencial de membrana y de la concentración de calcio intracelular. Durante la fase activa el Ca^{++} se acumula dentro de la célula, mientras que en los periodos de 'silencio' disminuye. A mayor resolución se observa el aumento del Ca^{++} con cada potencial de acción individual.

4.1 CONTEXTO NEUROBIOLÓGICO

EL CARACOL *APLYSIA*

Los invertebrados simples son atractivos desde el punto de vista neurofisiológico porque sus sistemas nerviosos contienen entre 10,000 y 100,000 neuronas únicamente. Las células se agrupan en conjuntos localizados llamados ganglios, cada uno de los cuales puede tener entre 500 y 1,500 neuronas aproximadamente. Esta reducción numérica permite asociar el funcionamiento de una o unas cuantas neuronas con una respuesta o comportamiento específico del animal.

Una primera cuestión que habría que dilucidar antes de discutir el patrón de actividad de una u otra célula, es si las varias neuronas en una región del sistema nervioso difieren unas de otras. Hasta hace un par de décadas, algunos neurobiólogos opinaban que la similitud entre diferentes células era tal que podían considerarse como idénticas. Sin embargo ese no es el caso, al menos en una gran cantidad de invertebrados que se han estudiado: muchas neuronas pueden ser individualmente identificadas, y son exactamente las mismas en todos los miembros de la especie. Este hecho se ha corroborado en la sanguijuela, en la langosta, en el grillo y en una buena cantidad de caracoles, entre ellos el caracol gigante *Aplysia*.

La idea de que las neuronas son únicas es muy importante para descubrir la correlación entre el comportamiento del espécimen y la función de células nerviosas específicas. El que la mayoría de las células en el sistema nervioso de los mamíferos también posean identidades individuales es una pregunta que aún no se ha resuelto. Sin embargo, en el caso de los invertebrados se ha ido más allá: se ha encontrado que no sólo las células en un ganglio son identificables, sino que también las conexiones sinápticas entre diferentes células son precisas. Es decir, se han localizado innumerables conexiones que siempre van de una célula específica a otra y siempre con el mismo signo, conservando su carácter excitador o inhibitorio.

Esto ha dado lugar al descubrimiento de diversos 'circuitos nerviosos' que producen comportamientos particulares. Por ejemplo, se ha encontrado que el ritmo cardíaco en *Aplysia* es regulado por una red de 4 neuronas, dos excitadoras y dos inhibitorias; otras tres células controlan la constricción de los vasos sanguíneos y, consecuentemente, la presión arterial. Al igual que en el ser humano, el corazón late espontáneamente, y excitación e inhibición son controladas cada una mediante un neurotransmisor diferente. Sin embargo, en el hombre el ritmo cardíaco es modulado por una red de miles de neuronas. Esta comparación da una idea bastante buena de cómo el estudio de redes neuronales simples, o incluso de neuronas aisladas, es un prerequisite fundamental para entender el sistema nervioso humano.

RAFAGAS Y LA NEURONA R15

Las neuronas del ganglio abdominal de *Aplysia* varían en tamaño, forma, posición, y substancias químicas mediante las cuales transmiten información; consecuentemente sus patrones de disparo también difieren considerablemente. R2 normalmente está 'silenciosa', sin disparar, R3 dispara con una frecuencia que varía regularmente (lo cual se conoce como *beating*), L10 es una célula de comando que dispara ráfagas completamente irregulares, y R15 produce ráfagas a un ritmo constante.

Aquí surge naturalmente una pregunta concerniente a los mecanismos que pueden dar lugar a los patrones complejos de oscilaciones: ¿Son las ráfagas intrínsecas a la membrana de una sola célula, o dependen del acoplamiento entre diferentes neuronas de una red? Sucede que ambas alternativas son posibles: en algunos casos las neuronas en una red producen paquetes de potenciales de acción debido a la interacción sináptica mutua, es decir, ninguna de dichas células es capaz de producir ráfagas cuando es aislada de las demás. Por otro lado, existen neuronas que por sí mismas tienen una actividad eléctrica oscilatoria. Tales células suelen denominarse neuronas marcapaso (*pacemaker neurons*), y se dice que producen ráfagas u oscilaciones endógenas. Es en este segundo tipo de mecanismo que se enfocará este capítulo.

La neurona R15 de *Aplysia* es el marcapaso productor de ráfagas parabólicas que más se ha estudiado. En dichas ráfagas la frecuencia de disparo es más baja al principio y al final del paquete de potenciales de acción. Si se hace una gráfica del intervalo de tiempo entre un pico (i.e. máximo de voltaje) y el pico anterior (IEP) contra el número de pico, se observa una curva similar a una parábola (fig(4.4.2)).

Como se mencionó en el Capítulo 1, la información eléctrica que envían las neuronas tiene que ir codificada, al menos parcialmente, en la frecuencia de los disparos. Así que identificar los factores biofísicos que dan lugar a uno u otro patrón de frecuencias puede ser clave para comprender el procesamiento nervioso de la información. Dichos factores pueden traducirse en condiciones matemáticas sobre el modelo teórico que se esté utilizando. En buena medida, el objetivo de este trabajo es identificar y estudiar dichas condiciones, por medio del análisis matemático y de simulaciones numéricas que permiten hacer 'experimentos teóricos'.

4.2 EL MODELO DE PLANT-RINZEL

ANTECEDENTES

Existen varios modelos teóricos diseñados para estudiar los mecanismos biofísicos que dan lugar a las ráfagas endógenas de oscilacio-

nes eléctricas en membranas excitables. Si bien estos modelos pueden diferir entre sí considerablemente, el tipo de análisis cualitativo que se utilizará en adelante, no sólo es aplicable a una gran variedad de ellos, sino que precisamente permite caracterizar sus diferencias en términos de sus estructuras matemáticas genéricas (de bifurcaciones, como se verá a continuación).

En lo que sigue se partirá de uno de estos modelos, originalmente propuesto por Plant y Kim (Plant y Kim, 1976), más tarde estudiado y modificado varias veces por Plant (Plant, 1978) y analizado con mucho más detalle y claridad por Rinzel (Rinzel y Lee, 1987). A dicho modelo se le llamará el modelo de Plant-Rinzel, o PR. En los artículos de Plant se discuten diversas variaciones del modelo PR, planteado desde un principio como una adaptación de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley a las condiciones imperantes en *Aplysia*. A lo largo de tales artículos el modelo original fue evolucionando conforme se obtuvieron resultados experimentales; las discusiones ahí presentadas son de carácter netamente biofísico. El estudio que se presenta en las páginas siguientes tiene como punto de partida la versión, relativamente final, analizada desde un punto de vista matemático por Rinzel y Lee. Las ecuaciones completas y valores de todos los parámetros de dicho modelo se encuentran en el Apéndice C.

DOS ESCALAS DE TIEMPO

Las ecuaciones del modelo de Plant-Rinzel tienen la siguiente forma

$$(4.2.1) \quad C_m \, dv/dt = -G_{Na} \, h m^3 (v - V_{Na}) - G_{Ca} \, x (v - V_{Ca}) - G_L (v - V_L) \\ - [G_K n^4 + G_{K-Ca} \, Ca / (0.5 + Ca)] (v - V_K)$$

$$(4.2.2) \quad dn/dt = \lambda (n_\infty(v) - n) / \tau_n(v)$$

$$(4.2.3) \quad dh/dt = \lambda (h_\infty(v) - h) / \tau_h(v)$$

$$(4.2.4) \quad dx/dt = (x_\infty(v) - x) / \tau_x$$

$$(4.2.5) \quad dCa/dt = \rho (K_C x (V_{Ca} - v) - Ca)$$

En estas ecuaciones el potencial de reposo es el original: la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana, $V_{r=0} = -50$ mv. Lo primero que distinguen Rinzel y Lee en este sistema es que, para los valores de los parámetros utilizados por Plant, las dos últimas variables son considerablemente más lentas. Esto es, las cons-

tantes de tiempo de (4.2.4) y (4.2.5) son

$$\tau_x = 235, \quad 1/\rho = 3333$$

mientras que las respectivas constantes de tiempo para (4.2.1)-(4.2.3), aunque dependen del voltaje v , siempre son considerablemente menores

$$\tau_v(v) < 55, \quad \tau_n(v) < 73, \quad \tau_h(v) < 102$$

Es decir, hay por lo menos un orden de magnitud de diferencia entre ambos grupos. Esto permite dividir el sistema completo en 2 subsistemas, uno rápido (PR-R) y otro lento (PR-L). O sea que el modelo de Plant tiene la estructura de un sistema de tipo rápido-lento (oscilador de Van der Pol generalizado); esto es crucial para entender su comportamiento.

El subsistema rápido está formado por las 3 primeras ecuaciones, (4.2.1)-(4.2.3), mientras que el subsistema lento ocupa las dos restantes, (4.2.4)-(4.2.5). La ventaja principal de esta distinción es que la dinámica del sistema completo puede estudiarse analizando cada uno de los subsistemas por separado, que es lo que se hará a continuación.

INTERPRETACION DE LOS SUBSISTEMAS

Es sencillo ver que PR-R no es otra cosa que las ecuaciones de Hodgkin y Huxley (HH) con algunas modificaciones. Llámese I al siguiente término, que cabe llamar "término de acoplamiento", ya que acopla a PR-L con PR-R

$$(4.2.6) \quad I = G_{Ca} x(v-V_{Ca}) + G_{K-Ca} Ca/(0.5 + Ca)(v-V_K)$$

Habiendo definido I, PR-R se reescribe como

$$(4.2.7) \quad C_m \frac{dv}{dt} = -G_{Na} h m^3 (v-V_{Na}) - G_K n^4 (v-V_K) - G_L (v-V_L) - I(v, x, Ca)$$

$$(4.2.8) \quad \frac{dn}{dt} = \lambda (n_\infty(v) - n)/\tau_n(v)$$

$$(4.2.9) \quad \frac{dh}{dt} = \lambda (h_\infty(v) - h)/\tau_h(v)$$

Salvo por I misma, estas ecuaciones son las de HH con una ligera modi-

ficación: la ecuación para la variable de activación del sodio m ha desaparecido, y m ha sido substituida por su valor en el estado estacionario $m_{\infty}(v)$. Esta es una simplificación bastante natural: La ecuación para m , en el HH, tiene la misma forma que las de n y h

$$dm/dt = (m_{\infty}(v) - m)/\tau_m(v)$$

Como m responde tanto más rápido que n y h , cabe hacer la aproximación de que la respuesta es instantánea; m se relaja a $m_{\infty}(v)$ de inmediato. Por consiguiente, es posible eliminar una ecuación sin alterar apreciablemente la dinámica. Este mismo paso ya se había dado al formular el modelo de Morris-Lecar en el Capítulo 1 y, de hecho, es bastante frecuente en este tipo de modelos.

Ahora bien, ¿qué significan el término de acoplamiento y las dos variables adicionales x y Ca ? La I en (4.2.6) tiene 2 componentes. La primera es una corriente de calcio que entra a la célula ($V_{Ca}=140\text{mv}$). Hay una conductancia máxima G_{Ca} y una variable de activación x que regula la entrada del calcio; es decir, x representa un canal de calcio, tal como n representa un canal de potasio. La ecuación diferencial para la conductancia x tiene la forma estándar (modelación de canales a la HH), sólo que, como ya se dijo, responde mucho más lentamente que m , n y h .

Ca es la concentración de calcio libre intracelular. La ecuación (4.2.5) muestra que dicha concentración puede variar por 2 razones: por un lado, Ca crece debido al calcio que entra a través de la membrana (el término $x(V_{Ca}-v)$ y la constante K_C son siempre positivos). Por otro lado, el calcio libre disminuye porque es absorbido continuamente dentro de la propia célula; diversos organelos lo requieren para diferentes funciones metabólicas. Esto es tomado en cuenta por el término $-Ca$ en la ecuación (4.2.5). En realidad la dinámica del calcio es bastante simple: entra calcio por el canal x en la membrana y es absorbido internamente a una razón proporcional a su abundancia. Todo esto sucede muy lentamente en comparación al tiempo que dura un potencial de acción.

Finalmente, el segundo término de I en (4.2.6) representa un canal de potasio regulado por la concentración de calcio libre en el medio intracelular; cuando ésta aumenta el canal se abre. Dicho canal se modela, por simplicidad, como independiente del voltaje. Como se recordará, el potasio es mucho más abundante en el interior de la célula que en el exterior, así que los canales de potasio permiten que este ion salga, haciendo más negativa la diferencia de potencial.

Las ráfagas que produce el modelo PR pueden explicarse, muy a grandes rasgos, de la siguiente manera: como el calcio es un ion positivo, su entrada a la célula hace más positivo el voltaje (originalmente en -50mv), depolariza. Cuando se acumula una cantidad suficiente, se supera el umbral y la célula comienza a producir potenciales de acción. Sin embargo, llega un punto en el que las alzas tanto de cal-

cio como de voltaje abren los canales 'lentos' de potasio, y la salida constante de éste, independiente de la corriente de potasio involucrada en los potenciales de acción, tiende a repolarizar lentamente a la célula. Esta corriente lenta de potasio hace que la célula deje de disparar y que el voltaje retorne a su valor de reposo, aproximadamente constante. Se apaga la corriente lenta de potasio, y poco más tarde el nivel de calcio comienza a crecer nuevamente.

Para poder entender los razonamientos que conducirán más adelante a la formulación de un modelo simplificado para este tipo de ráfagas, conviene dejar bien claro cuál es el efecto que tienen x y Ca sobre el voltaje, desde una perspectiva meramente cualitativa: El incremento de x causa que el voltaje se vuelva más positivo; promueve que la neurona dispare, ya que la razón de entrada de calcio a la célula es proporcional a x : el término $-G_{Ca}(v-V_{Ca})$ siempre es positivo ($V_{Ca}=140\text{mV}$) y, por lo tanto, tiende a depolarizar la membrana. Por el contrario, el efecto de aumentar Ca es que el voltaje se haga más negativo, porque la conductancia al potasio crece (sigmoidealmente) conforme crece Ca : la componente repolarizadora de I , $-G_{K-Ca} Ca / (0.5 + Ca)(v-V_K)$, siempre es negativa, ya que $V_K=-75\text{mV}$. Esta corriente tiende a evitar que la neurona produzca potenciales de acción.

ESTRUCTURA DE BIFURCACIONES

Ahora la pregunta es ¿cómo analizar más a fondo el efecto del término de acoplamiento sobre PR-R? Aquí es donde se explota la estructura rápido-lento del sistema: dado que x y Ca varían muy lentamente, desde el punto de vista de los cambios de PR-R incluso pareciera que permanecen constantes. Así que la técnica consiste en analizar PR-R considerando x y Ca como constantes, como parámetros. En particular, se desea saber qué les sucede a las variables rápidas para valores dados de x y Ca . Como se explicó en el Capítulo 2, esto puede visualizarse mediante un diagrama de bifurcación.

En la fig.(4.2.1) se reproduce el diagrama obtenido por Rinzel y Lee para v en el estado estacionario, considerando a Ca como un parámetro y manteniendo x en un valor fijo típico. Hay varios elementos diferentes. En primer lugar, hay una rama de equilibrios que tiene forma de z . En la rodilla de la z (HC) aparecen 2 equilibrios nuevos, uno estable y uno inestable. También existen dos familias de ciclos límite; se trazan los valores máximos y mínimos de v a lo largo de una oscilación. Esta rama de órbitas periódicas nace de una bifurcación de Hopf (subcrítica) y termina justo en la rodilla de la rama de equilibrios, en el punto HC que marca lo que se conoce como bifurcación homoclínica. Rinzel y Lee (y Rinzel, 1986) señalan que la bifurcación homoclínica es el elemento clave que confiere al modelo la capacidad de producir ráfagas parabólicas. En la siguiente sección se discutirá tal afirmación.

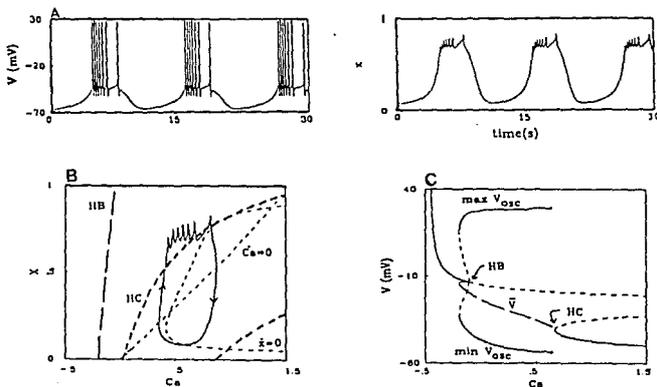


FIGURA 4.2.1 ■ A. Ráfagas producidas por el modelo PR: v vs t y x vs t . C. Diagrama de Bifurcación obtenido por Rinzel y Lee para el sistema PR. Se trazan los valores de v en los puntos de equilibrio, los valores máximo y mínimo de v durante una oscilación y el promedio de v , también durante una oscilación; todo contra Ca para $x=0.7$. HB es un punto de bifurcación de Hopf. HC es el punto en el que ocurre la bifurcación homoclinica. B. Corte del espacio de fases en el plano Ca, x para la solución en A. Las líneas HB y HC indican las combinaciones de valores de x y Ca para las cuales se obtienen los puntos de bifurcación de Hopf y homoclinica.

El último elemento de la figura es el promedio temporal de v durante el transcurso de una oscilación completa. Nótese que el diagrama de bifurcación muestra los atractores del subsistema rápido PR-R: los equilibrios estables son atractores, así como los ciclos límite estables. Para los valores de Ca que dan lugar a un ciclo límite inestable (la rama punteada de V_{osc}) coexisten 2 atractores, el equilibrio y la órbita periódica estables. Esta situación se denomina biestabilidad. En caso de que haya biestabilidad, una solución en el espacio de fases tiende a alguno de los 2 estados estacionarios dependiendo de la cuenca de atracción en la que se encuentre al principio. Más adelante se discutirá más a fondo la manera en que la biestabilidad puede convertirse en un escenario para la aparición de ráfagas.

4.3 EL SUBSISTEMA RAPIDO PAB-R

En la sección anterior se discutieron algunas de las propiedades del modelo PR y su capacidad para exhibir ráfagas. A continuación, lo que se persigue es aislar y abstraer las características esenciales del fenómeno de las ráfagas y plasmarlas en un modelo más simple, dinámicamente mínimo, que sea capaz de reproducirlas, pudiendo darle a sus variables una interpretación biofísica también mínima. A partir del modelo PR se irá construyendo el modelo simplificado, que se denominará PAB (*Parabolic Burster*). Al hacer esto, en cierto sentido se estará creando un modelo del modelo original. Esto es importante, puesto que, debido a la complejidad del sistema PR, no son evidentes muchas de sus cualidades dinámicas.

Hasta el momento, se ha señalado una característica fundamental del modelo PR: la estructura rápido-lento. Así que lo primero que se impondrá sobre PAB es esa jerarquización temporal. Eso divide el problema en 2 partes: la modelación del subsistema rápido PAB-R y la del subsistema lento PAB-L. En esta sección se abordará lo primero.

LAS PRIMERAS DOS CONDICIONES

El paso inicial es identificar la esencia del comportamiento dinámico del subsistema rápido. Aquí hay dos puntos a discusión. En primer lugar, el subsistema PR-R es en realidad, como ya se dijo, una versión ligeramente modificada del sistema HH, que reproduce de manera bastante detallada el comportamiento de una membrana excitable. Así que cabe proponer, para PAB-R, un modelo de excitabilidad lo más simple posible. Esto sugiere inmediatamente a un primer candidato: el modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN).

En segundo lugar, hay que considerar el hecho de que la esencia dinámica de un sistema, para diferentes valores de sus parámetros, está plasmada, al menos parcialmente, en sus diagramas de bifurcación. De hecho, tal como lo señalan Rinzel y Lee, hay un elemento en el diagrama de bifurcación que ellos obtuvieron para el modelo PR que es indispensable para que éste pueda generar ráfagas de tipo parabólico: la bifurcación homoclínica. Antes de discutir si el modelo FHN posee tal estructura, se hará un paréntesis para analizar porqué es tan importante tal bifurcación.

LA BIFURCACION HOMOCLINICA

La bifurcación homoclínica es un escenario genérico, tal como el de la bifurcación de Hopf, pero con características diferentes. Sin embargo no se cuenta con un teorema similar al de Hopf que caracterice

el escenario en el que ocurre tal transición. Para visualizar las bifurcaciones hay que recordar que se como consecuencia de los cambios en los parámetros del sistema, así que hay que tener en mente el diagrama de bifurcación correspondiente (véase la fig.(4.2.1) o bien la secuencia de diagramas unas cuantas páginas más adelante).

Una bifurcación homoclínica sucede cuando una familia de ciclos límite desaparece al 'hacer contacto' (en el diagrama de bifurcación) con una rama de equilibrios inestables (con un punto silla, de hecho). Si esto se da para un valor λ_{HC} del parámetro, entonces para λ cercano y menor a λ_{HC} , la dinámica del sistema difiere notablemente del caso $\lambda > \lambda_{HC}$. Esta transición tiene muchas variantes, por ejemplo, el ciclo límite puede ser estable o inestable (véase la secuencia de diagramas de bifurcación que se presenta más adelante). Esto complica la descripción del fenómeno.

Se distinguen 2 tipos de bifurcaciones homoclínicas, las degeneradas y las no degeneradas. La de la fig.(4.2.1) es el caso degenerado: el ciclo límite toca al punto silla justo en el momento en que éste nace, producto de una bifurcación de equilibrios. Esta se conoce como bifurcación silla-nodo; el punto de equilibrio estable es un nodo, el otro es la silla. Es decir, en el caso degenerado el ciclo límite desaparece cuando 'hace contacto' con la rama de equilibrios justo en el punto de bifurcación silla-nodo. En el caso no degenerado la bifurcación homoclínica no coincide con una bifurcación de equilibrios.

Además del diagrama de bifurcación, que es una gráfica de valores en el estado estacionario contra un parámetro dado, suele hacerse un diagrama de frecuencias. Este consiste en los valores de la frecuencia del ciclo límite contra el valor del parámetro de bifurcación (en los intervalos del parámetro en el que existe un ciclo límite, obviamente). Los diagramas de frecuencia también son importantes para entender el proceso de generación de ráfagas.

Sucede que, para una rama de ciclos límite en un diagrama de bifurcación, conforme el parámetro λ se aproxima a λ_{HC} la frecuencia de los ciclos límite va decreciendo. Es decir, mientras más cerca está λ de λ_{HC} más tiempo tarda la órbita periódica en cerrarse. Cuando $\lambda = \lambda_{HC}$ la frecuencia se hace cero; se tiene un 'ciclo límite' cuyo periodo es infinito. En el diagrama de frecuencias (ω vs. λ) se tiene simplemente que $\omega = 0$ en $\lambda = \lambda_{HC}$ (más adelante se muestran algunos diagramas de frecuencias). En el escenario de la bifurcación de Hopf la frecuencia nunca se hace cero; los ciclos límite siempre nacen y desaparecen con un periodo finito, que está determinado por la parte imaginaria del eigenvalor cuya parte real se anula en el punto de bifurcación. Esta es una diferencia fundamental.

La bifurcación homoclínica puede visualizarse como una transformación de los retratos de fase del sistema conforme λ se aproxima a λ_{HC} . En las figuras (4.3.1) a (4.3.3) se ha tratado de presentar dicha transformación, para el caso no degenerado. En el plano de fases se tiene inicialmente un ciclo límite estable, uno inestable, un punto

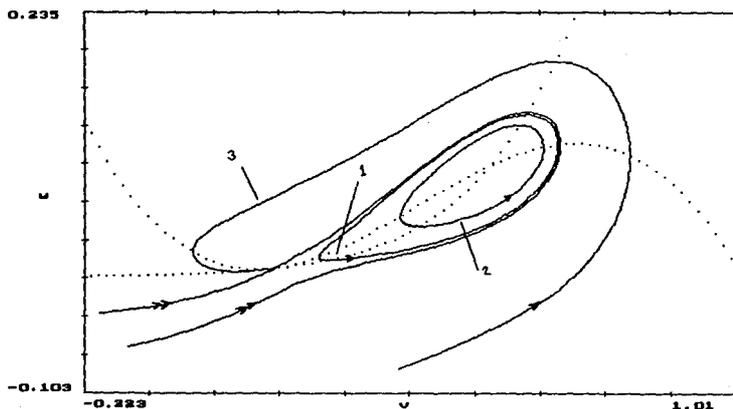


FIGURA 4.3.1 ■ Plano fase del sistema GEN poco antes de que ocurra una bifurcación homoclínica. Se observan las ceroclinas (líneas punteadas), el ciclo límite estable (1), el ciclo límite inestable (2) y una órbita (3) que va a dar al punto de equilibrio estable cercano a la silla. Las curvas con doble flecha son variedades estables, entran directo al punto silla y se les conoce como *separatrices*. La franja delgada entre ellas es la cuenca de atracción exterior al ciclo límite estable.

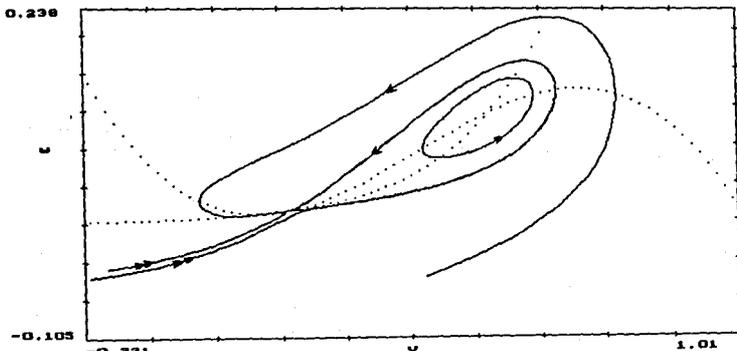


FIGURA 4.3.2 ■ Plano fase del sistema GEN para un valor de λ aún más cercano al de la bifurcación homoclínica. Mismos elementos que en la figura anterior. El ciclo límite estable se ha acercado más al punto silla, y una rama de la separatriz se ha montado sobre él. Su cuenca de atracción (exterior) ha disminuido apreciablemente.

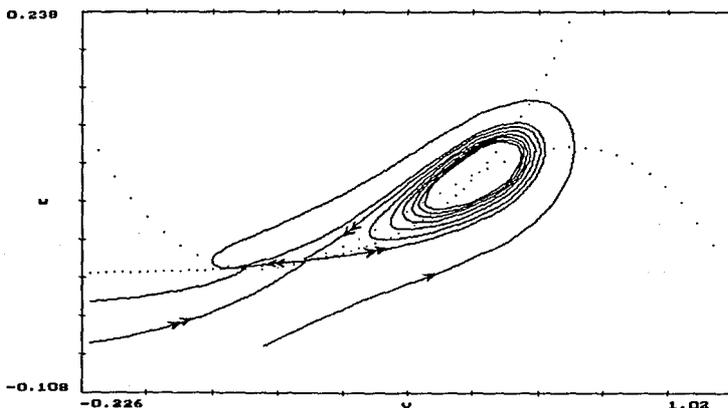


FIGURA 4.3.3 ■ Plano fase del sistema GEN para un valor de i más allá de la bifurcación homoclínica. Ahora hay un punto de equilibrio estable que es el atractor global del sistema, todas las órbitas van a dar a él. Las separatrices distinguen entre órbitas que dan una o más vueltas antes de acercarse definitivamente al equilibrio y aquellas que caen directamente al atractor. Se señalan también, con doble flecha hacia afuera, las variedades inestables.

silla y un equilibrio estable (fig.(4.3.1)). Cierta punto P_0 sobre el ciclo límite estable se encuentra más cerca de la silla que todos los demás. Recuérdese que asociadas a un punto silla existen variedades estables e inestables, es decir, hay ciertas órbitas que entran directo hacia el punto silla y ciertas otras que salen de él. Una variedad inestable (heteroclínica) va de la silla al equilibrio que está junto, la otra se enreda en el ciclo límite estable (no se muestra).

Conforme λ se acerca a λ_{hc} la distancia entre P_0 y la silla se hace menor. Asimismo una variedad estable (doble flecha) se pega al ciclo límite, enredándose en él (fig.(4.3.2)). Además, puede apreciarse cómo la cuenca de atracción del ciclo límite estable (la región entre las dos curvas con doble flecha entrante) se hace más pequeña. Cuando $\lambda = \lambda_{hc}$ el punto silla queda justamente sobre el ciclo límite. Una variedad estable y una inestable se han fusionado con él para formar una trayectoria llamada trayectoria homoclínica. Esta sale de la silla para regresar a ella en un tiempo infinito. Ese es precisamente el 'ciclo límite' de frecuencia cero. Cuando λ varía aún más, la trayectoria homoclínica desaparece, quedando únicamente puntos de equilibrio como atractores (fig.(4.3.3)).

Como ya se mencionó, este escenario puede presentar diferentes variantes. Lo esencial es que el ciclo límite se acerca al punto silla de manera que, en el caso extremo, una variedad estable y una inestable se fusionan con él para formar una órbita homoclínica que sale del punto silla y regresa a él.

DINAMICA DE LAS RAFAGAS

Ahora téngase en mente nuevamente el diagrama de bifurcación del PR-R (fig. (4.2.1)) y considérese lo que sucedería si se variara lenta y periódicamente el parámetro (Ca), de manera que atravesara el punto HC. Del lado de la rama de equilibrios básicamente no sucedería nada: v se mantendría casi constante. Al atravesar el punto HC, el subsistema rápido empezaría a oscilar, primero con una frecuencia muy baja. Esta iría creciendo conforme Ca se aleja de HC, hasta alcanzar un máximo. Cuando Ca atraviesa nuevamente el punto HC, de regreso, la frecuencia vuelve a ser muy baja y PR-R regresa a la rama de equilibrios, en la que no hay potenciales de acción. Se producirían paquetes de potenciales de acción separados por periodos de inactividad, y la distribución de frecuencias dentro de un mismo paquete sería cualitativamente como se observa en la neurona R15: de tipo parabólico.

Exactamente éste es el principio básico subyacente al proceso generador de ráfagas parabólicas: (1) La existencia de un subsistema rápido que presente una bifurcación homoclínica al variar un parámetro λ . (2) La adición de una o más ecuaciones diferenciales, de manera que λ atraviese periódicamente, y de forma suficientemente lenta, la bifurcación homoclínica. Es decir, hay que perturbar singularmente el subsistema rápido, haciendo que el parámetro λ se vuelva una variable que cambie muy lentamente.

Este escenario requiere precisamente los 2 ingredientes que se señalaron anteriormente para el subsistema rápido: que produzca potenciales de acción, es decir que sea excitable, y que posea una estructura de bifurcaciones particular.

ESTRUCTURA DE BIFURCACIONES DEL SISTEMA PAB-R

Como se ha visto, un modelo simple de la excitabilidad es el FHN, dado por el sistema de ecuaciones

$$(4.3.1) \quad dv/dt = -F(v) - w + i$$

$$(4.3.2) \quad dw/dt = b(v - \gamma w)$$

$$(4.3.3) \quad F(v) = v(v-1)(v-a)$$

El parámetro que inicialmente es de bifurcación y que más tarde se acopla con el subsistema lento es obviamente i : dado que para el modelo PR la ecuación de v es la misma del modelo HH, al sistema PR se le ha añadido el término que involucra a las variables lentas, tal como una corriente aplicada.

Antes de abordar el problema del número y forma de las ecuaciones del subsistema lento habría que verificar que el sistema propuesto para PAB-R tenga una bifurcación homoclinica degenerada con respecto al parámetro i . Sin embargo, lo que se ha observado, mediante 'experimentos' numéricos, es que el FHN no puede tener bifurcaciones homoclinicas, sólo de Hopf. Aunque no es sencillo probar o negar esta afirmación, se podrían llevar a cabo algunos cálculos en esta dirección. Sin embargo, esto se desviaría considerablemente de los objetivos que se han trazado. Con respecto al modelo que se intenta construir, lo importante es que, en vista de lo expuesto, hay que utilizar otro sistema o modificar adecuadamente el FHN, de manera que presente la bifurcación requerida.

Se propone una alternativa bastante natural: En la sección final del Capítulo 1 se discutió la obtención del FHN como simplificación de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley. En aquella discusión se señaló que la forma lógica para la ecuación diferencial de la variable de recuperación w era

$$(4.3.4) \quad dw/dt = b (w_{\infty}(v) - w)$$

y más adelante se llegó a una expresión aproximada para $w_{\infty}(v)$. De la forma de la gráfica en la fig.(1.5.2) es evidente que $w_{\infty}(v)$ no es una recta, y que una función tipo *switch* (i.e. tipo sigmoide) sería mucho más adecuada según la derivación hecha. Por otro lado, los valores en el estado estacionario para las variables de tipo canal del modelo HH están dados por funciones (con subíndice ∞) que son precisamente sigmoideas. Así que utilizar una $w_{\infty}(v)$ sigmoideal resulta ser lo natural: Por un lado, la ecuación diferencial para w deja de ser lineal y, consecuentemente, la dinámica tiene que hacerse más rica. Por otra parte, w recobra la dinámica estándar de una variable tipo canal.

En conclusión, el modelo

$$(4.3.5) \quad dv/dt = -F(v) - w + 1$$

$$(4.3.6) \quad dw/dt = b (w_{\infty}(v) - w)$$

$$(4.3.7) \quad F(v) = v(v-1)(v-a)$$

$$(4.3.8) \quad w_{\infty}(v) = (1/2)[1 + \tanh((v - v_1)/v_2)]$$

que se denominará modelo de FitzHugh-Nagumo generalizado, o GEN, es la

opción acertada, en tanto que: (1) Surge naturalmente como abstracción del sistema HH. (2) Al igual que el modelo FHN, es de dimensión 2 y posee las características propias de la excitabilidad. (3) Efectivamente, da lugar a un sistema capaz de presentar bifurcaciones homoclinicas.

Es más, GEN puede considerarse como una intento de modelar la actividad neuroeléctrica de una manera alternativa: Hodgkin y Huxley estudiaron las corrientes iónicas clásicamente, como funciones de v y de las conductancias, siendo éstas a su vez funciones de v y de t . En cambio, en GEN se está modelando la evolución de las corrientes directamente, no de acuerdo a las causas físicas subyacentes, sino de acuerdo a su carácter dinámico. En este sentido, lo relevante no es la biofísica detallada de la membrana que, por cierto, va mucho más allá de la descripción a la HH, sino la existencia de una corriente de respuesta inmediata, $F(v)$, y de otra de respuesta tardía, w , cada una con características propias a nivel dinámico. La utilidad de esta perspectiva se apreciará a lo largo de las siguientes secciones.

GEN será la base para construir el subsistema rápido de PAB, PAB-R. La función $w_0(v)$ va de 0 a 1 de manera sigmoidal, v_1 desplaza la curva con respecto a v y v_2 controla la pendiente máxima, que ocurre cuando $v=v_1$. En otras palabras, v_2 controla qué tan agudamente varía $w_0(v)$ con v , y v_1 determina para qué valor de v ocurre esa variación máxima. El resto de los parámetros son idénticos a los del FHN.

En esta sección se ha incluido una serie de diagramas de bifurcación para GEN que da una idea de la riqueza dinámica del modelo. Todas las figuras fueron producidas numéricamente utilizando los programas (descritos en el Capítulo 3) diseñados específicamente para llevar a cabo este tipo de análisis cualitativo, de bifurcaciones y de retratos de fase principalmente.

Aquí λ es el parámetro de bifurcación, y a lo largo de la secuencia se va variando b , la constante de tiempo de la corriente tardía. Cuando b es casi cero y hay oscilaciones, éstas son de relajación. Conforme b crece suceden dos cosas: las oscilaciones se vuelven menos 'cuadradas' (en el espacio de fases, o en los cursos temporales), y, en los diagramas de bifurcación, el intervalo de λ para el cual éstas existen se hace más pequeño. Finalmente desaparecen por completo las familias de ciclos límite estables e inestables.

Las figuras (4.3.8) y (4.3.9) son retratos de fase de GEN para los valores de los parámetros utilizados en la fig.(4.3.6). En ambos casos λ está cercano al valor de bifurcación homoclinica. En el primero no hay ciclos límite; las diferentes órbitas retratadas muestran un comportamiento tipo célula excitable. En el segundo la célula dispara repetitivamente. La aparición de ráfagas puede concebirse como el subsistema rápido GEN aunado a algún mecanismo que haga que λ oscile lentamente, y que GEN alterne entre los dos tipos de retratos de fase.

Esta secuencia prueba que GEN tiene una estructura de bifurcaciones similar a la encontrada por Rinzel y Lee en el sistema PR. Además,

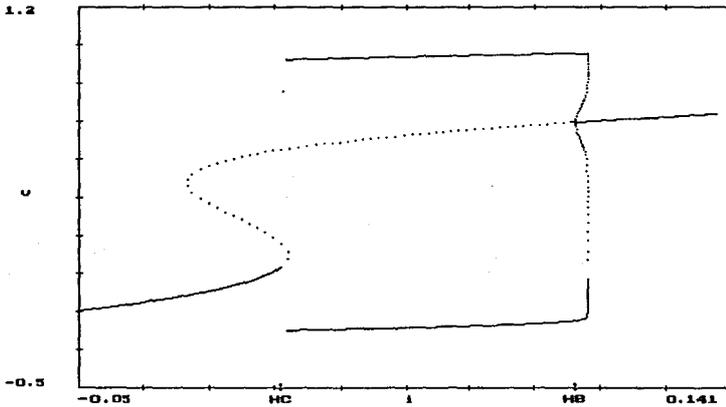


FIGURA 4.3.4 ■ Diagrama de bifurcación del sistema GEN: v en estado estacionario vs. i , para $b=0.01$. Hay una rama de equilibrios, una bifurcación de Hopf, una bifurcación homoclínica y dos familias de órbitas periódicas, una de inestables y otra de estables. Líneas punteadas indican inestabilidad, líneas continuas estabilidad.

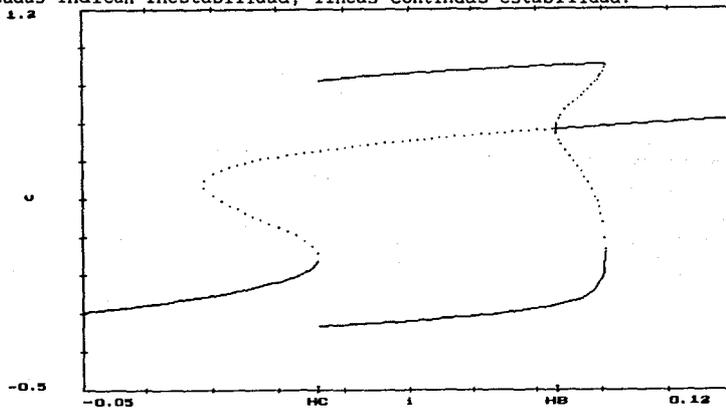


FIGURA 4.3.5 ■ Diagrama de bifurcación del sistema GEN para $b=0.05$. La rodilla en las ramas de órbitas periódicas se ha hecho mucho más suave, con respecto al diagrama anterior. El intervalo en el que existen los ciclos límite se ha hecho más pequeño.

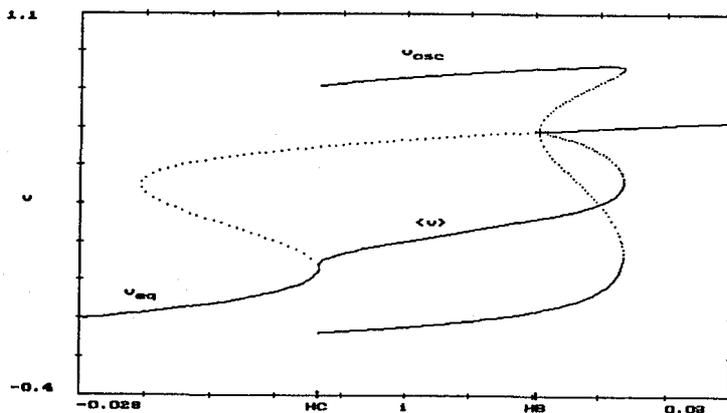


FIGURA 4.3.6 ■ Diagrama de bifurcación del sistema GEN para $b=0.1$. La rodilla en las ramas de órbitas periódicas se ha hecho mucho más suave aún. El intervalo en el que existen los ciclos límite se ha hecho todavía más pequeño. Se muestra también el promedio de v durante una oscilación.

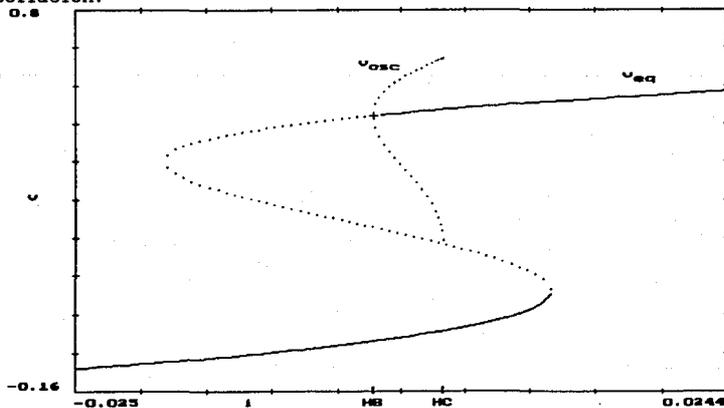


FIGURA 4.3.7 ■ Diagrama de bifurcación del sistema GEN para $b=0.22$. Los ciclos límite estables han desaparecido. Ahora son los inestables los que mueren mediante una bifurcación homoclínica, que en este caso es no degenerada.

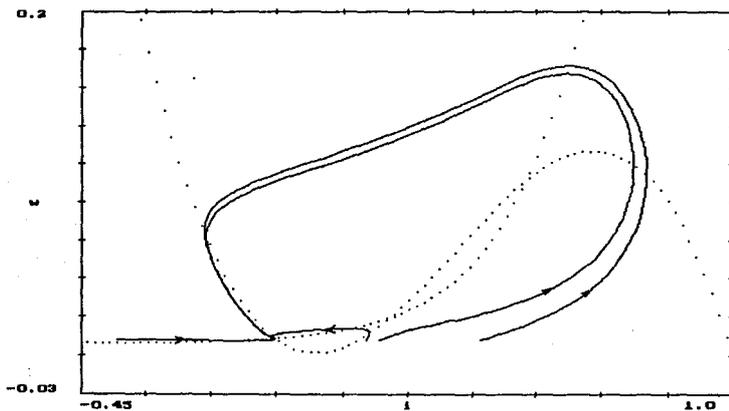


FIGURA 4.3.8 ■ Retrato de fase del sistema GEN para valores de los parámetros como en la fig.(4.3.6); i se ha escogido cercano al punto de bifurcación homoclinica (degenerada), de manera que no haya ciclos límite. Las diferentes trayectorias indican excitabilidad; de hecho, este espacio de fases corresponde a las soluciones de la fig(1.2.4).

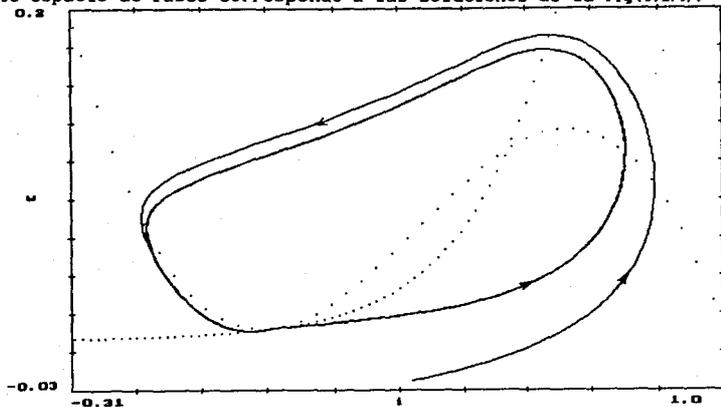


FIGURA 4.3.9 ■ Retrato de fase del sistema GEN, Mismos valores de los parámetros que en la figura anterior, salvo que ahora i se ha tomado del otro lado de la bifurcación homoclinica degenerada. Hay un ciclo límite que es el atractor global del sistema.

permite localizar, en el espacio de parámetros, los valores de b e i necesarios para que GEN tenga una dinámica particular.

4.4 RAFAGAS ARTIFICIALES

Antes de acoplar el sistema GEN con algún subsistema lento vale la pena analizar detenidamente el proceso que se ha identificado como responsable de la producción de ráfagas: la oscilación lenta de i alrededor de un punto de bifurcación (habiendo considerado a i como parámetro), de manera que el subsistema rápido alterne el régimen oscilatorio con el de equilibrio. Ese es el objetivo de esta sección, en la que aflora un central concerniente al acoplamiento entre el subsistema rápido y el subsistema lento de los modelos de ráfagas parabólicas.

UNA PRIMERA SIMULACION

Supóngase que se han ajustado los parámetros de GEN de manera que posea la estructura de bifurcaciones presentada en la fig.(4.3.6). Según las discusiones anteriores, las ráfagas deben aparecer cuando el parámetro de bifurcación i se convierte en una variable que atraviesa lenta y periódicamente el valor de bifurcación, llámese i_{nc} . Para ejemplificar este mecanismo se estudió el sistema GEN, ecuaciones (4.3.5)-(4.3.8), dándole a i la forma más simple posible, esto es

$$(4.4.1) \quad i(t) = f(t)$$

En primera instancia se utilizó

$$(4.4.2) \quad i(t) = A \sin(\omega t) + i_0$$

Aquí i_0 es constante y se toma $i_0 = i_{nc}$. A es la amplitud del intervalo en el que varía i y ω es la frecuencia con la que dicho intervalo es recorrido. Para mayor claridad se recuerda que la ecuación de GEN para el voltaje queda así

$$(4.4.3) \quad dv/dt = -F(v) - w + i(t)$$

Mediante la ecuación (4.4.1) es posible mantener un gran control sobre la variación de i y sobre el paso de GEN a través del punto de bifurcación homoclinica. De hecho, no es que GEN se acople con cierto subsistema lento, sino que está siendo forzado de una manera conveniente, que simula el acoplamiento que se tiene en mente para las si-

güentes etapas del estudio.

En las figuras (4.4.1)-(4.4.3) se muestran resultados típicos obtenidos con este procedimiento. No fueron totalmente satisfactorios para ninguna de las combinaciones intentadas con diferentes valores de los 3 parámetros de (4.4.2), a pesar de que se hizo una exploración cuidadosa. En las dos primeras figuras puede apreciarse que, a simple vista, la frecuencia de las ráfagas durante una fase activa no varía notoriamente, salvo quizá por el primero y último picos. En los registros experimentales el patrón característico de las ráfagas parabólicas es bastante más marcado; la frecuencia es apreciablemente menor al principio y al final de la fase activa. Esto es particularmente cierto en el caso de la neurona R15 de *Aplysia*.

En la fig.(4.4.3) se presenta una gráfica que cuantifica la distribución de frecuencias durante las ráfagas. En el eje x se tiene el número de potencial de acción n ; en el eje y el tiempo que transcurrió entre el $(n-1)$ -ésimo pico y el n -ésimo pico. El intervalo de tiempo entre 2 máximos de voltaje consecutivos se denomina intervalo entre picos, IEP (*Inter-Spike Interval*). Los datos se muestran con cruces porque existe cierta incertidumbre (no a escala) en la coordenada y. Esta se debe básicamente a que resulta difícil calcular el punto exacto en el que v es máximo.

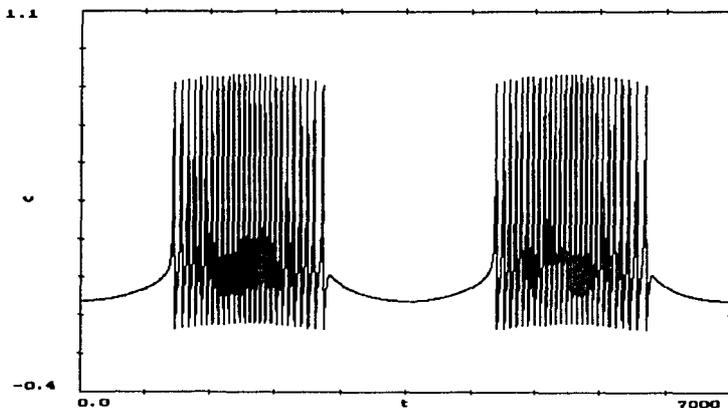


FIGURA 4.4.1 ■ Solución del sistema GEN forzado mediante (4.4.1). Efectivamente aparecen ráfagas, pero la frecuencia de los potenciales de acción no varía apreciablemente.

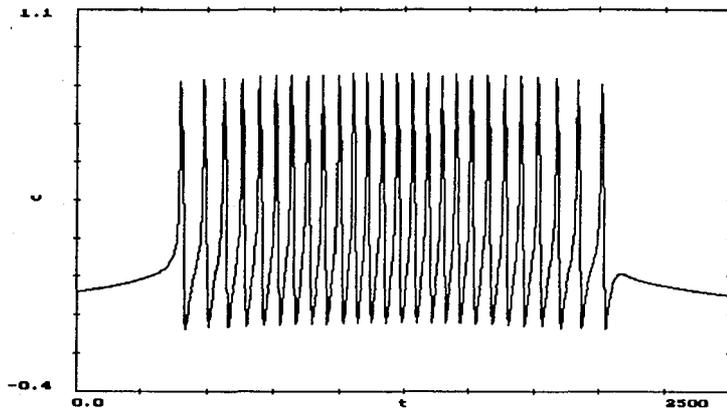


FIGURA 4.4.2 ■ Detalle de una fase activa de la figura anterior.

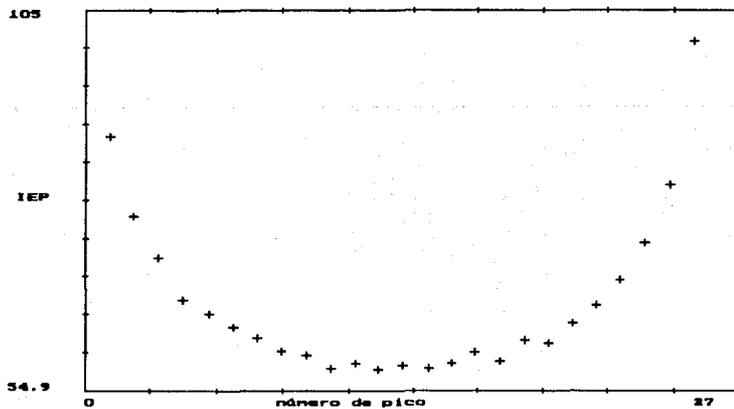


FIGURA 4.4.3 ■ Gráfica del intervalo de tiempo entre pico y pico (IEP) vs. el número de pico para la fase activa de la figura anterior. La forma es tipo parabólica, pero los valores máximo y mínimo difieren por un factor menor al observado experimentalmente.

Efectivamente la distribución es aproximadamente parabólica, lo cual es correcto, pero la diferencia entre los valores máximo y mínimo es ligeramente menor que lo esperado. La gráfica correspondiente para las soluciones del modelo PR muestra un IEP máximo alrededor de 2.2 veces el IEP mínimo. En el caso de la integración del sistema GEN-forzado el factor correspondiente fue aproximadamente 1.8, según los datos de la fig.(4.4.3). La diferencia aparentemente no es tan marcada, sin embargo, en los registros electrofisiológicos que aparecen en (4.1) el patrón de frecuencias es mucho más acentuado que en las soluciones del modelo PR.

EXPLICACION Y NUEVOS RESULTADOS

La causa por la cual las ráfagas no fueron tan marcadamente parabólicas es la naturaleza de los cambios en la frecuencia cerca de una bifurcación homoclínica. Es un hecho conocido que $\omega \rightarrow 0$ cuando $1 \rightarrow 1_{HC}$, sin embargo, en la literatura consultada no se encontró ninguna discusión que abordara directamente la pregunta: ¿Además de la existencia de una bifurcación homoclínica, qué procesos dinámicos y/o elementos de un sistema de ecuaciones dado determinan el patrón de frecuencias en las ráfagas parabólicas? El estudio realizado ha demostrado que la forma en la que el subsistema lento retroalimenta al subsistema rápido es crucial para completar el escenario dinámico de las ráfagas parabólicas.

Primeramente considérese el diagrama de frecuencias de GEN para los mismos valores de los parámetros utilizados en la fig.(4.3.6). El diagrama confirma un hecho (referencia [4.10]) que se ha podido demostrar: la frecuencia de los ciclos límite que desaparecen en una bifurcación homoclínica degenerada, debida a la variación del parámetro λ , va como la raíz de $\lambda - \lambda_{HC}$. En el caso de GEN

$$(4.4.4) \quad \omega \propto \sqrt{1 - 1_{HC}}$$

y ω efectivamente tiende a cero cuando 1 se acerca a 1_{HC} . Pero la variación es muy aguda, ya que la pendiente de $\omega(1)$ es vertical en $1=1_{HC}$ (fig.(4.4.3)). Es decir, ω varía muchísimo con una pequeña desviación de 1 del valor crítico. Después, el cambio de ω con 1 se hace más suave, pero entonces es necesario llevar 1 mucho más allá de 1_{HC} para poder obtener una variación en ω de un factor de 2.5.

De lo anterior se concluye que, para que aparezcan ráfagas marcadamente parabólicas, no basta con que la variable lenta atraviese el punto de bifurcación homoclínica periódicamente. Se requiere algo más. El problema es que $\omega(1)$ cambia demasiado rápido cerca de 1_{HC} , lo cual impide que haya potenciales de acción de baja frecuencia; 1 se mueve abruptamente hacia valores en los cuales ω ya es muy diferente de

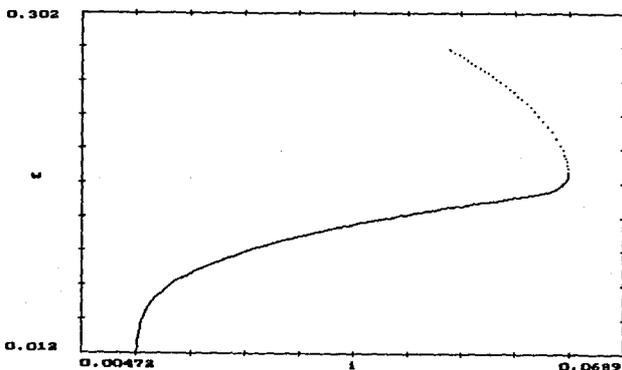


FIGURA 4.4.3 ■ Frecuencia ω de los ciclos límite del diagrama en la fig.(4.3.6) contra el parámetro de bifurcación λ . Cerca del punto homoclinico ω tiende a cero como la raíz de $1-\lambda c$. Cerca de una bifurcación de Hopf ω nunca tiende a cero.

cero. Este énfasis en la velocidad de cruce di/dt no ha sido suficientemente explícito en la bibliografía revisada.

El problema a resolver es: ¿qué determina la velocidad con la que λ atraviesa la bifurcación homoclinica? En primera instancia, podría pensarse que una constante de tiempo para di/dt (la ecuación de la variable lenta), que fuera una función adecuada de v , podría regular convenientemente el paso a través de λc . Sin embargo, ésta parece ser una opción un tanto artificial, aun sin tomar en cuenta el hecho de que las constantes de tiempo para las variables lentas del modelo PR son, efectivamente, cantidades constantes.

Durante este estudio ha surgido una respuesta mucho más natural: la clave de la solución es potenciar adecuadamente la retroalimentación del subsistema lento al rápido. Esto es, considérese la ecuación para v en el sistema rápido con variables $(v, \mathbf{x})=(v, x_1, \dots, x_n)$ que tiene la forma

$$(4.4.5) \quad dv/dt = f(v, \mathbf{x}) + A(y)^2$$

donde y es el vector de variables lentas. Es posible considerar a A como parámetro, ya que no depende más que de y . Ahora supóngase que este sistema rápido sufre una bifurcación homoclinica para el valor λc y que, para mayor claridad, $\lambda c=0$. Entonces, aplicando la

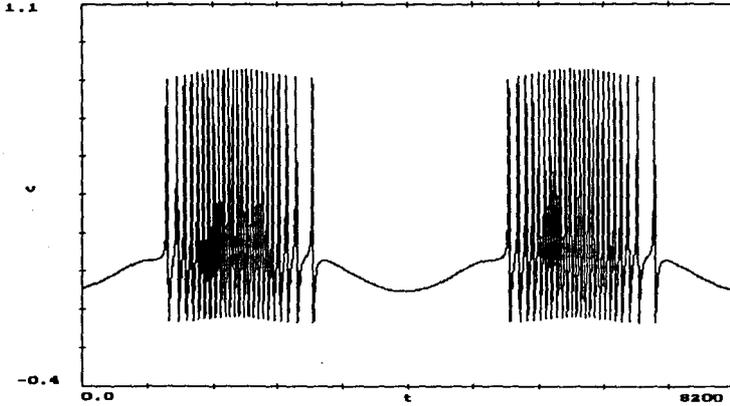


FIGURA 4.4.4 ■ Curso temporal de v como solución del sistema GEN cuando éste es forzado mediante la ecuación (4.4.7). Es evidente que la frecuencia es mayor hacia la mitad de la fase activa.

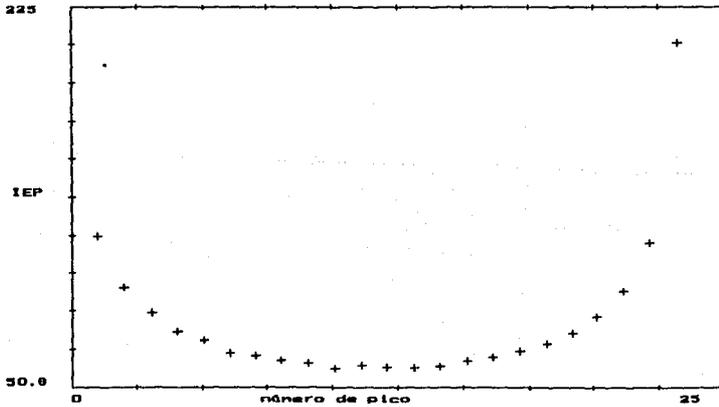


FIGURA 4.4.5 ■ Gráfica del intervalo entre picos (IEP) vs. número de pico durante una fase activa de la solución de la figura anterior. Los valores máximo y mínimo del IEP difieren por un factor mayor que en la fig. (4.4.2).

expresión (4.4.4) a la ecuación (4.4.5) resulta que A^2 juega el papel de i , con lo cual

$$(4.4.6) \quad \omega \propto A$$

Es decir, la frecuencia de los ciclos límite soluciones del sistema rápido ahora varía linealmente con el valor del acoplamiento A . Es claro que, variando la forma funcional del término de retroalimentación, es posible controlar el patrón de frecuencias para valores cercanos al de bifurcación, para los cuales es válida la relación (4.4.4).

Nótese además que modificar dicho término de acoplamiento no implica tener que modificar las ecuaciones diferenciales, ni del sistema lento ni del rápido. En términos biofísicos, esto podría interpretarse así: Existen células excitables y procesos bioquímicos lentos que las afectan; es precisamente el acoplamiento entre ambos elementos lo que modula la frecuencia de las ráfagas, y no los parámetros inherentes a la dinámica de cada uno de ellos. Esto parece razonable.

Más adelante se discutirá esta idea en el contexto de los modelos PR y PAB. Por el momento es posible ejemplificarla forzando nuevamente el sistema GEN pero con el término

$$(4.4.7) \quad i(t) = A \sin^3(\omega t) + i_0$$

Esta nueva ecuación funcionó tal como se esperaba: hace que i atravesase lentamente el valor i_0 . Esto puede apreciarse en el curso temporal de v de la fig.(4.4.4), en el cual la diferencia de frecuencias entre el principio y el final de la ráfaga es muy evidente. La fig.(4.4.5) es la gráfica de la distribución de frecuencias; nótese los valores máximo y mínimo.

En resumen: Se obtuvieron ráfagas de tipo parabólico forzando el sistema GEN, lo cual estableció la validez del mecanismo generador discutido y mostró que la forma adoptada para $w(v)$ fue adecuada. Además se observó que, para que el patrón de frecuencias característico de tales ráfagas sea muy acentuado, es necesario que el cruce de i a través del punto homoclínico degenerado sea particularmente lento, lo cual, a su vez, depende de la forma del acoplamiento entre GEN y las ecuaciones lentas. Este hecho, hasta donde se ha consultado (incluso mediante conversaciones personales con J.Rinzel), no había sido tomado en cuenta.

COMENTARIO AL CASO NO DEGENERADO

Para cerrar esta sección vale la pena notar que, cuando la bifurcación homoclínica es no degenerada, la frecuencia de los ciclos límite no varía como la raíz de $1-IHC$ (4.10), sino como

$$(4.4.6) \quad \omega \propto 1/\log(i - i_{HC})$$

con lo cual $\omega(i)$ se acerca a cero más suavemente que en el caso degenerado. En la fig.(4.4.6) se muestra el diagrama de frecuencias correspondiente.

Este punto es importante porque en la siguiente sección se modelarán ráfagas que, a diferencia de las parabólicas, dependen de una bifurcación homoclínica no degenerada. Estas ráfagas, denominadas ráfagas tipo célula β , también exhiben un patrón característico de frecuencias, en el cual se observa una variación notable en los periodos entre espigas. Esta se pudo distinguir a la perfección en las simulaciones debido a la relación (4.4.6) entre ω e i .

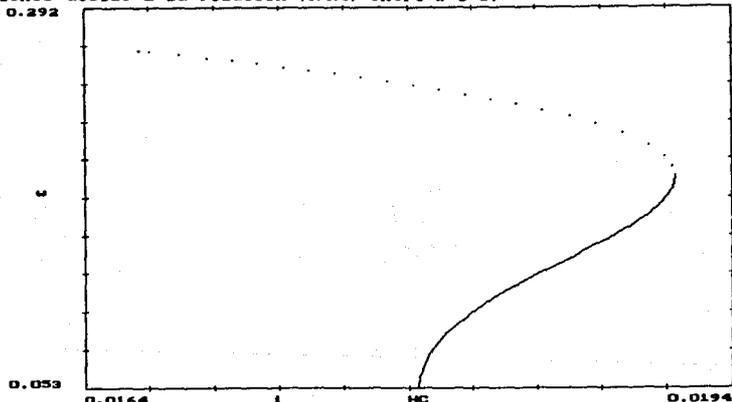


FIGURA 4.4.6 ■ Diagrama de frecuencias (ω) de los ciclos límite que desaparecen por medio de una bifurcación homoclínica no degenerada. En este caso ω tiende a cero como $1/\log(i-i_{HC})$.

4.5 RAFAGAS TIPO CELULA β

En esta sección se interrumpe momentáneamente la elaboración del modelo PAB. Se identifica una estructura de bifurcaciones responsable de la aparición de las ráfagas tipo célula β , la cual contrasta con la requerida para generar ráfagas parabólicas. Logrando reproducir esa misma estructura en GEN, y proponiendo una ecuación adicional para el subsistema lento, se simulan ráfagas endógenas de esta nueva clase. La

construcción de la variante de GEN que las produce (GEN- β) marca la pauta para formular el modelo completo de ráfagas parabólicas.

EL MODELO DE LA CELULA β

En los mamíferos, las células productoras de insulina son las células β , que se encuentran en los islotes de Langerhans en el páncreas. Las células β exhiben una actividad eléctrica similar a la de algunas neuronas, ya que producen ráfagas de potenciales de acción en respuesta a una concentración adecuada de glucosa. Además hay evidencia experimental que indica que la secreción de insulina también es pulsátil, y que está correlacionada con dicha actividad eléctrica. Este ciclo de retroalimentación mantiene el nivel de glucosa del organismo dentro de un estrecho margen de operación.

Iones de calcio penetran a la célula durante los potenciales de acción, y se piensa que es el aumento en el nivel de calcio intracelular lo que provoca la secreción de insulina. Se han formulado una serie de modelos teóricos, basados en la cinética utilizada por Hodgkin y Huxley, para estudiar el comportamiento de la célula β . La versión que aparece en [4.9], a veces conocida como el modelo de Chay-Keizer, es la siguiente

$$\begin{aligned}
 (4.5.1) \quad C_m dv/dt &= -I_K - I_{Ca} - I_{K-Ca} \\
 &= -G_K n(v-V_K) - G_{Ca} m_\infty(v)h(v)(v-V_{Ca}) \\
 &\quad - [G_{K-Ca} Ca/(K_d+Ca)](v-V_K)
 \end{aligned}$$

$$(4.5.2) \quad dn/dt = \lambda [n_\infty(v) - n]/\tau_n(v)$$

$$(4.5.3) \quad dCa/dt = f(-\alpha I_{Ca} - k_{Ca} Ca)$$

La interpretación biofísica de estas ecuaciones es inmediata: La célula β tiene 3 tipos de canales: un canal de potasio tipo HH, un canal de calcio regulado por voltaje y un canal de potasio regulado por calcio. Este último es muy similar al del modelo de Plant-Rinzel (véase (4.2.1)). Hay una sola ecuación para variable tipo canal, la ecuación de n (la conductancia al potasio), y hay una tercera ecuación para el calcio libre intracelular, idéntica a la utilizada en el modelo PR. Además sucede que Ca es una variable mucho más lenta que v y que n , así que (4.5.3) constituye el subsistema lento de este modelo.

Como puede apreciarse, aunque las ecuaciones son diferentes, el planteamiento es el conocido: hay un subsistema rápido β -R cuya dinámica puede estudiarse considerando a Ca como parámetro. Para estu-

diar el modelo de la célula β habría que hacer algunos diagramas de bifurcación de v contra Ca y luego analizar la ecuación lenta por separado. Ese tipo de análisis es el que se ha hecho en las tres referencias citadas al final del capítulo.

Lo que se ha encontrado es que hay un elemento clave que permite que el modelo produzca ráfagas: la biestabilidad. En la fig.(4.5.1) se puede apreciar un diagrama de bifurcación obtenido por Rinzel en el escenario de las ráfagas tipo célula β . Las ráfagas se producen de manera similar al caso parabólico, en tanto que dependen de la oscilación lenta de Ca a lo largo de un intervalo en el que la estructura de bifurcación presenta ciertas características especiales. En este caso se trata de la zona en la que coexisten una familia de ciclos límite estables y una rama de equilibrios también estables; de ahí el nombre de biestabilidad.

En el régimen biestable las soluciones pueden, ya sea mantenerse en un punto de equilibrio (constantes), o bien oscilar indefinidamente. Las ráfagas se producen cuando la variable lenta hace que el sistema alterne periódicamente entre ambos tipos de solución. Es decir, el mecanismo subyacente es el mismo que se había estudiado previamente.

Las ráfagas pueden comprenderse así: Inicialmente v se encuentra en la rama de equilibrios. Cuando esto sucede, Ca tiende a disminuir, lo cual provoca que v se 'deslice' (sobre el diagrama de bifurcación)

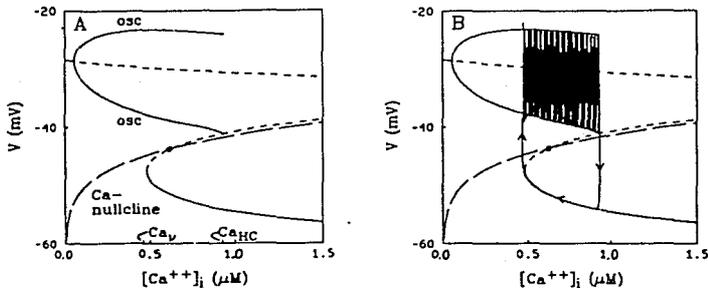


FIGURA 4.5.1 ■ A. Diagrama de bifurcación de la referencia (4.7). Los elementos importantes son la rama de ciclos límite estables que termina en una bifurcación homoclinica no degenerada y la sección de la rama de equilibrios que coexiste con tales ciclos límite. Esta coexistencia de 2 atractores se conoce como biestabilidad. B. Proyección de la solución, las ráfagas mismas, sobre el diagrama de bifurcación.

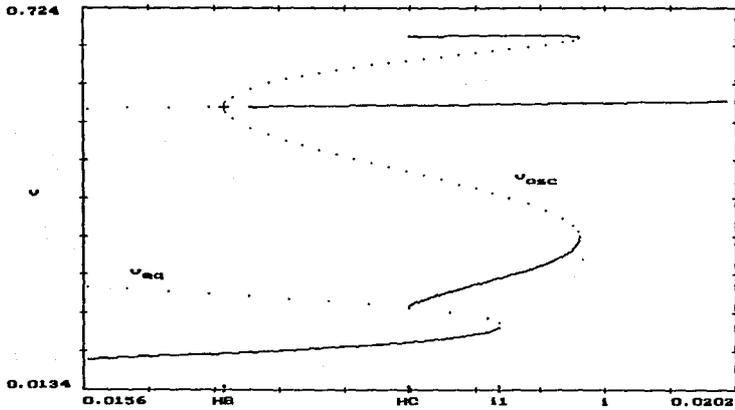


FIGURA 4.5.2 ■ Diagrama de bifurcación del sistema GEN cualitativamente similar al diagrama de la figura anterior.

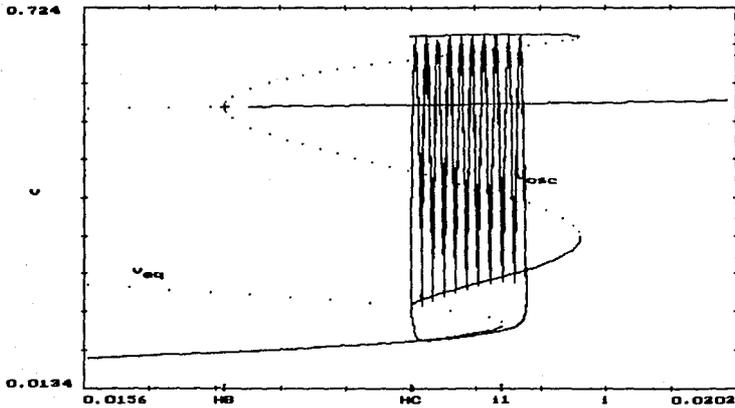


FIGURA 4.5.3 ■ Diagrama de bifurcación de la figura anterior. Se le ha superpuesto el corte i, v de la solución de la siguiente figura.

a lo largo de dicha rama hasta que los equilibrios desaparecen en la rodilla. Entonces v tiene que moverse hacia el régimen oscilatorio, que queda como único atractor del sistema una vez pasada la rodilla. En él, el voltaje promedio es considerablemente más alto que en la rama de equilibrios, lo cual hace que Ca crezca. El aumento en Ca hace que v se 'deslice' por la rama de ciclos límite, produciendo potenciales de acción, hasta que finalmente alcanza la bifurcación homoclínica. Esto hace que v cambie nuevamente, esta vez hacia el régimen de inactividad, que es el atractor global del sistema cuando se ha rebasado el punto homoclínico. Una vez en la rama de equilibrios, el proceso comienza de nuevo.

SIMULACION SIMPLIFICADA DE LAS RAFAGAS TIPO CELULA β

En la fig.(4.5.2) se muestra un diagrama de bifurcación del sistema GEN que tiene las mismas características cualitativas que se han discutido: biestabilidad y punto de bifurcación homoclínica no degenerada. Así que, agregando una ecuación diferencial lenta adecuada para el parámetro de bifurcación (1), debe ser posible generar ráfagas tipo célula β . Considerando la descripción que se hizo en el párrafo anterior de dichas ráfagas, para que GEN las generara debería bastar una ecuación diferencial para i muy sencilla: tal que i crezca para valores de v sobre la rama de equilibrios, y que i decrezca para valores de v durante las oscilaciones. Es decir, una ecuación tipo

$$(4.5.4) \quad di/dt = \epsilon (v - u)$$

donde u es un parámetro, llamado umbral, a ajustar. Sin pretender forzar una interpretación biofísica de (4.5.4), conviene pensar que i representa alguna corriente que es entrante para $v > u$ y saliente para $v < u$.

La adición de la ecuación lenta para i basta para obtener las ráfagas, contrariamente a lo que se espera a priori, sabiendo que una ecuación autónoma en la recta no puede tener soluciones oscilatorias. Esto se debe a que v toma valores asintóticos diferentes en el régimen oscilatorio y en el de inactividad. Eso es lo que permite que una sola ecuación diferencial para el subsistema lento sea suficiente para que éste oscile. Esta es una diferencia muy importante con respecto al escenario de las ráfagas parabólicas: éstas requieren un mínimo de 2 variables lentas, porque los valores de v en la rama de equilibrios también son alcanzados cuando v oscila.

Este modelo simplificado produce ráfagas, y no sólo eso, toda una gama muy interesante de comportamientos. Tal como el modelo original de la célula β , (4.5.1)-(4.5.3), el sistema GEN- β

$$(4.5.5) \quad dv/dt = -F(v) - w + i$$

$$(4.5.6) \quad dw/dt = b (w_{\infty}(v) - w)$$

$$(4.5.7) \quad di/dt = \epsilon (v - u)$$

es capaz de producir ráfagas, de oscilar con frecuencia constante, y de exhibir un comportamiento caótico. La similitud entre las gráficas obtenidas con GEN- β y aquellas que aparecen en [4.8] es sorprendente.

Cabe señalar otra diferencia fundamental con respecto al escenario de las ráfagas parabólicas. El patrón de frecuencias de las ráfagas tipo célula β también es característico: la frecuencia de disparo disminuye al final de la ráfaga, y por la misma causa que en el modelo PR: porque se alcanza una bifurcación homoclínica. Sin embargo, no hubo necesidad de elevar a ninguna potencia el término de acoplamiento, en este caso i únicamente, para reproducir el patrón. Esto no es tan sorprendente, a la luz de la discusión de la sección anterior.

Estos resultados demuestran, en buena medida, que las posibilidades dinámicas de un sistema dado efectivamente están contenidas en su estructura de bifurcaciones. De hecho, el modelo de Morris-Lecar (ML) (referencia [4.10]) también presenta un diagrama de bifurcación simi-

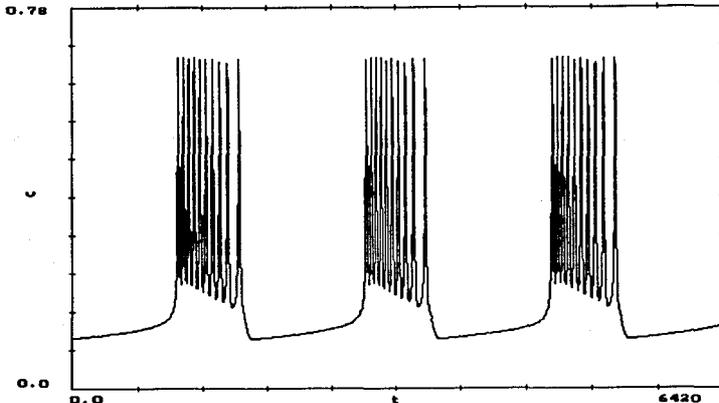


FIGURA 4.5.4 ■ Solución del sistema GEN- β ; curso temporal de v . El modelo produce ráfagas tipo célula β , que se caracterizan por tener una amplitud relativamente pequeña, porque la frecuencia disminuye notablemente al final de la ráfaga, y por el 'salto' en los valores de v entre la fase silente y la fase activa.

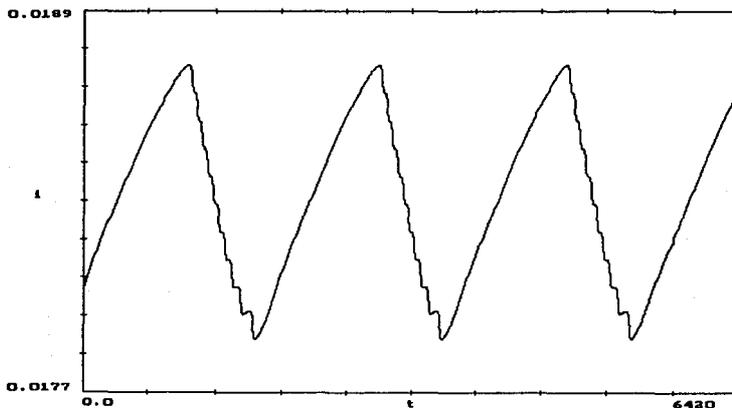


FIGURA 4.5.5 ■ Solución del sistema GEN- β ; curso temporal de i . Mis-mos parámetros que en la figura anterior.

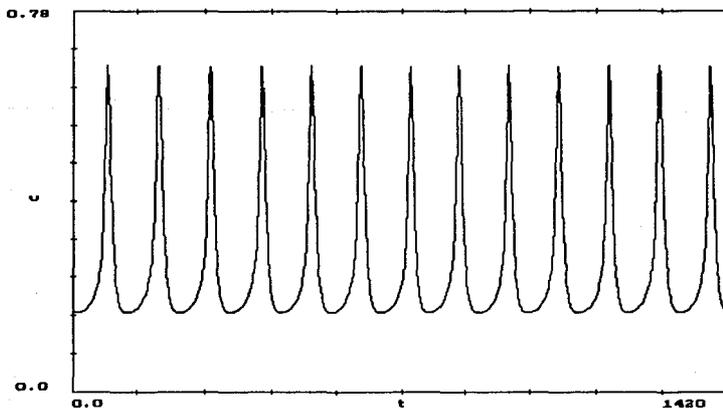


FIGURA 4.5.6 ■ Solución del sistema GEN- β ; curso temporal de v . Se han modificado los valores de c y u en (4.5.7) con respecto a la figura anterior. Ahora v oscila con frecuencia prácticamente constante.

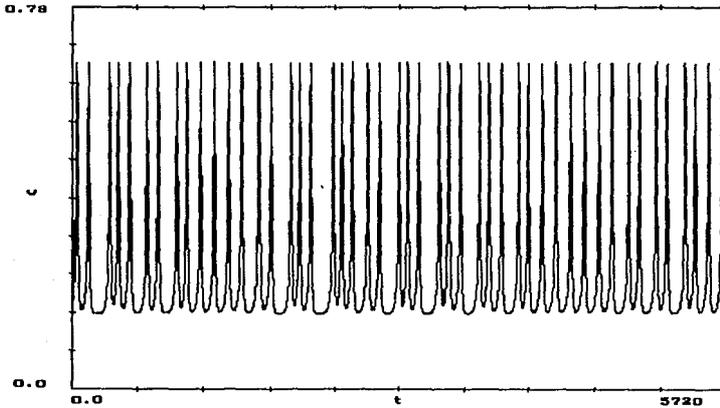


FIGURA 4.5.7 ■ Solución del sistema GEN- β ; curso temporal de v . Para valores adecuados de c y u el modelo se comporta caóticamente, la célula dispara a intervalos irregulares. Las siguientes dos figuras exponen la irregularidad más evidentemente.

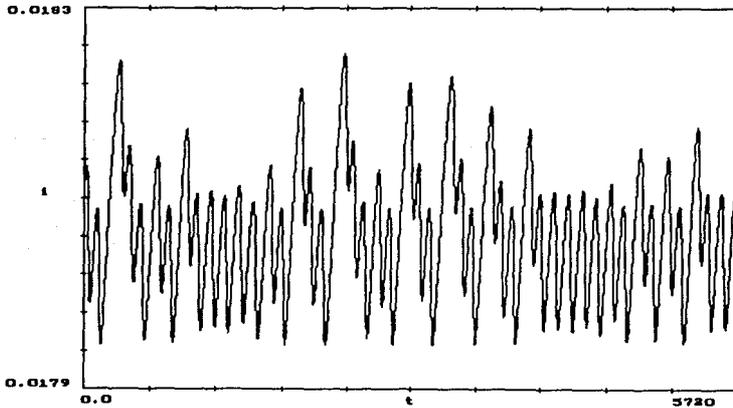


FIGURA 4.5.8 ■ Solución del sistema GEN- β disparando caóticamente; curso temporal de i . Parámetros como en la figura anterior. Los valores de i no parecen tener ninguna periodicidad

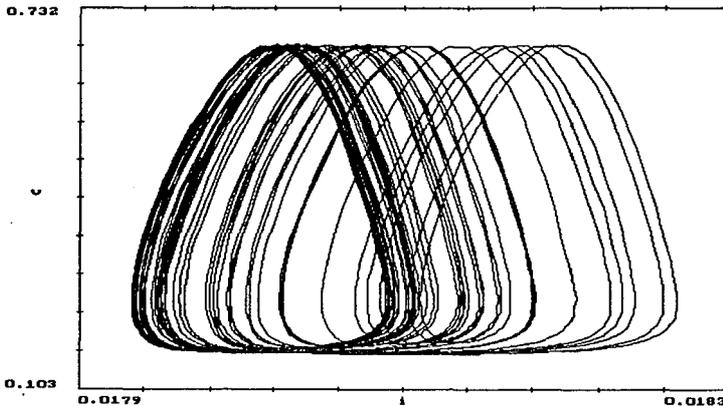


FIGURA 4.5.9 ■ Soluciones del sistema GEN- β ; corte del espacio de fases, v vs. i , para el régimen caótico de la fig.(4.5.7).

lar a los de las figuras (4.5.1) y (4.5.2) (véase la sección final del Capítulo 3). Esto es aprovechado por Rinzel y Ermentrout para generar ráfagas tipo célula β , agregando a ML una ecuación idéntica a la (4.5.4). No sólo eso, variando los parámetros (u y c básicamente) obtuvieron un comportamiento caótico que también pudo ser reproducido mediante GEN- β , con modificaciones similares a dichos parámetros.

La transición del comportamiento periódico al irregular en esta clase de modelos es un tema fascinante que no se ha investigado en profundidad. En (4.8) se muestra que, para la célula β , es posible pasar de oscilaciones de periodo T a oscilaciones de periodo $2T$ y así sucesivamente hasta alcanzar el caos. Este 'doblamiento' de periodos (*period doubling*) parece ser una transición genérica. Sería muy interesante tratar de detectar dicha ruta hacia el caos en el modelo GEN- β , ya que es más simple que el de la célula β o que el de Morris-Lecar. Esta línea resulta atractiva para realizar futuras investigaciones.

Esta sección ha ejemplificado una metodología: división del sistema completo en subsistemas rápido y lento, estudio de bifurcaciones del rápido tomando las variables lentas como parámetros, perturbación singular agregando las ecuaciones convenientes para la dinámica lenta y simulación del fenómeno analizado. Este mismo esquema se repetirá, con las variantes necesarias, en la siguiente sección, con el fin general de aportar un modelo mínimo para simular las ráfagas de tipo parabólico.

4.6 RAFAGAS PARABOLICAS

Con estas 2 últimas secciones concluye este trabajo. Aquí en realidad se introducen sólo un par de ideas nuevas, el resto de las ideas y contribuciones necesarias para formular el modelo completo PAB ya ha sido expuesto previamente, en particular, en las secciones 4.3 y 4.4.

Para diseñar el modelo mínimo de ráfagas parabólicas, PAB, hacen falta 2 ingredientes: el subsistema lento PAB-L y el término de acoplamiento entre PAB-R y PAB-L. Ambos problemas se abordarán con el mismo espíritu de la sección 4.3, en la que se formuló el subsistema rápido a partir de consideraciones cualitativas.

EL SUBSISTEMA LENTO PAB-L

Recuérdese que PR-L, el subsistema lento del modelo PR, está constituido por las siguientes ecuaciones

$$(4.6.1) \quad dx/dt = (x_m(v) - x)/\tau_x$$

$$(4.6.2) \quad dCa/dt = \rho (K_c x (V_{Ca} - v) - Ca)$$

más la ecuación que proporcione el acoplamiento

$$(4.6.3) \quad I = -G_{Ca} x (v - V_{Ca}) - G_{K-Ca} Ca / (0.5 + Ca) (v - V_k)$$

asumiendo que I se va a sumar del lado derecho de la ecuación diferencial para v. Ahora, manteniendo la idea de simplificar lo más posible, pero sin perder de vista la identidad de las variables lentas, se busca abstraer las características de PR-L.

En primera instancia pudiera pensarse ¿porqué no reducir al máximo el subsistema lento considerando una sola ecuación diferencial en lugar de dos? La respuesta es que no es posible producir ráfagas parabólicas agregando sólo una ecuación más al subsistema rápido. Esto se debe, como ya lo ha señalado Rinzel en (4.11), a que, en ausencia de biestabilidad, no es posible hacer que i oscile (cruzando iHC) si su ecuación diferencial es autónoma. Por esta razón, como se hizo notar al disutir las ráfagas tipo célula β , las ráfagas parabólicas requieren un mínimo de 2 variables lentas, forzando entonces el modelo mínimo a tener dimensión 4.

Una vez aclarado este punto, se pueden concebir varias alternativas. Se pensó en lo siguiente: Lo más complicado de PR-L es el acoplamiento I que, como ya se discutió, tiene un término excitador (positivo), la corriente de calcio controlada por x, y un término inhibitor (negativo), la corriente de potasio regulada por Ca. Considerando

únicamente el efecto cualitativo, 'global' que ejercen x y Ca , una representación abstracta de estas dos influencias puede ser

$$(4.6.4) \quad I = Ax - By$$

donde A y B son coeficientes; x es la variable excitadora e y la inhibidora. Ambas deben tomar valores positivos.

La expresión (4.6.4) puede pensarse como una aproximación al acoplamiento (4.6.3) desde el punto de vista de la estrategia mencionada en la sección 4.3 al proponer GEN: tratar de modelar la dinámica de las corrientes, no su biofísica. Es decir, se proponen 2 variables, una que modela la corriente entrante de calcio, x , y otra que modela la corriente saliente de potasio, y . Ambas, tal como la variable w en GEN, representan corrientes que no hay necesidad de modelar a nivel de conductancias.

Hacer que el término de acoplamiento sea independiente de v , es un paso importante: entre otras cosas, permite que los diagramas de bifurcación, con x o y como parámetro, sean exactamente los mismos, salvo traslaciones y cambios de escala, que aquellos obtenidos con I como parámetro de bifurcación. Es decir, la estructura de bifurcaciones del sistema GEN permanece sin cambios al reducir I de la manera propuesta.

Ahora bien, hablando descompuesto I en la parte puramente excitadora más la parte puramente inhibidora, ¿qué dinámica deben seguir las nuevas variables lentas? Esta decisión parece ser menos complicada: La corriente de calcio es una corriente lenta entrante, así que cabe conservar la misma ecuación diferencial para x , ya que es una típica ecuación de variable lenta. Por otro lado, la ecuación para y puede ser igual que la de Ca , dado que cualitativamente tienen el mismo efecto. Basta notar que, como en dicha ecuación aparece la corriente de calcio, ésta debe ser substituida por x . Es decir, PAB-L podría tener la forma

$$dx/dt = (x_{\infty}(v) - x)/\tau_x$$

$$dy/dt = p (K_c x - y)$$

Por otro lado, la función sigmoideal $x_{\infty}(v)$ pudiera ser aproximada por una recta, como lo propuso FitzHugh para w en el modelo FHN original. En adelante se considerará esta simplificación adicional; más tarde se comprobará que las ráfagas obtenidas con una $x_{\infty}(v)$ sigmoideal y con una $x_{\infty}(v)$ lineal en v no difieren apreciablemente. Si se hace explícita la escala de tiempo lenta en la que evolucionan x e y , introduciendo los parámetros ϵ_x y ϵ_y , el subsistema lento propuesto, PAB-L, resulta ser

$$(4.6.5) \quad dx/dt = \varepsilon_x (\alpha v - x)$$

$$(4.6.6) \quad dy/dt = \varepsilon_y (x - ky)$$

Sumando el nuevo acoplamiento a la primera ecuación de GEN se obtiene el subsistema rápido PAB-R

$$(4.6.7) \quad dv/dt = -F(v) - w + Ax - By + i_0$$

$$(4.6.8) \quad dw/dt = b (w_\infty(v) - w)$$

$$(4.6.9) \quad F(v) = v(v-1)(v-a)$$

$$(4.6.10) \quad w_\infty(v) = (1/2)[1 + \tanh((v - v_1)/v_2)]$$

Las ecuaciones (4.6.5)-(4.6.10) constituyen el modelo de ráfagas parabólicas PAB. A continuación se discutirá la manera en la que se puede estudiar el subsistema lento PAB-L, lo cual permite saber si el sistema completo PAB producirá ráfagas o no.

EL SISTEMA LENTO APROXIMADO EN LA VARIEDAD ESTABLE

Existe un método para estudiar a PAB-L sin tener que integrar el sistema completo. La clave es explotar nuevamente las dos escalas de tiempo del modelo. El antecedente de esta técnica es el análisis de las oscilaciones de la ecuación de Van der Pol en el Capítulo 2 (perturbación singular).

La idea es que x e y varían tan lentamente con respecto al subsistema rápido, que éste converge de inmediato a sus atractores. Es decir, supóngase por el momento que, para diferentes valores de x e y , v y w tienen un único equilibrio estable, llámese (v_{eq}, w_{eq}) . Una vez que v y w han sido atraídos a él, sus ecuaciones diferenciales se convierten en

$$(4.6.11) \quad dv/dt = 0 = -F(v_{eq}) - w_{eq} + Ax - By + i_0$$

$$(4.6.12) \quad dw/dt = 0 = b (w_\infty(v_{eq}) - w_{eq})$$

mismas que definen implícitamente el valor de (v_{eq}, w_{eq}) en función de los valores de x e y . Habiéndose relajado v y w a sus estados de equilibrio, PAB-L puede aproximarse por un sistema autónomo bidimensional, gracias a que ahora v y w tienen valores asintóticos que dependen de x e y . Esto no es otra cosa que la perturbación singular justificada por

el teorema de Tikhonov. El sistema lento aproximado, SLA, resulta ser

$$(4.6.13) \quad dx/dt = \epsilon_x (\alpha v_{eq}(x,y) - x)$$

$$(4.6.14) \quad dy/dt = \epsilon_y (x - ky)$$

La gran ventaja de este sistema de ecuaciones es que, conociendo $v_{eq}(x,y)$, se tiene un sistema bidimensional, cuyo retrato de fases puede analizarse con más facilidad. Si el SLA tuviera un punto de equilibrio estable, significaría que el modelo completo también tendría un equilibrio atractor. Si el SLA tuviera un ciclo límite, el sistema completo oscilaría, con v moviéndose lentamente sobre los diferentes equilibrios.

EL METODO DEL PROMEDIO

Ahora bien, ciertamente interesa la situación en la que PAB-R tiene un equilibrio estable, pero igualmente importante es el caso en el que su estado estacionario es un ciclo límite. ¿Qué hacer entonces? Este problema se ataca mediante un método diferente, el método del promedio, que es una herramienta muy importante en teoría de perturbaciones.

La intuición es muy simple: un sistema sujeto a una perturbación que oscila suficientemente rápido debe sentir sólo el efecto promedio de dicha perturbación, en una primera aproximación. La justificación formal de la mayoría de los procedimientos relacionados con este método es bastante incompleta, a pesar de que se aplican desde los tiempos de Lagrange (en cálculos planetarios). Varios resultados importantes son discutidos y demostrados en las referencias citadas. El método del promedio es pertinente a este estudio porque permite obtener un sistema lento aproximado para el caso en el que PAB-R oscila, en condiciones en las que la aproximación de Tikhonov no es viable.

Se desea estudiar la ecuación (4.6.5)

$$dx/dt = \epsilon_x (\alpha v - x)$$

en la que v oscila periódica y rápidamente con respecto a la escala de tiempo de dx/dt , que es $\epsilon_x t$. Para ello se considera la ecuación aproximada que se encuentra reemplazando dx/dt por su valor medio a lo largo de una oscilación de v

$$(4.6.15) \quad \bar{dx}/dt = \epsilon_x (1/T) \int_0^T (\alpha v_{osc}(t, \bar{z}, \bar{y}) - \bar{x}) dt$$

ESTA PAGES NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

$$(4.6.16) \quad \overline{dx}/dt = \epsilon_x (\alpha \overline{v}(x,y) - \overline{x})$$

Esta ecuación es la ecuación promediada. En el caso de (4.6.16) la simplificación es notable, ya que conociendo el promedio de v como función de x e y , nuevamente se obtiene un sistema autónomo.

Omitiendo las barras sobre las variables, el sistema lento aproximado completo, SLA, queda definido por

$$(4.6.17) \quad dx/dt = \epsilon_x (\alpha \langle v \rangle(x,y) - x)$$

$$(4.6.18) \quad dy/dt = \epsilon_y (x - ky)$$

$$(4.6.19) \quad \langle v \rangle(x,y) = \begin{cases} v_{eq}(x,y) & \text{si } v \text{ en equilibrio} \\ (1/T) \int_0^T v_{osc}(x,y) dt & \text{si } v \text{ oscilatoria} \end{cases}$$

donde, por cierto, el periodo T también es función de x e y . Además cabe recordar que las aproximaciones son mejores cuanto más pequeñas son las ϵ 's, es decir, cuanto más cerca se encuentre el sistema del límite singular.

RESULTADOS PARA EL SLA

Primero se fijaron los parámetros de PAB-R, salvo A, B e i_0 , lo cual equivale a escoger un diagrama de bifurcación; se tomó el de la fig.(4.3.6). En dicho diagrama se encuentran calculados los valores de v en la rama de equilibrios (v_{eq}), así como los valores promedio de v durante exactamente un periodo de cada ciclo límite($\langle v \rangle$); ambos conjuntos de datos como función de i . Sin embargo, como i es la corriente aplicada total

$$(4.6.20) \quad i = Ax - By + i_0$$

resulta que el diagrama de bifurcación ya contiene los promedios y equilibrios de v como función de x e y . Basta incorporar estos datos a una expresión analítica que pueda adjuntarse a las ecuaciones diferenciales (4.6.17) y (4.6.18) para poder integrar el SLA. Nótese que esto es válido gracias a que la rama de promedios y la de equilibrios coinciden suavemente en el punto de bifurcación homoclínica. Si no fuera así habría problemas; discontinuidades o valores dobles para $\langle v \rangle$.

La integración del SLA se hizo llamando un interpolador desde el

programa que integra las ecuaciones diferenciales (ODE). El interpolador utiliza *splines* cúbicas para calcular los valores de $\langle v \rangle$ que se encuentran entre los ya existentes dentro de la tabla de datos del diagrama de bifurcación utilizado. Este proceso resultó mucho más rápido de lo esperado, y permitió integrar el sistema lento aproximado para $\langle v \rangle$ tanto en el régimen oscilatorio como en la rama de equilibrios.

Mediante esta combinación de procedimientos se pudo obtener una buena aproximación a los valores de x e y como componentes del sistema completo (PAB), sin necesidad de integrar todas las ecuaciones. Además, los espacios de fase del SLA tienen una ventaja sobre el corte (x,y) del espacio de fases de PAB: es posible calcular las ceroclinas numéricamente. Eso sólo puede hacerse para sistemas de 2 dimensiones, (a menos que el integrador pueda graficar hipersuperficies !). Con un poco de experiencia en análisis de espacios de fase, la forma y tipos de cortes entre las ceroclinas puede ser suficiente para saber qué dinámica podría o no tener un sistema.

Además, cabe subrayar el hecho de que, estudiando únicamente el SLA, es posible saber si PAB presenta ráfagas o no. Supóngase que el SLA tiene un ciclo límite estable, que es el caso más interesante. Si para todos los valores de x e y en el ciclo, $\langle v \rangle$ permanece en la rama de equilibrios, entonces v simplemente oscilará lentamente (con la misma frecuencia que las variables lentas), tomando los valores de la rama de equilibrios, que de hecho no varían demasiado. Por el contrario, si para todos los valores de x e y en el ciclo, $\langle v \rangle$ se sitúa en la región oscilatoria, entonces v se mantendrá disparando potenciales de acción. La frecuencia de disparo variando continuamente, y desde luego periódicamente, conforme varía $Ax-By$.

Ahora bien, si durante la oscilación $Ax-By$ es tal que $\langle v \rangle$ alcanza tanto valores de equilibrio como valores promedio, entonces v exhibirá ráfagas: la fase silente cuando $\langle v \rangle$ queda en la rama de equilibrios y la fase activa mientras $\langle v \rangle$ permanece dentro del régimen oscilatorio.

Se puede distinguir fácilmente entre las alternativas descritas, porque para saber en qué régimen se encuentra $\langle v \rangle$ basta localizar el valor que los divide, es decir, el punto de bifurcación homoclínica. Por ejemplo, en la fig. (4.3.6) PAB-R oscila si $i > i_{HC}$, y permanece en equilibrio si $i < i_{HC}$. Como i depende de x y de y según (4.6.20), el punto de bifurcación homoclínica, $i = i_{HC}$, corresponde a la recta

$$(4.6.21) \quad Ax - By + i_0 = i_{HC}$$

en el plano x,y . Habiendo trazado esta recta, para distinguir entre las 3 posibilidades del párrafo anterior basta saber si el ciclo límite del SLA queda por encima de ella, por debajo o si la atraviesa, en cuyo caso PAB producirá ráfagas (si la aproximación fue suficientemente buena).

En las figuras (4.6.1)-(4.6.5) se comparan soluciones de SLA con

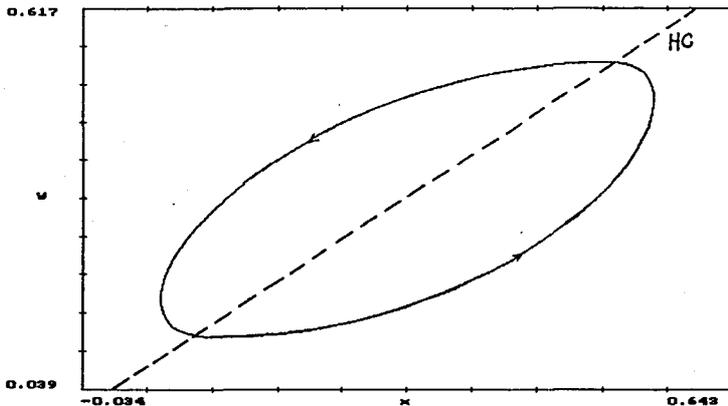


FIGURA 4.6.1 ■ Espacio de fases del sistema lento aproximado SLA. En la región por encima de la recta HC, $\langle v \rangle$ (definida en (4.6.19)) permanece en equilibrio. Por debajo de dicha recta $\langle v \rangle$ oscila, con una frecuencia mayor mientras más lejos se encuentre la órbita de la recta.

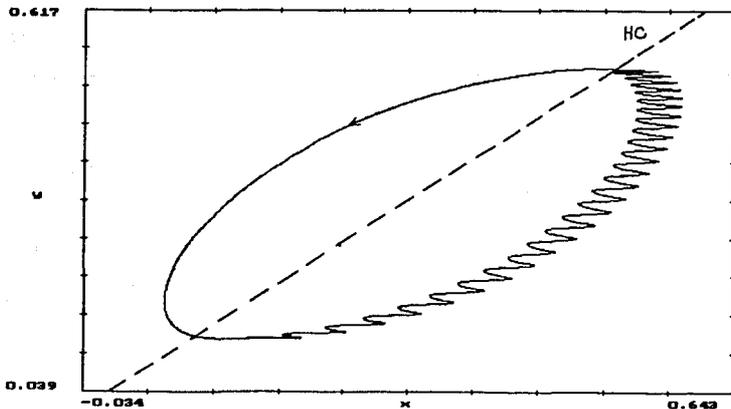


FIGURA 4.6.2 ■ Corte y vs. x del espacio de fases del sistema completo PAB. La solución de la figura anterior es una aproximación de ésta. Nótese el efecto de los potenciales de acción sobre x .

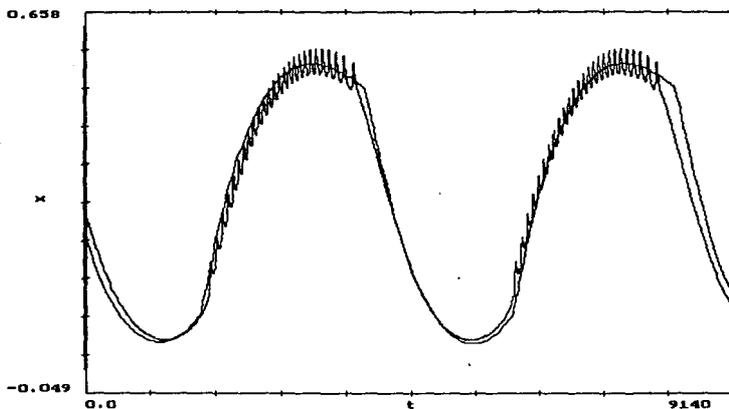


FIGURA 4.6.3 ■ Cursos temporales de x . Se han superpuesto la solución de PAB y la solución obtenida con el sistema lento aproximado, SLA. La concordancia es buena.

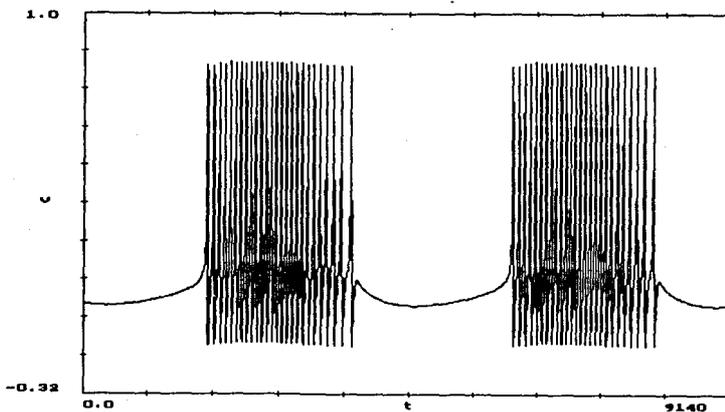
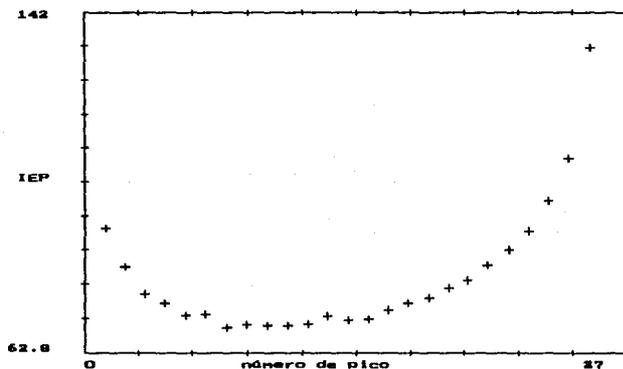


FIGURA 4.6.4 ■ Curso temporal de v como parte de PAB. Misma solución que en las 2 figuras anteriores.



$$(4.6.22) \quad dv/dt = -F(v) - w + (Ax - By)^2 + i_0$$

entonces ω dependerá de x e y según

$$\omega \propto \sqrt{(Ax - By)^2 + i_0 - i_{HC}}$$

o bien

$$\omega \propto Ax - By$$

Las gráficas de las figuras (4.6.6)-(4.6.8) se obtuvieron substituyendo la ecuación (4.6.22) en PAB (aunque en vez de $(Ax-By)^2$ se utilizó la expresión $(Ax-By)|Ax-By|$ que preserva el signo, lo cual es importante). Nuevamente, el perfil de frecuencias se volvió mucho más marcado.

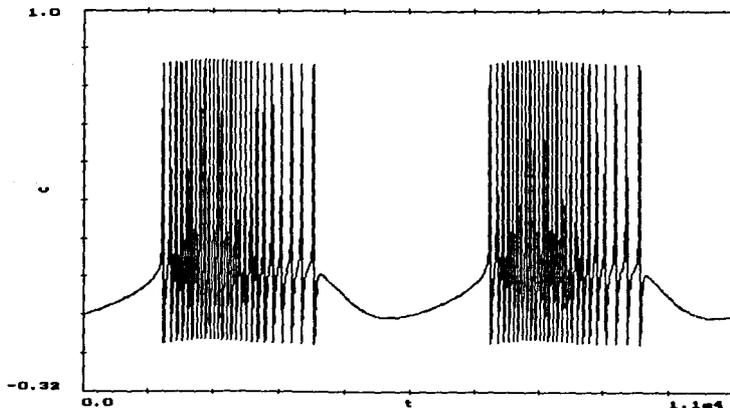


FIGURA 4.6.6 ■ Ráfagas producidas por el modelo mínimo PAB, ecuaciones (4.6.5)-(4.6.10). El término de acoplamiento entre los subsistemas rápido y lento es cuadrático (ver (4.6.22)), lo cual hace que el patrón característico de las ráfagas parabólicas sea mucho más acentuado. Compárese con la fig.(4.6.4).

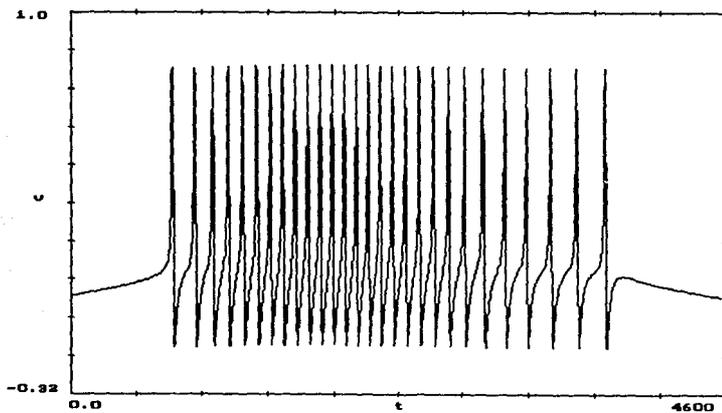


FIGURA 4.6.7 ■ Ampliación de la fase activa de las ráfagas parabólicas de la figura anterior.

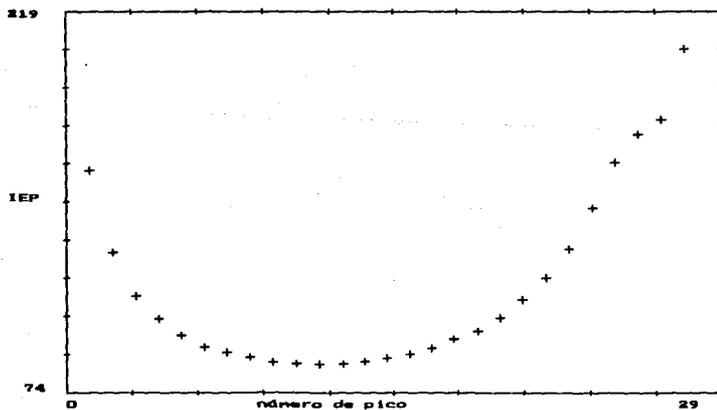


FIGURA 4.6.8 ■ Distribución de frecuencias para la fase activa de la figura anterior. Compárese con la fig.(4.6.5).

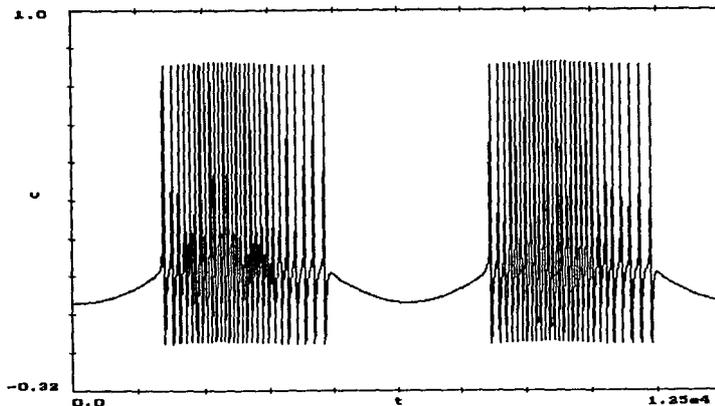


FIGURA 4.6.9 ■ Ráfagas parabólicas producidas por el sistema PAB utilizando una función $x\omega(v)$ sigmoideal, ecuaciones (4.6.23) y (4.6.24). La solución es casi idéntica a la de la fig.(4.6.6).

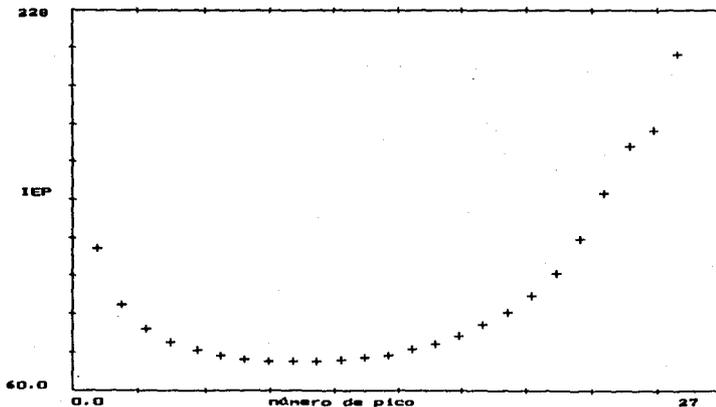


FIGURA 4.6.10 ■ Diagrama de frecuencias para una fase activa de las ráfagas en la figura anterior. Es muy similar al de la fig.(4.6.8).

Finalmente se muestra una última simulación para la que no sólo se utilizó la ecuación (4.6.22), sino que además se utilizó la forma original para la ecuación de x : la ecuación (4.6.1) en la forma

$$(4.6.23) \quad dx/dt = c_x (x_{\infty}(v) - x)$$

$$(4.6.24) \quad x_{\infty}(v) = (1/2)[1 + \tanh((v - v_3)/v_4)]$$

Los resultados son similares a los obtenidos con $x_{\infty}(v) = \alpha v$. De hecho, cuando se incluye la ecuación (4.6.23), el ciclo límite proyectado en el plano (x, y) existe para valores muy diferentes de los parámetros; aparentemente la estructura que permite la producción de ráfagas se vuelve más robusta.

4.7 CONCLUSIONES

En esta sección final sólo se mencionarán los resultados principales obtenidos y las aportaciones que se hicieron al estudio de las oscilaciones no lineales del potencial eléctrico en membranas excitables. Esto será un breve resumen, ya que todos los puntos han sido comentados ampliamente.

a. El Capítulo 1 fue una recopilación de la biofísica clásica de la excitabilidad. Sin embargo, salvo por la idea de dividir la corriente iónica en 2 componentes que responden a tiempos diferentes, la derivación de las ecuaciones que dan lugar al modelo de FitzHugh-Nagumo generalizado se llevó a cabo de una forma relativamente nueva.

b. En dicha derivación se sugirió la idea de modelar las corrientes iónicas directamente a partir de la dinámica que presentan, abstrayendo sus dependencias explícitas del voltaje y demás variables físicas. Obviamente, la utilidad de esta alternativa dependerá críticamente de los objetivos del estudio que se esté realizando, pero, al menos al nivel en el que se llevó a cabo este trabajo, dicha técnica resultó considerablemente útil, además de ser consistente con el grado de abstracción que se buscó. Esta idea pudiera resultar igualmente positiva en otros contextos.

c. Además de las discusiones y revisiones teóricas, hubo un intenso estudio de métodos numéricos y computacionales que condujeron al desarrollo de programas útiles, con los cuales se produjeron numerosas simulaciones, diagramas de bifurcación y espacios de fase. Al menos con respecto a esta tesis, dichos programas constituyeron una herramienta versátil, sin la cual no se habría podido avanzar. Pueden ser utilizados para analizar otros sistemas de ecuaciones.

d. En cuanto al fenómeno de las ráfagas en general, tanto este trabajo

como varias de las referencias consultadas indican que se trata de un fenómeno que naturalmente pide una descripción interdisciplinaria: tanto los fundamentos biofísicos como el lenguaje de los sistemas dinámicos son indispensables para comprenderlo a fondo. La continua mezcla de ambos puntos de vista es lo que permite dilucidar los diferentes aspectos de dicho fenómeno.

e. En lo que toca a la investigación sobre los modelos de ráfagas hubo varios puntos relevantes. Primeramente, se ejemplificó y confirmó el hecho de que el análisis mediante la teoría cualitativa de ecuaciones no lineales permite condensar y evaluar la esencia dinámica de un sistema. La evidencia a favor de esta observación fue contundente: gracias al análisis de la estructura de bifurcaciones, el modelo GEN pudo ser adaptado para la producción de ráfagas 'forzadas', tipo célula β y parabólicas, compartiendo comportamientos simples y complejos con otros modelos cuyos diagramas de bifurcaciones eran similares. También se discutieron otras características importantes comunes a diversos modelos de células excitables, como la estructura rápido-lento.

f. En segundo lugar, se planteó una pregunta que había sido evadida o que simplemente no había sido considerada en la bibliografía citada: ¿qué elemento de la interacción entre el subsistema lento y el subsistema rápido determina la distribución de frecuencias de las ráfagas? En este trabajo se discutió una idea nueva: potenciar adecuadamente la retroalimentación del subsistema lento al rápido. En términos biofísicos este hallazgo apunta en la siguiente dirección: la modulación de la frecuencia no depende de los parámetros propios de cada subsistema (o proceso), sino de la naturaleza del acoplamiento entre ellos. Evidentemente esta última afirmación es tentativa, pero cabría la posibilidad de investigar si pudiera tratarse de un principio característico del fenómeno de las ráfagas.

g. Finalmente, se cumplió con el objetivo de construir un modelo mínimo que contuviera la esencia dinámica del fenómeno de las ráfagas. De hecho se discutió toda una familia de modelos, mediante los cuales se exhibieron y discutieron diversos aspectos del panorama dinámico de las ráfagas.

4.7 BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

Secciones 4.0 y 4.1

Aplysia es un invertebrado que se ha estudiado mucho, así que debe haber una infinidad de referencias sobre él; [4.1] contiene el material aquí expuesto.

- [4.1] Kandel, E.R. septiembre 1979, Small Systems of Neurons, *Scientific American*, vol.241, num.3, pp.60-70 [todo el volumen está dedicado al cerebro].
- [4.2] Enns, R.H., et.al., eds. 1981, *Nonlinear Phenomena in Physics and Biology* (Plenum Publishing Corp.), capítulo Models in Neurobiology (por J.Rinzel).

Sección 4.2

Plant publicó varios artículos teórico-experimentales sobre la neurona R15, además de los aquí mencionados; son de carácter biofisiológico. Por otro lado, Rinzel también ha publicado otros artículos con un contenido similar al de [4.5], que es la referencia más importante del capítulo.

- [4.3] Plant, R.E. y Kim, M. 1976, Mathematical Description of a Bursting Pacemaker Neuron by a Modification of the Hodgkin-Huxley Equations, *Biophysical Journal*, vol.16, pp.227-244.
- [4.4] Plant, R.E. 1978, The Effects of Calcium⁺⁺ on Bursting Neurons, *Biophysical Journal*, vol.21, pp.217-237.
- [4.5] Plant, R.E. 1981, Bifurcation and Resonance in a Model for Bursting Nerve Cells, *Journal of Mathematical Biology*, vol.11, pp.15-32.
- [4.6] Rinzel, J. y Lee, Y.S. 1987, Dissection of a Model for Neuronal Parabolic Bursting, *Journal of Mathematical Biology*, vol.25, pp.653-675.

Sección 4.5

El mismo Rinzel ha publicado una gran cantidad de material sobre los modelos de la célula β . Las referencias a continuación atacan diferentes aspectos de dichos modelos. El material de la sección 4.5 fue tomado de ellas. La referencia [4.10] es acerca del modelo de Morris-Lecar.

- [4.7] Leng, G., ed. 1988, *Pulsatility in Neuroendocrine Systems* (Boca Ratón, Florida: CRC Press, Inc.), capítulo 13 (por J. Rinzel).
- [4.8] Chay, T. y Rinzel, J. marzo 1985, Bursting, Beating and Chaos in an Excitable Membrane Model, *Biophysical Journal*, vol.47, pp.357-366.
- [4.9] Sherman, A., et.al. septiembre 1988, Emergence of Organized Bursting in Clusters of Pancreatic β -Cells by Channel Sharing, *Biophysical Journal*, vol.54, pp.411-425.

- [4.10] Koch, C. y Segev, I., eds. 1989, *Methods in Neuronal Modeling* (Cambridge, Massachusetts: MIT Press), capítulo 5 (por J. Rinzel y G.B. Ermentrout).
- [4.11] Rinzel, J. 1986, A Formal Classification of Bursting Mechanisms in Excitable Systems, *Proceedings of the International Congress of Mathematicians* (Berkeley, California).

Sección 4.6

La literatura sobre el método del promedio es bastante especializada. Las referencias citadas son relativamente accesibles.

- [4.12] Carrillo, H., Averaging and Synchronization of Weakly Coupled Systems, *Lecture Notes in Biomathematics*, vol.66 (New York: Springer Verlag).
- [4.13] Carrillo, H. 1988, The Averaging Method and the Persistence of Attractors, *Applicable Analysis*, vol.29, pp.191-208, (London: Gordon and Breach).
- [4.14] Arnold, V.I. 1983, *Geometrical Methods in the Theory of Ordinary Differential Equations* (New York: Springer-Verlag).
- [4.15] Guckenheimer, J., y Holmes, P. 1983, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields* (New York: Springer Verlag).

APENDICE A. LAS ECUACIONES DE HODGKIN Y HUXLEY

El sistema de ecuaciones completo del modelo de Hodgkin y Huxley (HH), para modelar la actividad en un punto fijo de la membrana, es

$$C \partial v / \partial t = -I_{\text{ion}} + I_{\text{ap}}$$

$$I_{\text{ion}} = G_{\text{Na}} h m^3 (v - V_{\text{Na}}) + G_{\text{K}} n^4 (v - V_{\text{K}}) + G_{\text{L}} (v - V_{\text{L}})$$

$$dm/dt = (m_{\infty}(v) - m) / \tau_m = \alpha_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m$$

$$dn/dt = (n_{\infty}(v) - n) / \tau_n = \alpha_n(v)(1-n) - \beta_n(v)n$$

$$dh/dt = (h_{\infty}(v) - h) / \tau_h = \alpha_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h$$

$$\alpha_m(v) = 0.1(25-v) / [\exp(0.1(25-v)) - 1]$$

$$\beta_m(v) = 4 \exp(-v/18)$$

$$\alpha_h(v) = 0.07 \exp(-v/20)$$

$$\beta_h(v) = 1 / [\exp(0.1(30-v)) + 1]$$

$$\alpha_n(v) = 0.01(10 - v) / [\exp(0.1(10-v)) - 1]$$

$$\beta_n(v) = 0.125 \exp(-v/80)$$

donde las I 's son densidades de corriente por unidad de area. I_{ap} es un parámetro: la corriente externa que inyecta un investigador. En este caso la capacidad y las conductancias máximas también deben ir dadas por unidad de area, como se encuentran a continuación

$$C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{Na}} = 115 \text{ mv}$$

$$G_{\text{Na}} = 120 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{K}} = -12 \text{ mv}$$

$$G_{\text{K}} = 36 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{L}} = 10.5989 \text{ mv}$$

$$G_{\text{L}} = 0.3 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

Las ecuaciones tienen la forma dada cuando la temperatura vale 6.3°C . Para temperaturas diferentes hay que multiplicar los lados derechos de las ecuaciones para m , h y n por el factor

$$\phi = 3^{(T-6.3)/10}$$

El sistema que se ha formulado modela solamente el fenómeno de la excitación en un punto fijo de la membrana celular. Tal como se explica en el Capítulo 1, para modelar también el fenómeno de la propagación hay que tomar en cuenta otros términos que conducen a una ecuación diferencial parcial

$$I_m = (a/2\rho) \partial^2 v / \partial x^2$$

donde a es el radio de la fibra nerviosa y ρ es la resistividad del axoplasma. I_m toma el lugar de I_{ap} en la primera ecuación de este apéndice, ambas representan la densidad total de corriente a través de la membrana

$$I_m = (a/2\rho) \partial^2 v / \partial x^2 = I_{ion} + C \partial v / \partial t$$

La solución particular de velocidad constante θ (onda viajera) puede formularse reemplazando x por θt , con lo cual

$$I_m = (a/2\rho\theta^2) \partial^2 v / \partial t^2 = I_{ion} + C \partial v / \partial t$$

Para una temperatura de 18.5°C la velocidad de propagación es de unos 18.8 metros por segundo. El radio del nervio puede variar muchísimo, para el calamar gigante llega a ser de medio milímetro. La resistividad del axoplasma es de unos 30 Ohm·cm.

APENDICE B. LAS ECUACIONES DE MORRIS-LECAR

A continuación se escriben las ecuaciones del modelo de Morris-Lecar (ML). Suele utilizarse la versión para un punto fijo de la membrana (*space clamp*), lo cual se obtiene de inmediato para $x=\text{constante}$ e igualando a cero la segunda derivada parcial con respecto a la posición en la primera ecuación del sistema

$$\partial v / \partial t = \partial^2 v / \partial x^2 - m_{\infty}(v) G_{Ca}(v-1) - w G_K(v-v_K) - G_L(v-v_L) + I_{ap}$$

$$dw/dt = \phi [w_{\infty}(v) - w] / \tau_w(v)$$

$$m_{\infty}(v) = 0.5 [1 + \tanh\{(v-v_1)/v_2\}]$$

$$w_{\infty}(v) = 0.5 [1 + \tanh\{(v-v_3)/v_4\}]$$

$$\tau_w(v) = 1 / \cosh\{(v-v_3)/(2v_4)\}$$

Las ecuaciones están en forma adimensional, con $v_{Ca}=1$ y todos los parámetros reescalados de tal modo que, en su mayoría, sean de orden uno. El ML reproduce una célula excitable para los siguientes valores

$$v_1 = -0.01 \quad G_{Ca} = 1.1$$

$$v_2 = 0.15 \quad G_K = 2.0$$

$$v_3 = 0 \quad G_L = 0.5$$

$$v_4 = 0.3 \quad v_K = -0.7$$

$$\phi = 0.2 \quad v_L = -0.5$$

APENDICE C. EL MODELO DE PLANT-RINZEL

Como se especifica en el Capítulo 4, existen varias versiones del modelo de Plant. A continuación se presenta la variante que fue analizada a fondo por Rinzel y Lee. Las ecuaciones diferenciales son

$$C_m \frac{dv}{dt} = -G_{Na} h m_\infty^3 (v - V_{Na}) - G_{Ca} x (v - V_{Ca}) - G_L (v - V_L) \\ - [G_K n^4 + G_{K-Ca} Ca / (0.5 + Ca)] (v - V_K)$$

$$\frac{dn}{dt} = \lambda (n_\infty(v) - n) / \tau_n(v)$$

$$\frac{dh}{dt} = \lambda (h_\infty(v) - h) / \tau_h(v)$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(v) - x) / \tau_x$$

$$\frac{dCa}{dt} = \rho (K_C x (V_{Ca} - v) - Ca)$$

Además se requieren las siguientes funciones adicionales, similares a las del modelo de Hodgkin y Huxley; tómese en cuenta que $v = C_1 v + C_2$

$$m_\infty(v) = \alpha_m(v) / [\alpha_m(v) + \beta_m(v)]$$

$$\alpha_m(v) = 0.1(50 - v) / [\exp(0.1(50 - v)) - 1]$$

$$\beta_m(v) = 4 \exp((25 - v)/18)$$

$$h_\infty(v) = \alpha_h(v) / [\alpha_h(v) + \beta_h(v)]$$

$$\tau_h(v) = 1 / [\alpha_h(v) + \beta_h(v)]$$

$$\alpha_h(v) = 0.07 \exp((25 - v)/20)$$

$$\beta_h(v) = 1 / [\exp(0.1(55 - v)) + 1]$$

$$n_{\infty}(v) = \alpha_n(v) / [\alpha_n(v) + \beta_n(v)]$$

$$\tau_n(v) = 1 / [\alpha_n(v) + \beta_n(v)]$$

$$\alpha_n(v) = 0.01(55 - v) / [\exp(0.1(55 - v)) - 1]$$

$$\beta_n(v) = 0.125 \exp((45 - v)/80)$$

$$x_{\infty}(v) = 1 / [\exp(A(B - v)) + 1]$$

Considerando que el potencial de reposo es $V_r=0$, en lugar de $V_r=-60$ mv, los valores típicos de los parámetros son

$$C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$$

$$\lambda = 1/12.5$$

$$G_{\text{Na}} = 4 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{Na}} = 30 \text{ mv}$$

$$G_{\text{K}} = 0.3 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{K}} = -75 \text{ mv}$$

$$G_{\text{L}} = 0.003 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{L}} = -40 \text{ mv}$$

$$G_{\text{Ca}} = 0.004 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$V_{\text{Ca}} = 140 \text{ mv}$$

$$G_{\text{K-Ca}} = 0.03 \text{ mmho}/\text{cm}^2$$

$$\tau_x = 235 \text{ ms}^{-1}$$

$$\rho = 0.0003 \text{ ms}^{-1}$$

$$K_c = 0.0085 \text{ mv}^{-1}$$

$$A = 0.15 \text{ mv}^{-1}$$

$$B = -50 \text{ mv}$$

$$C_1 = 127/105$$

$$C_2 = 8265/105$$

El diagrama de bifurcación y la solución de las ecuaciones del modelo PR que aparece en la figura 4.2.1 fueron producidas por Rinzel y Lee con estos parámetros. Las ráfagas de tipo parabólico que aparecen más adelante en el artículo se obtuvieron con los siguientes valores

$$\rho = 0.00015 \text{ ms}^{-1}, \quad K_c = 0.00425 \text{ mv}^{-1}$$

$$A = 0.30 \text{ mv}^{-1}, \quad B = -40 \text{ mv}, \quad \tau_x = 9400 \text{ ms}$$