

2ej
3A



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

**CURVAS DE RESPUESTA DE FASE EN
RITMOS CIRCADICOS.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

M A T E M Á T I C O

P r e s e n t a :

Ricardo Ramírez Martínez

1986



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.

Introducción.

Muchos organismos presentan periodicidad en cierto tipo de eventos, como por ejemplo: comer, dormir, reproducirse, etc. - Conocer la causa de esta periodicidad es un problema que actualmente atrae la atención de muchos investigadores de diversas disciplinas.

Una técnica utilizada para conocer la estructura del "reloj endógeno", que controla la periodicidad de los eventos, es la de perturbar al organismo con cierto tipo de estímulos. Los resultados obtenidos por este método comúnmente se grafican, y a las gráficas se les denomina "Curvas de Respuesta de Fase". Estas muestran el desfaseamiento del oscilador debido a la perturbación.

El presente trabajo tiene como finalidad mostrar una forma de analizar los resultados del Laboratorio, Curvas de Respuesta de Fase, en el contexto de los Sistemas Dinámicos y la Teoría de Homotopía.

El material se ha dividido en tres capítulos de la siguiente manera:

El capítulo I consta solamente de ejemplos de Ritmos Circádicos.

El capítulo II contiene la definición, clasificación y propiedades topológicas de las Curvas de Respuesta de Fase desde el punto de vista de los Sistemas Dinámicos y la Teoría de Homotopía. También se demuestra, utilizando lo visto, que el oscilador que controla la eclosión de la *Drosophila* pseudoscura no puede ser descrito por un oscilador con dos variables.

El Capítulo III es el más técnico, ya que se hacen las demostraciones que se dejan en el capítulo II que corresponden al campo de los Sistemas Dinámicos.

Indice General

Capítulo I.

- 1.- Características de los Ritmos Cincádicos.
- 2.- Ritmo Cincádico de la mosca de la fruta.
- 3.- Ritmicidad Cincádica en los Crustáceos.
- 4.- Ritmo Cincádico del Acocíl.

Capítulo II.

- 1.- Definición de Curva de Respuesta de Fase.
- 2.- Definición de Isocrona y Superficie de Eventos.
- 3.- Propiedades Topológicas de las Curvas de Respuesta de Fase.
- 4.- Curva de Transición de Fase y Estructura Interna del Oscilador Cincádico de la *Drosophila*.
- 5.- Un Modelo en Dos Oscilaciones.

Capítulo III.

- 1.- Demostración de la Existencia de Isoclonas.
- 2.- Demostración de la Existencia de Puntos sin Fase en una Dos Variedad Compacta Orientable.

Capítulo I

En el presente capítulo definiremos a los ritmos biológicos y circádicos, daremos las características de éstos y analizaremos algunos ejemplos.

Consideremos un organismo (población de organismos) que presenta (n) un evento con cierta periodicidad (actividad motora, eclosión, menstruación, etc.). A este tipo de ritmos les denominamos "Ritmos Biológicos".

Si el periodo de un ritmo biológico es de aproximadamente 24 horas (pueden suceder en 23, 24, 26, hrs) diremos que se trata de un ritmo circádico (del latín "Circadum" cerca de un día).

Las características que presentan los ritmos circádicos son las siguientes:

- 1) Periodicidad espontánea de aproximadamente 24 horas.
- 2) Ritmo autosostenido.
- 3) Susceptibilidad a ser encarrilado.

4) Independencia del periodo a la temperatura siempre que ésta sea constante.

5) Inmunidad a muchas clases de perturbaciones químicas. Salvo por ejemplo. Infiltración con agua pesada, exposición a algunos inhibidores de síntesis de proteína. Como por ejemplo: Anestésicos, anestésicos, etc.,.

6) Sensibilidad a la luz visible de un color apropiado (las excepciones son pocas). La luz puede suprimir oscilaciones en algunos organismos. Dado un pulso periódico de energía adecuada, la luz encadena al ritmo circádico cuando el periodo de la luz no difiere demasiado del periodo nativo del reloj endógeno.

Veamos a ver algunos ejemplos de ritmos circádicos:

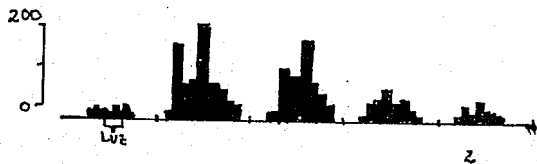
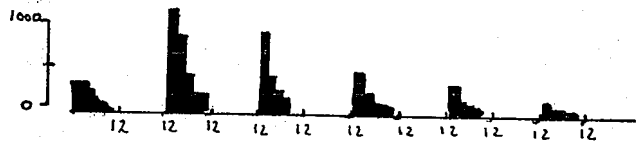
Un ritmo que ha sido estudiado muy extensamente es la eclosión de la mosca de la fruta, "*Drosophila pseudo-obscura*". Bajo condiciones naturales los insectos aparecen de la pupa justo antes de amanecer cuando la humedad del medio ambiente es

alta.

Para estudiar este reloj no es posible considerar un solo organismo ya que la transición pupa-insecto es un fenómeno cíclico. Entonces para realizar el estudio conviene tener no un individuo, sino una población de pupas de diferentes edades donde el ritmo pueda ser observado.

Las siguientes gráficas muestran histogramas que fueron obtenidos al registrar el número de moscas que surgieron cada hora en varios días bajo variación de luz.

La primera figura muestra la gráfica obtenida de una población expuesta a la luz y oscuridad cada una con un periodo de 12 horas, i.e., un fotoperiodo de 12 hrs. La segunda es una gráfica similar obtenida bajo oscuridad constante después de una exposición cíclica a la luz. La tercera fue obtenida bajo oscuridad constante y muestra que la eclosión continúa pero en forma arrítmica.



Los pulsos de luz de muy poca duración (segundos, minutos) pueden causar cambios de fase substanciales del ritmo lo que trae como consecuencia que estos sean importantes para estudiar la dinámica de las oscilaciones biológicas.

Ritmicidad Circádica en los Crustáceos.

Nos restringiremos solamente a los crustáceos decápodos por las siguientes razones:

- 1) Se conoce en ellos una amplia variedad de ritmos circádicos. Desde hace varias décadas se han venido describiendo ritmos diarios en funciones tan variadas como el nivel de glucosa, la coloración tegumentaria, la locomoción, el consumo de oxígeno, el metabolismo del calcio y otros.
- 2) Su sistema nervioso está constituido por pocos elementos. A diferencia del sistema nervioso del vertebrado que está formado por millones de millones de células que establecen entre sí comunicaciones innumerables, el sistema nervioso del crustáceo está constituido

por menos de un millón de células.

Veamos una técnica para mostrar (a nivel laboratorio) que las neuronas de los crustáceos muestran una ritmicidad circadiana.

En primer lugar se implantan microelectrodos en animales íntegros, a los que luego de la implantación, se les permite deambular sin más restricción que un cable que conduce la actividad eléctrica neural. Con este procedimiento se restringe la actividad eléctrica de distintos tipos de neuronas.

Los resultados que se han obtenido utilizando este método en los crustáceos deca-podos son los siguientes:

- a) En todas las neuronas se manifiesta un ritmo circadiano: tanto el nivel de actividad espontánea como la magnitud de la respuesta, a distintos tipos de estímulos, eran mucho mayores por la noche que durante el día.
- b) Cuando se mantuvieron registros en algunas neuronas por

Varias semanas se observó que el ritmo en oscuridad continua se manifiesta con un periodo cercano a las 22 horas.

Al igual que en otros ritmos circadianos, la aplicación de pulsos de luz modifica su fase y si se deja en condiciones ambientales constantes durante algún tiempo, se va amortiguando, aunque siempre es posible restablecerlo por medio de estímulos externos, particularmente con luz. Este último hecho recibe el nombre de encañilamiento.

Como último ejemplo consideremos los resultados obtenidos por la doctora Beatriz Fuentes-Pardo y V. Inclán Rubio al establecer la correlación entre el ritmo motor y el ritmo electroretinográfico en el acocil *Procambarus Bouvieri*.

Actividad Motora.

Bajo condiciones constantes el registro de la actividad motora del acocil muestra ritmicidad con un periodo de aproximadamente 24 horas. La figura 4a, muestra la gráfica en estado libre bajo

obscuridad continua, y 4b es la gráfica bajo iluminación constante. De estas dos gráficas se observa que la actividad motora en la obscuridad es mayor, que en condiciones de iluminación constante. Cuando el organismo se mantuvo en obscuridad constante y se redujo la temperatura de 20°C a 12°C se obtuvo una disminución en la actividad motora, Fig. 5. Y cuando la temperatura aumentó, bajo las mismas condiciones, de 12°C a 20°C se obtuvo un aumento en la actividad motora, Fig. 6, después de un tiempo de transición.

En los casos anteriores se presentaron cambios de amplitud más no de fase. Los cambios de fase fueron provocados por estímulos de luz de 15 minutos de duración en obscuridad continua, Fig 7.

Ritmo Circádico Electroretinográfico (CRE).

En la figura 8 se observa un cambio de amplitud en el CRE como consecuencia de la cantidad de luz aplicada. La frecuen-

cia de luz varió de $\frac{1}{1800''}$ (parte superior) a $\frac{1}{18''}$ (parte inferior). El efecto de la temperatura sobre el RCE se muestra en las figuras 9 y 10. La flecha señala el momento del cambio de temperatura de 12°C a 20°C . Después de una fase transitoria, el RCE reanuda su periodo original con solamente un incremento en la amplitud. El proceso inverso (20°C a 12°C) trajo como consecuencia una disminución de la amplitud.

En las gráficas 11 y 12 se muestra la correlación entre el ritmo motor y el ritmo electroencefalográfico. Una relación de 4 horas fase se observa entre ambos ritmos. La flecha señala el cambio de la frecuencia del estímulo de $\frac{1}{1800'}$ a $\frac{1}{18''}$. En ambos ritmos se observan tiempos transitorios.

Basarnos solamente en gráficas no es suficiente para poder dar un comportamiento cualitativo del organismo en diferentes situaciones. Además, a muchos investigadores no sólo les interesa conocer su comportamiento sino también conocer, las causas

de estos ritmos, i.e., si el ritmo presentado es acción de un reloj o es la interacción de varios de ellos.

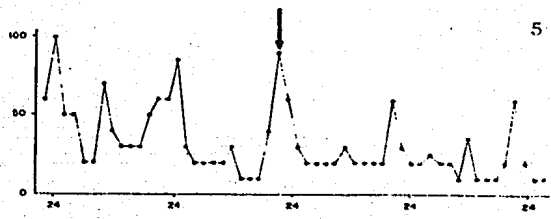
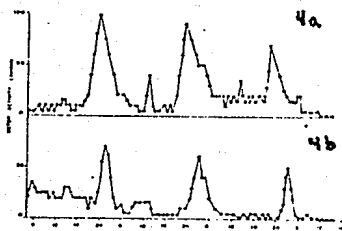
Una relación que ha ayudado a la investigación de los relojes biológicos es la dada por los "Sistemas Dinámicos" y las "Curvas de Respuesta de Fase". Debido a que a un oscilador lo podemos ver como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. El estudio de esta relación está dada en los próximos capítulos.

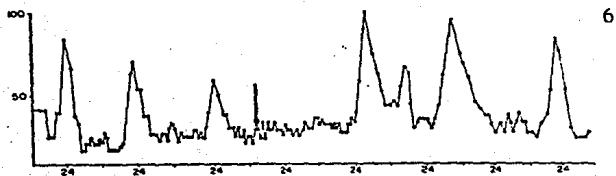
Del sistema de ecuaciones solo utilizaremos el aspecto cualitativo por lo siguiente:

- 1) Las variables de estado son difíciles de determinar.
- 2) En caso de que sean determinadas, la integración del sistema es de gran complejidad.

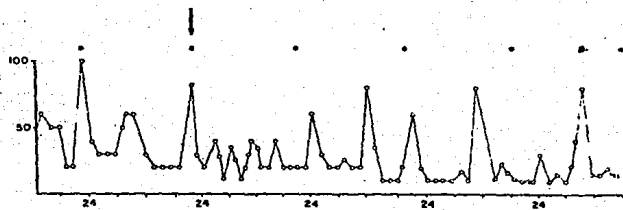
La única propiedad que pediremos al sistema y al flujo asociado a éste es que el primero sea

estructuralmente estable y el segundo que tenga un ciclo límite hiperbólico estable.

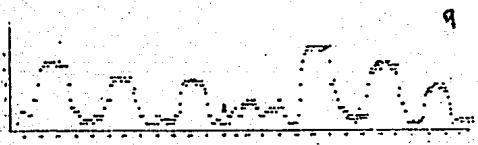
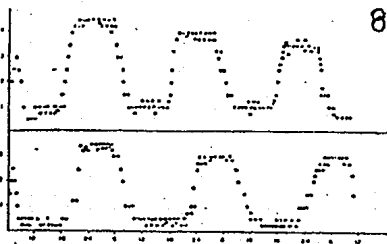


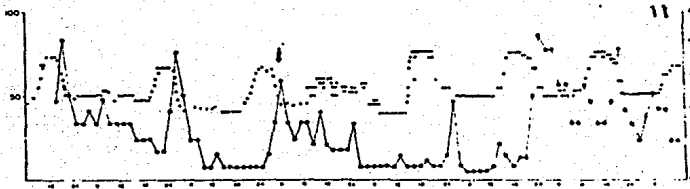
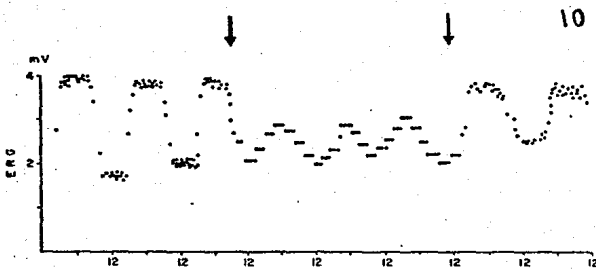


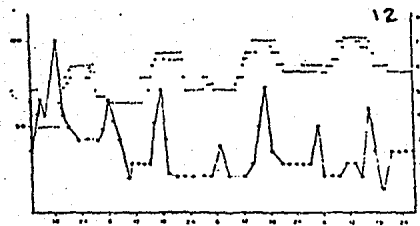
6



7







Capítulo II

Consideremos un oscilador biológico que presenta un evento de referencia periódicamente con periodo τ . Al tiempo del evento de referencia le asignamos la fase θ cero. Si aplicamos una perturbación al oscilador con magnitud μ y duración T en alguna fase, esta aplicación finalizaría en la fase $\theta = \phi$ (si el estímulo no hubiera sido aplicado). Durante todo el trabajo consideraremos $T < \tau$. A la fase ϕ le llamaremos la fase vieja. Debido a la perturbación el i -ésimo evento de referencia después de la perturbación se adelanta o retrasa comparado con el i -ésimo evento de referencia en el caso no perturbado (Fig. 1).

Al avance o retraso de la fase le llamaremos el i -ésimo cambio de fase, $\Delta\phi_i$, donde $\Delta\phi_i$ es positiva para la fase de avance. Si el oscilador es estable, su periodo regresa a τ asintóticamente. $\Delta\phi_i$ tiene su límite, $\Delta\phi = \lim_{i \rightarrow \infty} \Delta\phi_i$, que llamaremos cambio de fase.

Tanto $\Delta\phi_i$ como $\Delta\phi$ dependen de la fase vieja ϕ .
 El i -ésimo cambio de fase y el cambio de fase como funciones de la fase vieja, $\Delta\phi_i(\phi)$ y $\Delta\phi(\phi)$, son llamadas la i -ésima curva de respuesta de fase transitoria y la curva de respuesta de fase de estado estable (CRF) respectivamente. Definimos la i -ésima curva de transición de fase transitoria, $\phi'_i(\phi)$, y la curva de transición de fase de estado estable (CTF) como sigue:

$$\phi'_i(\phi) = \phi + \Delta\phi_i(\phi) \pmod{1}$$

$$\phi'(\phi) = \phi + \Delta\phi(\phi) \pmod{1}$$

ϕ' es la fase nueva por una aplicación de la perturbación en la fase vieja ϕ .

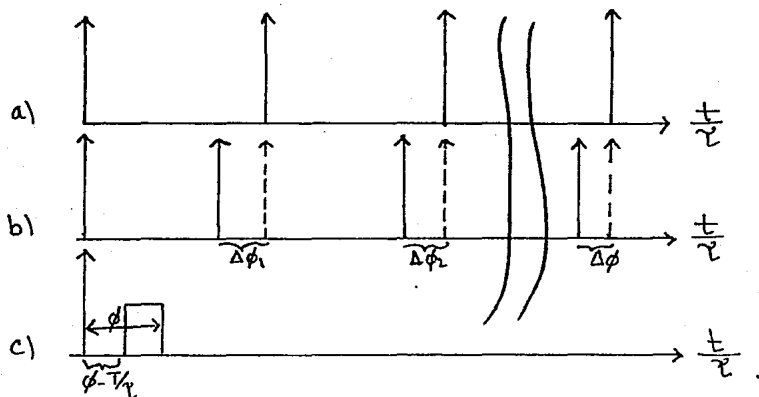


Fig. 1. Cada flecha representa el evento de referencia, en a) sin perturbar y en b) bajo la perturbación.

Ahora redefiniremos a la CRF y a la CTF en el contexto de la teoría de los Sistemas Dinámicos. Esta formulación es una extensión a las dadas por Winfree y Parlidis y están basadas en Kawata.

De aquí en adelante supondremos lo siguiente:

- 1) Nuestro oscilador en su estado libre (sin perturbación) puede ser descrito por un sistema de ecuaciones diferenciales estructuralmente estables sobre una n variedad

diferenciable M , o bien, por el flujo asociado al sistema de ecuaciones diferenciales, i.e.,

$$\frac{dx}{dt} = F(x, 0) \quad 1)$$

o

$$\psi : M \times \mathbb{R} \rightarrow M$$

donde x es un n vector que representa la estructura interna del oscilador.

2) El flujo ψ tiene un ciclo límite hiperbólico estable γ de periodo τ .

3) El oscilador bajo una perturbación de magnitud μ será descrito por

$$\frac{dx}{dt} = F(x, \mu) \quad 2)$$

o bien por el flujo

$$\psi_\mu : M \times \mathbb{R} \rightarrow M.$$

(Ver apéndice).

Definición 1) - Si S es un subconjunto arbitrario de M , entonces el conjunto estable de S , denotado por $W^s(S)$, está definido como sigue:

$$W^s(S) = \{x \in M; \lim_{t \rightarrow \infty} d_M(\psi_0(x, t), \psi_0(S, t)) = 0\}$$

donde $\psi_0(S, t) = \{\psi_0(y, t); y \in S\}$. La distancia d_M es la función distancia para alguna métrica sobre M . Si el conjunto estable es también una variedad, entonces es llamada una variedad estable.

Definición 2) - Sea la aplicación $\theta: \gamma \rightarrow S^1$ un homeomorfismo tal que para cada $x \in \gamma$, $\theta(\psi_0(x, t)) = \theta(x) + \frac{t}{T} \pmod{1}$. Donde S^1 es un círculo de radio uno. Definiremos $\theta = 0$ en el tiempo del evento de referencia.

Consideremos la aplicación $\theta_c: W^s(\gamma) \rightarrow S^1$ donde θ_c es una extensión de θ y la definimos como sigue:

Definición 3) - Para una $y \in W^s(\gamma)$ arbitraria, $\theta_c(y) = \theta(x)$ para x tal que $x \in \gamma$ y $y \in W^s(x)$. Esto es $\lim_{t \rightarrow \infty} d_M(\psi_0(y, t), \psi_0(x, t)) = 0$.

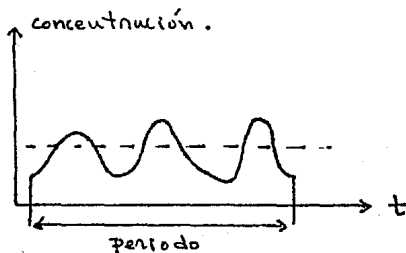
$W^s(x) = \{y \in M : \theta_e(y) = \theta_e(x)\}$ es llamada la isocrona de x .

observación: Esta definición se basa en el hecho de que $\bigcup_{x \neq y} W^s(x)$ está foliado por $W^s(x)$, y además de que existe $W^s(x)$ y es de codimensión uno. La demostración de que $W^s(x)$ existe y que $\bigcup_{x \neq y} W^s(x)$ está foliado será dada en el capítulo III.

Definición 4. Una superficie de eventos (local), SE, es una $n-1$ sección transversal del flujo en M , y está definida como sigue: Cuando el estado de la ecuación z cruza SE, el evento de referencia aparece, i.e., SE es el conjunto de todos los eventos de referencia.

La definición de SE es muy artificial ya que depende de las necesidades del experimentador, i.e., la superficie de eventos está determinada por el experimentador. Por ejemplo, supongamos que la concentración de una sustancia química tiene tres máximos durante un ciclo de un oscilador bioquímico. Si elegimos algún medio de comienzo para la concentración, existen seis

formas de comienzo durante un ciclo, entonces podemos tomar como evento de referencia la primera concentración alta.



La concentración más alta en crecimiento libre, da origen un punto en SE, para obtener más hay que perturbar; como el máximo local debe ser estable entonces al perturbar poco debe seguir existiendo y así podemos definir los puntos de SE.

Nota: Un máximo significa que $f'(a) = 0$ y $f''(a) < 0$. Por lo tanto existe $a' \in \mathcal{A}$ tal que $f'_E(a') = 0$ y $f''_E(a') < 0$ con $f_E \in C^2_E$ cercano a f y $a' \in \mathcal{S}$ -cercano a a con $\mathcal{S} = \mathcal{S}(E)$: f'' en varias variables es el Hessiano; f' en varias variables es el Jacobiano.

Como la "construcción" de SE depende del experimentador, podemos decir entonces que la existencia de SE es genérica, de otra forma no la podría distinguir.

La propiedad principal de SE es que intersecta al ciclo límite y una sola vez, y es transversal al flujo. Por ejemplo, consideremos el caso de la *Drosophila*. Supongamos que el oscilador circádico controla la eclosión y emite una señal solamente una vez en su periodo τ .

Cuando describimos al oscilador por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, correspondiente a la oscilación libre para un ciclo límite γ . Como el oscilador emite la señal solamente una vez en su ciclo, el evento ocurre solamente una vez en un punto de γ . Si el oscilador libre es perturbado el evento ocurrirá si estas trayectorias están suficientemente cercanas al ciclo límite γ . Los puntos sobre estas trayectorias donde el evento ocurre constituyen la superficie de eventos SE. Así, SE corta al ciclo límite γ solamente una vez. Cabe observar que aunque parece muy artificial la definición de SE es importante para la formulación de la G_{41} .

CRF Transitoria y corresponde a la medida del tiempo cuando el evento ocurre.

De las definiciones 1 y 4, SE y γ se intersectan en el punto de fase cero $\theta^{-1}(0)$ (por parametrización), Ambos SE y $W^S(\theta^{-1}(0))$ son superficies de dimensión $n-1$ y ambas se intersectan en $\theta^{-1}(0)$. Pero SE y $W^S(\theta^{-1}(0))$ no son las mismas superficies (en sentido genérico) ya que si lo fueran el evento bajo la perturbación siempre tendría la misma fase, es decir, el organismo tendría muy poca sensibilidad.

Vamos a ilustrar lo dicho anteriormente con un ejemplo. Consideremos la ecuación de un marcapaso neural (ecuación de Fitz Hugh).

$$\frac{dp}{dt} = c(q + p - \frac{p^3}{3})$$

$$\frac{dq}{dt} = -(p - a + bq)/c$$

con $0 < b < 1$ y $c > 0$, $b < c^2$, $a > 0$.

P es el potencial de la membrana y q la refracción de membrana. Para alguna región de parámetros ($0 < b < 1$, $c > 0$ y $b > c^2$) la ecuación tiene un ciclo límite estable (Ver bibliografía: Hadelar). Si elegimos la excitación minimal como el evento de referencia, SE es el conjunto de puntos para los cuales $\frac{dP}{dt} = 0$ y $\frac{d^2P}{dt^2} > 0$, i.e., SE es parte de la gráfica de

$$q = \frac{P^3}{3} - P.$$

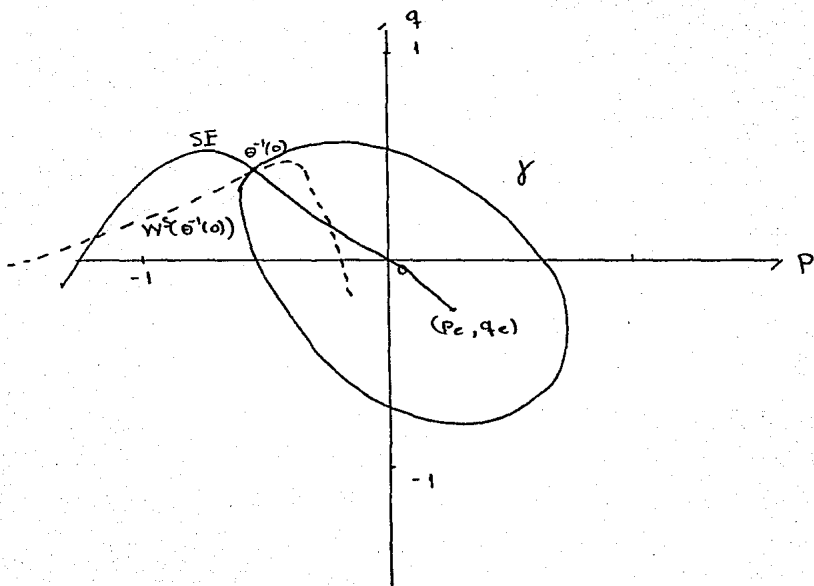
para determinar la región en que se encuentra dicha sección utilizamos el hecho de que $\frac{d^2P}{dt^2} > 0$, esto es,

nos fijamos donde $\ddot{q} > 0$, pero $\dot{q} > 0$ si y sólo si

$$-(P - a + bq)/c > 0 \quad \text{y por lo tanto}$$

$$q < \frac{a}{b} - \frac{P}{b}$$

Para el caso particular en que $a = 0.1$, $b = 0.75$ y $c = 1.0$ tenemos la siguiente figura.



El plano fase para la ecuación de FitzHugh.
 (P_e, q_e) es el punto de equilibrio inestable. γ es el ciclo límite:
 la línea continua la superficie de eventos (SE), y la línea
 punteada la isocrona de fase cero.

Consideremos la función $C(\phi, \mu): S^1 \times [0, \epsilon] \rightarrow M$ definida como sigue:

$$C(\phi, \mu) = \psi_{\mu}(\theta^{-1}(\phi - \frac{T}{\epsilon}), T)$$

C_{μ} es el rango de C para μ fija, i.e., $C_{\mu} = \{C(\phi, \mu); \phi \in S^1\}$, $C(\phi, \mu)$ es el estado al final de la perturbación de magnitud μ que empieza en la fase $\phi - \frac{T}{\epsilon}$. C_{μ} es el conjunto de puntos al final de la perturbación. Como $\psi_{\mu}(\cdot, t)$ es un difeomorfismo C_{μ} es una curva cerrada simple en M , i.e., no tiene autointersecciones.

Definición 5). La sucesión de sincronización de una fase vieja ϕ está definida como la sucesión de tiempos $\{t_i(\phi)\}_{i \in \mathbb{N}}$ tal que $\psi_0(C(\phi, \mu), t_i(\phi)) \in SE$. $t_i(\phi) > 0$ y $t_{i+1}(\phi) > t_i(\phi)$, i.e., es una sucesión estrictamente creciente.

$t_i(\phi)$ es el intervalo de tiempo desde el final de la perturbación hasta que ocurra el i -ésimo evento de referencia, cuando la perturbación es aplicada en la fase vieja ϕ . Si $C(\phi, \mu) \in W^s(\gamma)$,

entonces $\lim_{t \rightarrow \infty} (t_{i+1}(\phi) - t_i(\phi)) = \tau$.

Definición 6). Si $C_\mu \subset VV^S(\mathcal{Y})$, entonces la i -ésima CRF transitoria, $\Delta\phi_i(\phi) : S' \rightarrow S'$ y la i -ésima CTF transitoria, $\phi_i^2(\phi) : S' \rightarrow S'$ quedan definidas como sigue:

$$\Delta\phi_i(\phi) = 1 - \phi - \frac{t_i(\phi)}{\tau} \pmod{1}.$$

$$\phi_i^2(\phi) = 1 - \frac{t_i(\phi)}{\tau} \pmod{1}.$$

Nota: Supongamos que $z \in \mathcal{Y}$ representa al evento de referencia, por lo tanto podemos suponer que $\theta(z) = 0$, i.e., z tiene fase cero. Si $x \in \mathcal{Y}$, entonces $x \in \psi(z, t)$ con $0 \leq t < \tau$, por lo tanto podemos definir $\theta(x) = \frac{t}{\tau}$, i.e., θ identifica tiempo módulo 1 con fase. En particular tenemos que

$$\begin{aligned} \psi(x, t) &= \psi(\psi(z, \theta(x)\tau), t) \\ &= \psi(z, t + \theta(x)\tau) \end{aligned}$$

por lo tanto
$$\theta(\psi(x, t)) = \frac{t + \theta(x)\tau}{\tau} \pmod{1}.$$

$$= \frac{t}{\tau} + \theta(x) \pmod{1}. \quad (29)$$

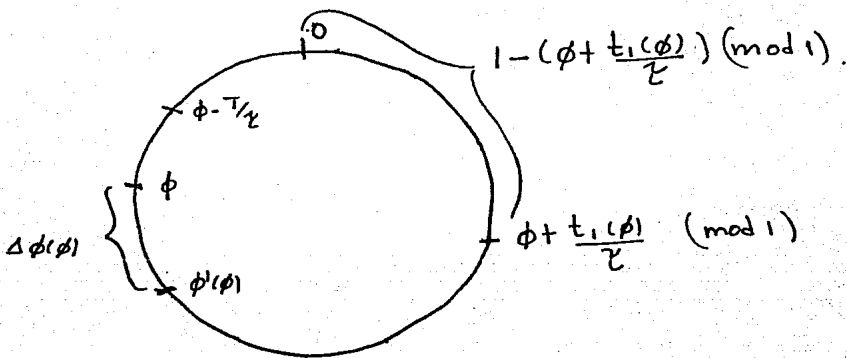
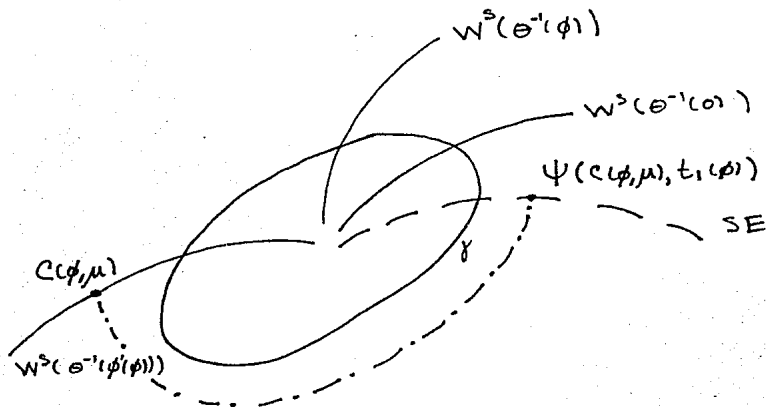
Una interpretación geométrica es la siguiente:

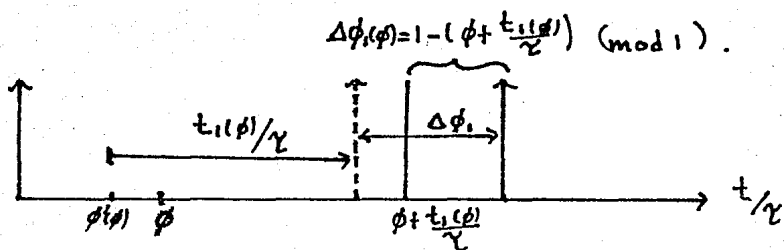
Consideremos a γ como antes. Bajo la perturbación el estado $\Theta^{-1}(\phi) \in \gamma$ va a dar a $C(\phi, \mu)$ que está sobre la isocrona de fase $\Theta^{-1}(\phi'(\phi))$. El tiempo que se necesita para llevar a $C(\phi, \mu)$ hasta SE a través del flujo ψ es $t_1(\phi)$. Ahora el estado $\psi(C(\phi, \mu), t_1(\phi))$ está sobre la isocrona de fase $\Theta^{-1}(\phi) + t_1(\phi)$, que no es más que la fase en la que se encontraría el estado al tiempo $t_1(\phi)$ si no hubiera existido perturbación, por lo tanto el cambio para ϕ módulo 1 para el tiempo $t_1(\phi)$ es

$$\Delta\phi_1(\phi) = 1 - (\phi + \frac{t_1(\phi)}{\tau}) \pmod{1}$$

análogamente se encuentra que

$$\Delta\phi_i(\phi) = 1 - (\phi + \frac{t_i(\phi)}{\tau}) \pmod{1}.$$





La flecha punteada representa la fase en que el evento aparece por primera vez debido a la perturbación.

$\Delta\phi_1$ representa la diferencia de fases entre la fase donde debían aparecer el evento no habiendo perturbación y donde apareció debido a la perturbación. $1 - \left(\phi + \frac{t_1(\phi)}{\gamma}\right) \pmod{1}$

es el cambio de fase para la fase ϕ .

Definición 71: Si $C_{\mu} \in W^S(\gamma)$, entonces la CTF de estado estable, $\phi'(\phi): S' \rightarrow S'$ está definida como sigue:

$$\phi'(\phi) = \Theta_e(C(\phi, \mu)).$$

Propiedades Topológicas de la CRF y de la CTF.

Experimentalmente se trabaja con las gráficas de ϕ vs $\Delta\phi$ y de ϕ vs ϕ' . Winfree clasificó a estas curvas en base a su promedio de pendientes* y este promedio en función de la intensidad de la perturbación. Con esta clasificación se tienen dos tipos de curvas. las de tipo uno y las de tipo cero:

las de tipo cero las constituyen las CTF y las CRF con promedio de pendientes cero y uno respectivamente.

las de tipo uno las constituyen las CTF y las CRF con promedio de pendientes uno y cero respectivamente.

Observación: Estos son los dos tipos de curvas que hasta ahora se han encontrado experimentalmente.

*) El promedio de derivadas o de pendientes está relacionado con el grado de una función y éste con el tipo de homotopía. El grado lo podemos definir como sigue:

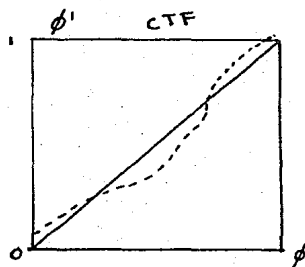
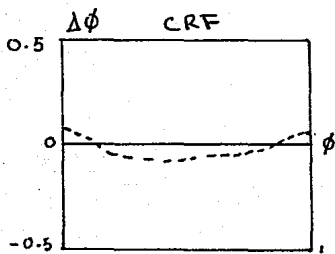
Si $f: S^1 \rightarrow S^1$ de clase C^1 , entonces el cambio de ángulo infinitesimal es f' ; el cambio total de ángulo debe ser $\int f'$; pero f tiene un levantamiento a $\bar{f}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ tal que el siguiente diagrama conmuta.

$$\begin{array}{ccc} \mathbb{R} & \xrightarrow{\bar{f}} & \mathbb{R} \\ \exp \downarrow & & \downarrow \exp \\ S^1 & \xrightarrow{f} & S^1 \end{array}$$

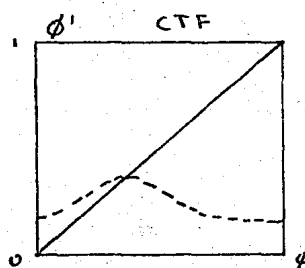
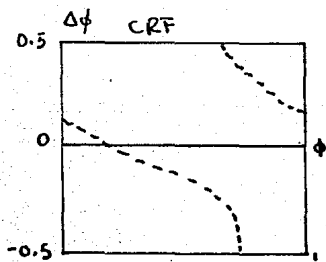
Ahora $\int_{S^1} f' d\theta = \int_0^1 \bar{f}' dx = \bar{f}(1) - \bar{f}(0)$. Como $\exp \bar{f}(1) =$

$\exp \bar{f}(0)$ tenemos que $\bar{f}(1) - \bar{f}(0) \in \mathbb{Z}$, este entero es el grado de f . Un resultado básico es que dos funciones $f, g: S^1 \rightarrow S^1$ son homotópicas \iff tienen el mismo grado. (34)

Esencialmente es contar cuantas veces S' se está enrollando en S' ya sea através de CRF o de CTF.



Curvas del tipo 1, Se obtienen debido a perturbaciones "debiles".



Curvas del tipo 0. Se obtienen debido a perturbaciones "fuertes".

Lema: La CTF, $\phi'(\phi)$, es una función continua.

Demostración:

Por la definición 1) tenemos que

$$\begin{aligned}\phi'(\phi) &= \theta_e(C(\phi, \mu)) \\ &= \theta_e(\psi_\mu(\theta^{-1}(\phi - T/\mu), T))\end{aligned}$$

así el problema se reduce a probar que θ_e , ψ_μ y θ^{-1} son continuas.

Por la definición 2) θ^{-1} es continua. $\psi_\mu(\cdot, t)$ es continua por ser un difeomorfismo. Para una vecindad $U(\gamma)$ de γ isomorfa a $S^1 \times \mathbb{R}^{n-1}$ θ_e es continua, i.e., para $y \in W^\varepsilon(\gamma)$ tal que $y \notin U(\gamma)$, existe $s > 0$ tal que $\psi(y, s) \in U(\gamma)$ ya que γ es un ciclo límite asintóticamente estable. En $U(\gamma)$ la igualdad $\theta_e(y) = \theta_e(\psi(y, s)) - \frac{s}{\mu}$ se cumple, esto es, θ_e se reduce a una proyección, por lo tanto es continua. Como consecuencia de todo esto $\phi'(\phi)$ es continua.

Teorema.

1) C_μ es homotópica a γ en $W^s(\gamma)$, si y sólo si la CTF de estado estable $\phi'(\phi)$ para estímulos de magnitud μ es del tipo 1.

2) C_μ es homotópica a una aplicación constante en $W^s(\gamma)$, si y sólo si $\phi'(\phi)$ para estímulos de magnitud μ es del tipo 0.

Demostración.

1) Sabemos que $\phi'(\phi, \mu) = \Theta_e(C(\phi, \mu)) : S' \times \mathbb{R}^1 \rightarrow S'$ y por hipótesis existe una homotopía $G : S' \times I \rightarrow W^s(\gamma)$ tal que $G(\phi, 0) = (\phi, 0)$ y $G(\phi, 1) = C(\phi, \mu)$, para cada $v \in I = [0, 1]$, $G(\phi, v)$ es una curva cerrada en $W^s(\gamma)$. Para cada $v \in I$ definimos una función continua $H(\phi, v) : S' \rightarrow S'$ de la siguiente manera

$$H(\phi, v) = \Theta_e(G(\phi, v))$$

Como G y Θ_e son continuas H es una homotopía entre $\phi'(\phi, 0)$ y $\phi'(\phi, \mu)$, i.e., $H : S' \times I \rightarrow S'$; $H(\phi, 0) = \phi'$, $H(\phi, 1) = \phi'(\phi, \mu)$. Entonces $\phi'(\phi, \mu)$ es homotópica

a $\phi'(\phi, 0) = \phi$ que es del tipo 1, por lo tanto $\phi'(\phi, \mu)$ es del tipo 1.

Condición necesaria.

Probaremos que γ es un retracto por deformación de $W^s(\gamma)$.

Existe $U(\gamma)$ vecindad de γ tal que $U(\gamma) \cong S^1 \times \mathbb{R}^{n-1}$ y las curvas integrales de $\frac{dx}{dt} = F(x)$ cruzan transversalmente

a $\partial U(\gamma)$. γ es un retracto por deformación de $U(\gamma)$. Probemos ahora que $U(\gamma)$ es un retracto por deformación de $W^s(\gamma)$.

Ya que γ es asintóticamente estable, para toda $y \in W^s(\gamma)$ tal que $y \notin U(\gamma)$ existe $T(y) > 0$ continua tal que $\psi(y, T(y))$ está sobre la frontera ($\partial U(\gamma)$) de $U(\gamma)$. Definimos una homotopía

$\{\tau_v\}: W^s(\gamma) \times I \rightarrow W^s(\gamma)$ de la siguiente manera

$$\tau_v(y) = y \quad \text{si } y \in U(\gamma)$$

$$\tau_v(y) = \psi(y, vT(y)) \quad \text{si } y \notin U(\gamma).$$

Ya que ψ y $T(y)$ son continuos y $\tau_0(y) = y$

$r_1: W^S(\gamma) \rightarrow U(\gamma)$, r_1 es la retracción requerida. Por lo tanto $W^S(\gamma)$ es homotópicamente equivalente a γ .

Observación. El grupo fundamental de $W^S(\gamma)$ es isomorfo al grupo \mathbb{Z} (grupo fundamental de γ). Si $C(\phi, \mu) := C_\mu(\phi)$ está en $W^S(\gamma)$ entonces $C(\phi, \mu) \simeq nC(\phi, 0)$ ($n=0, \pm 1, \pm 2, \dots$). Si $C(\phi, \mu)$ es homotópica a $nC(\phi, 0)$ entonces la CTF correspondiente es del tipo n , i.e., tiene promedio de pendiente n .

Demostración de 2).

Por hipótesis existe una homotopía $G: S' \times I \rightarrow W^S(\gamma)$ tal que $G(\phi, 0) = f: S' \rightarrow W^S(\gamma)$ (aplicación constante) y $G(\phi, 1) = C(\phi, \mu) \equiv C_\mu$. Para $v \in I = [0, 1]$ fija; $G(\phi, v)$ es una curva cerrada en $W^S(\gamma)$. Para cada $v \in I$ definimos una función continua $H(\phi, v): S' \rightarrow S'$ como sigue

$$H(\phi, v) = \Theta_e(G(\phi, v))$$

Como G y Θ_e son continuas H es una homotopía entre

$$\phi'(\phi, \mu) = \Theta_e(C(\phi, \mu)) \quad y$$

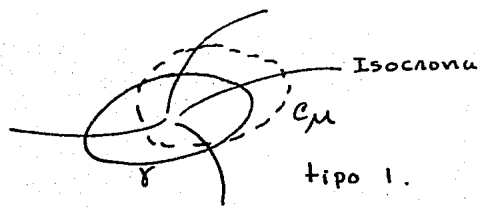
$$\phi'(\phi, 0) = \Theta_e(G(\phi, 0))$$

pero $\phi'(\phi, 0)$ es del tipo cero, por lo tanto $\phi'(\phi, \mu)$ es del tipo cero.

Condición necesaria.

Supongamos que $\phi'(\phi)$ para μ es del tipo 0. Por demostrar que $C_\mu := C(\phi, \mu)$ es homotópica a una aplicación constante.

Hemos visto que si C_μ es homotópica a $nC(\phi, 0)$ entonces la correspondiente CTF es del tipo n . En nuestro caso $\phi'(\phi)$ para μ es del tipo 0, i.e., $C_\mu \simeq 0C(\phi, \mu)$, o sea, C_μ es homotópica a una aplicación constante.



Teorema 2: Si existe un estímulo de magnitud μ_0 tal que la correspondiente CTF de estado estable es del tipo 0, entonces existe al menos una μ^* ($0 < \mu^* < \mu_0$) tal que C_{μ^*} no está contenida en $W^S(\gamma)$, esto es, la CTF para esta magnitud μ^* no puede ser definida. Cuando aplicamos la perturbación de magnitud μ^* en una fase apropiada el oscilador no regresa al ciclo original.

Demostración:

Supongamos que para toda μ ; $0 < \mu < \mu_0$, $C_{\mu} \subset W^S(\gamma)$. ya que $\phi'(\phi, \mu)$ es continua con respecto a (ϕ, μ) definimos una homotopía $J(\phi, \nu): S^1 \times I \rightarrow S^1$ como sigue

$$J(\phi, \nu) = \phi'(\phi, \nu \mu_0)$$

$$J(\phi, 0) = \phi'(\phi, 0) = \phi$$

$$J(\phi, 1) = \phi'(\phi, \mu_0)$$

esto implica que $\phi'(\phi, 0)$ es homotópica a $\phi'(\phi, \mu_0)$ que es del tipo 1. Lo cual es una contradicción.

Proposición 1. Supongamos que $C_\mu \subset W^s(\gamma)$ y $C(\xi, \mu) \not\subset \gamma$. Si existe una fase vieja ξ tal que $C(\xi, \mu) \in SE$, entonces la i -ésima CTF, $\phi_i^s(\phi)$ es discontinua en $\phi = \xi$.

Demostración.

Supongamos que SE es transversal a C_μ en $C(\xi, \mu)$ como caso genérico. Ya que podemos elegir la orientación de C_μ (en base a γ) tenemos dos casos:

1) Si la orientación es positiva, entonces

$$\lim_{\phi \rightarrow \xi^-} t_i(\phi) = 0 \quad \text{y} \quad \lim_{\phi \rightarrow \xi^+} t_i(\phi) > 0$$

2) Si la orientación es negativa, entonces

$$\lim_{\phi \rightarrow \xi^-} t_i(\phi) > 0 \quad \text{y} \quad \lim_{\phi \rightarrow \xi^+} t_i(\phi) = 0$$

Como los dos casos se pueden trabajar en forma similar, solo utilizaremos el caso 2). Ya que $\bigcup_{x \in \gamma} W^s(x)$ está foliado por $W^s(x)$ existe $z \in \gamma$ tal que $C(\xi, \mu) \in W^s(z)$. Como para cualquier subconjunto S ,

$W^S(\psi_0(S, t)) = \psi_0(W^S(S), t)$ se cumple, entonces $\psi_0(C(\xi, \mu), K^i) \in W^S(Z)$ ($K=1, 2, 3, \dots$). Como $W^S(Z)$ no coincide con SE , entonces $\psi_0(C(\xi, \mu), K^i) \notin SE$, i.e.,

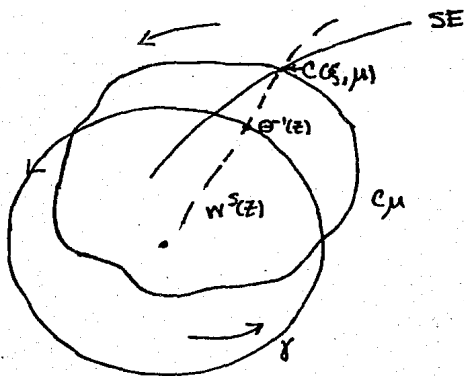
$$\lim_{\phi \rightarrow \xi^+} t_1(\phi) \neq K^i. \text{ Consecuentemente } \phi'_i(\phi) = 1 - \frac{t_1(\phi)}{t} \pmod{1}$$

$\pmod{1}$ es discontinua en $\phi = \xi$, ya que

$$\lim_{\phi \rightarrow \xi^+} \phi'_i(\phi) = 1 - \lim_{\phi \rightarrow \xi^+} \frac{t_1(\phi)}{t} \pmod{1} \neq 0$$

$$\lim_{\phi \rightarrow \xi^-} \phi'_i(\phi) = 1 - \lim_{\phi \rightarrow \xi^-} \frac{t_1(\phi)}{t} \pmod{1} = 0$$

de forma similar podemos demostrar que toda $\phi'_i(\phi)$ ($i=1, 2, 3, \dots$) tiene su discontinuidad en $\phi = \xi$.



La figura muestra un caso particular en dimensión 2:

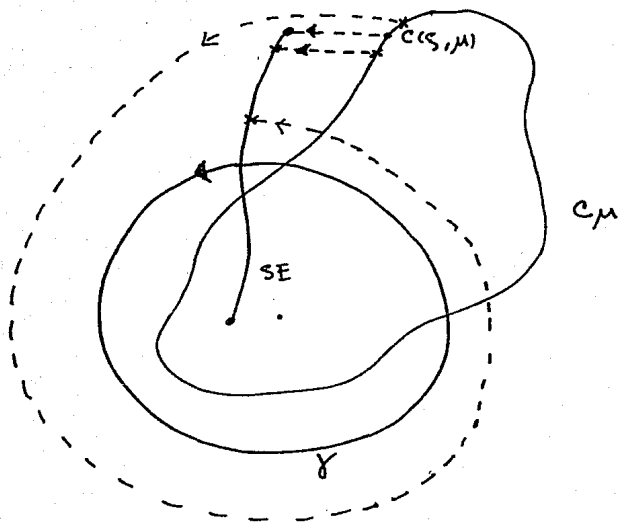
Si consideramos puntos cercanos a $C(\xi, \mu)$ en $C\mu$. Estos están a la "derecha" de SE o a la izquierda de SE. El tiempo $t_1(\phi)$ para estados a la derecha de SE tiende a cero entre más cercano esté el estado de $C(\xi, \mu)$ ya que seguimos la dirección del flujo. Por el contrario, para puntos a la "izquierda" de $C(\xi, \mu)$, $t_1(\phi)$ es mayor que cero, ya que el estado tiene que dar "casi" una vuelta para volver a tocar a SE.

Observación. Como la CTF de estado estable, $\phi'(\phi)$, es una función continua de ϕ , la discontinuidad vista en la proposición 1 tiende a cero cuando i tiende a infinito.

Si la discontinuidad es como en la proposición 1 diremos que es de la primera clase.

Denotemos por $\partial(SE)$ a la frontera de SE. La existencia de t_0 y ξ tal que $\psi(C(\xi, \mu), t) \in \partial(SE)$ es otra razón de discontinuidad de $\phi'_i(\phi)$ en $\phi = \xi$ ya que $\lim_{\phi \rightarrow \xi^+} t_i(\phi) \neq \lim_{\phi \rightarrow \xi^-} t_i(\phi)$ para toda $t_i(\xi) > t_0$,

es decir, para estados cercanos a $C(\xi, \mu)$ los tiempos para llegar a SE pueden diferir mucho. Y de forma análoga a la vista en la proposición 1 podemos mostrar que los límites de los tiempos no son múltiplos enteros del periodo de γ . A este tipo de discontinuidades les llamaremos de la segunda clase.



Para estados en C_μ cercanos a $C(S, \mu)$ los tiempos para llegar a SE pueden diferir mucho.

Para muchos osciladores biológicos SE puede ser una superficie suave y simplemente conexa. En este caso si

$$A = \{ \psi(C(\phi, \mu), t_1(\phi)) : \phi \in S^1 \}$$

es una curva cerrada en SE y si la aplicación de Poincaré \ominus está definida de A en SE con imagen en SE , entonces $\phi_2'(\phi)$ es continua. Similarmente si la k -ésima iteración de \ominus para A puede ser definida, entonces $\phi_{k+1}'(\phi)$ es continua.

Observación. Hay casos en los que $\phi_2'(\phi)$ no es continua. Por ejemplo, que SE tenga un hoyo, entonces para estados cercanos entre si y al hoyo, los tiempos de retorno ($t_2(\phi)$) a SE pueden diferir mucho.

CTF y Estructura Interna Del Oscilador Circádico De la *Drosophila*.

Ahora utilizaremos a las CTF transitorias y a la CTF de estado estable para estudiar la estructura interna de un organismo particular.

Los siguientes datos, Fig.(2), fueron obtenidos por Pittendrigh y Bruce y muestran la primera CTF transitoria y la CTF de estado estable del ritmo de aparición de la *Drosophila*.

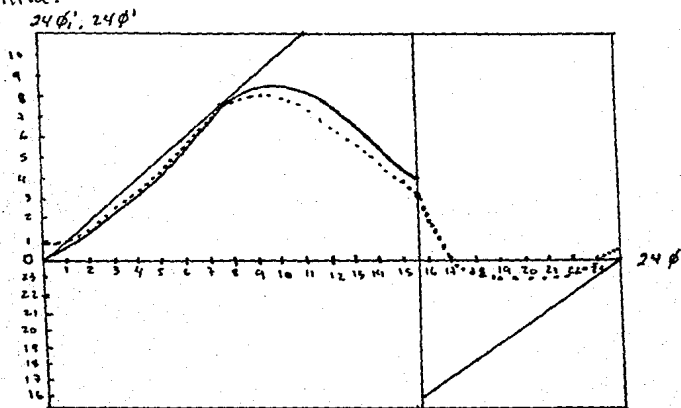
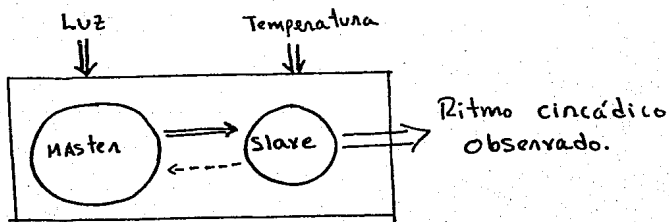


Fig. 2 CTF de estado estable línea punteada. Primera curva de Transición de Fase línea Continua.

Para obtener las gráficas se utilizaron pulsos de luz de 15 minutos de duración como perturbación. La CTF transitoria casi converge a la CTF de estado estable para $i=6$ en este caso.-

El evento de referencia es la aparición de las moscas de la fruta. La primera CTF transitoria tiene una discontinuidad en $\phi = 15.5/24$ y es continua en las demás fases.

Como resultado de sus experimentos Pittendrigh propuso un modelo de dos osciladores del marcapaso circádico de la *Drosophila*, al cual llamaron "Master-Slave" (Amo-Subordinado).- El modelo está compuesto de un oscilador maestro sensible a la luz y de un oscilador subordinado que controla la aparición de las moscas sensible a la temperatura.



Teorema. La primera CTF transitoria y la CTF de estado estable de la *Drosophila* no pueden ser modeladas por un oscilador simple con dos variables, esto es, el oscilador circádico de la *Drosophila* no consiste de un oscilador simple de dos grados de libertad.

Demostración.

Lo demostraremos por reducción al absurdo. Supongamos que el marcapasos circádico de la *Drosophila* es un oscilador simple que está descrito por un sistema dinámico de dimensión dos en su estado libre.

La primera CTF, fig. (2), muestra que $\phi_1'(0) = \pi/24$ (notación referida al tiempo circádico). Cuando el pulso de luz es aplicado al estado de fase $\pi/24$, la aparición de las moscas ocurre inmediatamente y es irrelevante a la perturbación. Esto significa que $t_1(\pi/24) = 0$, i.e., C_μ cruza a SE en $C(\pi/24, \mu)$. Si $t_1(\phi)$ es una función continua de ϕ para $\phi \in J$,

entonces $\{\psi_0(C(\phi, \mu), t, (\phi)); \phi \in J\}$ es una curva continua en SE , donde J es un intervalo de $S^1 = [0, 1]$. $\phi'(\phi)$ es continua para $\phi \in (15.5/24, 0/24] \cup [0/24, 15.5/24) = J_1 \cup J_2$. Entonces $\{\psi_0(C(\phi, \mu), t, (\phi)); \phi \in J_1 \cup J_2\}$ es un subconjunto conexo de dimensión uno de SE . Sea $\{\psi_0(C(\phi, \mu), t, (\phi)); \phi \in J_1\} = SE_1$. Si SE cruza a C_μ en $C(\xi, \mu)$ entonces tendremos que $t_1(\xi-0)$ o $t_1(\xi+0)$ debe ser cero por proposición 1, i.e., $\phi_1'(\xi+0)$ o $\phi_1'(\xi-0)$ debe ser cero. Reteniendonos a la gráfica, fig. 2, vemos que $\phi_1'(\phi)$ es cero solamente en $\phi=0$ lo que nos dice que SE cruza una sola vez a C_μ . SE_1 tiene su punto final $\psi_0(C(0/24, \mu), t, (0/24)) = \psi_0(C(0/24, \mu), 0) = C(0/24, \mu)$ sobre C_μ . Como C_μ es una curva cerrada simple en un espacio M de dimensión dos, por Jordan, SE_1 debe estar o dentro o fuera de C_μ . Consideremos los dos casos.

Primer caso: SE_i está dentro de C_μ .

Sabemos que $\phi_i'(\frac{16}{24}) = \frac{16}{24}$ y $t_1(\frac{16}{24}) = 8$ horas (tiempo circádico subjetivo). Por otro lado $\phi'(\frac{16}{24}) = \frac{2}{24}$ y por lo tanto $\psi(C(\frac{16}{24}, \mu), 8) \in \psi(W^s(\theta^{-1}(\frac{2}{24})), 8) = W^s(\theta^{-1}(\frac{10}{24}))$. $\psi(C(\frac{16}{24}, \mu), t_1(\frac{16}{24}))$ está sobre SE_i .

El rango de $\phi'(\phi)$ es $[\frac{2}{24}, \frac{8.5}{24}]$, C_μ está contenido en el conjunto $\bigcup_{\frac{2}{24} \leq \phi \leq \frac{8.5}{24}} W^s(\theta^{-1}(\phi))$. Entonces

el punto $\psi(C(\frac{16}{24}, \mu), t_1(\frac{16}{24}))$ debería estar fuera de C_μ ya que está en la isocrona que pasa por el estado de fase $\phi = \frac{10}{24}$. ∇ .

Segundo Caso: SE_1 esta fuera de C_μ .

Consideremos el conjunto $K = \{W^S(\theta^{-1}(\phi)); \frac{9}{24} \leq \phi \leq \frac{7}{24}\}$,

por el teorema acerca de la existencia de las isoclinas, podemos dividir a K en dos subconjuntos K_1 y K_2 y una parte de C_μ ,

$\{C(\phi, \mu); \frac{23}{24} \leq \phi \leq \frac{7}{24}\}$ (Fig. 3), i. e.,

$$K_1 \cup K_2 \cup \{C(\phi, \mu); \frac{23}{24} \leq \phi \leq \frac{7}{24}\} = K.$$

$K_1 \cap K_2 = \{\emptyset\}$. K_2 contiene una parte del interior de C_μ .

Tomemos a $SES_1 = \{\psi_0(C(\phi, \mu), t_1(\phi)); 17/24 \leq \phi \leq 9/24\}$

subconjunto de SE_1 .

$\psi_0(C(\phi, \mu), t_1(\phi))$ esta sobre $W^S(\theta^{-1}(\phi^2(\phi) + \frac{t_1(\phi)}{t})) =$

$W^S(\theta^{-1}(\phi^2(\phi) - \phi^2(\phi)))$ (por definicion de $C(\phi, \mu)$).

$\phi^2(\phi) - \phi(\phi)$ es una funcion decreciente de ϕ para $17/24 \leq \phi \leq$

$9/24$, ver grafica. $\psi_0(C(17/24, \mu), t_1(17/24)) \in W^S(\theta^{-1}(7/24))$.

Por lo tanto SES_1 esta contenido en K , más aún, está con-

tenida en K_1 por hipotesis. La órbita $O = \{\psi_0(C(\frac{17}{24}, \mu), t);$

$0 \leq t \leq t_1(17/24)\}$ esta contenida en K por la conmutativi-

dad de ψ_0 y W^S , i.e.,

$$W^S(\theta^{-1}(\theta_c(\psi_0(C(17/24, \mu), t)))) = \psi_0(W^S(\theta^{-1}(\theta_c(C(17/24, \mu), t))),$$

un extremo de 0 , $C(17/24, \mu)$, está en K_2 , y otro extremo de 0 , $\psi_0(C(17/24, \mu), t_1(17/24))$, está sobre K_1 , entonces 0 debe cruzar $\{C(\phi, \mu); 23/24 \leq \phi \leq 7/24\}$ en algún punto $C(\xi, \mu)$. Esto implica que $t_1(\xi) = t_1(17/24) - \gamma \phi'(\xi)$ o bien

$$\frac{t_1(\xi)}{\gamma} = \frac{t_1(17/24)}{\gamma} - \phi'(\xi) \pmod{1}$$

por lo tanto

$$\phi'(\xi) = \frac{t_1(17/24) - t_1(\xi)}{\gamma} \pmod{1}$$

$$= 7/24 + \phi_1'(\xi) \pmod{1} \text{ para}$$

$$23/24 \leq \xi \leq 7/24, \text{ i.e.,}$$

$$\phi_1'(\xi) - \phi_1'(\xi) = 7/24 \pmod{1} \nabla_0.$$

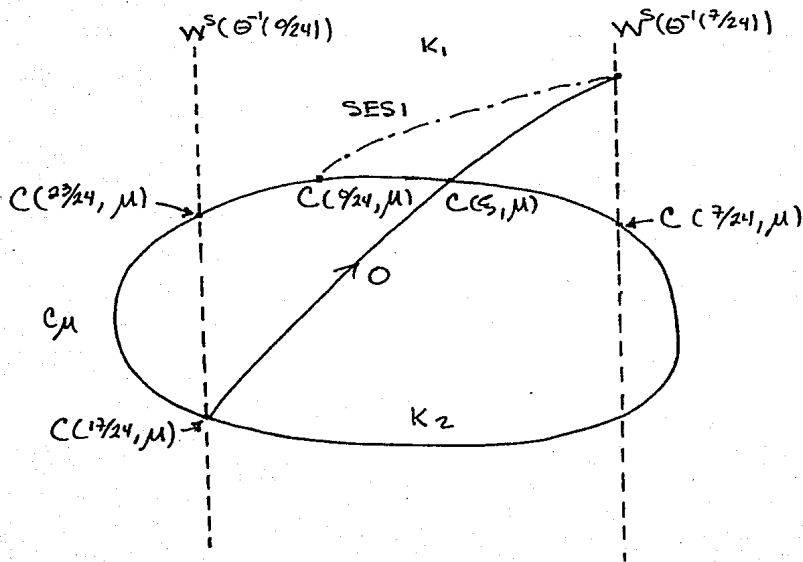


Fig. 3.

Ilustración de la demostración del teorema en el caso 2.

Observaciones. (μ en su a SE en $C(\frac{1}{24}, \mu)$). Por la proposición 1) Las CTF transitorias son discontinuas en $0/24$, Pero debido a que $\Delta(0/24) \approx 0$, la discontinuidad de la primera clase en $\phi = 0/24$ es muy chica. Rigurosamente tenemos que haber escrito $\phi_1'(0/24, 0) = 0$ y $\phi_1'(0/24 + 0) > 0$. No lo hicimos ya que solo nos importan las propiedades topológicas de las CTF en la demostración.

Un Modelo en Dos Osciladores

En esta sección formularemos matemáticamente los dos osciladores de Pittendrigh (Master-Slave).

Supongamos que los osciladores maestro y subordinado están descritos por los siguientes sistemas de ecuaciones cuando están desacoplados y las moscas están en obscuridad absoluta (DD).

$$1) \left\{ \begin{array}{l} \frac{dP}{dt} = f(P, q) \\ \frac{dq}{dt} = g(P, q) \end{array} \right.$$

$$2) \left\{ \begin{array}{l} \frac{dr}{dt} = h(r, s) \\ \frac{ds}{dt} = i(r, s) \end{array} \right.$$

El sistema 1) tiene un ciclo límite hiperbólico estable γ_M de periodo τ_M . El sistema 2) posee un ciclo límite hiperbólico estable γ_S de periodo τ_S y además una superficie de eventos SE_S ya que 2) controla la eclosión.

Experimentalmente se observa lo siguiente:

- 1) γ_M tiene estabilidad "fuente", i.e., los estados sobre γ_M después de una perturbación tienden a regresar inmediatamente a γ_M .
- 2) El oscilador maestro influye débilmente sobre el oscilador

subordinado ya que las fases de cambio, $\Delta\phi_i$, tardan 6 ciclos para converger a $\Delta\phi$ después de una perturbación.

3) No hay influencia del oscilador subordinado hacia el oscilador maestro para pulsos de luz de 15 minutos.

Tomando en cuenta lo anterior y de que la mosca se encuentra en condición DD podemos describir al sistema de dos osciladores acoplados como sigue:

$$3) \left\{ \begin{array}{l} \frac{dp}{dt} = f(p, q) \\ \frac{dq}{dt} = g(p, q) \\ \frac{dr}{dt} = h(r, s) + \epsilon \cdot a(p, q, r, s) \\ \frac{ds}{dt} = i(r, s) + \epsilon \cdot b(p, q, r, s) \end{array} \right.$$

con $\epsilon \ll 1$.

Por el inciso i) de las observaciones experimentales podemos considerar a la fase del oscilador maestro, η , como la

Única variable de estado de dicho oscilador. Entonces el sistema 3) se puede reducir al sistema

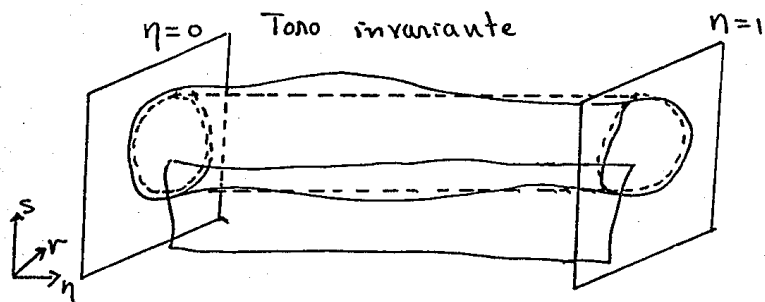
$$4) \left\{ \begin{array}{l} \frac{d\eta}{dt} = \frac{1}{\tau_m} \\ \frac{dr}{dt} = h(r,s) + \varepsilon \cdot c(\eta, r, s) \\ \frac{ds}{dt} = i(r,s) + \varepsilon \cdot d(\eta, r, s) \end{array} \right.$$

donde $\eta \in S^1$.

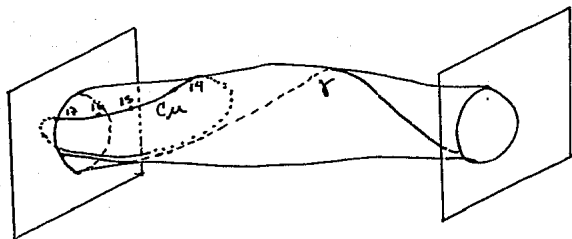
Como hemos supuesto que los sistemas 1) y 2) poseen un ciclo límite hiperbólico respectivamente, al ser acoplados, el sistema 4) va a vivir en un dos toro $S^1 \times \mathbb{R}^2$ que está próximo a un dos toro invariante $S^1 \times S^1$. Por el "Teorema fundamental de variedades invariantes normalmente hiperbólicas" (ver apéndice) podemos considerar al sistema 4) sobre un dos toro invariante. Aún más, persistirán las isocronas y la superficie de eventos.

Como el ritmo circádico de la *Drosophila* está en condición DD, el oscilador maestro encadena (sincroniza, entrena) al oscilador subordinado a una condición DD. Esto implica que el sistema 4) tiene un ciclo límite estable y de periodo T_M sobre el tono invariante. Una variedad estable de un punto sobre η cuya η -coordenada es a , es un conjunto $\{(\eta, r, s); \eta = a\}$. Como hemos supuesto que el oscilador subordinado es insensible a los pulsos de luz y a perturbaciones muy cortas comparadas con el periodo de oscilación, el estado (η, r, s) de 4) es perturbado a $(\eta + \Delta\phi(\eta), r, s) = (\phi'(\eta), r, s)$ por los pulsos de luz. La superficie de eventos de los dos osciladores acoplados está próxima a $S'XSE_s$.

En las siguientes figuras ilustraremos al toro invariante, a la superficie de eventos SE, al ciclo límite γ y a \mathcal{C}_μ .



Como η es la fase, identificamos el plano vertical derecho $\{(\eta, r, s); \eta=1\}$ con el plano vertical izquierdo $\{(\eta, r, s); \eta=0\}$.



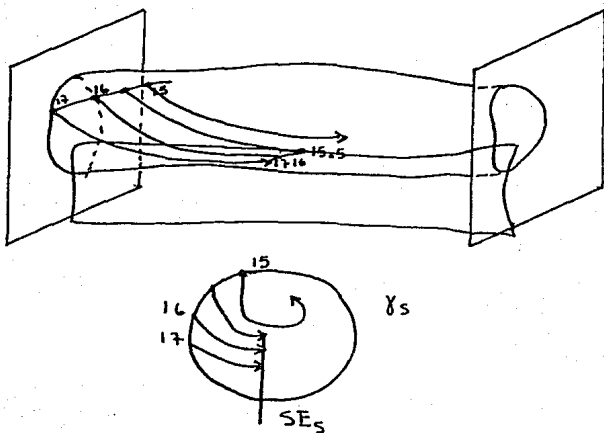
γ representa al ciclo límite $\{\theta^{-1}(\phi); \phi \in S^1\}$. En este caso θ^{-1} puede ser expresado como sigue en las coordenadas (η, r, s)

$$\theta^{-1} = (\theta_{\eta}^{-1}, \theta_r^{-1}, \theta_s^{-1}) .$$

Como los pulsos de luz no varían las coordenadas (r, s) , la variedad estable de $\theta^{-1}(\phi)$, $\forall \phi \in S^1$, es el conjunto

$$\{(\eta, r, s); \eta = \theta_{\eta}^{-1}(\phi)\} .$$

C_{μ} es el conjunto $\{(\phi^{-1}(\theta_{\eta}^{-1}(\phi)), \theta_r^{-1}(\phi), \theta_s^{-1}(\phi)); \phi \in S^1\}$ que puede ser determinado de γ y de la CTF de estado estable $\phi^{-1}(\phi)$.



Aquí podemos observar como la discontinuidad de la primera CTF transitoria ocurre. La órbita que empieza de $C(\frac{15.5}{24}, \mu)$ cruza la frontera de SE_s . Esta es una discontinuidad de la segunda clase.

Para concluir este capítulo daremos una interpretación geométrica de las Curvas de Respuesta de Fase Transitorias cuando anexamos al sistema coodenado (ϕ, ϕ') el eje de magnitudes de los estímulos.

Consideremos un sistema coodenado (ϕ, μ) , donde ϕ denota al eje de las fases y μ al eje de las magnitudes de los estímulos, fig. 4. Sobre el eje μ existe μ^* como en el teorema 2, y que marca además el paso de las curvas de tipo I a las curvas de tipo O.

Cuando la perturbación es 0 y tomamos el intervalo $[0, 1]$ correspondiente a un periodo en el eje ϕ obtenemos a γ (ciclo límite elemental estable) sobre la base del paralelepipedo que corresponde a la magnitud $\mu=0$. Análogamente podemos considerar $\mu=M$, lo cual interpretamos como contar al paralelepipedo a una altura M con un plano paralelo a la base. -

Sobre $\mu = M$ encontraremos a C_M , y así sucesivamente podemos seguir el proceso hasta que llegamos al nivel $\mu = \mu^*$. Cuando se presenta esto C_{μ^*} interseca al eje dado por la intersección de las isocronas (planos verticales). Posteriormente las C_{μ} para $\mu > \mu^*$ (si existen) serán del tipo 0.

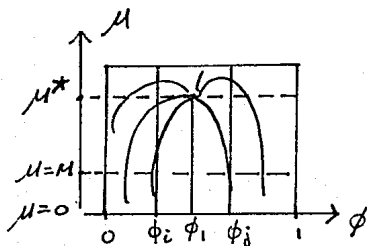
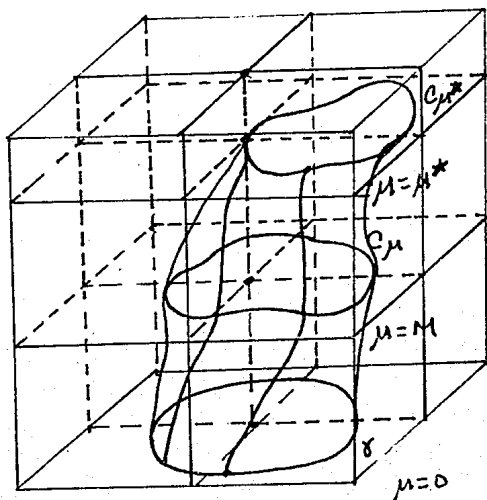


Fig. 4



Cuando se fija una fase ϕ_i y se hace variar la μ tenemos una curva sobre la superficie C . Si consideramos todas las curvas para todas las fases obtenemos una foliación de C .

Existe (ϕ_i, μ^*) en el plano (ϕ, μ) que no tiene fase definida (Teorema 2), por lo tanto todas las isocronas convergen a (ϕ_i, μ^*) . Esto puede ser interpretado como una fuente que brota de (ϕ_i, μ^*) . Cada curva de la fuente está dada por la intersección de C con las isocronas cuando $\mu = \mu^*$.

Como para cada μ tenemos una curva de respuesta de fase transitoria, al graficar todas éstas tenemos un dibujo como el siguiente:

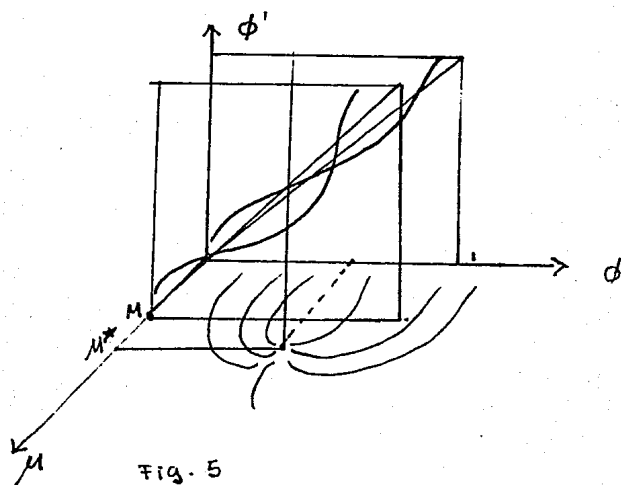


Fig. 5

La unión de las curvas de respuesta de fase transitorias dan origen a una superficie que se va enrollando al rededor del eje de singularidades, fig. 5,6. La proyección sobre (ϕ, μ) nos da la fuente de la figura 5,6.

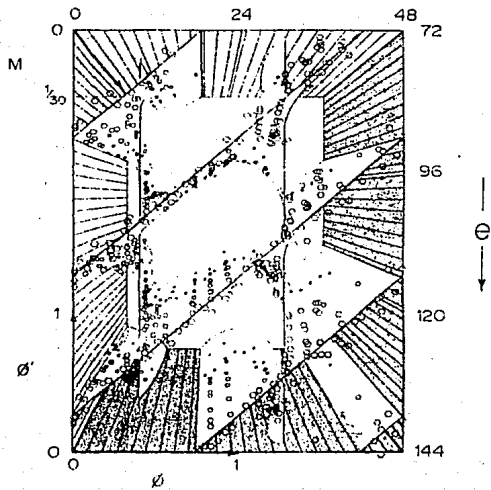


Fig. 6

Por último considerenemos el caso en el que μ se mantiene fija y el tiempo de duración de la perturbación varía.

Sea γ un ciclo límite hiperbólico estable. Supongamos que aplicamos una perturbación que empieza en $t=0$ a γ , en alguna fase. Después de un tiempo Δt , γ se ha transformado en una curva similar a γ . En forma análoga obtenemos $C(\mu, 2\Delta t), \dots, C(\mu, n\Delta t), \dots$. - Cuando $\Delta t \rightarrow \infty$, $C(\mu, \Delta t)$ tiende a un punto o a un nuevo ciclo límite, fig. 7.

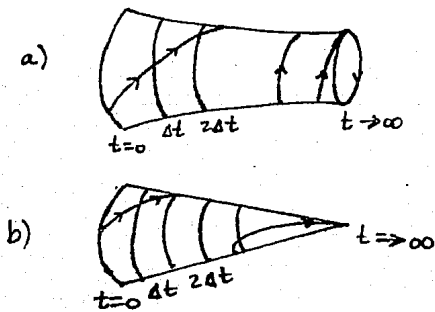


Fig. 7.

En los dos casos anteriores se forma una superficie que es un cilindro o un cono dependiendo de si tiende a un ciclo límite o a un punto respectivamente. Esta superficie está foliada por las trayectorias de las fases cuando varía el tiempo.

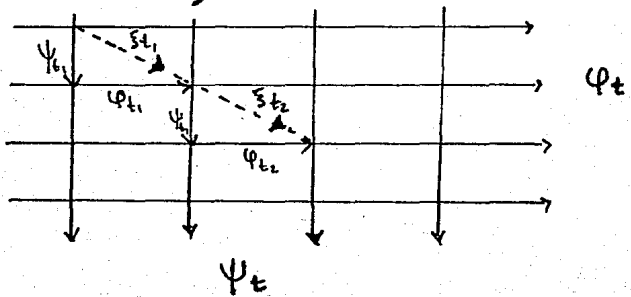
Ejemplos que tienen un comportamiento cualitativo similar a la figura a) se pueden encontrar en marcapasos neuronales perturbados por pequeñas corrientes eléctricas. Y un comportamiento como b) se puede observar en algunos ritmos circádicos expuestos a luz de día artificial por tiempos prolongados, y en oscilaciones de glicólisis con supresión de oxígeno (efecto Pasteur).

Apéndice.

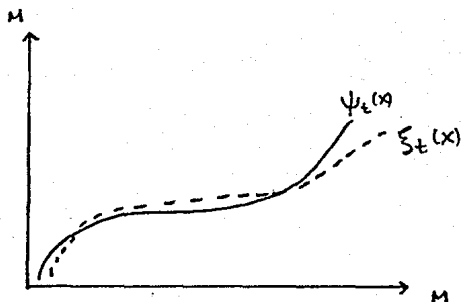
Sea $\frac{dx}{dt} = F(x)$ un sistema de ecuaciones diferenciales estructuralmente estables que describen a un oscilador auto-sostenido. Este sistema tiene asociado un flujo $\Psi: M \times \mathbb{R} \rightarrow M$, donde M es una variedad (espacio de estados), y además el flujo Ψ tiene un ciclo límite hiperbólico estable.

Definimos una perturbación del flujo como $\varphi_t \circ \Psi_t$ donde $\varphi_t: M \rightarrow M$ es una función de clase C^r , i.e., $\varphi_t \in C^r(M)$.

Así por ejemplo, si $\Psi_t: M \rightarrow M$ es el difeomorfismo al tiempo t , entonces $\varphi_t(\Psi_t(x)) = \xi_t(x)$ es otra transformación similar a Ψ_t si $|\varphi_t| \ll 1$ en la topología C^r . Gráficamente se interpreta como sigue:



En la ilustración estamos considerando que $\xi_{t_1} \circ \xi_{t_2} \circ \dots \circ \xi_{t_n} \circ \xi_{t_1}(x)$ es una aproximación a $\xi_t(x)$, con t_i elementos de una partición de $[0, t]$.



$\xi_t(x)$ es otra transformación similar a ψ_t si $|\varphi_t| < 1$.

Observación: Hay que tomar en cuenta que experimentalmente se utilizan perturbaciones en un rango relativo al organismo, de tal manera que el ritmo presentado por el individuo después de una perturbación recupere su periodicidad. Bajo esta suposición tomamos la magnitud de la perturbación muy pequeña lo cual encaja perfectamente en nuestras necesidades para modelar.

Sean ψ_t y φ_t como antes, entonces definimos $\xi_{t+s}(x)$
como $\lim_{\epsilon \rightarrow 0} (\varphi_s(\psi_s(\psi_\epsilon(\varphi_\epsilon(\psi_\epsilon(x)))))) = \varphi_s(\psi_s(\varphi_\epsilon(\psi_\epsilon(x))))$.

Con esta definición $\{\xi_t\}$ forma un semigrupo a un parámetro.
Pero si φ_t vid $\forall t$, entonces $\{\xi_t\}$ es un grupo a un parámetro de difeomorfismos ya que $\text{Diff}^r(M)$ es abierto.

Hasta ahora, experimentalmente, solo se ha presentado el caso para $|\varphi_t| < 1$, por lo tanto, la perturbación del flujo ψ_t se transforma en una perturbación del campo vectorial asociado a ψ_t .

Sea V una subvariedad compacta y suave de una variedad Riemanniana suave M . Sea f un difeomorfismo de M que deja a M invariante

$$f(V) = V.$$

Decimos que f es normalmente hiperbólica en V si y sólo si el haz tangente de M , restringido a V , se descompone en tres subhaces continuas

$$T_V M = N^u \oplus TV \oplus N^s$$

invariantes por el tangente de f , Tf , tal que

- a) Tf expande a N^u más rápidamente que TV
- b) Tf contrae a N^s más rápidamente que TV .

Teorema Fundamental de Variedades Normalmente Hiperbólicas.

Sea f normalmente hiperbólica en V . A través de V pasan variedades estables e inestables invariantes por f y tangentes en V a $TV \oplus N^s$, $N^u \oplus TV$, respectivamente. Son de clase C^r . La variedad estable está fibrada invariantemente por

subvariedades \mathbb{C}^r tangentes en Y al subespacio N^S . Similarmente, para la variedad inestable y N^u . Estas estructuras son únicas, y permanecen bajo pequeñas perturbaciones de f . Resultados similares se cumplen para flujos.

Capítulo III

Este capítulo tiene como finalidad demostrar la existencia de las isoclonas y algunas de sus propiedades.

El concepto de isoclona está estrechamente relacionado al concepto de variedad estable. El siguiente teorema demuestra la existencia de las isoclonas y algunas de sus propiedades.

Teorema. Sea $\Phi: M \times \mathbb{R} \rightarrow M$ un flujo suave con un ciclo límite hiperbólico estable γ (M es una n variedad suave). El conjunto estable $W^s(x)$ para cada $x \in \gamma$ es

- 1) Una sección cruzada a γ .
- 2) Una variedad difeomorfa al espacio Euclideo.
- 3) $\bigcup_{x \in \gamma} W^s(x)$ es una vecindad abierta de γ y $W^s(\gamma)$.

Observación. Como Φ tiene un ciclo límite hiperbólico estable γ de periodo τ existe una vecindad V de γ tal que $V \cong \mathbb{R}^{n-1} \times S^1$ (Por el teorema del flujo Tubular). Si f es la aplicación al tiempo τ , i.e., $f = \Phi(\cdot, \tau): M \rightarrow M$, entonces $\|Df\| < 1$ en V , por el teorema del valor medio f también es una contracción en V .

Además si $x \in \gamma$, Df_x deja invariante al hiperplano de $T_x M$ tangente a \mathbb{R}^{n-1} .

Proposición: Sea $f: \mathbb{R}^{n-1} \times S^1 \rightarrow \mathbb{R}^{n-1} \times S^1$ la aplicación al tiempo τ de un flujo Φ que satisface

- 1) $\{0\} \times S^1$ es una órbita periódica γ de Φ de período τ .
- 2) Si $x \in \gamma$, entonces Df_x deja invariante al subespacio tangente a \mathbb{R}^{n-1} y tiene norma más chica que uno sobre este subespacio.

entonces

- 3) Existen variedades invariantes $W(x)$, $x \in \gamma$ tal que $W(x) = \{y \in \mathbb{R}^{n-1} \times S^1 \mid d(f^n(y), x) \rightarrow 0 \text{ mientras } n \rightarrow \infty\}$.
- 4) $\bigcup_{x \in \gamma} W(x)$ es una vecindad de γ .
- 5) El flujo Φ permuta las $W(x)$.
- 6) $W(x)$ y \mathbb{R}^{n-1} tienen el mismo espacio tangente en x .

Para demostrar la proposición necesitamos el siguiente lema que usa la misma notación que la proposición.

Lema: La sucesión de funciones $\{f^n\}$ y $\{Df^n\}$ es uniformemente convergente en una vecindad de γ . La función $\lim_{n \rightarrow \infty} Df^n$ tiene rango constante uno.

Notación: Si $z = (y, \theta) \in \mathbb{R}^{n-1} \times S^1$ entonces $|z|$, $|y|$, y $|\theta|$ serán las normas de z , y , y θ sobre coordenadas situadas en $\mathbb{R}^{n-1} \times S^1$, \mathbb{R}^{n-1} y S^1 respectivamente. Denotaremos por π_1 y π_2 a las proyecciones de $\mathbb{R}^{n-1} \times S^1$ sobre \mathbb{R}^{n-1} y S^1 respectivamente.

Demostración.

Si $\epsilon > 0$, existe una vecindad U de γ tal que si $z = (y, \theta) \in U$, entonces las siguientes desigualdades se cumplen

$$1) |\pi_2 f(z) - \pi_2(z)| \leq \epsilon |\pi_1(z)|$$

$$2) |\pi_1 f(z)| \leq \mu |\pi_1(z)| \text{ para alguna } 0 < \mu < 1 \text{ fija independiente de } z.$$

$$3) |Df(z) - D\pi_2(z)| < \epsilon |\pi_1(z)|.$$

Las desigualdades 1) y 2) se siguen de que γ es un ciclo hiperbólico estable y del teorema del valor medio.

La demostración de 3) es como sigue:

Si S' es un círculo límite hiperbólico estable (por reparametrización) entonces para todo $z \in S' \setminus \{o\}$ existe una descomposición del fibrado tangente

$$T_z M = \mathbb{E}_z^S \oplus T_z S'$$

donde para toda $v \in \mathbb{E}_z^S$ existe c y $\alpha(z) > 0$ tal que

$$|Df^n(z)v| < c e^{-\alpha n} |v| \quad \text{y} \quad \text{si} \quad w \in T_z S'$$

$$Df_z w = w.$$

Ahora consideremos $U \in T_z M$ para $z \in S' \setminus \{o\}$ entonces

$$Df_z(U) = (Df_z U_s, Df_z U_o) \quad \text{donde} \quad U = (U_s, U_o).$$

Fijándonos ahora en $|Df_z(U) - D\pi_z(z)U|$ tenemos que

$$|Df_z(U) - D\pi_z(z)U| = |(Df_z U_s, U_o) - (0, U_o)|$$

$$= |Df_z U_s|$$

$$= |\pi_1(z)U|$$

$$\leq \pi_1(z) |U|$$

donde $D\pi_2(z)U = U$. $D\pi_2(z)$ es la proyección en la componente horizontal.

Entonces para una $\epsilon > 0$ elegida apropiadamente tenemos

$$|Df(z) - D\pi_2(z)| < \epsilon |\pi_1(z)|.$$

La extensión a z en una vecindad de γ se sigue de la continuidad del flujo.

Las desigualdades (1) y (2) implican que $\{f^n\}_{n \in \mathbb{N}}$ es uniformemente convergente en U . Para ver esto sean z_1 y $z_2 \in U$, entonces para n suficientemente grande tenemos que

$$|f^n(z_1) - \pi_2 f^n(z_1)| + |f^n(z_2) - \pi_2 f^n(z_2)| < \epsilon$$

entonces

$$|f^n(z_1) - f^n(z_2) - \pi_2 f^n(z_1) + \pi_2 f^n(z_2)| < \epsilon$$

y

$$|f^n(z_1) - f^n(z_2)| - |\pi_2 f^n(z_1) - \pi_2 f^n(z_2)| < \epsilon$$

Así tenemos que

$$(1) \quad |f^n(z_1) - f^n(z_2)| < \epsilon + |\pi_2 f^n(z_1) - \pi_2 f^n(z_2)|.$$

Por la desigualdad del triángulo tenemos que

$$|\pi_2 f^n(z) - \pi_2 f^{n-1}(z) + \pi_2 f^{n-1}(z) - \dots + \pi_2 f(z) - \pi_2(z)| \leq$$

$$|\pi_2 f^n(z) - \pi_2 f^{n-1}(z)| + \dots + |\pi_2 f(z) - \pi_2(z)|$$

cancelando términos en el primer miembro obtenemos

$$|\pi_2 f^n(z) - \pi_2(z)| \leq \sum_{i=1}^n |\pi_2 f^i(z) - \pi_2 f^{i-1}(z)|.$$

Por 1) y 2) se tiene que

$$|\pi_2 f(z) - \pi_2(z)| \leq \varepsilon |\pi_1(z)|$$

$$|\pi_2 f^2(z) - \pi_2 f(z)| \leq \varepsilon |\pi_1 f(z)| \leq \varepsilon \mu |\pi_1(z)|$$

⋮

$$|\pi_2 f^n(z) - \pi_2 f^{n-1}(z)| \leq \varepsilon \mu^{n-1} |\pi_1(z)|$$

por lo tanto

$$(2) \quad \sum_{i=1}^n |\pi_2 f^i(z) - \pi_2 f^{i-1}(z)| \leq \varepsilon \left(\sum_{i=1}^n \mu^{i-1} \right) |\pi_1(z)|$$

pero $0 < \mu < 1$, entonces $\sum_{i=1}^n \mu^{i-1}$ es una serie geométrica convergente, por lo tanto

$$(3) \quad \varepsilon \left(\sum_{i=1}^n \mu^{i-1} \right) |\pi_1(z)| < \frac{\varepsilon}{1-\mu} |\pi_1(z)|.$$

Consideremos ahora la siguiente desigualdad:

$$|\Pi_2 f^n(z_1) - \Pi_2(z_1) - \Pi_2 f^n(z_2) + \Pi_2(z_2) + \Pi_2(z_1) - \Pi_2(z_2)| \leq$$

$$|\Pi_2 f^n(z_1) - \Pi_2(z_1)| + |\Pi_2 f^n(z_2) - \Pi_2(z_2)| + |\Pi_2(z_1) - \Pi_2(z_2)|$$

por (2) y (3) tenemos que

$$|\Pi_2 f^n(z_1) - \Pi_2(z_1)| + |\Pi_2 f^n(z_2) - \Pi_2(z_2)| + |\Pi_2(z_1) - \Pi_2(z_2)| \leq$$

$$\frac{\varepsilon}{1-\mu} |\Pi_1(z_1)| + \frac{\varepsilon}{1-\mu} |\Pi_1(z_2)| + |\Pi_2(z_1) - \Pi_2(z_2)| =$$

$$\frac{\varepsilon}{1-\mu} (|\Pi_1(z_1)| + |\Pi_1(z_2)|) + |\Pi_2(z_1) - \Pi_2(z_2)|$$

en consecuencia

$$|f^n(z_1) - f^n(z_2)| < \varepsilon + \frac{\varepsilon}{1-\mu} (|\Pi_1(z_1)| + |\Pi_1(z_2)|) + |\Pi_2(z_1) - \Pi_2(z_2)|$$

por lo tanto $|f^n(z_1) - f^n(z_2)|$ es independiente de n , probando así que la sucesión $\{f^n\}$ es uniformemente convergente.

Para demostrar que $\{Df^n\}$ es uniformemente convergente primero observese que

$$Df^n = Df(f^{n-1}(z)) \cdot \dots \cdot Df(f(z)) \cdot Df(z)$$

ahora usando 2) y 3) tenemos que

$$|Df(z) - D\pi_2(z)| < \epsilon |\pi_1(z)|$$

$$|Df^2(z) - D\pi_2 f(z)| < \epsilon |\pi_1 f(z)| \leq \epsilon \mu |\pi_1(z)|$$

\vdots

$$|Df^n(z) - D\pi_2 f^{n-1}(z)| < \epsilon \mu^{n-1} |\pi_1(z)|,$$

con esto tenemos una estimación de cada término de la descomposición de la siguiente forma

$$|Df(z)| < \epsilon |\pi_1(z)| + |D\pi_2(z)|$$

$$|Df^2(z)| < \epsilon \mu |\pi_1(z)| + |D\pi_2 f(z)|$$

\vdots

$$|Df^n(z)| < \epsilon \mu^{n-1} |\pi_1(z)| + |D\pi_2 f^{n-1}(z)|$$

Como $0 < \mu < 1$, entonces

$$\varepsilon \mu^{n-1} |\Pi_1(z)| < |\Pi_1(z)|$$

ya que Π_2 es una proyección Df^n está acotado por $|\Pi_1(z)| + |D\Pi_2|$ por lo tanto Df^n converge uniformemente.

Como $f^m(z) \rightarrow \gamma$ uniformemente en forma exponencial, se sigue del teorema del valor medio que, para m suficientemente grande, $n-1$ de los valores propios de Df^m estarán arbitrariamente cercanos a cero. Por lo tanto el kernel de $\lim_{m \rightarrow \infty} Df^m$ tendrá dimensión $n-1$. +

Demostración de la Proposición.

El lema implica que la función $g = \lim_{m \rightarrow \infty} f^m$ es una submersión en una vecindad de γ . El teorema de la función implícita implica que la imagen inversa de $x \in \gamma$ es una subvariedad suave $W(x)$ transversal a γ . Si $z \in W(x)$, entonces $f^m(z) \in W(x)$ y $f^m(z) \rightarrow x$ cuando $m \rightarrow \infty$. De ahí que $W(x)$ es la variedad requerida para la Proposición en una vecindad de γ .

Para encontrar el resto de la isocrona de x en $W^s(x)$, simplemente consideramos $\bigcup_{m \geq 0} f^{-m}(W(x))$. Ya que f es una submersión, existe una vecindad D de x en $W(x)$ que es difeomorfo a un disco con la propiedad de que $f(D) \subset D$. Esto implica que $\bigcup_{m \geq 0} f^{-m}(D)$ es difeomorfo al espacio Euclideo.

La demostración del teorema se sigue de esta proposición.

El siguiente teorema demuestra una de las cuestiones topológicas, derivada de los trabajos de Winfree, acerca de la variedad estable de un ciclo límite estable.

Teorema: Sea Φ un flujo sobre \mathbb{R}^n que tiene un ciclo límite estable γ . Si $W^s(\gamma)$ es la variedad estable de γ , entonces la dimensión de $\partial W^s(\gamma)$ es al menos $n-2$.

Observación: La demostración es un corolario del teorema de Dualidad de Alexander que establece que

$$\tilde{H}_q(\mathbb{R}^n - A) = \bar{H}^{n-q-1}(A)$$

Si A es un subconjunto compacto de \mathbb{R}^n . \tilde{H}_q es el grupo de homología singular reducido de dimensión q y $\bar{H}^k(A)$ es el límite directo de los grupos de Cohomología $H^k(U)$ para vecindades U de A .

Demostración:

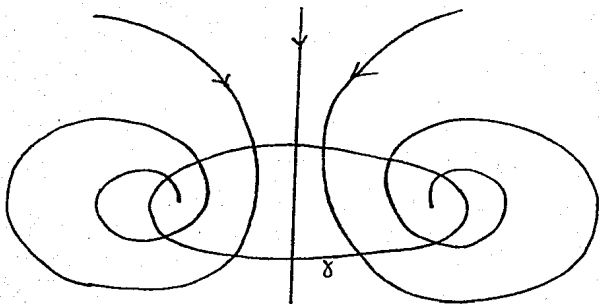
Si $\overline{W^s(\gamma)}$ es compacta, aplicamos el teorema con $A = \overline{W^s(\gamma)} - W^s(\gamma) = \partial W^s(\gamma)$ y $q = 1$.

El teorema implica que $H_1(\mathbb{R}^n - (\partial W^s(\gamma))) = \bar{H}^{n-2}(\partial W^s(\gamma))$
 y $H_1(W^s(\gamma)) = H_1(\gamma) = \mathbb{Z}$. En consecuencia $\bar{H}^{n-2}(\partial W^s(\gamma)) \neq 0$.
 Esto implica que la $(n-2)$ cohomología de Čech de $\partial W^s(\gamma)$
 es no trivial.

Esto significa que la dimensión de $\partial W^s(\gamma)$ es al menos $n-2$.

El caso en el cual $\partial W^s(\gamma)$ no es compacto se reduce al
 caso anterior compactificando \mathbb{R}^n y aplicando el argumento
 anterior a S^n dentro de \mathbb{R}^n .

Observación: Existe un flujo en \mathbb{R}^3 con un ciclo límite estable
 γ tal que el complemento de la variedad estable de γ es
 una línea en \mathbb{R}^3 . La línea no es 1-ciclo de homología
 de \mathbb{R}^n .



Sea $\Phi : M \times \mathbb{R} \rightarrow M$ un flujo que posee un ciclo límite hiperbólico estable γ . Decimos que $x \in \partial(W^s(\gamma))$ no tiene fase si toda vecindad de x , V_x , intersecciona a todas las isocronas de γ , i.e.,

$$V_x \cap W^s(\gamma) \neq \emptyset \quad \forall y \in \gamma, \forall x \in \partial W^s(\gamma).$$

Ejemplos:

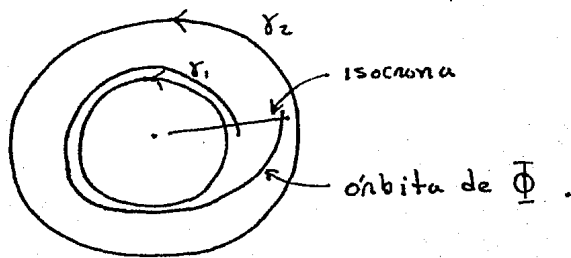
Sea Φ un flujo sobre el plano \mathbb{R}^2 cuyo campo vectorial en coordenadas polares está dado por las ecuaciones diferenciales

$$\dot{\theta} = 1$$

$$\dot{r} = r(r^2 - r_1^2)(r^2 - r_2^2) \quad 0 < r_1 < r_2.$$

Este campo vectorial tiene dos órbitas periódicas γ_1, γ_2 dadas por $r = r_1$ y $r = r_2$ respectivamente. La órbita periódica γ_1 es un ciclo límite elemental estable. $W^s(\gamma_1) = \{(r, \theta) \mid 0 < r < r_2\}$. Si $(r_1, \theta_1) = x \in \gamma_1$, $W^s(x) = \{(r, \theta) \mid 0 < r < r_2 \text{ y } \theta = \theta_1\}$ ya que la velocidad angular del flujo es idénticamente igual a uno. Entonces Φ es un flujo que tiene un ciclo límite

elemental estable γ_1 pero no satisface la condición de que en la frontera de $W^s(\gamma_1)$ existan puntos sin fase. La frontera de $W^s(\gamma_1)$ contiene a γ_2 . Si $x \notin \gamma_2$, entonces una pequeña vecindad de x no interseca a cada una de las isocronas de γ_1 . Las isocronas de γ_1 están contenidas en líneas radiales del flujo.



El segundo ejemplo es obtenido del primero cambiando la parametrización del flujo del primer ejemplo sin cambiar las órbitas. Se $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ una función suave con las siguientes propiedades.

$$1) f(r) > 1$$

2) $f(r) = 1$ a menos de que r este cerca de r_1 . En particular

$$f(r_2) = 1$$

$$3) f(r) > 1.$$

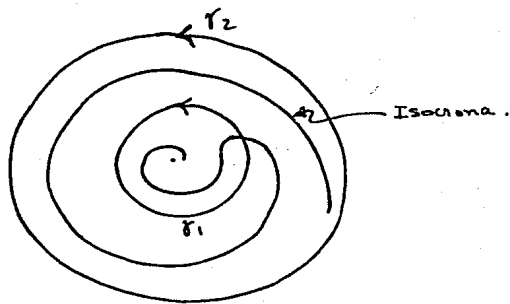
Sea Y el campo vectorial $f(r)X$ con X el campo vectorial del primer ejemplo.

Las ecuaciones diferenciales que definen a Y son

$$\dot{\theta} = f(r)$$

$$\dot{r} = f(r)r(r^2 - r_1^2)(r^2 - r_2^2)$$

Las órbitas de Y son las mismas que las de X . Las órbitas periódicas de Y son $\gamma_i = \{(r, \theta) \mid r = r_i\}$; $i = 1, 2$. Los periodos de γ_1 y γ_2 son diferentes para el flujo de Y . — La órbita periódica γ_1 tiene un periodo $2\pi/f(r_1)$, y el periodo de γ_2 es 2π . El efecto de esta perturbación es doblar las isocronas de Y .



Si seguimos el flujo por tiempo $2\pi/fc_m$ cada isocrona es mandada en si misma, mientras que si seguimos el flujo por tiempo 2π , cada punto de r_2 sobre la frontera regresa a si mismo. Estos dos requerimientos son compatibles solamente si las isocronas de f_1 espiralean infinitamente en el anillo $r_1 < r < r_2$ mientras se aproximan a r_2 . En este caso existiran puntos sin fase en $\partial W^S(f_1)$.

El siguiente teorema muestra la existencia de puntos sin fase para una variedad M de dimension dos orientable y compacta.

Teorema. Sobre una variedad M , orientada y compacta, existe un conjunto abierto y denso de campos vectoriales en el espacio de los campos vectoriales C^r ($1 \leq r \leq \infty$) con la propiedad de que si γ es un ciclo límite elemental estable, entonces cada punto sobre la frontera de la variedad estable de γ no tiene fase.

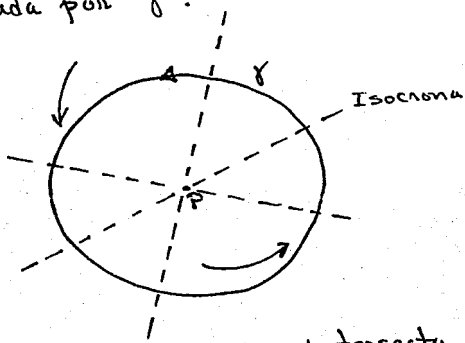
Demostración.

Por el teorema de Peixoto (ver apéndice) existe un conjunto abierto y denso de campos vectoriales sobre M que tienen a γ como un ciclo límite elemental estable (esto se puede hacer por conjugación) y que son estructuralmente estables en una vecindad de $\overline{W^s(\gamma)}$. Si X es estructuralmente estable en una vecindad de $\overline{W^s(\gamma)}$, entonces X tiene un número finito de puntos singulares sobre $\partial(W^s(\gamma))$ todos los cuales son sillas o fuentes. No hay órbitas no periódicas recurrentes.

Para cada componente de $\partial W^s(\gamma)$, hay dos casos a considerar:

- 1) la componente de $\partial W^s(\gamma)$ contiene un punto singular de X .
- 2) la componente de $\partial W^s(\gamma)$ es una órbita periódica de X .

Caso 1). Si una componente β de $\partial W^s(\gamma)$ es un punto aislado, entonces no tiene fase ya que coincide con la singularidad rodeada por γ .

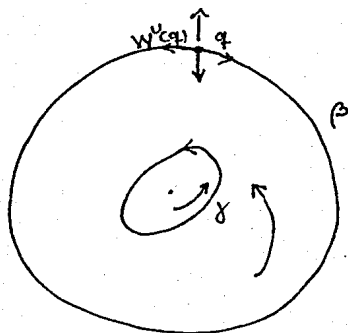


Cualquier vecindad de P intersecciona a todas las isocronas.

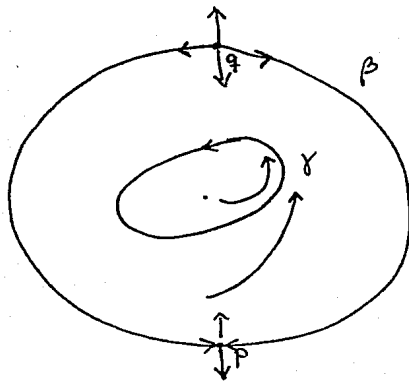
Si β es mayor que un punto y contiene un punto singular, entonces β contiene un punto silla. En este caso β es una curva cerrada, y esto es porque:

- 1) M es compacta.
- 2) Existe un número finito de puntos singulares sobre $\partial W^s(\gamma)$
- 3) La dimensión de $\partial W^s(\gamma)$ es cero o uno.

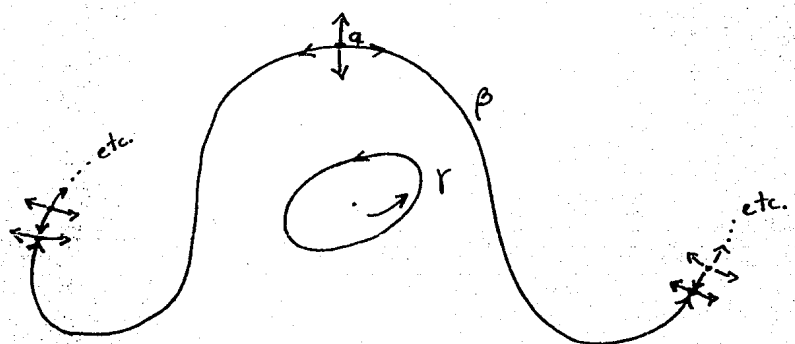
Los siguientes dibujos ilustran lo dicho anteriormente



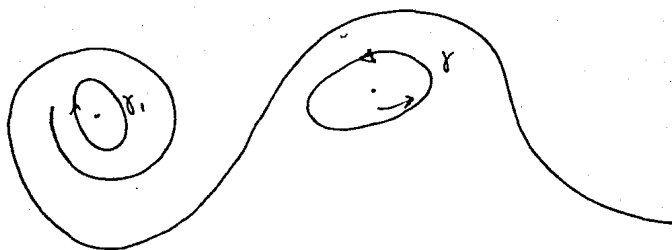
Si nada más existiera un punto fuente q sobre β , y nos moviéramos sobre $W^u(q)$, entonces regresaríamos a q pero con sentido contrario.



Al menos debe existir un punto silla P



Esto no puede suceder ya que M es compacta y existe un número finito de singularidades sobre β .



Si la frontera se acumulara en un ciclo límite γ_1 , entonces $W^s(\gamma_1) = W^s(\gamma)$ y por lo tanto $\gamma = \gamma_1$.

Sea P el punto silla en β . $W^u(p)$ es una órbita del flujo. Por lo tanto $W^u(p)$ interseca transversalmente a cada isocrona. Sea σ una curva cerrada que consiste de un segmento de $W^u(p)$ y un segmento de una isocrona I . Ambos con un trayecto de τ unidades bajo el flujo Φ . Elegimos σ de tal manera que no sea contractible a un punto en el anillo A comprendido entre β y γ , fig. 1. Ahora aplicamos Φ a σ con un tiempo igual a $-\tau$ ($n\tau$, $n \in \mathbb{N}$),

i.e., $\bar{\Phi}(-n\tau, \sigma)$ $n \in \mathbb{N}$. Así tenemos que $\bar{\Phi}(-n\tau, \sigma)$ es una curva cerrada contenida en $\bar{I} \cup W^u(p)$ para cada $n \in \mathbb{N}$. A medida que hacemos crecer n , $\bar{\Phi}(-n\tau, \sigma)$ tiende a β . Como σ es una curva cerrada en A entonces β estará contenida en $\overline{\bigcup_{n \in \mathbb{N}} \bar{\Phi}(-n\tau, \sigma)} \subset \overline{I \cup W^u(p)}$ ya que σ y β son homotópicas.

Como $\beta \subset \overline{I \cup W^u(p)} = \bar{I} \cup \overline{W^u(p)}$, β no puede estar contenida totalmente en $\overline{W^u(p)}$ ya que entonces β sería contractible a un punto, entonces $\beta \subset \bar{I}$, y por lo tanto los puntos sobre β no tienen fase.

Geométricamente nos dice que las isocronas espirilean cuando se acercan a β .

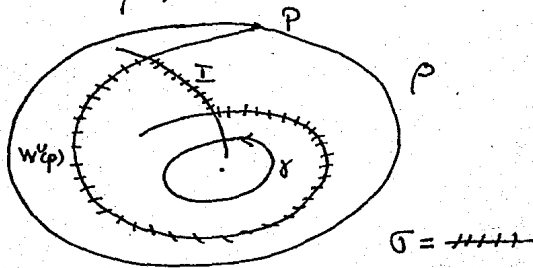


Fig. 1.

Caso 2): La componente frontera β de $\partial W^s(\gamma)$ es una órbita periódica X . Supondremos que A es un anillo de dimensión dos con frontera $\beta \cup \gamma$ y que toda órbita del flujo en A va de β a γ . Ambas β y γ son ciclos límite hiperbólicos de X .

Proposición: Si el periodo τ' de β es diferente del periodo τ de γ , entonces todo punto de β no tiene fase.

Demostración:

Sea $I = W^s(x)$ para alguna x en γ . Consideremos $\overline{I} \cap \beta$. Este es un conjunto cerrado invariante bajo la aplicación tiempo τ del flujo. $\overline{I} \cap \beta$ es también conexo. Ya que si $\overline{I} \cap \beta$ puede ser escrito como la unión de dos conjuntos cerrados disjuntos K y L , y si U y V son vecindades disjuntas de K y L , entonces todo excepto una porción compacta de $\overline{I} \cap A$ está en $U \cup V$. Pero esto no puede suceder ya que I regresa a U y V mientras uno se

aproxima a β sobre I , i. e., I sería no conexo. Por lo tanto $\bar{I} \cap \beta$ es conexo. Si $\gamma' \neq n\gamma$, entonces la aplicación γ del flujo no es la identidad sobre β . Por lo tanto el único conjunto cerrado, conexo e invariante es β . Así, si γ' no es múltiplo de γ , entonces

$$\bar{I} \cap \beta = \beta.$$

Si $\gamma' = n\gamma$ con $n \neq 1$, entonces podemos aplicar el argumento anterior al flujo del campo vectorial $-X$ intercambiando los papeles de β y γ . El argumento entonces prueba que la variedad inestable para cada punto de β para X contiene a γ en su cerradura. Concluimos que la variedad inestable de cada punto de β interseca a la variedad estable de cada punto de γ . Esto implica la proposición.

De lo anterior y del hecho de que el periodo de un ciclo límite hiperbólico estable es una función continua

sobre el conjunto de los campos vectoriales estructuralmente estables se sigue el teorema.

Apéndice.

Teorema de Peixoto (1962).

El conjunto Σ de todos los sistemas estructuralmente estables es abierto y denso en el espacio \mathcal{B} de todos los sistemas definidos sobre M^2 .

Sea $\mathcal{X}^r(M)$ el espacio de los campos vectoriales C^r sobre una variedad compacta M con la topología C^r , $r \geq 1$. Decimos que $X \in \mathcal{X}^r(M)$ es estructuralmente estable si existe una vecindad \mathcal{V} de X en $\mathcal{X}^r(M)$ tal que para todo $Y \in \mathcal{V}$, Y es topológicamente equivalente a X , i.e., existe un homeomorfismo $h: M \rightarrow M$ que manda órbitas de X a órbitas de Y preservando su orientación.

Dos campos vectoriales X y Y son conjugados si existe una equivalencia topológica h que preserva el parámetro t ; esto es, $h X_t(p) = Y_t(h(p))$ para todo $p \in M$ y $t \in \mathbb{R}$.

Bibliografía

Capítulo I

- 1.- Anechiga Hugo. : La Naturaleza de los Ritmos Biológicos. Ciencia 1980.
- 2.- Beatriz Fuentes, V. Inclán Rubio. : Correlation Between motion and Electroretinographic circadian Rhythms in the CRAYFISH *Procambarus Bouvieri*. Biochem. Physiol. Vol. 68 A , p.p 447-485.
- 3.- Pavlidis T. : What do Mathematical Models Tell us About Circadian Clocks ?. Bulletin of Mathematical Biology . Vol. 40 . p.p 625-635.
- 4.- Pavlidis T. : Biological Oscillators: Their Mathematical Analysis . Academic Press 1973.

Capítulo II

- 1- Guckenheimer, J.: Isochrons and Phaseless Sets. *J. Math. Biol.* 1, 269-273. (1975).
- 2- Halden, K. P.: Generation of the Nervous Impulse and Periodic Oscillation. *Biol. Cybern.* 23, 211-218 (1976).
- 3- Hirsch, M., W., Smale, S.: *Differential Equations, Dynamical Systems, and Linear Algebra*. New York: Academic Press 1974.
- 4- Hirsch, M., Pugh, C., Shub, M.: *Invariant Manifolds*. *Lectures Notes in Mathematics*. Springer-Verlag 583, 1977.
- 5- Kawato, M.: *Transient and Steady State Phase Response Curves of Limit Cycle Oscillators*. *Mathematical Biology*. Springer-Verlag 1981.

6.- Levinson, N.: Small Periodic Perturbations of an Autonomous Systems with a Stable Orbit. Annals of Mathematics 52, 727-738 (1950).

7.- Pavlidis T.: Biological Oscillators: Their Mathematical Analysis. New York-London: Academic Press 1973.

8.- Winfree, A.: Geometry of Biological Time. Biomathematics. Springer-Verlag. Vol. 8.

Capítulo III

1.- Arnold, V.: Ordinary Differential Equations. MIT Press, 1985.

2.- Dieudonné, J.: Foundations of Modern Analysis. Vol I Academic Press.

- 3.- Irwin, M., C.: Smooth Dynamical Systems.
Academic Press 1980.
- 4.- Jordan, D., Smith, P.: Nonlinear Ordinary Differential Equations. Clarendon-Press - Oxford.
- 5.- Massey W.: Introducción a la Topología Algebraica.
Reverte'- España 1972.
- 6.- Palis, J., Wellington de Melo: Geometry Theory of Dynamical Systems an Introduction. Springer-Verlag. 1982.
- 7.- Reyes Victoria Jose' Guadalupe: Sobre un Teorema de Aproximación de Kupka y Smale. Tesis. UNAM. 1985.
- 8.- Peixoto, M.: Structural Stability on Two Dimensional Manifolds. Topology I, 101-120. #62.
- 9.- Spanier, E.: Algebraic Topology. Mc Graw Hill.