



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**UNA BASE MATEMÁTICA PARA LA
NEUROMODULACIÓN CIRCADIANA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MATEMÁTICO**

P R E S E N T A :

OMAR PATRICIO JUÁREZ ÁLVAREZ



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALESSIO FRANCI**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Datos del alumno
Apellido paterno Juárez
Apellido materno Álvarez
Nombre(s) Omar Patricio
Teléfono 5514737572
Universidad Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad Facultad de Ciencias
Carrera Matemáticas
Número de cuenta 309069423

Datos del tutor
Grado Dr.
Nombre(s) Alessio
Apellido paterno Franci
Apellido materno -

Datos del sinodal 1
Grado Dra.
Nombre(s) Natalia Bárbara
Apellido paterno Mantilla
Apellido materno Beniers

Datos del sinodal 2
Grado Dra.
Nombre(s) Carolina
Apellido paterno Barriga
Apellido materno Montoya

Datos del sinodal 3
Grado Dra.
Nombre(s) Lucía
Apellido paterno Medina
Apellido materno Gómez

Datos del sinodal 4
Grado Dr.
Nombre(s) Timothy Sean
Apellido paterno O'Leary
Apellido materno -

Datos del trabajo escrito
Título Una base matemática para la neuromodulación circadiana
Subtítulo El efecto de los neurotransmisores en términos iónicos
Número de páginas 198
Año 2017

Una base matemática para la neuromodulación circadiana

El efecto de los neurotransmisores en términos iónicos

Omar Patricio Juárez Álvarez

15 de noviembre de 2017

Este trabajo fue desarrollado con el apoyo de DGAPA-UNAM a través del proyecto PAPIIT IA105816-RA105816.

Agradecimientos

Identifico dos conjuntos principales del total de mis conocidos a quienes me gustaría agradecer. En primer lugar está mi círculo más cercano: padres, abuelos, tíos y primos que supieron apoyarme a lo largo del transcurso de mi carrera, así como un par de buenos amigos y una persona especial que sabrá identificarse, a quienes debo ratos de muy buena compañía.

El segundo grupo corresponde a la comunidad en general con la que me he topado dentro de la Facultad de Ciencias, empezando por los profesores que en mi bachillerato me supieron guiar, uno a la vez, a la Licenciatura en Matemáticas. También mis compañeros de los primeros semestres, de ayuda imprescindible, y profesores de uno que otro curso de Geometría y Topología se encuentran en esta categoría. Quisiera también mencionar a los profesores de los grupos de Cálculo en donde laboré y laboro como ayudante, a quienes debo la oportunidad y el conocimiento que logré concretar mientras enseñaba. Como mención honorífica también están los varios alumnos que tuvieron la dicha o desdicha de cursar en esos grupos. A ellos nombro responsables de la conservación de mi sanidad mental y del lento progreso en la escritura de mi tesis.

Finalmente, y en un ámbito más profesional, están mi tutor de tesis por su paciencia y guía, y mis sinodales, quienes tuvieron la tenacidad de hacerme corregir todo error que cruzaba su camino. Debo mencionar en especial a una sinodal, quien antes de ser tal fue profesora mía en repetidas ocasiones y quien supo aconsejarme cuando intenté dar mis primeros pasos en biología matemática.

Aquí me faltaría mencionar a mucha gente que conocí en cursos de idiomas, profesores excepcionales y otros cuya disciplina me obligó a superarme. Pero ser más incluyente en los agradecimientos me llevaría en algún momento a agradecerle al Universo. El último agradecimiento que haré es, creo, el más importante de todos: al lector, pues es gracias a él que cualquier escrito vive y se mantiene vivo.

Índice general

Introducción	11
1. Neuronas: conceptos básicos y modelado electrofisiológico	19
1.1. ¿Qué es una neurona?	20
1.2. Neurotransmisión	20
1.3. Electrofisiología neuronal	22
1.4. Canales iónicos y su dinámica	28
1.5. Variables de regulación iónica y retroalimentación	31
1.6. Variables de regulación iónica y Escalas temporales	33
1.7. El Modelo de Hodgkin-Huxley	34
1.7.1. Generalizaciones espaciales	36
1.8. Modelos basados en conductancias	39
2. Modelos reducidos de actividad neuronal	43
2.1. El Modelo de FitzHugh-Nagumo	44
2.2. El Modelo reflejado de FitzHugh-Nagumo	50
2.3. Retroalimentación en modelos reducidos	56
2.4. Tipos de Excitabilidad	59
2.4.1. Excitabilidad restaurativa	61
2.4.2. Excitabilidad regenerativa	64
2.5. Transición entre excitabilidad regenerativa y restaurativa	69

3. Análisis de sensibilidad de la actividad neuronal	71
3.1. Clasificación de variables: escalas temporales y retroalimentación	72
3.2. Ecuación de balance	74
3.3. Algoritmo de transcriticalidad	77
3.4. Conductancias estáticas y dinámicas	84
3.5. Análisis de sensibilidad	89
4. Ritmo circadiano desde la perspectiva de excitabilidad neuronal	95
4.1. Cronobiología	96
4.2. Modelación matemática del ritmo circadiano	102
4.3. Electrofisiología circadiana en crustáceos	109
4.4. Un modelo circadiano con conductancias dinámicas	113
4.5. Resultados	119
Resultados y Conclusiones	123
A. Glosario matemático	127
A.1. Puntos de equilibrio	129
A.2. Plano fase	129
A.3. Ceroclinas	130
A.4. Trayectorias	130
A.5. Estabilidad	131
A.6. Ciclos límite	133
A.7. Homoclinas y heteroclinas	133
A.8. Variedades estables e inestables	134
A.9. Bifurcaciones	135
A.10. Diagrama de bifurcación	136
B. El modelo STG	137
C. Códigos	145

C.1. Modelo de Hodgkin-Huxley (HH)	145
C.1.1. Contraste de impulsos	146
C.1.2. Trenes de impulsos	149
C.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo	155
C.2.1. Plano fase	156
C.2.2. Contraste de impulsos	158
C.3. Modelo de Hodgkin-Huxley con una corriente de calcio (HH+ I_{Ca})	160
C.3.1. Trenes de impulsos	163
C.4. Modelo reflejado de FitzHugh-Nagumo	166
C.4.1. Plano fase y evolución de voltaje	167
C.5. Modelo STG	169
C.5.1. Evolución del voltaje	173
C.5.2. Conductancias dinámicas de entrada	176
C.5.3. Curvas de sensibilidad	183

Introducción

Los fenómenos biológicos que satisfacen endogeneidad y periodicidad cercana a 24 horas son conocidos como *ritmos circadianos*¹ y son el objeto principal del estudio de la Cronobiología. Los ritmos circadianos están presentes en organismos de un gran rango de complejidad, desde cianobacterias hasta individuos eucariotes como los crustáceos y los seres humanos. Uno de los ritmos más sencillos que podemos observar (y vivir en carne propia) es el ciclo del sueño, sincronizado con el ciclo de luz-oscuridad, y que se ve desplazado y extendido o acortado de acuerdo a la edad del individuo.

El estudio de los ritmos circadianos se remonta a tiempos de Alejandro el Grande y su comandante Andróstenes, cuando la observación de las hojas del árbol de tamarindo permitió hacer suposiciones sobre la relación entre la apertura y cierre de éstas y la hora del día [35]. Hicieron falta algunos siglos (aproximadamente veintiuno) para formalizar el concepto de ritmo circadiano, que se le atribuye al cronobiólogo y astrónomo Jean Jacques d'Ortous de Mairan [35]. En sus trabajos con *Mimosa pudica* notó que no todo proceso periódico se vale únicamente de la sincronización con el exterior para mantenerse, sino que ciertos mecanismos endógenos participan en la generación periódica de los ritmos, aun en ausencia de guías externas. Entre otras cosas, el estudio de los ritmos circadianos resulta importante en la predictividad de los fenómenos de un organismo. Un ejemplo concreto de esto, en ratones, es el patrón circadiano que siguen los genes encargados de mantener el equilibrio de sal y agua, expresados principalmente en espera al alimento, y su consecuencia en la excreción urinaria de solutos a lo largo del día [47].

La característica de endogeneidad sugiere que a los ritmos circadianos subyace otro conjunto de procesos periódicos involucrados con la liberación de hormonas y neurotransmisores (como la hormona cortisol y su función en el ciclo del sueño en el caso de los seres humanos) regulada por estructuras

¹La palabra *circadiano* proviene del latín *circa*, cercano, y *die*, día.

especializadas (como el núcleo supraquiasmático (SCN) [1] en el mismo ejemplo) que originan los ciclos más visibles. Estudiar ritmos circadianos, por lo tanto, implica entender toda una cascada de procesos fisiológicos internos y los mecanismos que los mantienen periódicos. Uno de los procesos electrofisiológicos acoplados a ritmos circadianos es la actividad eléctrica neuronal, responsable de provocar la liberación de neurotransmisores y hormonas y de responder a variaciones en la concentración de los mismos.

La modelación de la actividad neuronal ha visto un crecimiento particularmente activo en el último medio siglo. El modelo de Hodgkin-Huxley [32] para el axón gigante del calamar ha permitido generalizar el argumento de circuitos y conductancias a cualquier neurona y a cualesquiera corrientes cuyos patrones de activación e inactivación puedan describirse. Algunos modelos a destacar son las reducciones geométricas que, si bien no son modelos basados en conductancias como tal, sí logran rescatar la esencia de la interacción entre el potencial de membrana y la apertura de canales iónicos, la conductancia maximal de las corrientes involucradas y otras variables de regulación. Sin embargo, entrados ya en materia de modelación neuronal, es cierto que no cualesquiera dos neuronas (resp. no cualesquiera dos modelos) generan la misma respuesta ante el mismo estímulo. Aun si se consideran las mismas corrientes con las mismas reglas de evolución, pequeñas diferencias en el estado previo o en la contribución de alguna cierta corriente pueden dar lugar a comportamientos tan distintos que dejan de ser *cuantitativamente equivalentes*.

Esto nos coloca en el terreno del estudio de la *excitabilidad neuronal*, que entenderemos como la capacidad de una neurona de producir una respuesta (potencial de acción) ante un estímulo producido cuando la neurona (o bien, su potencial de membrana) está en reposo. Las respuestas que estamos buscando son cambios bruscos y rápidos de variación notable en el potencial de membrana. De acuerdo a la neurona, la respuesta podría ser única o desencadenar una cadena de potenciales de acción, pero sea cual fuere el caso, la neurona se mantiene en un estado “excitado” hasta que toda ella se reestabiliza (si es que esto pasa). Para comenzar con nuestro proceso de abstracción, notemos que los ingredientes principales de la excitabilidad mencionada son

- Un estado de reposo
- Un estímulo que produce un cambio instantáneo que “saca” al potencial de membrana de su estado de reposo
- Una respuesta; un nuevo comportamiento de amplitud notable que no

regresa inmediatamente al potencial de membrana a su estado de reposo.

El lenguaje que empleamos para describir este proceso trata de evidenciar que, matemáticamente hablando, la excitabilidad puede ser estudiada por medio de sistemas dinámicos (de los que los modelos antes mencionados pueden ser considerados como casos particulares). Por ejemplo, contamos con una definición dinámica de la excitabilidad: un sistema dinámico con un punto estable es *excitable* si existe una pseudo-órbita de amplitud suficientemente grande que pasa suficientemente cerca del punto estable [31]. Aquí, los adverbios *suficientemente* son empleados a la usanza topológica y nos dan la bienvenida a terreno matemático.

Ahora, una afirmación matemática válida es “A parámetros distintos pueden corresponder comportamientos dinámicos distintos”; en consecuencia, podemos formular la siguiente pregunta matemática: “¿Y de qué forma cambia el comportamiento si se cambia cualquier parámetro?”. Al estudiar a las neuronas como circuitos, las conductancias pueden ser pensadas como la presencia y contribución de ciertos canales iónicos, de manera que modificar una conductancia ciertamente modifica una corriente entera. ¿Qué pasa cuando las conductancias, que son los parámetros base de estos modelos recientes, sufren cambios? Para responder a esta pregunta se han desarrollado métodos vanguardistas en los que se consideran las escalas temporales (*i.e.*, qué tan rápido entra una cierta corriente en juego) y la retroalimentación (si la presencia de dicha corriente provoca o inhibe potenciales de acción sucesivos) de las variables involucradas en el sistema. Este análisis de sensibilidad [11] permite comparar las respuestas distintas de neuronas distintas dentro del mismo modelo y, como respuesta a la pregunta inversa, permite construir modelos neuronales con parámetros específicos para reproducir patrones específicos.

El objetivo de este texto es establecer vínculos entre lo desarrollado en materia de excitabilidad neuronal y el estudio de los ritmos circadianos. En concreto, se hace esto en el caso particular de los cangrejos de río o acociles² [4] del género *Procambarus*. Para estas especies, el *tallo ocular* es de particular importancia en la regulación de los ritmos circadianos: no sólo les permite sincronizarse a los ciclos de luz-oscuridad de su entorno [24], sino que coordina ritmos en el sistema locomotor. Nos enfocaremos en el órgano X, localizado en el tallo ocular, que alberga entre 150 y 200 células neurosecretoras; las hormonas liberadas por el órgano X están involucradas en procesos

²Palabra proveniente del náhuatl *acotzilli*. Se les identifica como acociles a los miembros centroamericanos de la familia *Cambaridae*, como los géneros *Procambarus* y *Cambarillus*, y son crustáceos decápodos dulceacuícolas. En México también reciben el nombre de chacales o chacalines y se comen dorados al anafre.

reguladores del nivel de azúcar sanguíneo y muda de caparazón. El órgano X es por sí mismo evidencia de ritmos circadianos, ya que las neuronas allí exhiben actividad electrofisiológica distinta según la hora del día [25]. Además, la neuromodulación que ejercen sobre esta actividad neurotransmisores y hormonas como el ácido γ -aminobutírico (GABA), la Met-enkefalina (Met-enk) y la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) ha sido ya estudiada. Se usará un análisis de sensibilidad de la actividad neuronal para formular predicciones sobre los neuromoduladores responsables de las variaciones circadianas observadas en la actividad eléctrica de las neuronas del órgano X. Entender los mecanismos que subyacen a estas variaciones permitirá construir un primer puente entre ritmicidad circadiana y excitabilidad neuronal en el caso particular de los acociles *Procambarus*.

La idea base de nuestro tema central está motivada e inspirada en los trabajos de la Dra. Beatriz Fuentes Pardo (Facultad de Ciencias, UNAM), cuyos trabajos en las últimas décadas [4, 5, 23, 24, 34] la han posicionado como pionera en el estudio y acercamiento matemático de la Cronobiología en la máxima casa de estudios. Por otra parte, la investigación sobre la que se sustentan nuestras afirmaciones y de donde tomamos la mayor parte de datos empíricos [1, 25] se debe al trabajo del Dr. Hugo Aréchiga Urtuzuástegui (*in memoriam*, Facultad de Medicina, UNAM), quien se especializó en el estudio de ritmos circadianos en crustáceos, incluida una tesis de doctorado al respecto.

En lo que a conocimientos previos se refiere, la parte básica matemática se cubre con un curso de Cálculo Diferencial en varias variables y con la parte de álgebra lineal que esto conlleva. También se requerirá tener conocimiento de la terminología y notación de ecuaciones diferenciales y, eventualmente, de sistemas dinámicos. El Apéndice A está diseñado como referencia para la terminología matemática empleada. No se pide (ni se proporciona) un amplio conocimiento de Física. Lo necesario en este texto se cubre casi completamente dentro del primer capítulo, corresponde al Electromagnetismo y se usa en el planteamiento de ciertos circuitos. Por otro lado, la terminología biológica es abundante y ubicua a lo largo del texto, pero principalmente en el primer y último capítulos. Se explicarán con el mayor detenimiento posible (tanto como le costó al autor de este texto aprenderlos, y aprehenderlos, desde cero).

El presente texto está organizado en cuatro capítulos, una sección de Resultados y Conclusiones y tres apéndices. Los capítulos, a su vez, se dividen en una parte introductoria (los primeros dos) y un desarrollo central (los últimos dos). En la primera parte presentaremos las características de los modelos que estaremos usando: es decir, los conceptos principales, su

construcción, propiedades y características, y algunos modelos históricamente importantes y sencillos que nos ayudarán a visualizar lo anterior. En la parte principal del texto mencionaremos nuestras herramientas y nuestro objeto de estudio. Resolveremos el problema de reproducir la dinámica una serie de comportamientos electrofisiológicos mediante conductancias dinámicas de entrada y el análisis de sensibilidad [11]. Concluiremos aplicando lo anterior y reproduciendo los patrones de excitabilidad neuronal del órgano X en crustáceos, como lo que aparece reportado en [25].

De manera alterna, los capítulos del texto se pueden dividir en dos grupos de acuerdo con su eje temático. Los primeros tres tratarán de modelos de excitabilidad neuronal con sus motivaciones, reducciones y propiedades matemáticas y dinámicas. El último capítulo se dedicará a la Cronobiología y al estudio matemático de los ritmos circadianos.

El primer capítulo, perteneciente al bloque de excitabilidad neuronal, servirá de introducción a los modelos basados en conductancias. Se empezará con la definición de nuestro principal objeto de estudio, las neuronas, junto con las propiedades y procesos biológicos que dan sustento al resto del texto. En seguida se empezará a construir los modelos matemáticos haciendo consideraciones físicas (electromagnéticas) sobre la naturaleza de los procesos neuronales. En esta etapa aprovecharemos para definir, en términos más fisiológicos que matemáticos, dos de los conceptos más importantes relacionados con las diferencias entre las distintas corrientes presentes en las neuronas, y sobre los cuáles se construyen nuestras herramientas. Concluiremos este capítulo presentando el históricamente innovador modelo de Hodgkin-Huxley, el cual se puede generalizar a modelos que consideren un número arbitrario de corrientes, a los que denominaremos *modelos basados en conductancias* y haremos mención de nuestro modelo principal, el modelo para las neuronas del ganglio estomatogástrico (STG) del cangrejo *Cancer borealis*. A este modelo lo definiremos en el Apéndice B.

En el Capítulo 2 se matematizará la mayor parte de lo dicho en el Capítulo 1. Se notará el aumento drástico de terminología matemática, principalmente aquella relacionada con los sistemas dinámicos y la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales; se ofrece un glosario de estos términos en el Apéndice A. En las primeras páginas de esta parte presentaremos otros tres modelos para la excitabilidad neuronal, relacionados con el modelo de Hodgkin-Huxley ya sea por reducción o por oposición. La diferencia en comportamientos entre estos modelos nos motivará a retomar la importancia de la *retroalimentación*, previamente definida, y cómo ésta nos permite determinar en términos matemáticos regiones del espacio potencial de membrana-variables de regulación

donde se puedan encontrar diferencias cualitativas en la evolución del voltaje. A esto seguirá una descripción de los distintos tipos de excitabilidad [18] y cómo éstos están relacionados con el “signo” de la retroalimentación del sistema. Se concluirá con una breve discusión sobre la transición entre retroalimentación positiva y negativa, que se pretende generalizar en el siguiente capítulo.

No está de más aclarar que el contenido del Capítulo 2 se centrará en modelos reducidos de dimensión 2, con los que es más fácil trabajar tanto analítica como geoméricamente, pero cuyas limitaciones de modelado invitan a querer generalizar las definiciones y resultados a modelos biológicamente detallados de dimensión superior. Con esta idea principiaremos el tercer capítulo. Los actores principales de esta parte serán la retroalimentación y las escalas temporales, mencionadas en el primer capítulo, a las cuales definiremos en general para los modelos basados en conductancias. Concluiremos esta discusión con la Ecuación de Balance de excitabilidad neuronal y el Algoritmo de Transcriticalidad [20]. Los resultados de este algoritmo, en conjunto con las diferencias entre escalas temporales, dan origen a nuestra principal herramienta de trabajo. El resto del capítulo se centrará en las *conductancias dinámicas de entrada*, entendidas como el agregado de la contribución de las corrientes al sistema en una determinada escala temporal, y de cómo moldean la excitabilidad neuronal [11]. El estudio de las conductancias dinámicas nos conducirá al análisis de sensibilidad, mediante el cual será posible determinar el efecto de modificar las conductancias maximales asociadas a corrientes individuales en términos de comportamiento. Esto será fundamental para poder dar valores de conductancia maximal específicos para reproducir uno u otro patrón de evolución del potencial de membrana. Ejemplificaremos lo anterior por medio del modelo STG ya mencionado.

Con el análisis de sensibilidad daremos fin al eje temático de excitabilidad neuronal y daremos inicio a la Cronobiología en el cuarto capítulo. En analogía con los capítulos anteriores, empezaremos por dar las características principales de los ritmos circadianos, como su mantenimiento endógeno y sincronización, y algunos conceptos cronobiológicos útiles. Procederemos a discutir algunos modelos previos para distintos ritmos circadianos [34]. Luego nos concentraremos en algunos estudios sobre los ritmos circadianos en crustáceos como aquéllos presentes en acociles del género *Procambarus* [24]. De aquí se dilucirá nuestro objetivo final: reproducir patrones de actividad neuronal en el órgano X a distintas horas del día [25]. Dichactividad presenta diferencias a nivel cualitativos (existencia de mesetas, tonicidad, etc.), que para este punto del texto serán ya familiares. Aquí propondremos al modelo STG como modelo de la excitabilidad neuronal para las neuronas del órgano

X, y los distintos comportamientos reportados en [25] serán alcanzados con correspondientes valores de conductancias maximales, propuestos a través del Análisis de Sensibilidad del capítulo anterior.

El texto además cuenta con tres apéndices dedicados, en orden de aparición, a los términos matemáticos usados, a la presentación del modelo STG y a los códigos de las imágenes generadas. En el Apéndice A se presentan algunos de los conceptos matemáticos más importantes usados a lo largo del texto, pertenecientes a ramas de las matemáticas como la teoría de sistemas dinámicos, la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales y la teoría de bifurcaciones. Se tratará de presentarlos lo más sencillamente posible, con imágenes cuando sea pertinente. El Apéndice B se dedica a los modelos de STG, Aquí se presentarán dos modelos definidos para dicha neurona [8, 36] con sus debidas ecuaciones, consideraciones y diferencias. Los últimos dos capítulos trabajan casi enteramente con el modelo de Liu *et al.* [36]. Finalmente, el Apéndice C contiene los códigos para las imágenes generadas propiamente para el texto. El código está escrito en lenguaje `julia` (0.5.0) y requieren de los paquetes `PyPlot` y `SymPy` para tal.

Este texto fue realizado a través de \LaTeX usando `TeXMaker` como editor de texto. La fuente es `lwona`, con tamaño de 12 pt. Las imágenes, como ya fue mencionado, fueron generadas mediante el lenguaje `julia` (0.5.0) y los paquete `PyPlot` y `SymPy` mediante el editor de texto `Atom` (1.16.0). En términos técnicos, las integraciones numéricas siguieron el Método de Euler [2], perteneciente a la familia de métodos de Runge-Kutta. La edición de imágenes fue hecha en `Inkscape` (0.91).

Se agradece, frente a todo, la lectura de este texto y el tiempo dedicado a tal.

Capítulo 1

Neuronas: conceptos básicos y modelado electrofisiológico

La primera parte de este texto se dedica a la modelación neuronal. En este capítulo nos concentraremos en exponer los conceptos biológicos correspondientes a los fenómenos de nuestro interés. Empezaremos por definir los conceptos más elementales de la Neurología para delimitar nuestra área de trabajo en la primera sección. En la segunda sección describiremos de manera más intuitiva que formal el fenómeno de la neurotransmisión, de manera que podamos visualizar y poner en contexto los conceptos electrofisiológicos que definiremos en la tercera sección. Las secciones de la 4 a la 6 se encargarán de hablar de propiedades particulares de los canales y las variables de regulación que matematizaremos en capítulos posteriores. La última parte de este capítulo, comprendida en dos secciones, se dedica a presentar los modelos matemáticos basados en conductancia. Definimos el modelo del axón gigante del calamar de Hodgkin-Huxley y algunas generalizaciones que consideran difusión e integración en el espacio. Generalizamos el Modelo HH de forma que incluya un número arbitrario de corrientes iónicas en la sección 8. Haremos mención del modelo particular de la célula lateral pilórica del ganglio estomatogástrico (STG) que considera 7+1 corrientes y la influencia del calcio intracelular, que usaremos como herramienta de trabajo en capítulos posteriores y que se describe con detalle el Apéndice B.

1.1. ¿Qué es una neurona?

El cuerpo humano está compuesto de aproximadamente unas $3,72 \times 10^{13}$ células [7]. Cada una de ellas es responsable, a su modo, de mantener el funcionamiento de nuestro organismo pueda. El conjunto particular de células encargadas de la organización dentro del organismo está localizado en nuestro sistema nervioso y se encarga de mantener la comunicación del cerebro hacia el cuerpo y de regreso. Aunque comparativamente pocas en número ($8,6 \times 10^{10}$ en el cuerpo humano, poco más de una milésima parte del total), la importancia de las *neuronas* que habitan el cerebro y la médula espinal en el sustento de los organismos es central e indiscutible (aunque no necesariamente imprescindible, como en las esponjas de mar). A todo esto, ¿qué es una neurona?

Ésta es la clase de preguntas que le haríamos a un biólogo y la respuesta iría más o menos así: una neurona es una célula nerviosa de forma variable con prolongaciones de aspecto filiforme [13], capaz de procesar y transmitir información por medio de señales eléctricas y químicas [44]. Comparten características con el resto de células eucariotas, como núcleo, ribosomas, aparato de Golgi, etc., pero lo que las hace tan adecuadas para la comunicación son sus estructuras especializadas. El cuerpo de la célula se divide a grandes rasgos en *soma* y *axón*. En el primero están localizados los organelos celulares, y el segundo es una larga cola que funciona a modo de cable. En comparación, el axón (o axones, dependiendo de la célula) tiene una longitud 10 o 100 veces mayor al diámetro del soma. Alrededor del soma están localizadas las *dendritas*, que son ramas más pequeñas por las que se reciben impulsos eléctricos de otras neuronas en puntos de contacto llamados *sinapsis*. El tamaño, el número y la distribución de las estructuras varían de acuerdo con el tipo de neurona: la imagen que tenemos más usualmente corresponde a las neuronas multipolares, con más de una dendrita y un solo axón distinguible.

La escena está puesta y únicamente falta que los actores sepan su papel. Ahora sabemos que las neuronas tienen estructuras que les permiten comunicarse unas con las otras. La pregunta que surge naturalmente es: ¿cómo lo hacen?

1.2. Neurotransmisión

Debajo de todo proceso biológico existe una cantidad gigantesca de subprocesos que se pueden estudiar desde la química, termodinámica, electrofisiológica o incluso cuántica. El proceso de comunicación neuronal no es

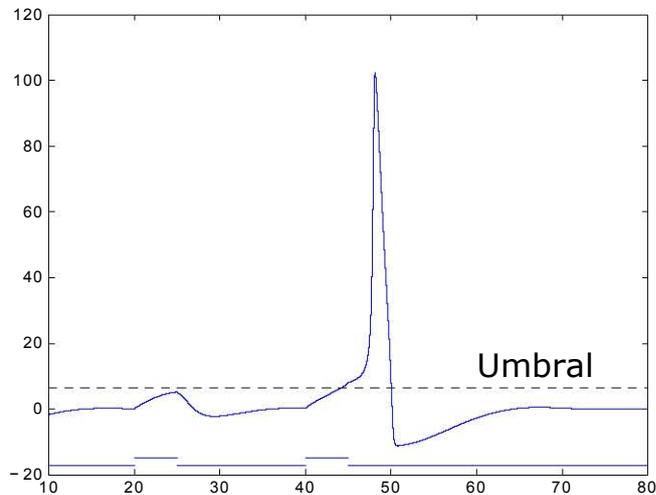


Figura 1.1: Comparación de la respuesta en el potencial de membrana ante dos estímulos: uno subumbral (izquierda) y uno supraumbral (derecha) con las corrientes aplicadas indicadas; generada con el código de la subsección C.1.2

una excepción a esta universalidad; de otra manera habría muchos neurólogos aburridos. Nos permitiremos, por ahora, describir brevemente este fenómeno: una neurona, llamada *presináptica*, emite una señal (impulso eléctrico) hacia otra neurona, llamada *postsináptica*. Esta corriente entra por medio de las sinapsis y cambia el potencial de membrana de la neurona receptora. Si el cambio (*potencial postsináptico*) es significativo se produce el disparo de otra señal, un cambio del voltaje membranar, que recorre el axón de la célula postsináptica hasta su terminal, donde será transmitida por medio del mismo proceso. A esta señal se le conoce como *potencial de acción*, *impulso eléctrico* o *pico*.

De acuerdo con la corriente inyectada la neurona generará, o no, una respuesta propia; es decir que hay un *umbral* que separa a los estímulos que no generan un potencial de acción de aquéllos que sí lo generan. Si medimos el cambio del voltaje membranar podemos notar fácilmente la diferencia entre un estímulo *subumbral* (1.1, derecha) y uno *supraumbral* (1.1, izquierda). Si la corriente inyectada no es lo suficientemente grande, habrá un ligero cambio representado por picos de baja amplitud y el voltaje regresará a su estado de reposo original. Si la corriente rebasa el umbral, veremos una abrupta depolarización del potencial de membrana seguida de una repolarización que regresará el potencial a su estado de reposo (que se puede ver como

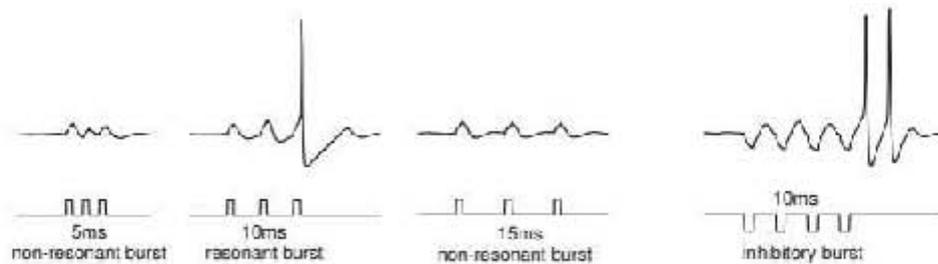


Figura 1.2: Distintos comportamientos en neuronas modeladas a partir de estímulos iguales con distinta separación temporal, y pico de rebote tras un tren de estímulos inhibitorios; extraída de [32]

un pico). Sin embargo, el umbral no está perfectamente definido para todas las neuronas, en el sentido de que la respuesta no depende únicamente de la intensidad del impulso. Por ejemplo, podríamos inyectar una cadena de corrientes, subumbrales individualmente, con una frecuencia tal que produzca un potencial de acción, y con menor frecuencia no lo haga (1.2, izquierda). Lo que es más, podríamos *hiperpolarizar* el potencial de membrana en lugar de depolarizarlo por medio de una cadena de corrientes inhibitorias y aún así generar un potencial de acción, a lo que se le conoce como *pico de rebote* o *postinhibitorio* (fig. 1.2, derecha). La moraleja de esta historia es que existe más de una forma de producir potenciales de acción.

Ahora que hemos hablado de manera general de distintos comportamientos cualitativos neuronales, notamos que vale la pena analizar el problema de la generación de potenciales de acción desde un punto de vista dinámico. Sin embargo, antes de presentar los modelos con los que trabajaremos, es necesario hablar de la electrofisiología del comportamiento neuronal: qué se mueven hacia dónde, por qué y cómo lo medimos.

1.3. Electrofisiología neuronal

Si fijamos la vista en una neurona (con diámetro entre 4 y 100 μm) durante un buen rato podremos notar el tránsito de partículas del interior al exterior a través de la membrana celular. Esto se debe a que la membrana es permeable y posee proteínas especiales, llamadas *canales*, que permiten el paso de moléculas externas y desechos del exterior al interior de la célula y viceversa. En particular, el proceso que describimos en la sección 1.2, basado en las variaciones en el potencial *transmembranal*, conlleva un cambio en las

concentraciones de los *iones* dentro y fuera de la célula.

Los iones más comunes en la neurotransmisión son el sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) y cloro (Cl^-). Los iones con carga positiva (los primeros tres) son llamados *cationes*, y aquéllos con carga negativa (el restante) son llamados *aniones*. Fuera de la célula (espacio extracelular) hay concentraciones altas (relativas al interior celular) de Na^+ , Cl^- y Ca^{2+} , mientras que dentro de ella (espacio intracelular) hay concentraciones relativamente altas de K^+ y de moléculas cargadas negativamente, a las que llamaremos A^- . Las diferencias en las concentraciones intracelulares y extracelulares crean *gradientes electroquímicos*; cuando hay una diferencia en las concentraciones los iones se mueven de acuerdo con el gradiente para restablecer el equilibrio. Además de esto, las moléculas negativamente cargadas A^- atraen cationes y repelen aniones (*redistribución pasiva*); otro mecanismo es el intercambio tres cationes Na^+ por cada dos cationes K^+ que ingresan a la célula (*transporte activo*). El flujo relativamente despreciable de cationes Ca^{2+} , así como el intercambio $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, se mantiene gracias a bombas iónicas.

Al haber mayor concentración de cationes K^+ al interior que al exterior de la célula, los iones de esta especie saldrán de ella de acuerdo con un gradiente de concentración. Esto deja al medio intracelular negativamente cargado (por las moléculas A^-) y se crea una corriente saliente. La diferencia de cargas entre el medio extracelular (positiva por K^+) y el intracelular (negativo por A^-) crea un gradiente de potencial eléctrico a través de la membrana celular (*potencial transmembranal*), el cual ralentiza y regresa los cationes K^+ hacia el interior. El equilibrio se alcanza cuando el gradiente de concentración y el eléctrico ejercen fuerzas que se cancelan. Este *potencial de equilibrio* para una especie iónica *ion* se puede calcular con la ecuación de Nernst [32]

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \log \left(\frac{[ion]_{out}}{[ion]_{in}} \right), \quad (1.1)$$

donde $[ion]_{out}$ y $[ion]_{in}$ son las concentraciones extracelulares e intracelulares de la especie *ion*, respectivamente. R es la constante Universal de Gases (8.315 mJ/KMol), T es la temperatura en grados Kelvin, F es la constante de Faraday (96.48 C/Mol) y z es la valencia del ion (1 en caso de K^+ , -1 para Cl^- y 2 para Ca^{2+}). Notemos que las unidades del potencial se obtienen mediante

$$E = \frac{\frac{J}{K \cdot Mol} \cdot K}{\frac{C}{Mol}} = \frac{\frac{J}{Mol}}{\frac{C}{Mol}} = \frac{J \cdot Mol}{C \cdot Mol} = \frac{J}{C},$$

es decir, el potencial de equilibrio se mide en unidades de fuerza sobre carga eléctrica: voltaje.

El potencial de equilibrio representa un estado en el que no se produce corriente. En virtud de la *Ley de Ohm* (una corriente que corre a través de un conductor es directamente proporcional al voltaje) podemos escribir

$$I_{ion} = \frac{V - E_{ion}}{r_{ion}} = g_{ion}(V - E_{ion})$$

donde I es la corriente, V es el voltaje, r es la resistencia del sistema (la dificultad con la que la corriente recorre el conductor), medida en ohms Ω , y g es la conductancia, el inverso multiplicativo de la resistencia, de manera que mide la facilidad con la que la corriente recorre el conductor, y es medida en siemens S (previamente en mhos). Es interesante notar que, en virtud de la relación lineal entre la corriente y el voltaje que estipula la Ley de Ohm, es posible escribir a r como $\frac{dV}{dI}$ y, análogamente, a g como $\frac{dI}{dV}$ (¡nuestras primeras derivadas en este texto!). Cuando la conductancia es constante con respecto al tiempo decimos que la corriente es *Óhmica*.

La membrana celular está rodeada de (en términos burdos) agua con distintos tipos de sales y un buen número de iones libres como los que describimos con anterioridad. Esta "agua salada" resulta ser mejor conductor que la membrana celular, la cual actúa como un aislante. A esta configuración se le conoce como *condensador eléctrico*¹, y su principal utilidad es la de almacenar energía. Esto implica que la membrana (el aislante) no sólo deja pasar las corrientes, sino que puede retener energía eléctrica proveniente del "agua salada" (los conductores) del interior y exterior de la célula.

Conviene hacer un poco de hincapié en la propiedad de la membrana celular de actuar como condensador. La diferencia de concentraciones al interior y exterior de la célula de ciertas especies iónicas produce diferencias de potencial, creando corrientes eléctricas que atraviesan la membrana celular en una u otra dirección. Cada corriente tiene asociado un valor de conductancia y, equivalentemente, un valor de resistencia, siendo éstos inversos multiplicativos uno del otro. En esta situación es posible interpretar a nuestro sistema como un *circuito RC* (resistencia-condensador), con una resistencia por cada corriente a considerar y en el que la membrana celular actúa como condensador eléctrico, siendo el potencial en ésta nuestra variable de interés.

En un circuito RC, la corriente que corre por el condensador I_C , la capacidad C (medida en Faradios F) y el voltaje en el condensador eléctrico V_C están relacionados por medio de la ecuación diferencial

¹Se suele usar el anglicismo *capacitor* para este mismo concepto

$$C\dot{V}_C = I_C \quad (1.2)$$

donde \dot{x} denota aquí (y a lo largo de este texto) la tasa instantánea de cambio de la cantidad x , y en el caso de (1.2), del voltaje, respecto al tiempo, o derivada [43]. A lo anterior se le conoce como *corriente capacitatoria*. Esto refleja que en presencia de un condensador la corriente varía con respecto al tiempo, y que su valor se puede obtener multiplicando la capacidad por la rapidez de cambio de la carga.

Para construir un vínculo entre el potencial de membrana V_C y las corrientes iónicas (más precisamente, sus conductancias) es necesario hacer uso de dos resultados importantes sobre el agregado de las diferencias de potencial y las corrientes en un circuito dado conocidos como *las Leyes de Kirchhoff* [43], que son las siguientes:

- La *Ley de Kirchhoff para el Voltaje* o *ley del bucle* establece que los voltajes V_i en un circuito cerrado satisfacen que su suma algebraica es igual a cero, o bien

$$\sum_i V_i = 0 \quad (1.3)$$

- La *Ley de Kirchhoff para la Corriente* o *ley del nodo* establece que las corrientes entrantes I_i y las corrientes salientes I_j en una unión o nodo dado satisfacen que sus respectivas sumas son iguales, o bien

$$\sum_i I_i = \sum_j I_j \quad (1.4)$$

Equivalentemente, la Ley para la Corriente afirma que la suma algebraica de todas las corrientes I_k que actúan sobre un determinado nodo es igual a cero, *i.e.*,

$$\sum_k I_k = 0 \quad (1.5)$$

En ambas leyes es necesario especificar mediante qué consideraciones se determina el signo de las diferencias de potencial y las corrientes. En el caso nodal (llamado así por tratarse de corrientes aplicadas en un mismo punto o nodo), I_k tiene signo positivo si es entrante y signo negativo si es saliente. En el caso de la Ley del Voltaje identificamos dos casos para el signo de V_i .

- En una resistencia, el signo de la corriente dependerá de si ella tiene dirección contraria (positivo) o igual (negativo) a la del bucle en el circuito

- En una batería, dependerá de si su dirección de recorrido coincide (positivo) o difiere (negativo) de la del bucle

Esta asignación de signos se justifica recordando que el voltaje se mide como diferencia de potenciales entre dos nodos consecutivos: es negativo al pasar de mayor a menor y positivo al pasar de menor a mayor. Como observación que vale la pena tener en mente, las reglas de asignación para el caso de la batería y el de las resistencias son opuestas.

Consideremos por un momento que nuestro circuito RC (nuestra neurona) tiene únicamente una corriente iónica I_g asociada a un valor de conductancia g . El querer estimular la neurona de manera externa nos obliga a agregar una corriente aplicada I_{app} . En el nodo al cual entra I_{app} también actúan I_g e I_C como corrientes entrante y saliente, respectivamente, por lo que de acuerdo a la Ley de la Corriente se obtiene

$$I_C = I_g + I_{app}$$

Por otro lado, al tratarse de un circuito RC, aplicando (1.2), obtenemos que

$$C\dot{V}_C = I_C = I_g + I_{app}$$

Los voltajes presentes en este circuito son V_C el potencial de membrana, V_g asociado a I_g mediante la Ley de Ohm $I_g = gV_g$, y un voltaje constante de batería V_0 . Suponiendo que todas las corrientes del bucle tienen la misma dirección, la Ley del Voltaje nos permite concluir que

$$V_0 - V_g - V_C = 0$$

que es equivalente a

$$V_g = V_0 - V_C$$

Juntando lo dicho hasta el momento se obtiene

$$C\dot{V}_C = I_{app} + I_g = I_{app} + gV_g = I_{app} + g(V_0 - V_C)$$

Por lo tanto,

$$C\dot{V}_C = I_{app} - g(V_C - V_0) \quad (1.6)$$

Este proceso se puede generalizar a un circuito RC con un condensador y n resistencias/conductancias g_i con sus n respectivos voltajes de baterías V_i . Obtendríamos una expresión de la forma

$$C\dot{V}_C = I_{app} - \sum_{i=1}^n g_i(V_C - V_i)$$

Conviene, en todo momento que se esté proponiendo un modelo matemático, explicar la relación entre la reducción abstracta y el fenómeno concreto a estudiar. Se justifica el acercamiento al potencial de membrana por medio de circuitos RC porque la membrana celular funciona como condensador eléctrico (relativo a su medio). De aquí en adelante, el voltaje que nos interesa medir es aquél de la membrana, *i.e.*, del condensador eléctrico, por lo que, para simplificar notación, $V := V_C$. Las resistencias (análogamente, las conductancias) son propias, y usualmente constantes, a las corrientes por cada especie iónica.

El papel de la batería, que es a fin de cuentas una fuente de fuerza electromotriz, lo asume el gradiente producido por la diferencia de concentración específica a cada especie iónica entre el interior y el exterior de la célula [29]. En términos de la ecuación (1.6), la fuerza electromotriz de las baterías debe ser tal que cuando el voltaje del condensador es igual a ella no hay paso de corriente en esa zona particular del circuito. Por definición, esto corresponde al potencial de reversión, que se calcula con la ecuación de Nernst (1.1).

En el caso de (1.6), las simplificaciones físico-matemáticas principales se realizan gracias a las Leyes de Kirchhoff, la propiedad dinámica de los condensadores y la Ley de Ohm. Esta última es amable en términos matemáticos porque es una relación lineal entre las variables de nuestro modelo (la linealidad es una de las propiedades más trabajadas y deseadas). Sin embargo, al pasar a experimentos y mediciones, la Ley de Ohm es algo que se debe justificar empíricamente en cada neurona que se estudie, como cualquier otro acercamiento matemático a un fenómeno físico. Lo que es más, al pasar de un elemento a varios, como serían los diversos canales en la membrana celular, la linealidad puede romperse dependiendo de la relación entre los elementos del conjunto. Más adelante nos serviremos de un ejemplo concreto para evidenciar que las hipótesis de linealidad suelen no llevarse bien con los resultados empíricos. Esto resulta de especial interés si se desea proponer un modelo o un conjunto de parámetros para reproducir la dinámica observada *in vivo* (a la larga, el objetivo de este texto).

Previamente habíamos encontrado una forma de calcular la corriente de cada ion a partir de su voltaje. Juntando las expresiones anteriores usando notación simplificada para el potencial de membrana y la corriente aplicada, la ecuación para el potencial de equilibrio es

$$C\dot{V} = I - \sum_i g_i(V - E_i). \quad (1.7)$$

Es interesante notar que las corrientes entrantes (sodio, calcio), que se encuentran dentro del término de suma en (1.7), satisfacen $I_{Na}, I_{Ca} < 0$,

y las salientes (potasio, cloro), satisfacen $I_K, I_{Cl} > 0$, de manera que las corrientes entrantes incrementan el potencial de membrana (la *depolarizan*) y las corrientes salientes lo decremantan (la *hiperpolarizan*). Aunque el cloro suele ser de caracter extracelular y su flujo es entrante, lo consideramos como saliente por su carga negativa: introducir aniones es equivalente a sacar cationes.

Así como el potencial de equilibrio E_i representa el voltaje al cual la corriente neta de la especie iónica i es 0, de (1.7) podemos encontrar un valor V_{rest} donde todas las corrientes iónicas involucradas en el sistema se cancelan unas a otras y la corriente transmembranal total es 0. Considerando $I = 0$, y haciendo $\dot{V} = 0$, despejamos V y obtenemos

$$V_{rest} = \frac{\sum_i g_i E_i}{\sum_i g_i} \quad (1.8)$$

Esta cantidad satisface que la tasa de cambio del potencial es cero, por lo que es solución constante de la ecuación diferencial. A V_{rest} se le conoce como *potencial de reposo* (en inglés, *rest*) y tiene un par de propiedades importantes. Primero, en ella encontramos el término

$$g_{inp} = \sum_i g_i$$

al que llamaremos *conductancia estática de entrada* y representa la conductancia total del sistema. En segundo lugar, una sustitución sencilla nos permite comprobar que

$$C\dot{V} = g_{inp}(V - V_{rest}) \quad (1.9)$$

es equivalente a (1.7) suponiendo $I = 0$ (y ligeramente más sencilla de escribir).

1.4. Canales iónicos y su dinámica

Los canales de los que hablamos al principio de la sección 1.3 en general no permiten el paso de las especies iónicas todo el tiempo: su conductancia depende de variables de regulación², o *puertas*, que abren o cierran los canales al paso iónico. Estas variables son sensibles a cambios en el potencial de membrana, a la concentración de Ca^{2+} intracelular, a segundos mensajeros y a neurohormonas o neurotransmisores. Como veremos más adelante, el ácido γ -aminobutírico (GABA), la Met-enkefalina (Met-enk) y la 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el acocil *Procambarus clarkii* [25] de relevancia en capítulos posteriores.

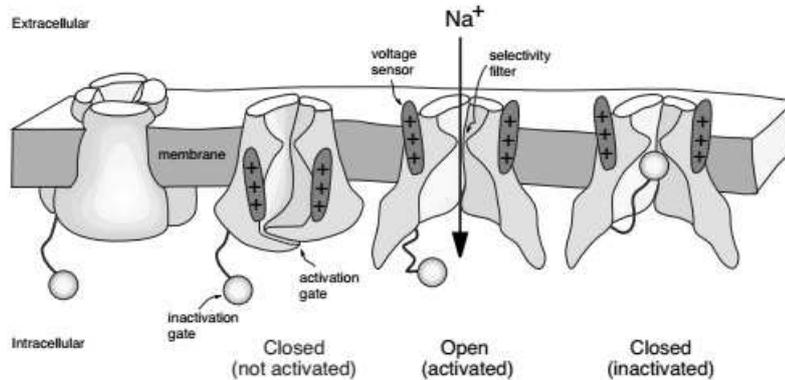


Figura 1.3: Visualización de la desactivación, activación e inactivación de canales iónicos; extraída de [32]

Los canales pueden ser selectivos a una especie iónica o permitir el paso de varias, y la corriente que pasa a través de canales similares (con especies iónicas en común) se puede describir por medio de la ecuación

$$I = \bar{g}p(V - E),$$

donde \bar{g} es la *conductancia maximal* del conjunto de canales asociados a una misma especie iónica, p es la proporción promedio de canales abiertos y E es el potencial reverso al cual el flujo invierte su dirección. Por ejemplo, si esta colección de canales es selectiva para una especie iónica i , E coincide con E_i el potencial de equilibrio calculado con (1.1).

Los canales cuyas variables de regulación son sensibles a cambios en el potencial de membrana se denominan *regulados por voltaje (voltage-gated)*. Las variables pueden activar (abrir) o inactivar (cerrar) el canal. Debido a la naturaleza estocástica del comportamiento de las variables de regulación, la cantidad p antes mencionada se calcula por medio de probabilidades de acuerdo con la expresión

$$p = m^a h^b \tag{1.10}$$

donde m es la probabilidad de que una variable de activación esté en estado "abierto", h es la probabilidad de que una variable de inactivación esté en estado "abierto", y a y b son el número de variables de activación e inactivación, respectivamente. Un canal puede estar parcialmente ($m \in (0, 1)$) o totalmente activado ($m = 1$), *desactivado* ($m = 0$), inactivado ($h = 0$) o *desinactivado*

²Gating variables en inglés

($h = 1$) (para un esquema ilustrativo, véase la fig. 1.3). Cuando el canal en cuestión no tiene variables de inactivación, es decir, $b = 0$, se dice que la corriente que por él pasa es *persistente*. En caso contrario se le llama *transitoria*.

La hipótesis de estocasticidad para m y h está basada en la naturaleza cuántica de los canales iónicos. Los movimientos de las puertas es del orden de microsegundos. El cambio es tan abrupto que mediciones con niveles crecientes de nitidez han sido incapaces de arrojar patrones o reglas concretas. La elección de un modelo estocástico para este fenómeno se basa en que no nos interesa describir la posición y velocidad de las puertas en cada segundo, sino las consecuencias macroscópicas a nivel de los canales. Las variables m y h , en este sentido, miden la probabilidad con que una puerta sufre un cambio de estado en intervalos infinitesimales de tiempo, que se puede analogar a las funciones de propensión en la ecuación química de Langevin [26]. Ciertos modelos que estudian exclusivamente activación e inactivación sugieren que las subunidades que le dan estructura simétrica a los canales pueden estar en estados de activación e inactivación, respectivamente, y que el cambio repentino de los canales tiene su origen en el cambio paulatino de las subunidades [29].

En cualquier caso, los modelos que siguen esta construcción han mostrado, hasta el momento, que la hipótesis de estocasticidad permite modelar los fenómenos estudiados. Se ha observado que el promedio de canales abiertos ante un rango de depolarizaciones, tras varias repeticiones, resulta un buen estimador para el fenómeno macroscópico de la corriente en cuestión (eso es, burdamente, un argumento por medio de la *Ley de Grandes Números*). En lo que sigue del texto trabajaremos directamente con este supuesto probabilístico sin ahondar en la teoría estocástica subyacente.

La dinámica de las variables de regulación está regida por las ecuaciones diferenciales de primer orden

$$\begin{aligned}\tau_1(V)\dot{m} &= m_\infty(V) - m \\ \tau_2(V)\dot{h} &= h_\infty(V) - h\end{aligned}\tag{1.11}$$

Donde $\tau_i(V)$, $i \in \{1, 2\}$ son las *constantes de tiempo* (pues son constantes respecto a su variable de regulación) que determinan la diferencia de escalas temporales entre las variables del sistema (potencial de membrana y puertas), y $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ son las *funciones de estado fijo* de activación e inactivación, respectivamente. Todos estos elementos se determinan empíricamente, y usualmente la dinámica de las variables de activación es más rápida que la de las variables de inactivación (esta diferencia temporal permite que haya

cambios en el potencial casi instantáneos antes de que el canal responsable quede inactivado). Las constantes de tiempo (que dependen del voltaje) tienen gráficas unimodales (campanas), y las funciones de estado fijo tienen gráficas sigmoidales (en forma de s). Algunas de las funciones sigmoidales con las que estaremos trabajando con frecuencia son de tipo Boltzmann

$$\sigma(V) = \frac{G}{1 + e^{-\frac{V-V_0}{\Delta}}}$$

donde los valores asintóticos son 0 y $G > 0$, V_0 es un valor elegido de manera que $\sigma(V_0) = \frac{G}{2}$ y $\Delta \neq 0$ determina la monotonía y la inclinación de la curva sigmoideal: $\Delta > 0$ hace creciente a la función, mientras que $\Delta < 0$ la hace decreciente, y conforme $|\Delta|$ crece, los cambios en σ se vuelven más bruscos.

Algunas neuronas poseen canales que se abren al hiperpolarizar y se cierran al depolarizar. Sin mucho ánimo de ser creativos, las corrientes involucradas con estos canales se denominan *activadas por hiperpolarización*, “excepcionales” o “raras”. Algunos ejemplos de éstas son I_Q (*queer*, rara), I_f (*funny*, graciosa), I_h (activada por hiperpolarización) e $I_{K_{ir}}$ (K^+ *inward rectifier*, rectificadora de entrada de K^+). Es posible trabajar con estas corrientes de la misma manera que con las anteriores invirtiendo los sentidos: son inactivadas por la depolarización y desactivadas por la hiperpolarización.

1.5. Variables de regulación iónica y retroalimentación

El concepto de “retroalimentación” es bastante general. Podemos ilustrarlo en este caso a través de un par de ejemplos. Consideremos una corriente entrante activada por depolarización cuyo canal posee una puerta de activación (e.g. I_{Na}). Al depolarizar la membrana se abren los canales iónicos de esta especie, lo que permite a los cationes moverse por el gradiente electroquímico al interior de la célula. Sin embargo, como la corriente es entrante, la membrana se vuelve a depolarizar, condición que favorece la entrada de más iones. Es decir, la activación de estos canales promueve la depolarización, que a su vez promueve su activación.

Alternativamente, consideremos una de las corrientes activadas por hiperpolarización que se mencionaron en la sección 1.4. Trabajemos con $I_{K_{ir}}$ saliente de K^+ . Al hiperpolarizar la membrana, los canales para esta corriente se desactivan, por la consideración que mencionamos al final de 1.4, lo que incrementa la variable de inactivación y permite el paso de la corriente

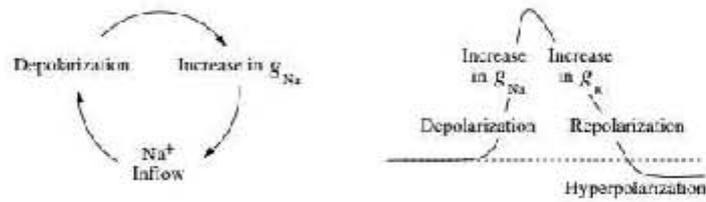


Figura 1.4: Diagrama para la retroalimentación positiva con respecto a los procesos involucrados (izquierda) y el efecto sobre el potencial de membrana considerando la respuesta de una variable cooperativa inhibitoria (derecha); extraída de [32]

saliente de cationes. El flujo al exterior de cargas positivas produce una hiperpolarización de la membrana, lo que a su vez produce la desactivación de las puertas para I_{Kir} , y así sucesivamente (recordemos que cuando $h \rightarrow 1$ la membrana permite mayor paso de corriente, aunque el nombre de la variable sea “de inactivación”).

La pregunta que queremos contestar es “¿Qué sigue después de un potencial de acción?”. En los dos casos anteriores estamos en presencia de *retroalimentación positiva* entre el estado de apertura de los canales y los cambios en el potencial de membrana. Ambos fenómenos en este caso tienen “el mismo signo”, es decir, cada uno propicia la reaparición del otro (véase la figura 1.4, lado izquierdo). La retroalimentación positiva está asociada a fenómenos regenerativos, como el incremento en el potencial de membrana previo a un potencial de acción.

En contraste, si tomamos una corriente saliente activada por depolarización (e.g. I_K), los canales de esta especie iónica se activan al depolarizar la membrana. Al tratarse de una corriente saliente el paso de los cationes del interior al exterior de la neurona provoca una *repolarización* en lugar de una depolarización, lo que tiende a desactivar los canales iónicos. A este otro comportamiento se le llama *retroalimentación negativa*. Al contrario que en el caso positivo, en esta situación la apertura de los canales y los cambios en el voltaje tienen “signos contrarios”. La retroalimentación negativa está asociada a fenómenos restaurativos, en este caso la repolarización tras el potencial de acción.

Los procesos y las variables de regulación involucradas en proporcionar retroalimentación positiva sobre el potencial de membrana serán denominados *regenerativos* o *cooperativos* [18]. En contraste, aquéllos encargados de proveer de retroalimentación negativa al sistema serán llamados *restaurativos* o

competitivos. Por dar ejemplos, de acuerdo con lo expuesto, la activación de I_{Na} y la inactivación de I_{Kir} son procesos regenerativos, mientras que la activación de I_K concuerda con la definición de proceso restaurativo. La variable restaurativa actúa después de la regenerativa (véase figura 1.4, lado derecho), lo que permite la subida rápida del potencial de acción (regeneratividad) seguida de su repolarización (restauratividad). La separación temporal de los distintos procesos subyacentes a la generación de actividad eléctrica neuronal es el tema de la siguiente sección.

1.6. Variables de regulación iónica y Escalas temporales

En general, una sola corriente puede estar regulada por más de una puerta. Como hemos aprendido de la sección anterior, cada variable de regulación tiene su propia dinámica modelada por una ecuación diferencial y una constante de tiempo que especifica qué tan rápido o lento es el cambio de su estado dentro del sistema. Comparar la velocidad asociada a cada constante de tiempo nos permite categorizar las puertas como en [20] de la siguiente manera.

- **Variables rápidas.** Su constante de tiempo es del orden de un milisegundo. Se encargan de generar cambios rápidos en el potencial de membrana que dan origen a los potenciales de acción. Algunos ejemplos son las variables de activación de los canales de Na^+ .
- **Variables lentas.** Poseen constantes de tiempo de 5 a 10 veces mayores que las variables rápidas. Controlan el inicio, el descenso y el periodo posterior al potencial de acción. Se involucran también en la ocurrencia de ráfagas de potenciales de acción y, al ocurrir, determinan el número de potenciales de acción desencadenados dentro de tal. Ejemplos de éstas son las variables de activación de las corrientes de K^+ y Ca^{2+} .
- **Variables ultralentas o adaptativas.** Se les denomina de esta manera porque su dinámica es demasiado lenta como para reflejarse en un solo potencial de acción, y sólo se pueden estudiar a lo largo de varios potenciales. Ejemplos de variables ultralentas son las puertas de inactivación de Ca^{2+} transitorio, y otras que no son necesariamente de regulación (puertas) sino de conductancia, como la concentración intracelular $[Ca^{2+}]_{in}$.

En términos de (1.11), la dinámica de una puerta x es más lenta conforme su constante de tiempo $\tau_x(V)$ es mayor. Para notar de manera más directa la diferencia de la escala temporal y considerando que las variables de activación tienen dinámicas más rápidas que las de inactivación, podemos reescribir a 1.11 como

$$\begin{aligned} \dot{m} &= \varepsilon_m(V)(m_\infty(V) - m) \\ \dot{h} &= \varepsilon_h(V)(h_\infty(V) - h) \end{aligned} \quad (1.12)$$

con $\varepsilon_x(V) := \frac{1}{\tau_x(V)} > 0$, $x \in \{m, h\}$ y $\tau_h(V) \gg \tau_m(V) \Leftrightarrow \varepsilon_h(V) \ll \varepsilon_m(V)$, lo que define la diferencia en escalas temporales entre activación e inactivación. La mayor parte de los modelos para la generación de potenciales de acción involucra al menos una variable lenta. La coexistencia de varias escalas temporales en un mismo modelo tiene consecuencias en el comportamiento dinámico que se pretende modelar, siendo los personajes principales la activación rápida y la inactivación lenta.

1.7. El Modelo de Hodgkin-Huxley

A partir de las ecuaciones (1.7), (1.10) y (1.12) podemos escribir un modelo para la generación de potenciales de acción donde cada especie iónica i tiene un vector bidimensional \bar{x}_i de variables de regulación, con un vector $\bar{G} = (\bar{g}_i)_{i \in I}$ de conductancias maximales, un vector \bar{a}_i de la proporción de canales abiertos y un vector $\bar{\tau}_i$ de constantes de tiempo. El fundamento teórico para la construcción de modelos de esta naturaleza es la relación entre voltaje e intensidad de corriente que describe la Ley de Ohm por medio de la conductancia. Es de aquí que a estos modelos se les denomina como *modelos basados en conductancia*, y daremos más detalles de éstos en la siguiente sección. El primer modelo propuesto de este tipo es el *modelo de Hodgkin-Huxley*³ para el axón gigante del calamar, cuyo comportamiento básico podemos apreciar en la figura 1.5.

El modelo considera 3 corrientes: K^+ rectificadora retrasada con cuatro puertas de activación, Na^+ transitoria, con 3 puertas de activación y una de inactivación, y una corriente óhmica de fuga I_L , constituida principalmente por aniones Cl^- . El modelo está conformado por el siguiente conjunto de

³Propuesto por Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley, fisiólogos ingleses, en 1952, quienes se hicieron merecedores al Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1963 por su trabajo en el estudio de la propagación de potenciales de acción en el axón gigante de calamar.

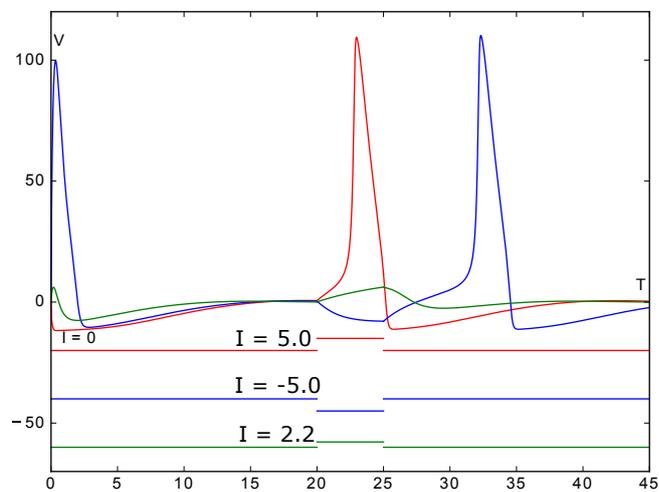


Figura 1.5: Contraste entre comportamientos del voltaje bajo distintos estímulos de acuerdo al modelo de Hodgkin-Huxley después de alcanzar el estado fijo con distintas condiciones iniciales. La curva roja corresponde a corriente inyectada positiva; la azul, a negativa; la verde recibió un estímulo subumbral. Generada por el código en la subsección C.1.1

ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}
 C\dot{V} &= I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) \\
 \dot{n} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\
 \dot{m} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\
 \dot{h} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h
 \end{aligned} \tag{1.13}$$

donde

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

con potenciales de equilibrio $E_K = -12$ mV, $E_{Na} = 120$ mV, $E_L = 10.6$ mV, conductancias $\bar{g}_K = 36$ mS/cm², $\bar{g}_{Na} = 120$ mS/cm², $g_L = 0.3$ mS/cm², capacidad eléctrica $C = 1$ μF/cm² y corriente aplicada $I = 0$ μA/cm². El impacto histórico de este modelo fue de tal magnitud que a los modelos que siguen las ecuaciones 1.7, 1.10 y 1.12 también se les conoce como *modelos tipo Hodgkin-Huxley*.

En las figuras 1.6 y 1.7 podemos observar algunas de las propiedades mencionadas en el modelo HH, como son preferencia por estímulos resonantes, ausencia de umbral definido y potenciales de acción generados *por rebote*.

1.7.1. Generalizaciones espaciales

Las neuronas con las que trabaja el modelo de Hodgkin-Huxley están muy idealizadas, ya que el modelo no considera la forma ni el tamaño de la neurona. La distribución en la neurona se puede abordar desde dos puntos de vista.

En el primero consideramos la propagación del potencial de acción a lo largo del axón, introduciendo una variable de localización a la función $V(x, t)$

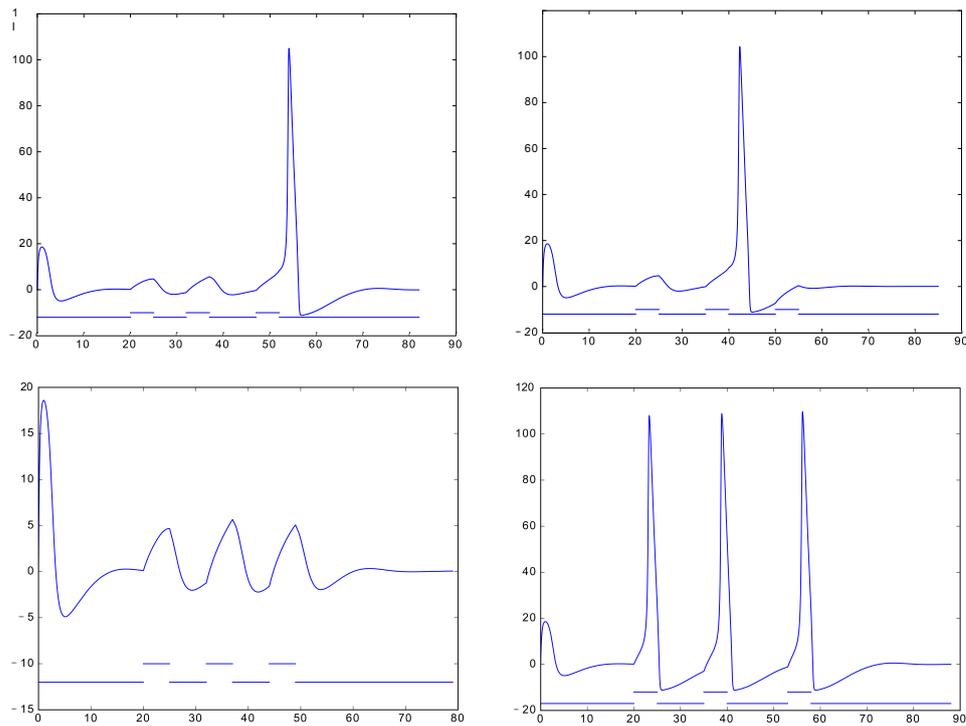


Figura 1.6: Comportamientos del modelo HH bajo trenes de estímulos positivos. Izquierda, arriba: tren resonante de estímulos subumbrales que generan un único potencial de acción. Derecha, arriba: mismo tren, pero la separación temporal entre el primer y el segundo estímulo genera un potencial inmediatamente después de este último, y la repolarización coincide con el tercer estímulo, sin generar un nuevo pico. Izquierda, abajo: mismo tren que en los anteriores, pero los estímulos son lo suficientemente lejanos para no resonar; no se generan picos. Derecha, abajo: tres estímulos superumbrales suficientemente separados como para no interferir entre ellos. Generada por el código en la subsección C.1.2

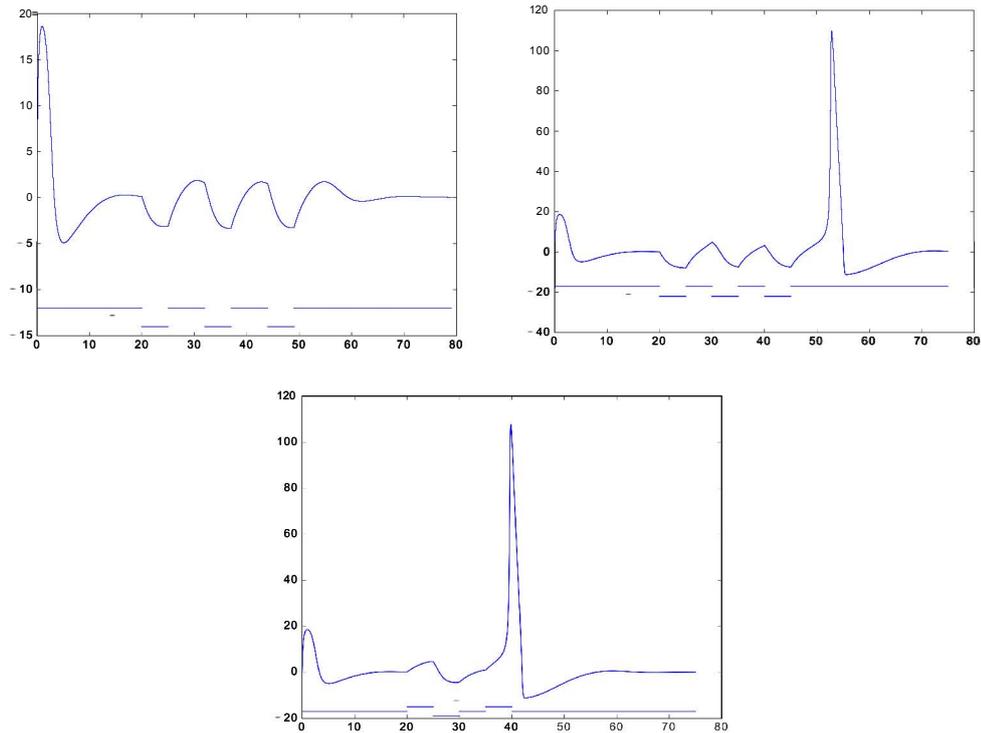


Figura 1.7: Comportamientos del modelo HH bajo trenes de estímulos negativos. Izquierda, arriba: tren de estímulos subumbrales negativos separados temporalmente que no generan potenciales de acción. Derecha, arriba: tren disonante de estímulos superumbrales negativos, la depolarización del potencial generado coincide con la hiperpolarización de la corriente inyectada. Abajo: combinación de estímulos, todos subumbrales pero de signos alternantes, para generar un potencial de acción. El último estímulo positivo aprovecha la depolarización de rebote consecuencia del estímulo negativo para generar un potencial de acción. Generada por el código en la subsección C.1.2

y un término de difusión a la ecuación (1.7), obteniendo

$$CV_t = \frac{a}{2R} V_{xx} + I - \sum_i I_i$$

donde a es el radio del axón y R es la resistencia del medio. La solución de esta ecuación diferencial parcial parabólica corresponde a un *pulso viajero* [32].

En el segundo consideramos la capacidad de la neurona de recibir e integrar las corrientes de distintos puntos en uno solo. Para esto es necesario *compartimentalizar* la neurona, de manera que podamos medir el recorrido y la integración de los pulsos entre compartimentos contiguos. El ejemplo más sencillo de esto es hacer dos compartimentos: el soma y el árbol dendrítico. Si tomamos a V_d y V_s como los potenciales de membrana en el árbol dendrítico y el soma, respectivamente, llegaríamos a una relación del estilo

$$\begin{aligned} C_s \dot{V}_s &= -I_s(V_s, t) + g_s(V_d - V_s) \\ C_d \dot{V}_d &= -I_d(V_d, t) + g_d(V_s - V_d) \end{aligned}$$

que resulta en un sistema acoplado dependiente del tiempo, donde cada $I_r(V_r, t)$ representa la suma de todas las corrientes en el compartimento r , y g_d, g_s son las conductancias de acoplamiento.

Como mencionamos, el Modelo de Hodgkin-Huxley ha servido de motivación para muchos otros modelos neuronales que tomaron una perspectiva de circuitos eléctricos para explicar los fenómenos electrofisiológicos del potencial de membrana. Dedicamos la siguiente y última sección a presentar la gama de modelos inspirados por HH: los modelos basados en conductancias.

1.8. Modelos basados en conductancias

El modelo de Hodgkin-Huxley se puede ampliar naturalmente a modelos con un número arbitrario de corrientes. En general, los ingredientes principales para armar un modelo tipo-HH son

- Una variable V que mida el potencial de membrana
- Un vector de parámetros $\bar{G} = (\bar{g}_1, \dots, \bar{g}_n)$ de conductancias maximales, una por cada corriente considerada en el modelo

Dependiendo de si la corriente es Óhmica o no, o sea de (in)activación instantánea o no, se pueden considerar variables de regulación en dos categorías:

- Un conjunto $\{x_i\}_{i=1}^n$ que reúne a las variables correspondientes a la proporción de canales abiertos por una variable de activación en la i -ésima corriente iónica
- Un conjunto $\{y_i\}_{i=1}^n$ correspondiente a la proporción de canales cerrados por una variable de inactivación en la i -ésima corriente

Se denota como $\mathcal{G} = \{x_i\}_{i=1}^n \cup \{y_i\}_{i=1}^n$ al conjunto de variables de regulación. Al agregar variables a nuestro sistema es necesario indicar la manera en que éstas varían en el tiempo, de forma que también habrá

- Una función z_∞ de *estado fijo* que depende del potencial de membrana, de forma habitualmente sigmoideal como la descrita en la sección 1.4, para cada $z \in \mathcal{G}$
- Una función τ_z como *constante de tiempo*, que depende del potencial de membrana, de forma unimodal o constante, para cada $z \in \mathcal{G}$

Para completar la descripción de cada corriente, en concordancia con el argumento hecho en la sección 1.3, se utiliza la Ley de Ohm con los siguientes parámetros.

- Un escalar $E_i \in \mathbb{R}$ que denota al potencial de equilibrio de la i -ésima corriente, correspondiente a la especie iónica de acuerdo con la ecuación de Nernst (1.1), para cada $i \in \{1, \dots, n\}$
- Escalares $a_i \in \mathbb{N}$ para el número de variables de activación en la i -ésima corriente, para cada $i \in \{1, \dots, n\}$
- Escalares $b_i \in \mathbb{N}$ para el número de variables de inactivación en la i -ésima corriente, para cada $i \in \{1, \dots, n\}$

Finalmente, se consideran los parámetros C e I que representan la capacidad eléctrica de la membrana celular y la corriente inyectada, respectivamente.

Así, un *modelo basado en conductancias* con n corrientes queda definido por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
 C\dot{V} &= I - \sum_{i=1}^n \bar{g}_i x_i^{a_i} y_i^{b_i} (V - E_i) \\
 \forall i \in \{1, \dots, n\} \quad \left(\dot{x}_i &= \frac{x_{i,\infty}(V) - x_i}{\tau_{x_i}(V)} \right) \\
 \forall i \in \{1, \dots, n\} \quad \left(\dot{y}_i &= \frac{y_{i,\infty}(V) - y_i}{\tau_{y_i}(V)} \right)
 \end{aligned} \tag{1.14}$$

El modelo HH dado por las ecuaciones (1.13), desde su planteamiento, no es de la forma de (1.14), pues difieren en los términos que determinan la dinámica de las variables de regulación. Dada $x \in \{m, h, n\}$ una de las puertas de HH, es cierto que su evolución sigue la ecuación diferencial

$$\dot{x} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x$$

donde las funciones α_x y β_x se definieron en la presentación del modelo, y se pueden interpretar como las funciones de transición entre dos estados complementarios en un modelo de Markov, reguladas por el potencial de membrana. Para proponer funciones de estado fijo y constantes de tiempo adecuadas a partir de las funciones originales consideramos

$$\begin{aligned}
 x_\infty(V) &= \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \\
 \tau_x(V) &= \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}
 \end{aligned}$$

De esta manera, la evolución de la variable x queda como

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x = \alpha_x(V) - x(\alpha_x(V) + \beta_x(V)) = \\
 &= \frac{\alpha_x(V) - x(\alpha_x(V) + \beta_x(V))}{\frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}} = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} - x = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x(V)}
 \end{aligned}$$

El número de corrientes y variables presenta un problema de optimización entre la facilidad de análisis y representación geométrica y la fidelidad al fenómeno que se desea modelar. Entre mayor sea el número de corrientes deberíamos esperar que el comportamiento del potencial de membrana simulado sea más cercano al observado y que sea más robusto ante pequeñas diferencias en el espacio paramétrico. Sin embargo, aumentar el número de variables en

un sistema de ecuaciones diferenciales no sólo nos aleja de la posibilidad de resolverlo explícitamente, sino que incrementa la dificultad en términos computacionales (integración numérica) y matemáticos (análisis cualitativo) para obtener información relevante a la predicción de la simulación. Así, necesitamos encontrar un número de corrientes con las que nos sintamos cómodos para trabajar, sin que los comportamientos se alejen demasiado de lo fisiológicamente esperado y sin agregar variables redundantes o despreciables en términos cualitativos.

Para los fines de este texto estaremos considerando un modelo basado en conductancias con siete corrientes iónicas más una corriente de fuga y 11 variables asociadas a éstas. Dicho modelo se toma de [36] y busca estudiar el comportamiento del potencial de membrana en la neurona del ganglio estomogástrico (STG)⁴ en el cangrejo *Cancer borealis*. El modelo incluye dos corrientes de Ca^{2+} , y a $[Ca^{2+}]_{in}$ como variable dinámica. La presencia del calcio permite la aparición de comportamientos no observados en HH, y el gran número de corrientes da variedad al rango total de escalas temporales en las que se puede observar acción. Dedicamos el Apéndice B a presentar el sistema de ecuaciones diferenciales completo del modelo, y los dos siguientes capítulos a explicar los comportamientos clave originados en STG y a presentar las herramientas de modelado que usaremos para estudiarlo.

⁴Abreviación que se toma del inglés *Stomatogastric ganglion*

Capítulo 2

Modelos reducidos de actividad neuronal

En el capítulo anterior nos concentramos en explicar y fundamentar fisiológicamente la modelación neuronal por medio de conductancia. Hemos visto que esto se puede volver un problema enredoso de acuerdo al número de corrientes y variables de regulación que deseamos definir. En este capítulo pretendemos dar una alternativa a este problema por medio de *modelos reducidos*. Empezamos definiendo uno de los modelos reducidos históricamente más importantes, el modelo de FitzHugh–Nagumo, y describiendo algunas de sus características geométricas, en la primera sección. En la segunda sección definiremos el segundo modelo, conocido como el modelo reflejado de FitzHugh–Nagumo, que tiene una ligera modificación respecto al anterior, misma que desencadena un mundo de diferencias dinámicas y geométricas. La tercera sección estará dedicada a la matematización de los procesos regenerativos y restaurativos, que definiremos fisiológicamente en la sección 1.5, y notaremos cuál de los modelos anteriores exhibe comportamiento regenerativo, cuál, restaurativo, y cuál, ambos. Concluimos el segundo capítulo abordando uno de los problemas discutidos en el primero: la diversidad de potenciales de acción que presentan distintas células. Veremos cómo dependen estos *tipos de excitabilidad* de la regeneratividad o restauratividad, *i.e.*, de si la célula está gobernada por procesos regenerativos o restaurativos, de los modelos propuestos, y concluiremos que el Modelo Reflejado captura una mayor cantidad de tipos fisiológicos de excitabilidad.

El número de conceptos matemáticos se incrementa hacia el final del capítulo. Daremos una idea básica de cada uno en cuanto se mencione, pero dedicamos el apéndice A a recordarlos y explicarlos formalmente. Procuraremos

ofrecer tantas imágenes como sean posibles para facilitar la comprensión geométrica de los conceptos.

2.1. El Modelo de FitzHugh–Nagumo

Los modelos basados en conductancia con los que trabajamos en el capítulo anterior tienen la ventaja de ser cercanos a los fenómenos biológicos que deseamos predecir, en tanto que su motivación y construcción obedecen a la explicación electrofisiológica. Sin embargo, como notamos en la sección 1.8, al considerar un gran número de corrientes (con objeto de aproximarnos al comportamiento fisiológico) nuestro modelo se vuelve menos trabajable, en particular si deseamos ver el cambio a nivel cualitativo que provoca la alteración de corrientes individuales. En términos matemáticos podemos resolver esta complicación si proponemos sistemas equivalentes; es decir, si logramos capturar el comportamiento cualitativo importante o de interés del sistema original en uno más simple y amigable a la labor.

Es justamente ése el papel de los *modelos reducidos*, que pretenden aproximar el comportamiento de algún modelo basado en conductancia usando ecuaciones más sencillas o con menos variables. Un ejemplo de esto, con la misma notación del capítulo 1, es el sistema dado por

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= -g_L(V - E_L) - gp(V - E) \\ \tau(V)\dot{p} &= p_\infty(V) - p \end{aligned} \quad (2.1)$$

que considera una corriente Óhmica de fuga I_L y una corriente rápida regulada por voltaje I_{fast} con una variable de activación p y constante de tiempo $\tau(V)$. En caso de que $\tau(V) \ll 1$, es decir, que la dinámica de la variable de regulación sea mucho más rápida que aquélla del voltaje, podemos suponer que la activación es *instantánea*, de manera que p aproxima muy rápidamente su estado fijo $p_\infty(V)$. Esto nos lleva al modelo reducido

$$C\dot{V} = -g_L(V - E_L) - gp_\infty(V)(V - E). \quad (2.2)$$

Hay dos diferencias notables entre (2.1) y su reducción (2.2). La primera y más notable es el número de variables involucradas: la suposición de activación instantánea efectivamente elimina a p , lo que deja a (2.2) como un modelo de una sola variable V . La segunda es el precio que hay que pagar: $\tau(V)$ es pequeña, pero distinta de 0, por lo que debemos esperar un error del orden $\tau(V)$ de (2.2) en comparación con (2.1). Sin embargo, la simplicidad relativa es un buen incentivo para usar (2.2) en lugar de (2.1).

Otra forma de derivar modelos reducidos es por medio de similitudes *geométricas*. Si la evolución de las variables en ambos sistemas, dadas sus respectivas ecuaciones dinámicas, es suficientemente parecida sin importar la condición inicial podemos usar indistintamente un sistema o el otro y quedarnos con aquél más sencillo. El primer modelo a considerar bajo este argumento geométrico es el *modelo de FitzHugh-Nagumo*, y mostramos una derivación del mismo desde la ecuación de van der Pol. Considérese la ecuación diferencial lineal

$$\frac{d^2x}{dt^2} + k \frac{dx}{dt} + x = 0$$

donde x es una variable que oscila con respecto al tiempo y k es un factor de amortiguamiento. Balthasar van der Pol modificó esta ecuación alrededor de 1920 por medio de un término no-lineal en lo que hoy se conoce como el *oscilador de van der Pol* [3], que se rige por

$$\frac{d^2x}{dt^2} + c(x^2 - 1) \frac{dx}{dt} + x = 0 \quad (2.3)$$

con $c > 0$. Si a partir de esto definimos

$$y = \frac{\dot{x}}{c} + \frac{x^3}{3} - x$$

obtenemos un sistema de ecuaciones diferenciales de la forma

$$\begin{aligned} \dot{x} &= c \left(y + x - \frac{x^3}{3} \right) \\ \dot{y} &= \frac{1}{c} \frac{d^2x}{dt^2} + x^2 \dot{x} - \dot{x} = \frac{1}{c} \frac{d^2x}{dt^2} + \frac{dx}{dt} (x^2 - 1) \\ &= \frac{1}{c} \frac{d^2x}{dt^2} - \frac{1}{c} \left(\frac{d^2x}{dt^2} + x \right) = \frac{-x}{c} \end{aligned}$$

El *modelo de FitzHugh-Nagumo* [17], propuesto como modelo por Richard FitzHugh en 1961 y como circuito por J. Nagumo en 1962, se obtiene a partir del sistema anterior tomando

$$\begin{aligned} \dot{x} &= c \left(y + x - \frac{x^3}{3} + z \right) \\ \dot{y} &= \frac{-x - a + by}{c} \end{aligned} \quad (2.4)$$

con a, b constantes, $b \in (0, 1)$, $b < c^2$ y $1 - \frac{2}{3}b < a$, y z "intensidad de estímulo", que en general es una función del tiempo y hace las veces de la

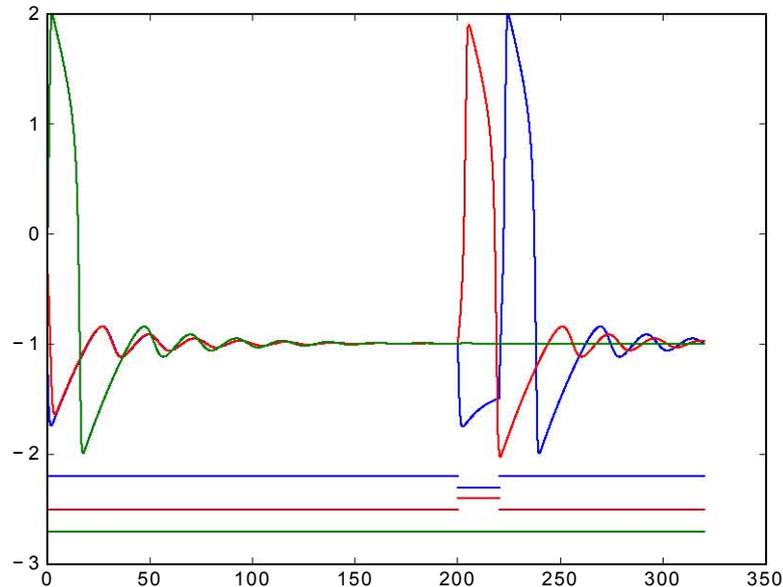


Figura 2.1: Comportamiento dinámico del potencial de membrana de acuerdo al modelo de FitzHugh-Nagumo de acuerdo a distintos estímulos. En la imagen se presentan picos generados por corrientes inyectadas positivas y negativas, y un comportamiento sin estimular. Generado con el código de la subsección C.2.2

corriente inyectada a la membrana. Alternativamente, el modelo se puede describir de manera abstracta en la forma

$$\begin{aligned}\dot{v} &= f(v) - w + I \\ \dot{w} &= a(bv - cw)\end{aligned}\tag{2.5}$$

donde v es una variable tipo voltaje que presenta retroalimentación positiva sobre sí misma por medio de una función cúbica $f(v)$, w es una variable de recuperación que provee de retroalimentación negativa lenta a v con dinámica lineal, e I es un valor de estímulo.

El sistema en dos dimensiones

$$\begin{aligned}\dot{v} &= v - \frac{v^3}{3} - w + I \\ \dot{w} &= 0,08(v + 0,7 - 0,8w)\end{aligned}\tag{2.6}$$

visto como caso particular de (2.4) y (2.5) con parámetros determinados es una simplificación del modelo cuatro-dimensional de Hodgkin-Huxley (1.13)

y es considerablemente más fácil de analizar que el original por el menor número de variables involucradas y la simplicidad de las ecuaciones que rigen al sistema. La evolución del voltaje, como se puede apreciar en la figura 2.1, es similar a aquella de HH, en tanto que a un único estímulo instantáneo corresponde un único potencial de acción, incluidos picos de rebote (*cf.* fig. 1.5). En (2.6) es sencillo constatar la pregunta de la existencia de *puntos fijos* (sección A.1), es decir, de soluciones del sistema que se quedan constantes (no varían) respecto al tiempo. Para hacer esto basta con considerar los lugares en los que $\dot{v}, \dot{w} = 0$. Por (2.6), esto es equivalente a pedir que

$$\begin{aligned} 0 &= v - \frac{v^3}{3} - w + I \\ 0 &= 0,08(v + 0,7 - 0,8w) \end{aligned}$$

lo que a su vez nos permite, de la segunda ecuación, despejar a w en términos de v de forma que

$$w = 1,25v + 0,875$$

Sustituyendo w , obtenemos

$$0 = \frac{v^3}{3} - 0,25v - 0,875 + I$$

Considerando que el término del lado derecho de la ecuación corresponde al polinomio $p(V) = \frac{v^3}{3} - 0,25v - 0,875 + I$, el Teorema de Bolzano y el comportamiento cúbico de p nos garantizan la existencia de al menos un punto v_0 donde $p(v_0)$ es igual a 0. En particular, $(v_0, 1,25v_0 + 0,875)$ es un punto fijo de (2.6), y el Teorema Fundamental del Álgebra nos garantiza que existen no más de tres puntos con esta propiedad; acabamos de aprender que existen entre 1 y 3 condiciones iniciales para las que, de acuerdo con las ecuaciones de (2.6), el voltaje y la variable de regulación permanecen constantes en el tiempo.

La ventaja de trabajar con un sistema dos-dimensional es que podemos observar el comportamiento geométrico de todas las variables involucradas simultáneamente, sin necesidad de hacer proyecciones como en el caso del modelo 4-dimensional de Hodgkin-Huxley. Por lo tanto, toda la evolución de v y w se puede visualizar con el *plano fase* del sistema (fig. 2.2, sección A.2): aquí podemos notar los cambios en ambas variables gobernados por las ecuaciones del sistema de acuerdo con la condición inicial elegida.

En particular, ya que estamos hablando en términos geométricos, podemos describir las *ceroclinas* o *nulclinas* (sección A.3), que es el conjunto de estados

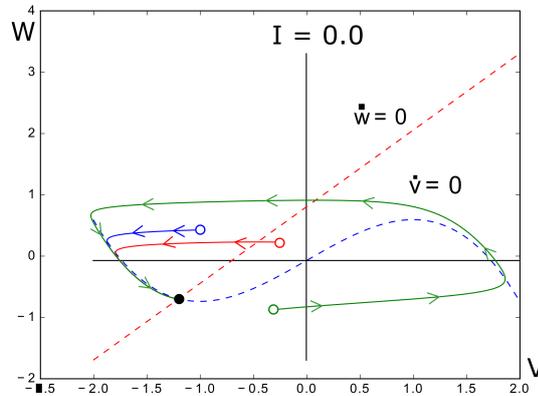


Figura 2.2: Plano fase para las ecuaciones del modelo de FitzHugh-Nagumo con $I = 0$. El punto fijo se muestra relleno. Los puntos vacíos corresponden a condiciones iniciales. Las trayectorias, en líneas sólidas; las flechas sobre ellas indican la dirección de recorrido. Las v - y w -ceroclinas se dibujan punteadas. Generado con el código de la subsección C.2.1

donde al menos uno de los términos dinámicos se hace 0. Por ejemplo, la v -ceroclina corresponde al conjunto donde $\dot{v} = v - \frac{v^3}{3} - w + I = 0$, es decir, $w = v - \frac{v^3}{3} + I$, que es, en términos geométricos, una curva cúbica. Debajo de ésta, es decir, donde $w < v - \frac{v^3}{3} + I$, sucede que $0 < v - \frac{v^3}{3} - w + I = \dot{v}$, por lo que aquí la variable de voltaje es creciente respecto al tiempo, y análogamente arriba de la curva cúbica, *i.e.* $w > v - \frac{v^3}{3} + I$, sucede que v es decreciente con el tiempo. De manera similar, la w -ceroclina $w = 1,25v + 0,875$ lineal de pendiente positiva divide al plano fase en una zona donde w crece y otra donde decrece.

El ejercicio de retratar las ceroclinas y estos dominios de monotonía y de los puntos fijos descritos con anterioridad nos da una idea bastante buena *en términos geométricos* de la evolución de las variables de acuerdo con su condición inicial. De hecho, en consideración al coeficiente 0.08 de la segunda ecuación de (2.6) y de la sección 1.6, podemos decir que la dinámica de la variable de recuperación w es mucho más lenta que la del voltaje, lo que refleja la separación fisiológica de escalas temporales entre activación e inactivación. Esto significa que en un lapso dado podemos esperar un cambio más grande de la variable v que de w , y que la *trayectoria* (sección A.4) se desplace más en dirección del eje V que del eje W . Esto sucederá hasta que la trayectoria llegue a un punto donde el cambio de v es 0, es decir, en cuanto

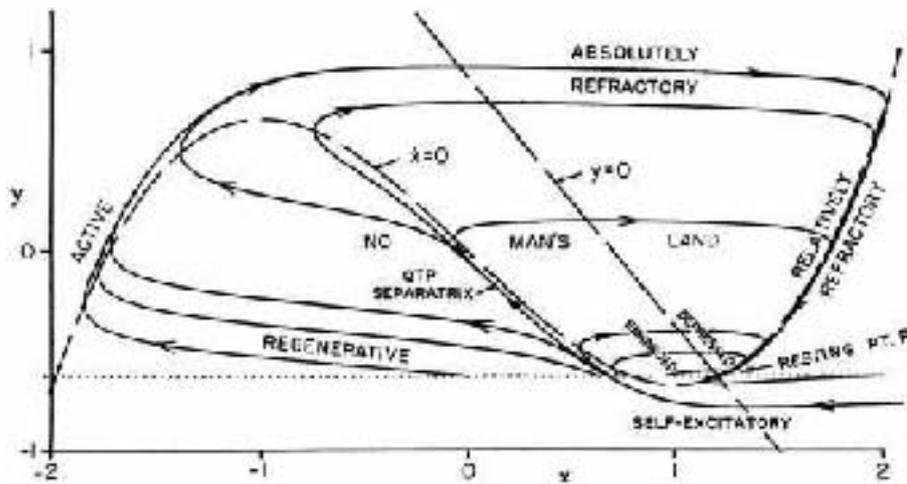


Figura 2.3: Comportamiento dinámico del modelo de FitzHugh-Nagumo. Las líneas punteadas indican las ceroclinas y las curvas con flechas son las trayectorias; extraída de [17]

llegue a la v -ceroclina. A partir de aquí el desplazamiento será principalmente en dirección del eje W hasta que la trayectoria se aleje lo suficiente de la v -ceroclina como para que la diferencia de escalas temporales permita que los cambios en v dominen nuevamente (figura 2.3).

En particular, la forma cúbica de la v -ceroclina crea ciclos de esta manera: las trayectorias con condiciones iniciales por debajo de la cúbica crecerán en v y mostrarán cambios principalmente en dirección del eje V (por la diferencia de escalas temporales) hasta la v -ceroclina. Por la pendiente positiva de la w -ceroclina, esta zona también corresponde al dominio de crecimiento de w , así que la trayectoria se desplazará sobre la v -ceroclina en dirección positiva del eje W , hasta llegar al máximo local de la curva cúbica. El crecimiento en w alejará a la trayectoria de la v -ceroclina. Como ya estamos "arriba" de la v -ceroclina, la trayectoria se desplazará principalmente en dirección negativa de V hasta toparse con la rama izquierda de la v -ceroclina. En el camino cruzará la w -ceroclina, por lo que w comenzará a decrecer. El proceso se repite, en el sentido contrario, hasta que la trayectoria llega al mínimo local de la cúbica. En términos del voltaje, lo que acabamos de presenciar es un potencial de acción (figura 2.1) ante un estímulo de depolarización (la condición inicial), el voltaje se incrementa, durante un breve periodo se mantiene constante y luego disminuye para regresar al estado original. Éste es justamente el fenómeno que esperábamos observar. Es digno de notar toda la información que hemos obtenido considerando el modelo reducido.

2.2. El Modelo reflejado de FitzHugh–Nagumo

El modelo de Hodgkin–Huxley considera tres corrientes: una persistente de K^+ , una transitoria de Na^+ y una corriente óhmica de fuga regulada por Cl^- . Una pregunta interesante es qué sucede con el comportamiento de las variables si agregamos más corrientes. En particular, agregar un canal de Ca^{2+} tipo L al modelo anterior produce 3 nuevos comportamientos que se observan en neuronas[10]:

- **Latencia:** La generación de *ráfagas* de potenciales de acción muestra un retraso temporal con respecto a la corriente introducida,
- **Oscilaciones de meseta:** Los potenciales de acción ocurren en estados más depolarizados que el reposo: el potencial de membrana se depolariza antes de presentar las *ráfagas*, creando así *mesetas*¹, y
- **Potenciales post-depolarización:** Al terminar una *ráfaga* se presenta una pequeña depolarización (*ADP*)² antes de terminar la meseta y regresar al potencial de reposo (fig. 2.4, derecha superior).

Este nuevo modelo $HH+I_{Ca}$ debe tener al menos 5 variables: las 4 del modelo de Hodgkin–Huxley y una para las puertas de activación de la corriente de Ca^{2+} . Este modelo está definido por las ecuaciones

$$\begin{aligned}
 C\dot{V} &= I_{app} - \bar{g}_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - \bar{g}_Kn^4(V - E_K) - \bar{g}_L(V - E_L) \\
 &\quad - \bar{g}_{Ca}d(V - E_{Ca}) + I_{pump} \\
 \dot{n} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\
 \dot{m} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\
 \dot{h} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \\
 \dot{d} &= \frac{d_\infty(V) - d}{\tau_d(V)}
 \end{aligned} \tag{2.7}$$

donde la primera parte de la primera ecuación y las siguientes 3 las podemos recordar de la dinámica de (1.13); equivalentemente se pueden usar las ecuaciones para n , m y h dadas en la sección 1.8. La última parte de la primera ecuación considera, como efecto del Ca^{2+} , una corriente de bombeo I_{pump} y el efecto de una corriente I_{Ca} con un canal de activación d . La dinámica de esta variable está dada por la última ecuación del conjunto, que a su vez

¹*Plateaus*

²Por sus siglas en inglés, *After-depolarization potential*

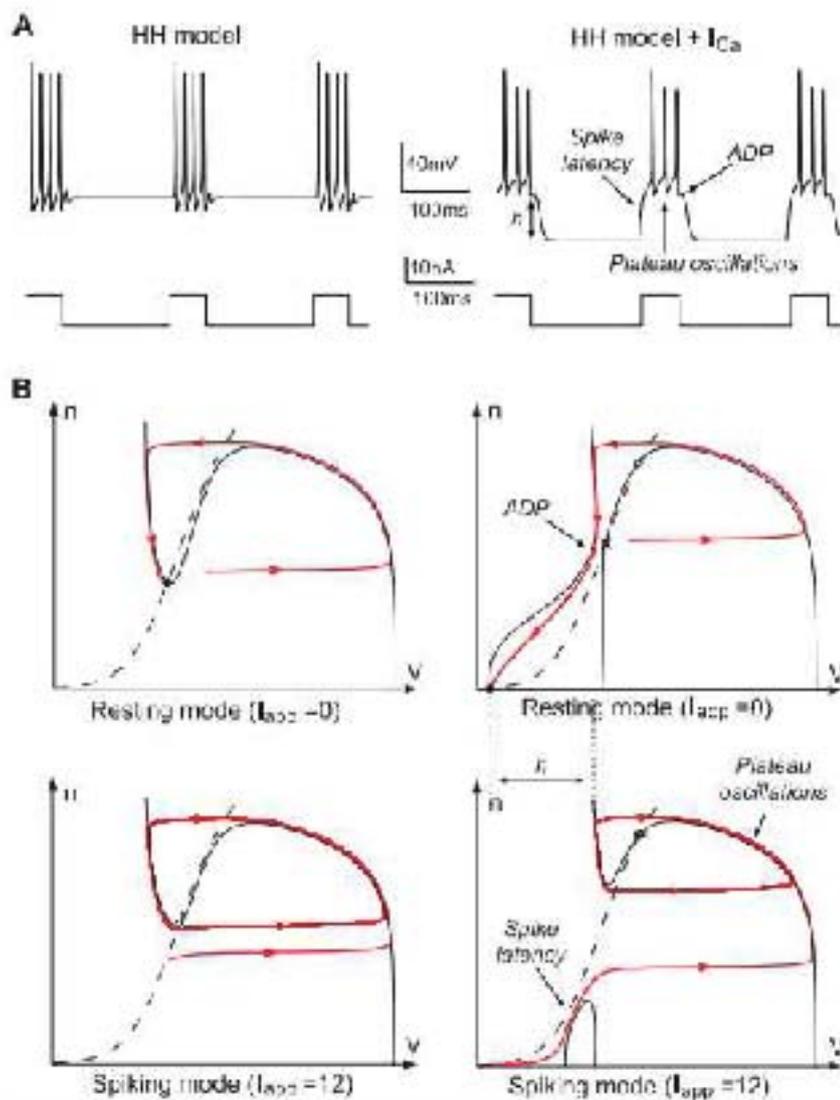


Figura 2.4: Comparación entre el modelo de Hodgkin-Huxley (izquierda) y el efecto de agregar una corriente de Ca^{2+} . A: comportamiento del potencial de membrana ante los mismo impulsos rectangulares. B: Plano fase a distintos valores de I_{app} ; la V -ceroclina se dibuja sólida; la n -ceroclina, punteada. En ambos casos se señalan las latencias, mesetas y potenciales post-depolarización; extraída de [10]

hace uso de una función de estado fijo d_∞ y una constante de tiempo τ_d , definidas por

$$d_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V+55)}{3}}}$$

$$\tau_d(V) = 17e^{\frac{-(V+45)}{600}} + 1,5$$

En la figura 2.4 A podemos apreciar diferencias cualitativas en los comportamientos de HH y de HH+ I_{Ca} , exhibiendo las 3 nuevas propiedades antes descritas. La parte derecha de dicha imagen corresponde a la dinámica del nuevo modelo. Los planos fase de la parte derecha de la figura 2.4 B se obtuvieron de hacer una reducción en dos dimensiones del Modelo HH+ I_{Ca} con las siguientes tres consideraciones:

- La activación de sodio puede suponerse instantánea, tomando $m = m_\infty(V)$
- Las variables h y n están relacionadas por la ecuación afín $h + 1,1n = 0,89$ [32], de donde es posible despejar $h = 0,89 - 1,1n$
- Usando la correlación entre las puertas de activación de potasio y calcio [10] se toma $d = n^3$ y $\bar{g}_{Ca} = 2,7$

efectivamente restando 3 dimensiones al modelo y con variables restantes V y n .

La dinámica de HH+ I_{Ca} presenta diferencias con la del modelo HH gracias a la presencia de I_{Ca} . Cuando $I_{app} = 0$ se observa un pico seguido de una depolarización (ADP) antes del regreso al estado de reposo. En el plano fase inferior la corriente aplicada se ha elevado a $I_{app} = 12$. Partiendo del reposo, el potencial experimenta un lapso de lento crecimiento (latencia) seguido de potenciales de acción a valores de voltaje mayores al reposo (mesetas).

La estructura geométrica del plano fase en presencia de I_{Ca} se puede capturar en el *Modelo Reflejado de FitzHugh-Nagumo* [18] (figs. 2.5 y 2.6; cf 2.3 para una constraste gráfico y el origen del término "reflejado") y está definido por

$$\dot{v} = v - \frac{v^3}{3} - n^2 + I_{app} \tag{2.8}$$

$$\dot{n} = \varepsilon(n_\infty(v) - n + n_0)$$

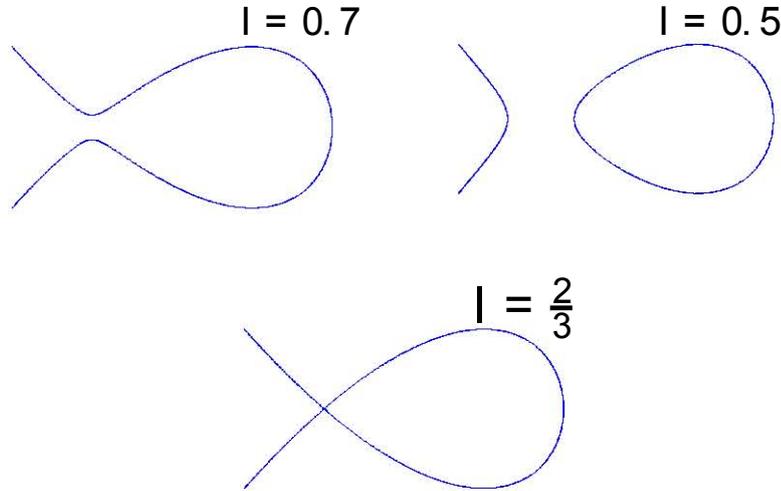


Figura 2.5: Diferencias de la v -ceroclinea en el Modelo Reflejado a distintos valores del parámetro I . La parte negativa que se genera en $I < \frac{2}{3}$ ocasiona una curva disconexa.

donde v es la variable de voltaje, n es la variable de recuperación, I_{app} es la corriente aplicada, ε indica la diferencia en escalas temporales, n_0 es un parámetro de posición para n y $n_\infty(V)$ es una función sigmoideal que hace las veces de función de estado fijo, definida por

$$n_\infty(V) = \frac{2}{1 + e^{-5(v-V_0)}} \quad (2.9)$$

La n -ceroclinea de este modelo está dada por

$$n = n_\infty(v) + n_0$$

que resulta en la gráfica sigmoideal antes discutida. Los parámetros n_0 y V_0 desplazan vertical y horizontalmente, respectivamente, a la curva sigmoideal. Esta función es creciente y tiene por límites al infinito a n_0 y $n_0 + 2$. De manera similar al análisis de (2.6), la variable n decrece arriba de la sigmoideal y crece por abajo. En particular, la región del plano

$$S_{n_0} = \{(V, n) | n \in [n_0, n_0 + 2]\}$$

resulta *atractiva* e invariante. La v -ceroclinea se define de manera similar, pero el término cuadrático modifica las propiedades geométricas del objeto con

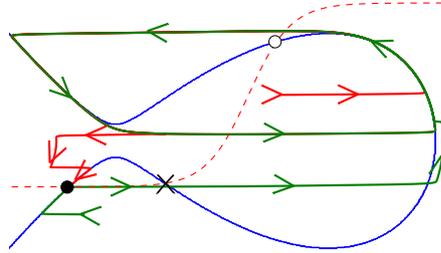


Figura 2.6: Plano fase para el Modelo reflejado. Los potenciales periódicos corresponden a un ciclo límite; el estado fijo, a un punto de equilibrio atractor. Generado con el código de la subsección C.4.1

respecto al Modelo FHN; de hecho, todo lo nuevo en este modelo proviene de n^2 . La v -ceroclina queda definida como

$$n^2 = v - \frac{v^3}{3} + I_{app}$$

lo que es equivalente a

$$|n| = \sqrt{v - \frac{v^3}{3} + I_{app}} \quad (2.10)$$

lo que tiene valores reales siempre que el radicando sea no negativo. Consideremos el polinomio cúbico en la variable v

$$p(V) = v - \frac{v^3}{3} + I_{app}$$

y notemos que tiene puntos críticos definidos por

$$p'(v) = 1 - v^2 = 0 \Leftrightarrow v \in \{-1, 1\}$$

En particular, los intervalos de monotonía están definidos por

$$\begin{aligned} p'(v) = 1 - v^2 < 0 &\Leftrightarrow 1 < |v| \Leftrightarrow v \in (-\infty, -1) \cup (1, \infty) \\ p'(v) = 1 - v^2 > 0 &\Leftrightarrow 1 > |v| \Leftrightarrow v \in (-1, 1) \end{aligned}$$

por lo que en el punto crítico $v_0 = -1$ hay un cambio de monotonía de decrecimiento a crecimiento, es decir, en $v_0 = -1$ hay un punto mínimo local. Notemos también que

$$p(v_0) = p(-1) = -1 - \frac{(-1)^3}{3} + I_{app} = -1 + \frac{1}{3} + I_{app} = -\frac{2}{3} + I_{app}$$

así que el signo del mínimo local depende del parámetro I_{app} , de manera que si $I_{app} = I^* = \frac{2}{3}$, entonces $p(-1) = 0$. ¿Qué significa esto en términos de nuestra v -ceroclina? El término cuadrático de (2.9) (o, análogamente, el valor absoluto de (2.10)) hace que la v -ceroclina sea simétrica respecto al eje V (fig. 2.5). Cuando $I_{app} > I^*$, el mínimo local de p es positivo y el radicando de (2.10) es positivo alrededor de ese punto, por lo que no interseca a su reflexión respecto al eje V . Cuando $I_{app} = I^*$, el mínimo de p es 0 y al reflejarse por el eje V se dibuja una pequeña cruz antecedida por una rama de parábola y sucedida por el máximo local. Finalmente, cuando $I_{app} < I^*$, el mínimo de p es negativo y el lado derecho de (2.10) se indefine. La ceroclina se queda con la rama positiva anterior y la posible zona positiva posterior alrededor del máximo local, así que se obtiene una curva disconexa conformada por una rama de parábola no acotada y una curva cerrada similar a una circunferencia. El plano fase del Modelo Reflejado (fig. 2.6) es geoméricamente equivalente al plano fase del modelo reducido $HH+I_{Ca}$ [18].

En el modelo $HH+I_{Ca}$ ocurre de hecho una transformación similar de la ceroclina del potencial de membrana. Regresando a la figura 2.4, del lado derecho, en los planos fase, se puede apreciar que la V -ceroclina (en ambas dibujada como línea sólida) es geoméricamente distinta; el valor $I_{app} = 0$ da origen a una V -ceroclina disconexa, mientras que cuando $I_{app} = 12$ la ceroclina se puede asociar con la parábola reflejada del modelo (2.8) (la parte negativa se omite, de ahí que no se aprecie la forma completa).

Por lo tanto, el valor $I_{app} = I^*$ sirve como división entre dos características geométricas distintas para las v -ceroclinas, y debemos esperar comportamientos dinámicos distintos cerca de este valor. Lo mismo ocurre en $HH+I_{Ca}$ para algún valor $I^* \in (0, 12)$. Antes de profundizar en esto, es necesario mencionar una de las diferencias más importantes entre el modelo regular de FitzHugh-Nagumo y el modelo reflejado en términos de uno de los conceptos fisiológicos mencionados en el capítulo anterior.

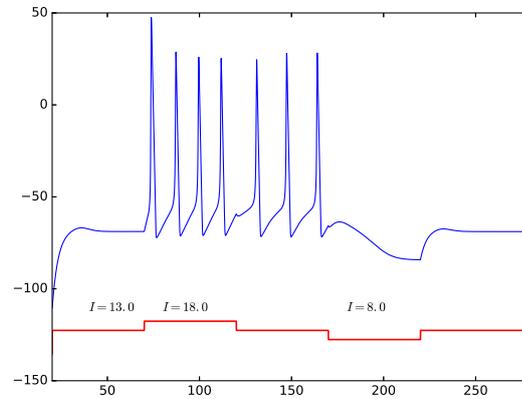


Figura 2.7: Comportamiento del potencial de membrana según el Modelo de $HH+I_{Ca}$. Se consideran tres corrientes inyectadas distintas. La primera parte de la simulación se hace a una corriente base de $I = 13$ en silencio y el estímulo de $I = 18$ desencadena potenciales de acción. La siguiente parte regresa $I = 13$ y un siguiente estímulo a $I = 8$ apaga los potenciales de acción, regresando a silencio. Esto demuestra la presencia de biestabilidad en el sistema. Generado con el código de la subsección C.3.1

2.3. Retroalimentación en modelos reducidos

Continuando con el símil hecho entre el modelo reflejado de FitzHugh-Nagumo y $HH+I_{Ca}$, buscaremos entender las similitudes entre ambos en lo que a evolución de las variables se refiere. Para ello nos sirve recordar la discusión presentada en la sección 1.5 sobre procesos regenerativos y restaurativos. Por ejemplo, en $HH+I_{Ca}$ ya hemos mencionado la presencia de potenciales en mesetas, ADPs y biestabilidad. Estos nuevos comportamientos, ausentes en la dinámica de HH, se deben a haber agregado una corriente de Ca^{2+} (fig. 2.7).

En la sección 1.5 clasificamos las distintas variables de regulación en términos del signo de la retroalimentación con el cual actúan sobre V . Las variables regenerativas proveen una retroalimentación positiva: variaciones positivas de V inducen, a través de estas variables, variaciones positivas sobre $C\dot{V}$. Las variables restaurativas proveen retroalimentación negativa: variaciones positivas de V inducen, a través de estas variables, variaciones negativas en la derivada del potencial de membrana. De acuerdo con esto, una variable en $HH+I_{Ca}$ asociada a procesos regenerativos sería aquella involucrada en la activación de I_{Ca} ; en cambio, para los procesos restaurativos,

nuevamente recordando la sección 1.5, nuestro candidato es la activación de I_K .

Nuestro objetivo es analizar cómo las variaciones del potencial de membrana inducen cambios en la forma en cómo varía el potencial de membrana, *i.e.*, predecir variaciones futuras del voltaje de acuerdo a cómo varía en tiempo presente. En términos matemáticos esto se resume en

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial V}.$$

Los modelos basados en conductancias que usamos en este texto nos auxilian en este cálculo por medio de una variable adicional. En este caso nos interesa saber la retroalimentación que surge entre el potencial de membrana y alguna variable de regulación n , de manera que los términos de retroalimentación que discutiremos son de la forma

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial n} \frac{\partial \dot{n}}{\partial V}.$$

donde n es una variable de regulación del sistema.

El ejemplo antes discutido de I_K nos da una manera bastante intuitiva de matematizar el concepto de *regeneratividad*. Lo que nos importa es que el cambio en la derivada del potencial de membrana v con respecto a la variable de regulación n tenga el mismo signo que el cambio en la derivada de n con respecto a v , por lo que definimos matemáticamente que una variable de recuperación n sea *regenerativa* o *cooperativa* [18] en un punto \bar{x}_0 cuando

$$\frac{\partial \dot{v}}{\partial n} \frac{\partial \dot{n}}{\partial v}(\bar{x}_0) > 0. \quad (2.11)$$

Asimismo, definimos *restauratividad* o *competitividad* cuando estos cambios tienen signos contrarios; es decir

$$\frac{\partial \dot{v}}{\partial n} \frac{\partial \dot{n}}{\partial v}(\bar{x}_0) < 0. \quad (2.12)$$

Puntualmente, *i.e.* en el punto \bar{x}_0 , estas definiciones resultan excluyentes, en tanto que estamos midiendo la retroalimentación total y no estamos contando subprocesos individuales (pues no tenemos las herramientas para tal). La pregunta inmediata y natural ante esta definición es ¿qué variable en qué modelo exhibe qué clase de retroalimentación?

Consideremos el modelo de FitzHugh-Nagumo definido por (2.6). Notemos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial \dot{v}}{\partial w}(v, w) &= -1, \\ \frac{\partial \dot{w}}{\partial v}(v, w) &= 0,08,\end{aligned}$$

pues la primera ecuación sólo contiene un término lineal $-w$ cuya derivada respecto a w es distinta de 0, y el coeficiente de v en la segunda es $0,08 > 0$. Por (2.12), concluimos que el comportamiento global de w en (2.6) es restaurativo.

Por el contrario, si consideramos el modelo reflejado definido por (2.8) podemos notar que

$$\frac{\partial \dot{n}}{\partial v}(v, n) = \frac{10e^{-5(v-v_0)}}{(1 + e^{-5(v-v_0)})^2} > 0.$$

Como este término es positivo $\forall v \in \mathbb{R}$, la regeneratividad o restauratividad depende del segundo factor. Justamente es aquí donde cambia todo respecto al modelo original de FitzHugh-Nagumo, puesto que

$$\frac{\partial \dot{v}}{\partial n}(v, n) = -2n,$$

por lo que el signo de este factor cambiará con el semiplano (positivo o negativo) respecto a n . En particular, la forma sigmoideal de la función de estado fijo define un dominio $[n_0, n_0 + 2]$ para la variable n . El variar n_0 nos permitirá, por lo tanto, acceder a zonas donde n es regenerativa ($n < 0$) y donde es restaurativa ($n > 0$); por ejemplo, si $n_0 > 0$ la variable de regulación será siempre restaurativa, mientras que $n_0 + 2 < 0$ garantizará una zona de comportamiento regenerativo (figura 2.8). Fisiológicamente deberíamos de tener problemas con que la variable de regulación tome valores negativos, sin embargo un cambio afín de coordenadas puede llevarnos de $[n_0, n_0 + 2]$ a $[0, 1]$, así que la consideración del signo negativo es simple formalismo.

La aparición del término cuadrático en (2.8) nos ha llevado a diferencias geométricas y del comportamiento de la variable de regulación. Ahora sabemos que alterando el parámetro I_{app} podemos cambiar la forma de la v -ceroclinea, y que modificando a n_0 obtenemos retroalimentación positiva y negativa. Todo esto es nuevo con respecto al modelo de FitzHugh-Nagumo, que sólo presenta comportamiento restaurativo y cuya v -ceroclinea tiene forma cúbica. Pretendemos concluir este capítulo contestando a la siguiente pregunta: ¿Qué consecuencia tiene el término n^2 para el comportamiento de v y la generación de potenciales de acción en el modelo reflejado?

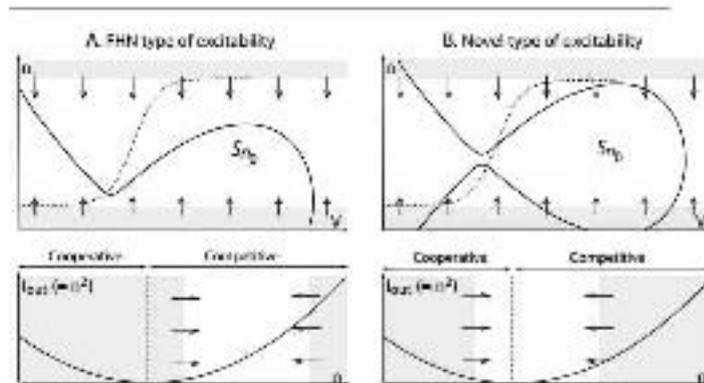


Figura 2.8: Comparación entre la cooperatividad y competitividad del modelo del modelo reflejado para distintos valores de la ventana fisiológica. Modificar el valor n_0 da acceso a ventanas donde la variable n cambia su regeneratividad, de manera que $n_0 > 0$ nos reproduce la misma excitabilidad que el modelo regular; extraída de [18]

2.4. Tipos de Excitabilidad

Iniciamos este texto mencionando la importancia de la excitabilidad en términos computacionales: definimos a la neurona como una célula excitable capaz de comunicarse con otras, y nos concentramos en el problema de la generación de potenciales de acción. Lo interesante aquí es que no todas las neuronas disparan potenciales de la misma forma y ante los mismos estímulos. De esto concluimos naturalmente que debe haber más de un *tipo de excitabilidad*, con condiciones de disparo y características propias.

El resultado más importante de esta sección se obtiene del modelo reflejado (2.8), y sostiene que éste representa 5 tipos de excitabilidad, de los cuales 3 son restaurativos y 2, regenerativos [18]. Los primeros 3 sólo requieren de la rama superior de la v -ceroclina para ocurrir, por lo que también pueden apreciarse en el modelo restaurativo (2.6). Adicionalmente, veremos que la “cruz” que se forma en (2.8) cuando $I_{app} = I^* = \frac{2}{3}$ constituye un punto de bifurcación entre los distintos tipos de excitabilidad, y que pequeñas perturbaciones de este estado nos llevan a comportamientos cualitativamente distintos. Para continuar es necesario recordar algunos conceptos más, como son *estabilidad*, *ciclo límite* y *bifurcaciones*. Definiremos con calma éstos en las secciones A.5, A.6 y A.9, respectivamente, pero nos permitiremos explicarlos brevemente conforme aparezcan.

Ya hemos mencionado que deben existir distintos tipos de excitabilidad

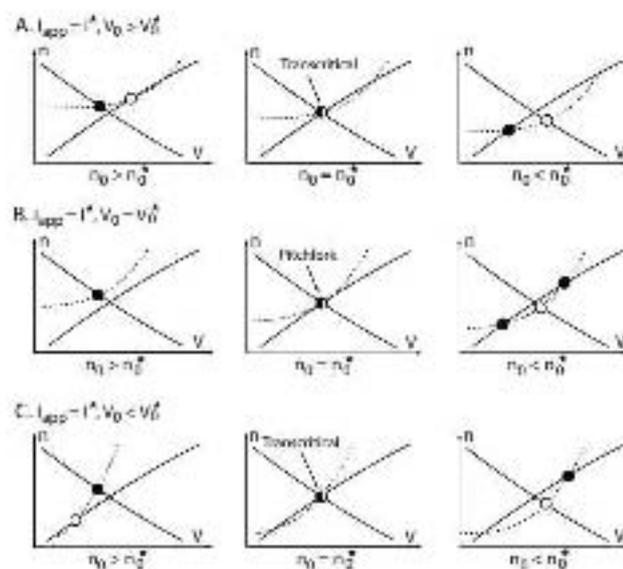


Figura 2.9: Distintas bifurcaciones en el modelo reflejado. Dado $I_{app} = \frac{2}{3}$, es fácil pasar de un comportamiento a otro modificando a V_0 y n_0 , es decir, moviendo la sigmoide. Puntos rellenos: puntos estables. Puntos vacíos: inestables. Puntos a medio relleno: bifurcaciones; extraída de [18]

a nivel fisiológico. Una pregunta interesante en este caso sería ¿cómo se cambia de un tipo de excitabilidad a otro? Tomemos, por ejemplo, el modelo de FitzHugh-Nagumo definido por (2.6). Hemos dicho que este modelo puede tener entre uno y 3 puntos fijos, y esto depende de la pendiente de la w -cerocline: tiene uno si la pendiente es pequeña, y más si la pendiente es suficientemente grande. Por un argumento de continuidad³ debe haber un punto “límite”, un valor del parámetro-pendiente en donde haya un cambio en el número de puntos fijos. De encontrar tal valor, estaríamos en presencia de una *bifurcación*, que es un cambio cualitativo del comportamiento dinámico del sistema a través de la variación de uno o más parámetros (*parámetros de bifurcación*), como puede ser la aparición o delección de puntos fijos o ciclos límite o el cambio (o intercambio) de sus estabildades.

Situémonos ahora en el modelo reflejado. Si hacemos $I_{app} = I^* = \frac{2}{3}$ estaremos en la situación de que la v -cerocline forma una cruz al reflejarse en el eje V . Desde aquí podemos conseguir varios tipos de bifurcaciones, dependiendo de cómo desplazemos la sigmoide correspondiente a la n -cerocline

³Aquí el uso de la palabra “continuidad” es más romántico que formal. Por conexidad, no puede haber una función continua de un conexo a un espacio discreto cuando ambos tienen más de un elemento.

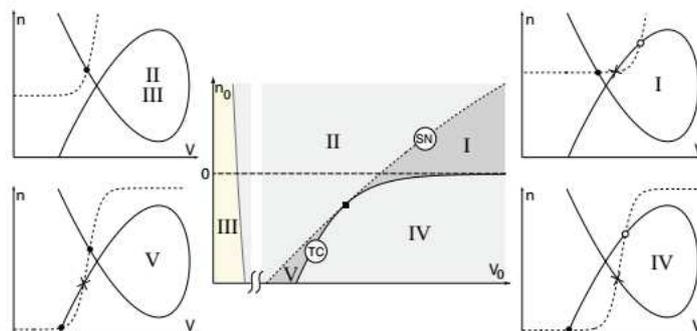


Figura 2.10: Regiones en el plano $(V_0, n_0) \times \{I_{app} = I_{app}^*\}$ = donde se da cada tipo de excitabilidad y sus respectivos diagramas fase. Se especifican las bifurcaciones para pasar de una excitabilidad a otra. Notación como en la figura 2.9. SN: Silla-nodo. TN: transcritical. Cuadro negro: tridente. Se aprecia el papel como centro organizador de ésta última; extraída de [18]

por medio de V_0 y n_0 (figura 2.9). Una de estas posibles bifurcaciones es llamada *tridente* o *pitchfork*, y sucede cuando surgen dos puntos fijos nuevos a partir de un tercero. En el modelo reflejado, la bifurcación tridente juega un papel de conexión entre los distintos tipos de excitabilidad: el cambio entre tipos de excitabilidad requiere una bifurcación transcritical (intercambio de estabilidad entre dos puntos de equilibrio) en el despliegue universal [19] del tridente, que sirve como *centro organizador* (figura 2.10) de los distintos tipos de excitabilidad [18].

A continuación describiremos los tipos de excitabilidad presentes en el modelo reflejado de acuerdo con su regeneratividad o restauratividad. Por las observaciones hechas en la sección 1.6, consideramos que la evolución de las variables de regulación es mucho más lenta que las del voltaje (*i.e.*, $|\dot{n}| \ll |\dot{V}|$).

2.4.1. Excitabilidad restaurativa

Empezaremos por discutir los tipos de excitabilidad que ocurren cuando la variable de regulación es restaurativa, es decir, cuando

$$\frac{\partial \dot{v}}{\partial n} \frac{\partial \dot{n}}{\partial v} < 0$$

En particular, para el modelo reflejado esta condición se da en el semiplano superior $\{(v, n) | n > 0\}$, y sólo requiere de la mitad positiva de la v -ceroclina,

por lo que estos comportamientos también se aprecian en los modelos tipo-FitzHugh-Nagumo. Este tipo de excitabilidad es de los más estudiados en la literatura.

Tipo I: Silla-Nodo en un ciclo invariante

Supongamos que tenemos tres puntos fijos en la mitad superior de la v -cerocline, de manera que el que está posicionado más a la derecha se encuentra entre el máximo y mínimo local de la curva. De izquierda a derecha, el primero es estable, el segundo es un *punto silla* y el tercero es inestable. Las trayectorias que empiezan cerca del punto silla, a su derecha, tendrán un recorrido como el que ya hemos descrito: se desplazarán hacia la derecha hasta chocar con la v -cerocline, subirán por ella hasta el máximo local y luego se desplazarán hacia la izquierda hasta volver a chocar con la v -cerocline. Finalmente bajarán por ella hasta que el punto fijo estable de la izquierda las atraiga. De hecho, la *variedad inestable* (sección A.8) del punto silla presenta *curvas heteroclinas* (sección A.7) que la unen al punto estable, de manera que empezar muy cerca del punto silla, a su izquierda, la lleva al punto estable. Al disminuir a I_{app} el punto fijo estable y el silla se empiezan a acercar, hasta que, en un valor $I_{app} = I_{SNIC}$ los puntos chocan en una bifurcación del tipo *nodo-silla sobre un ciclo invariante*. En este valor particular hay dos puntos fijos que son el punto inestable anterior y la *silla-nodo*, que repele por un lado (el de la silla) y atrae por el otro (el del punto estable). En particular, la heteroclinea que mencionamos antes se convierte en *homoclinea* y conecta a la silla-nodo consigo misma. En valores posteriores de I_{app} , la silla nodo desaparece y deja en su lugar al punto inestable de antes y la homoclinea se convierte en una *órbita periódica*. El comportamiento de las soluciones del sistema cerca de la bifurcación silla-nodo anterior es conocido como *excitabilidad Tipo I*. Se observan las siguientes propiedades.

- **Picos todo-o-nada.** En el punto fijo estable (estado de reposo), estímulos pequeños regresarán inmediatamente a la trayectoria al reposo. Sólo impulsos que logran “cruzar” al punto silla provocarán potenciales de acción, por lo que este tipo de excitabilidad tiene un umbral bien definido ($I_{app} = I_{SNIC}$).
- **Picos de baja frecuencia.** En la órbita periódica, un incremento de I_{app} hará que el ciclo se rompa para dar a lugar a la silla-nodo. Para que esto suceda es necesario que la frecuencia del ciclo disminuya hasta hacerse 0.

Tipo II: Hopf

Consideremos el caso en que existe un único punto fijo que se encuentra entre el máximo y el mínimo local de la rama superior. Este punto es inestable. Las soluciones que partan cerca de él se alejan, chocan con la v -ceroclina y recorren sus ramas periódicamente. Con esto intuimos la existencia de un *ciclo límite* atractor que produce potenciales de acción constantemente. Disminuir el valor de I_{app} hará que el punto inestable se recorra hacia la izquierda de la v -ceroclina, hasta que en un valor $I_{app} = I_{Hopf}$ el punto fijo llegue al mínimo de la curva. Aquí tenemos una bifurcación de *Hopf*, en la que el ciclo límite que estaba alrededor del punto fijo desaparece, y el punto inestable se vuelve estable. El comportamiento previo a la bifurcación de Hopf se conoce como *excitabilidad tipo II*. Se aprecian las siguientes propiedades en este tipo de excitabilidad.

- **Umbral no definido.** Cerca de la bifurcación la amplitud del ciclo límite tiende a 0, lo que imposibilita definir un umbral para la generación de potenciales de acción,
- **Oscilaciones subumbrales.** Cerca de la bifurcación en valores menores a I_{Hopf} las trayectorias presentan oscilaciones amortiguadas hacia el punto fijo con la frecuencia natural de la bifurcación (referente a la parte imaginaria de los valores propios del sistema complejificado).
- **No hay disparos de baja frecuencia.** La frecuencia de las oscilaciones del ciclo límite es (casi) independiente de la corriente aplicada,
- **Frecuencias preferidas.** En la bifurcación, las soluciones que empiecen cerca del punto silla lo rodearán lentamente siguiendo el comportamiento oscilatorio subumbral. Si se aplican cadenas de corrientes cuya frecuencia resuene con la frecuencia de la bifurcación se generará un potencial de acción. En contraste, si aplicamos la nueva corriente, por ejemplo, a la media vuelta, reduciremos la amplitud de la oscilación y retrasaremos la aparición del potencial de acción.
- **Potenciales post-inhíbitorios.** Aplicar trenes de corrientes resonantes inhibidoras puede producir potenciales de acción en forma similar a como se expuso en el inciso anterior.
- **Biestabilidad en caso subcrítico.** Cerca de la bifurcación el sistema presenta una pequeña región de biestabilidad de orden $\mathcal{O}(e^{\frac{1}{\varepsilon}})$: con $\varepsilon > 0$ pequeña. El tamaño reducido de la región hace que la biestabilidad sea

poco robusta a factores externos (ruido), por lo que este comportamiento no se considera biológicamente relevante.

Tipo III

En el caso que presenta un único punto fijo en la rama positiva de la v -ceroclina antes del mínimo local, este punto resulta ser estable. Partiendo de este estado de reposo, inyectar corrientes pequeñas lanzará a la trayectoria hacia la derecha lo que nos deja “arriba” de la v -ceroclina. Aquí la variable v decrece y la trayectoria regresa al reposo. Sin embargo, si la corriente es suficientemente grande, la trayectoria cruzará la v -ceroclina hasta encontrarse “debajo” de ésta, donde v es creciente, y hará el recorrido del choque de las ceroclinas hasta regresar al reposo, generando así un único potencial de acción. A este comportamiento se le conoce como *excitabilidad tipo III*, y se considera que es una versión menos excitable del Tipo II. Además del umbral definido (el cruce de la v -ceroclina) y del pico todo-o-nada, la excitabilidad tipo III presenta las siguientes características.

- **Detección de pendientes.** La necesidad de impulsos abruptos para la generación de potenciales de acción en este tipo de excitabilidad lo hace un filtro de alta precisión para detectar impulsos en rampa.
- **Resonancia estocástica dependiente de la pendiente.** Hasta el momento no hemos considerado términos estocásticos en nuestros modelos. En presencia de ruido, la excitabilidad Tipo III es más sensible a la frecuencia y pendiente del estímulo que a su amplitud, de manera que el fenómeno de resonancia estocástica exhibe propiedades de filtrado distintas que en los tipos de excitabilidad anteriores.

2.4.2. Excitabilidad regenerativa

La excitabilidad regenerativa se da cuando la interacción entre v y la variable de regulación n es regenerativa, *i.e.*,

$$\frac{\partial \dot{v}}{\partial n} \frac{\partial \dot{n}}{\partial v}(v, n) > 0$$

que en el caso del modelo reflejado es cuando $n < 0$. Por lo tanto, esta excitabilidad involucra a la mitad inferior de la v -ceroclina y no es observable en el modelo regular de FitzHugh-Nagumo.

Tipo IV: Silla-homoclina singularmente perturbada

Consideramos primero el caso en que el sistema tiene tres puntos fijos, y sólo uno de ellos, el de la extrema derecha, pertenece a la rama superior de la v -ceroclina. De la misma manera que en el Tipo I, los puntos fijos son, de izquierda a derecha, estable, silla e inestable. Si $I_{app} < I^*$, la v -ceroclina está conformada por dos curvas ajenas y desconexas. En este caso, una trayectoria que choque con la parte derecha de la v -ceroclina la recorrerá hasta llegar al punto fijo (reposo) en lugar de completar una vuelta. En principio esto también deberá pasar si el mínimo local (ahora sí presente) de la v -ceroclina y su reflejado están lo suficientemente cerca. Este comportamiento se romperá en un valor $I_{app} = I_{SH}$ para el que se presenta una bifurcación *silla-homoclina*, después de la cual la separación entre el mínimo local y su reflejado permiten la formación del ciclo límite (figura 2.11). El nombre de esta bifurcación está basada en que el ciclo límite se origina en una homoclina que empieza y termina en el punto silla. Tras la bifurcación, las soluciones que empiezan cerca y a la derecha del punto silla tenderán al ciclo límite atractor, generando así potenciales de acción. Dependiendo de la posición de la solución dentro del ciclo límite es posible “apagar” la generación de potenciales de acción con un estímulo conveniente que termina con el comportamiento cíclico y lleva la trayectoria al punto fijo estable.

Esta configuración de puntos fijos puede presentar otras dos bifurcaciones, ambas del tipo silla-nodo. La primera es en un valor $I_{app} = I_{SN,up}$ cuando la v -ceroclina está conformada por curvas desconexas, y conlleva el choque y desaparición de la silla y el punto inestable, convirtiendo así al punto estable en un atractor global. La segunda se alcanza en $I_{app} = I_{SN,down}$ cuando la v -ceroclina es conexa, y se da al chocar el punto estable con el silla. Después de la bifurcación, en valores cercanos a $I_{app} = I_{SN,down}$, podemos apreciar las *ruinas del atractor*⁴, en donde las soluciones presentan un comportamiento de cuasi-reposo antes de acercarse al ciclo límite atractor.

El comportamiento cerca de estos tres valores I_{SH} , $I_{SN,down}$ e $I_{SN,up}$ se denomina *excitabilidad tipo IV*. A continuación describimos algunas de sus características, que nos sonarán familiares del modelo $HH+I_{Ca}$.

- **Biestabilidad entre reposo y generación de picos.** Cuando $I_{SH} < I_{app} < I_{SN,down}$ el sistema presenta un punto fijo estable y un ciclo límite de relajación.
- **Latencia.** Pasando la bifurcación silla-nodo de $I_{SN,down}$, las soluciones que empiezan cerca de las ruinas de los puntos fijos presentarán el

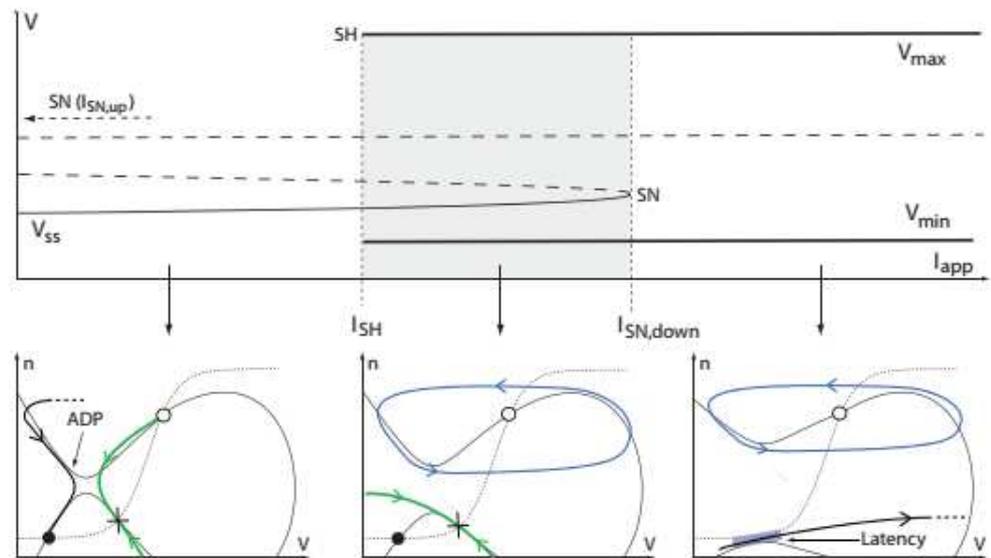


Figura 2.11: Diagrama de bifurcación (sección A.10) de la excitabilidad tipo IV con sus respectivos comportamientos dinámicos. Arriba: diagrama de bifurcación. Los puntos inestables están marcados con líneas punteadas, y los puntos estables con líneas continuas delgadas. Las líneas continuas gruesas marcan la amplitud de un ciclo límite. Las líneas verticales denotan las bifurcaciones. SN: silla-nodo. SH: Silla-homoclina. Abajo: Planos fase característicos de acuerdo al valor de I_{app} . Cruz: silla. Línea verde: variedad estable de la silla nodo. Línea azul: ciclo límite. Línea negra gruesa: trayectoria particular. Línea continua delgada: v -ceroclina. Línea punteada: n -ceroclina. Se señala el ADP y la latencia (sombreado azul); extraída de [18]

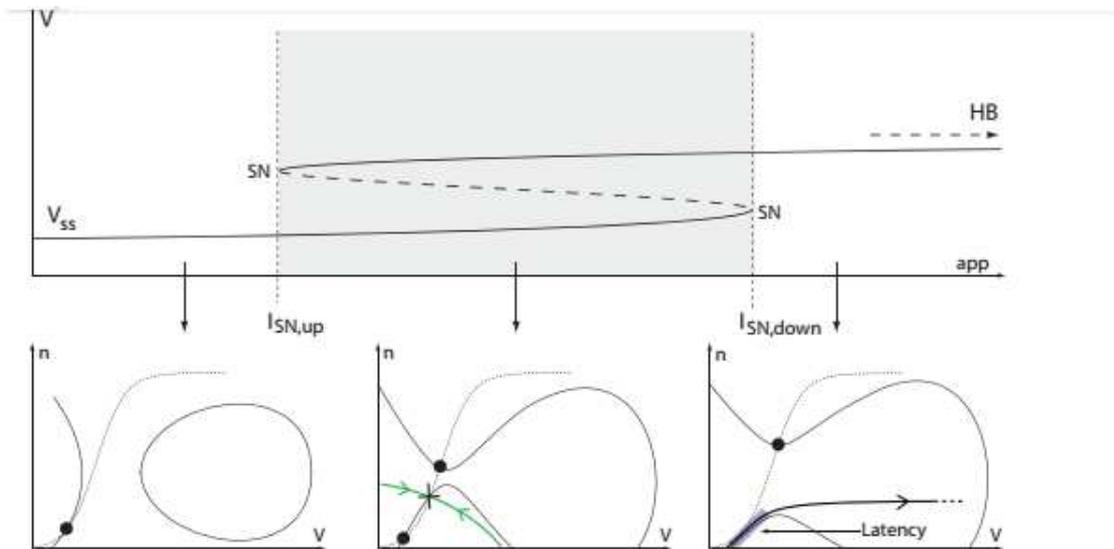


Figura 2.12: Diagrama de bifurcación para la excitabilidad tipo V cuando la bifurcación de Hopf sucede después de la silla-nodo. Notación como en 2.11. HB: Hopf; extraída de [18]

comportamiento de cuasi-reposo que comentamos. Esto provoca una diferencia temporal entre el inicio de la medición y la aparición de potenciales de acción, es decir, latencia.

- **ADP.** Las soluciones que tienden al punto fijo estable, antes de llegar a él, se acercan brevemente al punto silla para luego encontrarse con su variedad inestable. Como el punto silla se encuentra más a la derecha que el punto estable, esto tiene como consecuencia un pequeño incremento en v antes de llegar al reposo.

Tipo V: Silla-silla

Ya hemos mencionado que, al considerar la región regenerativa del espacio de parámetros, el modelo puede presentar dos bifurcaciones silla-nodo. Adicionalmente, de la misma manera que entre las excitabilidades Tipo II y

⁴Término dinámico usado para referirse al comportamiento cuasi-atractor de un punto en vecindades del espacio paramétrico cercanas a una bifurcación en la que desapareció un punto atractor. En presencia de ruinas, las variables del sistema se acercan a la vecindad del desaparecido atractor y oscilan en ella hasta alejarse. Son testimonio de la memoria paramétrica que guardan los sistemas dinámicos [46]

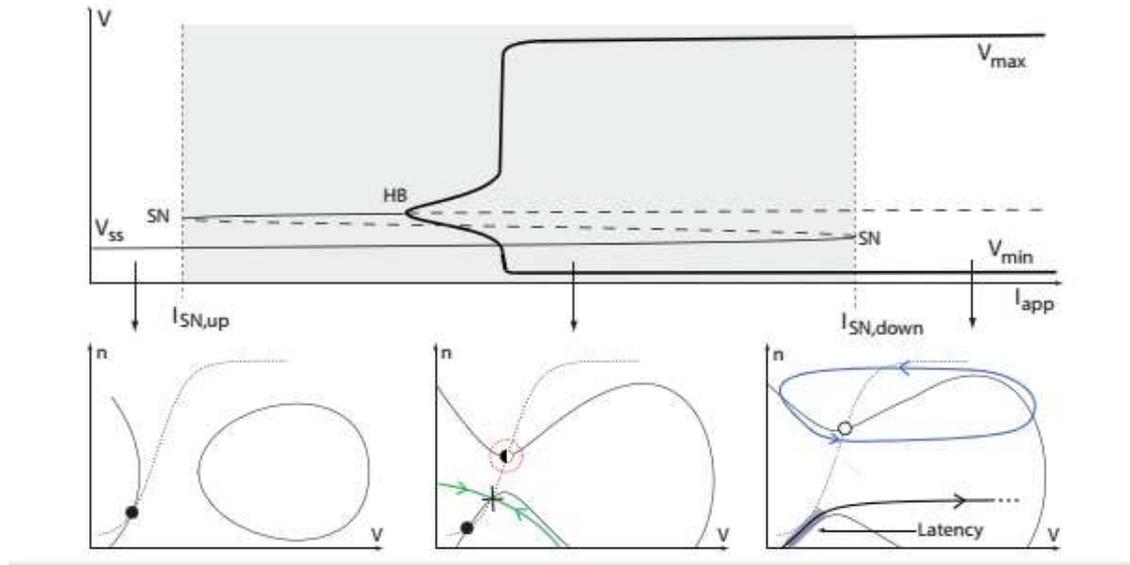


Figura 2.13: Diagrama de bifurcación para la excitabilidad tipo V cuando la bifurcación de Hopf sucede antes de la silla-nodo. Notación como en 2.11. HB: Hopf; extraída de [18]

Tipo III, el ciclo límite y el punto inestable dentro de él pueden desaparecer en una bifurcación de Hopf para algún valor $I_{app} = I_{Hopf}$, dejando así un punto fijo estable. La combinación entre las bifurcaciones silla-nodo y la de Hopf nos lleva a distintos comportamientos, dependiendo de *qué ocurra primero*. Partamos de la existencia de un punto fijo estable en la zona regenerativa (figs. 2.12, 2.13). Lo primero que debe ocurrir es la bifurcación silla-nodo cuando $I_{app} = I_{SN,up}$, de lo que se obtienen un punto silla y un punto estable. Tenemos así dos puntos estables, llamados *up-state* (arriba) y *down-state* (abajo), con la variable estable del punto silla a modo de *separatriz*. Si la bifurcación silla-nodo en $I_{app} = I_{SN,down}$ ocurre primero, el punto estable original choca con el silla y deja ruinas que provocan latencia, en conjunto con el segundo punto estable, que invariablemente desaparece en la bifurcación de Hopf (figura 2.12). Si la bifurcación de Hopf ocurre primero, el punto estable pierde su estabilidad y deja un punto inestable y un ciclo límite atractor, como en el Tipo IV, que coexiste con el punto estable original, hasta que ocurre la segunda bifurcación silla-nodo (figura 2.13). Este comportamiento define la *excitabilidad tipo V*, y presenta las siguientes características.

- Biestabilidad.** La excitabilidad tipo V permite la coexistencia de dos atractores cuando $I_{app} < I_{SN,down}$, ya sean dos puntos fijos o un punto fijo y un ciclo límite (en caso de que la bifurcación de Hopf ocurra antes

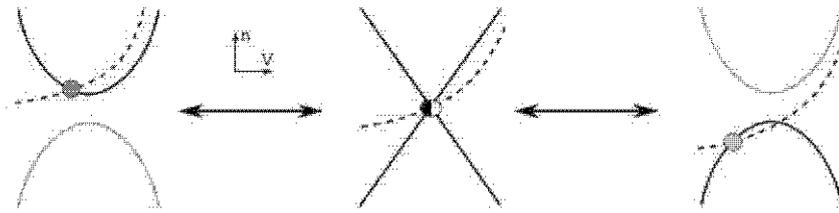


Figura 2.14: Representación de la transición entre regeneratividad y restauratividad en el Modelo Reflejado por medio de una bifurcación transcritical. Las líneas punteadas y sólidas corresponden a ceroclinas. Los puntos rellenos corresponden a puntos de equilibrio: el más claro, a regeneratividad, el más oscuro, a restauratividad, y el relleno a la mitad, a la bifurcación transcritical. Extraída de [20]

de la segunda silla-nodo).

- **Latencia.** La segunda bifurcación silla-nodo, igual que en el Tipo IV, deja ruinas de atractores.
- **Potenciales de meseta.** Los puntos fijos *down-state* y *up-state* tienen distintos valores de voltaje. Partiendo del *down-state*, inyectar una corriente instantánea lo suficientemente fuerte para cruzar la separatriz tiene como consecuencia que la solución choca con la *v*-ceroclina y se va al estado de reposo en *up-state*. Como el potencial de membrana aquí es ligeramente mayor, las oscilaciones producidas aquí se harán a un nivel promedio mayor que el de *down-state*, lo que genera la meseta.

2.5. Transición entre excitabilidad regenerativa y restaurativa

Una *bifurcación transcritical* ocurre cuando dos puntos de equilibrio intercambian su estabilidad sin desaparecer [45]. La transición entre excitabilidad regenerativa y restaurativa involucra una bifurcación transcritical (fig 2.14). Como hemos hecho notar, la diferencia principal en términos geométricos entre estos dos tipos de comportamiento es que la mitad inferior de la *v*-ceroclina alberga puntos críticos, pues de otra manera nos estamos limitando a la dinámica tradicional del modelo de FitzHugh-Nagumo que es meramente restaurativa. Así, es necesario mover al menos un punto crítico de la rama superior a la rama inferior para empezar a hablar de regeneratividad.

Consideremos una transición entre las excitabilidades Tipo I (restaurativa) y Tipo IV (regenerativa). Para pasar de una a otra sin perder los puntos críticos en una silla-nodo (la preservación de puntos críticos es necesaria para la bifurcación transcítica) se modifica la corriente aplicada hasta el valor $I_{app} = \frac{2}{3} = I^*$ donde las ramas de la parábola se intersecan. De acuerdo con la figura 2.10, en esta situación ambas excitabilidades exhiben un punto silla, un nodo atractor y un foco inestable, y ambas tienen a este último en la rama superior. Al desplazar la n -ceroclinea verticalmente mantenemos el foco inestable en la parte superior, pero la silla y el nodo se mueven hacia la rama contraria. Para un cierto valor de n_0 , la n -ceroclinea interseca a la v -ceroclinea justo en la cruz que se forma en $I = I^*$ y los puntos críticos se vuelven uno solo. En el momento inmediato siguiente regresan nuestro nodo y silla, pero por la rama inferior.

Este hallazgo abre el telón del siguiente capítulo. Buscaremos llevar los resultados y características de los modelos reducidos en lo que a retroalimentación se refiere a modelos basados en conductancias. Nos preguntaremos de qué manera es posible llevar estos modelos de estados regenerativos a restaurativos y viceversa y buscaremos en ellos la bifurcación transcítica comentada en esta sección.

Capítulo 3

Análisis de sensibilidad de la actividad neuronal

Uno de los grandes objetivos del capítulo 2 fue establecer la sutil diferencia entre el modelo de FitzHugh–Nagumo (reducción de HH) y el reflejado ($HH+I_{Ca}$) en términos de retroalimentación positiva y negativa. Si hemos de generalizar este concepto a sistemas en dimensiones mayores, el primer problema al que nos enfrentaremos es que el creciente número de variables implica un creciente número de maneras de moldear el comportamiento dinámico. Para lidiar con esto, nos ayudaremos de un concepto que fue brevemente presentado en el primer capítulo: el dividir las variables de regulación de acuerdo con la *escala temporal* nos permitirá agrupar varias variables y facilitar nuestro análisis, haciéndonos ver las características en común (en términos dinámicos) que tienen las variables correspondientes a una misma escala temporal. Será, por lo tanto, el objetivo de este capítulo generalizar los conceptos de regeneratividad y restauratividad presentados en el capítulo 2 a modelos con un número arbitrario de corrientes y variables de regulación a través del análisis de escalas temporales en lo que llamaremos *análisis de Sensibilidad de la actividad neuronal*.

La primera sección la dedicaremos a discutir las distintas formas de clasificar variables de acuerdo con la escala temporal y con la retroalimentación con la que actúan en el sistema. En la segunda sección haremos nuestra primera gran generalización con ayuda de las variables lentas y presentaremos el problema de transición, que consiste en determinar el conjunto de puntos donde el sistema sufre un cambio de comportamiento de regenerativo a restaurativo. Este mismo problema se aborda en la tercera sección con ayuda de una condición adicional, lo que nos lleva a proponer un algoritmo para encontrar

tales puntos que, como bono extra, tienen una propiedad dinámica bastante notable. Finalmente, las últimas dos secciones presentan herramientas que serán usadas en el siguiente capítulo. A grandes rasgos, hablaremos de ciertas funciones que moldean los impulsos neuronales, para después hablar de la forma de moldear estas funciones moldeadoras.

En este capítulo se incrementa el número de imágenes generadas específicamente para este texto. Dedicaremos el anexo A (con su debida referencia) los códigos que las generan para que se puedan utilizar y modificar según sea conveniente en un futuro.

3.1. Clasificación de variables: escalas temporales y retroalimentación

Dado un modelo regulado por conductancias una pregunta que surge es delimitar y especificar el papel dinámico de las corrientes y variables en él. Como hicimos notar en la sección 2.2, la diferencia entre el modelo regular HH y el HH+ I_{Ca} en términos analíticos es únicamente una corriente, pero en términos dinámicos nos encontramos con la aparición de comportamientos enteramente nuevos. Como esperaríamos, cada nueva corriente afectará en su propia manera al comportamiento dinámico global, y será de vital importancia entender cómo y por qué esto sucede, en particular para modelos con mayor número de corrientes (como será, en nuestro caso, el modelo STG, apéndice B, de 7 corrientes).

Un recurso útil es clasificar las variables de regulación de acuerdo con los efectos que provocan sobre las propiedades dinámicas del sistema. Una primera forma la propusimos en la sección 1.6 y se basa en la diferencia de las constantes de tiempo $\tau_x(V)$ para cada puerta x . Conocer la escala de tiempo en la que una variable opera nos permitirá determinar el momento (relativo a los potenciales de acción) en el que su presencia (o ausencia) produce cierto efecto. A fin de ampliar un poco lo mencionado en la sección previamente citada, recordamos que hay tres tipos de variables según la escala temporal en la que actúan.

- Las **variables rápidas** gobiernan el cambio de voltaje en el corto plazo. Generan el crecimiento en voltaje que da a lugar al potencial de acción (*upstroke*).
- Las **variables lentas** gobiernan la dinámica del voltaje durante la repolarización (*downstroke*). Su interacción con variables rápidas desemboca

en ráfagas de potenciales de acción, lapsos de latencia y mesetas.

- Las **variables ultralentas o adaptativas** generan efectos perceptibles sólo después de varios potenciales de acción. Gobiernan el periodo *interráfaga* (la separación temporal entre dos ráfagas consecutivas).

Son ejemplos de variables rápidas las puertas de activación de canales de Na, de variables lentas las puertas de activación de los canales rectificadores retrasados de K y de los canales de Ca, y de variables ultralentas las puertas de inactivación de los canales transitorios de Ca [20].

¿Cómo ocurrió, entonces, que la dinámica de $HH+I_{Ca}$ fue distinta a la de HH si únicamente agregamos una corriente cuya única variable de regulación (Ca tipo L) es lenta? Para entender esto podemos apoyarnos en lo comentado en la sección 2.3 y proponer una nueva clasificación. Ya que la escala lenta juega un papel crucial al interactuar restaurativamente con el voltaje (variable rápida), basaremos nuestra siguiente ilustración en ella.

- Diremos que un canal iónico es **lento regenerativo** cuando posee al menos una variable de regulación lenta que provee de retroalimentación positiva al sistema.
- Diremos que un canal iónico es **lento restaurativo** cuando posee al menos una variable de regulación lenta que provee de retroalimentación negativa al sistema.
- Diremos que un canal iónico es **neutro** si no posee variables lentas.

Son ejemplos de canales lentos regenerativos aquéllos de Ca (tipo L, de $HH+I_{Ca}$, y tipo T, de STG) y el tipo A de K (STG). Son ejemplos de canales lentos restaurativos los rectificadores retrasados de K. Son ejemplos de canales neutros los persistentes de Na [20].

En términos matemáticos, podemos utilizar las categorías antes establecidas para definir notación que será de utilidad. Si consideramos \mathcal{G} como el conjunto de todas las variables de regulación x para un sistema dado, denotaremos

$$\mathcal{G}_F := \{x \in \mathcal{G} | x \text{ es rápida}\}$$

$$\mathcal{G}_{S+} := \{x \in \mathcal{G} | x \text{ es lenta regenerativa}\}$$

$$\mathcal{G}_{S-} := \{x \in \mathcal{G} | x \text{ es lenta restaurativa}\}$$

$$\mathcal{G}_U := \{x \in \mathcal{G} | x \text{ es ultralenta}\}$$

y $\mathcal{G}_S := \mathcal{G}_{S^+} \cup \mathcal{G}_{S^-}$.

Finalmente, en lo que a escalas temporales se refiere, podemos usar ciertas variables de regulación de modo que actúen como punto de comparación para determinar la escala temporal de cualquier otra variable dentro del mismo sistema. Esta clasificación [11] hace uso de las constantes de tiempo, que recordamos son funciones del potencial de membrana.

- La **constante de tiempo rápida** $\tau_f(V)$ es la correspondiente a la variable de activación de la corriente depolarizadora más rápida del sistema.
- La **constante de tiempo lenta** $\tau_s(V)$ es la correspondiente a la variable de activación de la corriente repolarizadora más rápida del sistema.
- La **constante de tiempo ultralenta** $\tau_u(V)$ es la correspondiente a la variable más lenta del sistema.

Para dar un ejemplo de esta clasificación y empezar nuestro trabajo con el modelo STG las constantes de tiempo rápida, lenta y ultralenta de este sistema son aquéllas de I_{Na} , $I_{K,d}$ y la variable de inactivación de $I_{Ca,S}$, respectivamente; *i.e.*, $\tau_f(V) = \tau_{m_{Na}}(V)$, $\tau_s(V) = \tau_{m_{K,d}}(V)$ y $\tau_u(V) = \tau_{h_{Ca,S}}(V)$. Así, toda constante de tiempo $\tau_x(V) \leq \tau_f(V)$ pertenecerá a la escala rápida; toda $\tau_x(V) \in (\tau_f(V), \tau_s(V)]$, a la escala lenta; toda $\tau_x(V) \in (\tau_s(V), \tau_u(V)]$ a la ultralenta.

A modo de observación que será retomada en futuras secciones, la clasificación de escalas temporales por constantes de tiempo es *dependiente del potencial de membrana*. Es decir, la relación de orden entre una constante de tiempo dada y las establecidas no necesariamente se mantiene para todo valor de potencial de membrana. Es posible que existan dos estados V_1, V_2 para los cuales la escala de tiempo de una misma variable x sea distinta.

3.2. Ecuación de balance

La condición de que un modelo tenga comportamiento regenerativo o restaurativo depende, al menos en el caso del modelo reflejado en el plano, del signo de un producto de términos diferenciales. En el mismo caso del modelo reflejado comentamos que el signo de la retroalimentación depende de en qué parte del plano fase nos encontremos. Dados dos puntos en el plano de imágenes con signos contrarios, bajo una cierta noción de continuidad

(Teorema de Bolzano) debe haber una transición entre regeneratividad y restauratividad, que debería coincidir con

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial n} \frac{\partial n_{\infty}}{\partial V}(\bar{x}_0) = 0.$$

En el caso del Modelo Reflejado, por ejemplo, esto ocurre en $\{(v, n) \in \mathbb{R}^2 : n = 0\}$. Ahora veamos cómo generalizar esta idea a modelos de dimensiones superiores. Consideremos un modelo basado en conductancia, con corrientes I_j , donde el efecto de cada corriente se construye de la manera habitual: $\forall j \bar{g}_j$ es la conductancia maximal de la corriente; variables de regulación $m_j, h_j \in \mathcal{G}$ para activación e inactivación, respectivamente, y su correspondiente número de canales p_j y q_j ; y E_j potencial de reversa (todo lo anterior conforme a la discusión de la sección 1.8). En esta situación y en consideración de la clasificación de variables de regulación, el modelo queda definido por las ecuaciones

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= I - \sum_j I_j = I - \sum_j \bar{g}_j m_j^{p_j} h_j^{q_j} (V - E_j), \\ \forall x \in \mathcal{G}_F: \quad \dot{x} &= \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x(V)}, \\ \forall y \in \mathcal{G}_S: \quad \dot{y} &= \frac{y_{\infty}(V) - y}{\tau_y(V)}, \\ \forall z \in \mathcal{G}_U: \quad \dot{z} &= \frac{z_{\infty}(V) - z}{\tau_z(V)}. \end{aligned} \tag{3.1}$$

con I como la corriente externa. Dado el modelo (3.1), una variable $x \in \mathcal{G}_S$ y \bar{v}_0 un punto del plano fase correspondiente a un punto fijo del sistema, diremos que x *proporciona retroalimentación positiva* sobre su interacción con el potencial de membrana en el punto fijo \bar{v}_0 si y sólo si

$$\left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} > 0 \tag{3.2}$$

Análogamente, diremos que x *proporciona retroalimentación negativa* sobre su interacción con V en el punto fijo \bar{v}_0 si y sólo si

$$\left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} < 0 \tag{3.3}$$

Las condiciones anteriores definen matemáticamente a los conjuntos \mathcal{G}_{S+} y \mathcal{G}_{S-} , pues $x \in \mathcal{G}_{S+} \Leftrightarrow x$ satisface la desigualdad (3.2), y análogamente $x \in \mathcal{G}_{S-} \Leftrightarrow x$ satisface (3.3). De esta observación se sigue que

$$\sum_{x \in \mathcal{G}_{S+}} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} > 0; \quad \sum_{x \in \mathcal{G}_{S-}} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} < 0$$

Para la retroalimentación total del sistema en un punto fijo, diremos que el modelo es *regenerativo* en \bar{v}_0 si y sólo si

$$\sum_{x \in \mathcal{G}_S} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} > 0 \quad (3.4)$$

y de manera análoga, diremos que el modelo es *restaurativo* en \bar{v}_0 si y solo si

$$\sum_{x \in \mathcal{G}_S} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} < 0 \quad (3.5)$$

De lo dicho anteriormente podemos darnos una idea más clara del efecto de la retroalimentación individual en el comportamiento del sistema. En un lenguaje más intuitivo, el modelo es regenerativo cuando la fuerza regenerativa (la retroalimentación total de las variables $x \in \mathcal{G}_{S+}$) es suficientemente grande como para contrarrestar la fuerza restaurativa (la retroalimentación total de las variables $x \in \mathcal{G}_{S-}$), y viceversa. En términos matemáticos, esto se traduce en

$$\sum_{x \in \mathcal{G}_S} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} = \sum_{x \in \mathcal{G}_{S+}} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_{S-}} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0}$$

El signo del término del lado izquierdo de esta igualdad está determinado por la suma de los términos del lado derecho. Por las observaciones previas, lo que tenemos del lado derecho son dos términos de signo contrario, y el signo de su suma depende de qué tan grande (en valor absoluto) sea uno con respecto del otro. Quien gane en fuerza (absoluta) determinará el comportamiento macroscópico del modelo. Cuando ambas tienen la misma magnitud, la retroalimentación positiva y negativa se cancelan entre sí y se obtiene

$$\sum_{x \in \mathcal{G}_S} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} = \sum_{x \in \mathcal{G}_{S+}} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_{S-}} \left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_{\infty}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} = 0, \quad (3.6)$$

lo que se conoce como *ecuación de balance de la excitabilidad neuronal*. Encontrar las condiciones sobre los puntos fijos y parámetros del sistema para

los cuales se satisface la ecuación de balance nos permitirá predecir en qué valores ocurren cambios cualitativos de un modelo basado en conductancias arbitrario. En el caso particular del modelo reflejado, por ejemplo, la suma de (3.4) y (3.5) se reduce a un único término correspondiente a n , y la variable cambia de proporcionar retroalimentación positiva a una negativa de acuerdo con la posición del punto fijo con respecto a la recta $\{n = 0\}$.

La presencia (o ausencia) de variables lentas de retroalimentación positiva (como lo fue el Ca tipo L para el modelo HH+ I_{Ca} y n para el modelo reflejado) funciona a modo de interruptor entre comportamientos regenerativos y restaurativos en su sistema dado. Si bien lo que se pretende hacer es encontrar y manipular este interruptor por medio de (3.6), el tener una sola ecuación y todas las variables del sistema como incógnitas lo hace ver como un problema difícil de abordar. Será el objetivo de la siguiente sección proporcionar un algoritmo que permita resolver, o aproximarse a resolver, la ecuación de balance.

3.3. Algoritmo de transcriticalidad

Daremos algunas definiciones y haremos observaciones orientadas a abordar el problema. Sea $F : D_F \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$, $F(\bar{x}) = (F_1(\bar{x}), F_2(\bar{x}), \dots, F_m(\bar{x}))$ y $\bar{x}_0 \in \text{int}(D_F)$ tal que $\forall i \in \{1, \dots, m\} \forall j \in \{1, \dots, n\}$ existen las derivadas parciales de la función $\frac{\partial F_i}{\partial x_j}$ en \bar{x}_0 . En esta situación, la *matriz jacobiana* [9] de F en el punto \bar{x}_0 , denotada por $J_F(\bar{x}_0) \in \mathcal{M}_{m \times n}(\mathbb{R})$, es la matriz que se define en su entrada ij -ésima como

$$(J_F(\bar{x}_0))_{ij} = \frac{\partial F_i}{\partial x_j}(\bar{x}_0)$$

Los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que estamos considerando se pueden escribir de la forma

$$\dot{X} = F(X),$$

y resolver el sistema implica encontrar un mapeo diferenciable $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, que se acople al campo vectorial $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ cuya i -ésima función coordenada determina el cambio de la i -ésima coordenada de ϕ [2]. Como cada uno de estos sistemas tiene asociada una función multivariada F , el *jacobiano del sistema* es el jacobiano de la función F , *i.e.*, una matriz cuadrada cuyas entradas se definen por

$$\forall i \in \{1, \dots, n\} \forall j \in \{1, \dots, n\} : J(\bar{x})_{ij} := J_F(\bar{x})_{ij} = \frac{\partial F_i}{\partial x_j}(\bar{x}).$$

En el caso de los sistemas gobernados por (3.1), podemos notar que todas las variables de regulación juegan un papel en la dinámica de V y viceversa, así como que V aparece en las ecuaciones dinámicas de todas las variables de regulación; de la misma manera, las variables de regulación regulan su propio cambio, pero no así el de otras. Es decir, si $x, y \in \mathcal{G}$ son distintas, independientemente de su escala temporal, se sigue que

$$\frac{\partial \dot{x}}{\partial y} = 0,$$

por el hecho de que \dot{x} es función únicamente de x y del potencial de membrana. Lo que es más, si consideramos a (3.1) de manera que las constantes de tiempo no dividan a la función de estado fijo sino que multipliquen al término dinámico, y a $x_i \in \mathcal{G}$ como la i -ésima componente del sistema, y denotamos por $x_{i,\infty}$ a la relación de estado fijo de la i -ésima variable de regulación. Así se tiene que la i -ésima fila del jacobiano del sistema J tendrá a lo más dos entradas distintas de 0, a saber

$$\frac{\partial \dot{x}_i}{\partial V} = \frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V}; \quad \frac{\partial \dot{x}_i}{\partial x_i} = -1,$$

que corresponden a la primera e i -ésima entrada de la columna, respectivamente. La diagonal de J estará compuesta principalmente, salvo por J_{11} , de -1 , y el resto de las entradas será en su mayor parte 0, salvo por la primera columna y el primer renglón. De esta forma, tenemos que

$$J = \left(\begin{array}{c|ccc} \frac{\partial \dot{V}}{\partial V} & \frac{\partial \dot{V}}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial \dot{V}}{\partial x_n} \\ \hline \frac{\partial x_{1,\infty}}{\partial V} & -1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial x_{n,\infty}}{\partial V} & 0 & \dots & -1 \end{array} \right) \in \mathcal{M}_{(n+1) \times (n+1)}$$

con $\{x_1, \dots, x_n\} = \mathcal{G}$. La forma característica de esta matriz origina una forma particular del determinante para la que ofreceremos dos demostraciones: una demostración original por inducción matemática y otra por matrices definidas a bloques.

Proposición 1. Dada una matriz $A \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$ con $n \geq 2$ de la forma

$$\left(\begin{array}{c|ccc} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & -1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & 0 & \cdots & -1 \end{array} \right),$$

$\det(A)$ está dado por

$$\det(A) = (-1)^{n-1} \left(a_{11} + \sum_{i=2}^n a_{1i} a_{i1} \right)$$

Demostración. Inducción matemática sobre $n \geq 2$.

- *Base.* $n = 2$. La matriz A es de la forma

$$\left(\begin{array}{c|c} a & b \\ c & -1 \end{array} \right)$$

Su determinante es $a(-1) - bc = -a - bc = (-1)(a + bc) = (-1)^{2-1}(a + bc)$, como se quería ver.

- *Hipótesis de inducción.* $n = k \geq 2$. Supongamos $\forall A \in \mathcal{M}_{k \times k}(\mathbb{R})$ de la forma

$$\left(\begin{array}{c|ccc} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1k} \\ a_{21} & -1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{k1} & 0 & \cdots & -1 \end{array} \right)$$

se satisface que

$$\det(A) = (-1)^{k-1} \left(a_{11} + \sum_{i=2}^k a_{1i} a_{i1} \right).$$

- *Paso inductivo.* Sea $A \in \mathcal{M}_{(k+1) \times (k+1)}(\mathbb{R})$ de la forma

$$\left(\begin{array}{c|ccc} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1(k+1)} \\ a_{21} & -1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{(k+1)1} & 0 & \cdots & -1 \end{array} \right)$$

El determinante de esta matriz, al expandir por cofactores sobre el primer renglón, está dado por

$$\det(A) = \sum_{i=1}^{k+1} (-1)^{i+1} a_{1i} \det(A_i),$$

donde $\forall i \in \{1, \dots, k+1\}$ la matriz $A_i \in \mathcal{M}_{k \times k}(\mathbb{R})$ es la matriz resultante de remover el primer renglón y la i -ésima columna de la matriz A . Notemos que, por la forma particular de la matriz A , se tiene $A_1 = -I_{k \times k}$ con $I_{k \times k} \in \mathcal{M}_{k \times k}(\mathbb{R})$ la matriz identidad, cuyo determinante, por ser una matriz diagonal, es el producto de sus entradas en la diagonal; siendo la identidad, este producto resulta $(-1)^k$.

Para $i \geq 2$, la primera columna de la matriz A_i está conformada por $a_{21}, \dots, a_{(k+1)1}$. En particular, el $(i-1)$ -ésimo renglón de A_i (correspondiente al i -ésimo renglón de A) está conformado de a_{i1} y el resto, 0. Esto pues al reducir por cofactores, cada matriz reducida pierde un elemento de la diagonal original. El resto de los renglones tienen un elemento a_{j1} , un -1 y 0 en lo sobrante. Podemos decir que la aparición de los -1 respecto a la columna en la que se encuentra es "en orden", ya que no se permutaron columnas en la reducción. El renglón $(i-1)$ -ésimo tiene $i-2$ renglones encima de él. Por lo tanto, es posible llegar através de $i-2$ permutaciones de renglones desde la matriz A_i a una matriz $B_i \in \mathcal{M}_{k \times k}(\mathbb{R})$ de la forma

$$B_i = \left(\begin{array}{c|ccc} a_{i1} & 0 & \dots & 0 \\ a_{21} & -1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{(k+1)1} & 0 & \dots & -1 \end{array} \right).$$

Como el determinante es un operador que traduce cada permutación de columnas en un cambio de signo [22], obtenemos que $\det(A_i) = (-1)^{i-2} \det(B_i)$. Por otro lado, como la matriz $B_i \in \mathcal{M}_{k \times k}(\mathbb{R})$ tiene la forma general de la matriz A , por la hipótesis de inducción,

$$\det(B_i) = (-1)^{k-1} \left(b_{11} + \sum_{j=2}^k b_{1j} b_{j1} \right) = (-1)^{k-1} a_{i1} + 0$$

Finalmente, notemos que $\forall i \geq 2$

$$(-1)^{i+1} a_{1i} \det(A_i) = (-1)^{i+1} a_{1i} (-1)^{i+k-3} a_{i1} = (-1)^k a_{1i} a_{i1}$$

lo que nos lleva a

$$\det(A) = (-1)^k a_{11} + \sum_{i=2}^{k+1} (-1)^k a_{1i} a_{i1} = (-1)^k \left(a_{11} + \sum_{i=2}^{k+1} a_{1i} a_{i1} \right)$$

□

De manera más general, la matriz J es un caso particular de una matriz de bloques de la forma

$$J = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix}$$

con $A \in \mathcal{M}_{1 \times 1}(\mathbb{R})$, $B \in \mathcal{M}_{1 \times n}(\mathbb{R})$, $C \in \mathcal{M}_{n \times 1}(\mathbb{R})$ y $D \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$ dadas por

$$A = \left(\frac{\partial \dot{V}}{\partial V} \right), \quad B = \left(\frac{\partial \dot{V}}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial \dot{V}}{\partial x_n} \right), \quad C = \begin{pmatrix} \frac{\partial x_{1,\infty}}{\partial V} \\ \vdots \\ \frac{\partial x_{n,\infty}}{\partial V} \end{pmatrix}, \quad D = -I_n$$

Siendo D invertible (y de hecho, siendo su propia inversa), utilizando la fórmula para el cálculo de determinantes de matrices de bloques [40] obtenemos

$$\det(J) = \det(A - BD^{-1}C) \det(D) = (-1)^n \det(A + BC)$$

El determinante restante es trivial de obtener, observando que la matriz $A + BC$ consta de una única entrada. Ésta es una demostración alternativa de la forma particular de nuestro determinante.

En conclusión, en virtud de la proposición 1, obtenemos que

$$\det(J) = (-1)^n \left(\frac{\partial \dot{V}}{\partial V} + \sum_{x \in \mathcal{G}} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \right)$$

que puede ser reescrita en términos de la separación por escalas temporales como

$$\det(J) = (-1)^{n-1} \left(\frac{\partial \dot{V}}{\partial V} + \sum_{x \in \mathcal{G}_F} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} + \sum_{x \in \mathcal{G}_S} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} + \sum_{x \in \mathcal{G}_U} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \right). \quad (3.7)$$

Regresemos al problema de obtener soluciones para la ecuación (3.6). Una opción para reducir los casos es imponer condiciones adicionales. En lo presente buscaremos que la transición coincida con una bifurcación del

sistema, lo que corresponde a que $\det(J)|_{\bar{v}_0} = 0$. En virtud de (3.7) esto es equivalente a

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_F} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_S} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_U} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} = 0.$$

En consideración de que el efecto de las variables ultralentas sólo es perceptible en el largo plazo, podemos considerar que su evolución de corto plazo es lo suficientemente lenta como para despreciarse, y tomarlas como constantes con valores fisiológicamente adecuados, i.e., $\forall x \in \mathcal{G}_U : \dot{x} \approx 0$. Esto implica $\dot{x} = 0$, y en consecuencia

$$\forall x \in \mathcal{G}_U : \frac{\partial \dot{x}}{\partial V} = 0,$$

de donde se sigue que el término de retroalimentación de las variables ultralentas es cero (compárese la definición que dimos de retroalimentación en las ecuaciones (3.2) y (3.3) con la definición dada en la sección 2.4). Esto reduce la ecuación que define nuestra bifurcación a

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_F} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_S} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} = 0.$$

Además, al imponer la condición (3.6) como dicta el problema original llegamos a que

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_F} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} = 0. \quad (3.8)$$

Continuando con nuestro análisis, consideremos alguna corriente lenta regenerativa I_{reg} y su variable lenta asociada x_{reg} . En virtud de la ecuación de balance (3.6), se tiene que

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial x_{reg}} \frac{\partial x_{reg,\infty}}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} = - \left(\sum_{x \in \mathcal{G}_{S+} \setminus \{x_{reg}\}} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} + \sum_{x \in \mathcal{G}_{S-}} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \Big|_{\bar{v}_0} \right) \quad (3.9)$$

Dado que estamos estudiando la bifurcación, habremos de elegir algún λ como parámetro. Si la corriente lenta regenerativa I_{reg} tiene alguna variable ultralenta (hecha constante al principio de este análisis), la elegiremos como parámetro de bifurcación. En caso contrario, haremos $\lambda = \bar{g}_{reg}$ la conductancia maximal de esta corriente.

Como último paso, despejaremos V_c y λ_c de la condición de bifurcación del subsistema rápido (3.8) y la ecuación de balance (3.9). Conociendo éstos determinaremos el valor de la corriente aplicada I_c en la bifurcación, recordando que \bar{v}_0 corresponde a un punto fijo del sistema, por lo que $\dot{V}|_{\bar{v}_0} = 0$.

Notemos que en el caso particular de un modelo plano, que considera únicamente al potencial de membrana y alguna variable lenta, (3.8) se reduce a

$$\left. \frac{\partial \dot{V}}{\partial V} \right|_{\bar{v}_0} = 0$$

lo que, aunado a la condición de punto fijo $\dot{V}|_{\bar{v}_0} = 0$, sugiere que la bifurcación es transcítica. De hecho nuestro análisis hasta el momento exhibe 2 de 3 condiciones para una transcriticalidad [27], siendo la tercera la anulación de la parcial de \dot{V} respecto al parámetro de bifurcación, que deberá ser la conductancia maximal de la (única) variable lenta (misma que se satisface a través de un cambio afín de variable). En general, según la proposición 1, podemos observar que la ecuación (3.8) implica que el determinante jacobiano (módulo un término alternante) con la misma forma general que J , y que de hecho es el jacobiano del sistema formado por el potencial de membrana y las variables rápidas, llamado *subsistema rápido*. Se puede demostrar [21] que un sistema que satisface estas condiciones necesariamente presenta una bifurcación transcítica, lo que coincide con las observaciones que hicimos en la sección 2.4: este tipo de bifurcaciones está presente cuando se transita entre regeneratividad y restauratividad.

Al procedimiento de análisis que seguimos se conoce como *algoritmo de transcriticalidad* [20]. Se divide a grandes rasgos en tres pasos (más la implementación numérica):

1. **Clasificación de variables.** Se identifican las variables rápidas, lentas regenerativas y restaurativas y ultralentas, haciendo a éstas últimas constantes.
2. **Ecuación de balance y parámetro de bifurcación.** Se elige una corriente regenerativa lenta para hallar un parámetro de bifurcación, ya sea una variable ultralenta o la conductancia maximal.
3. **Singularidad y punto fijo.** De las ecuaciones (3.8) y (3.9) se despejan valores críticos V_c y λ_c y la corriente aplicada I_c .

La importancia de encontrar bifurcaciones transcíticas bajo estas condiciones es que garantizan la existencia de un gran número de comportamientos

cualitativamente distintos en una vecindad del espacio de parámetros. Además, dada la forma de construcción de la jacobiana J , este algoritmo es robusto frente a cambios en las constantes de tiempo, que determinan a su vez las escalas temporales. Puntos como éstos nos serán de utilidad en análisis futuros. El algoritmo anterior se aplica en [20] a distintos modelos basados en conductancias.

3.4. Conductancias estáticas y dinámicas

Si, en contraste con la sección anterior, decidimos estudiar regeneratividad y restauratividad en cada una de las escalas introducidas al final de la sección 3.1, podremos conocer el efecto de una corriente específica sobre el comportamiento general del modelo. Las tres escalas temporales a usar están determinadas por las constantes de tiempo τ_f , τ_s y τ_u . Si nos preguntamos por el *peso* particular de una variable de regulación $x \in \mathcal{G}$ en una escala temporal a un cierto valor de voltaje, podemos considerar las funciones

$$w_{fs}^x(V) = \begin{cases} 1 & : \tau_x(V) \leq \tau_f(V) \\ \frac{\log(\tau_s(V)) - \log(\tau_x(V))}{\log(\tau_s(V)) - \log(\tau_f(V))} & : \tau_f(V) < \tau_x(V) \leq \tau_s(V) \\ 0 & : \tau_s(V) < \tau_x(V) \end{cases} \quad (3.10)$$

$$w_{su}^x(V) = \begin{cases} 1 & : \tau_x(V) \leq \tau_s(V) \\ \frac{\log(\tau_u(V)) - \log(\tau_x(V))}{\log(\tau_u(V)) - \log(\tau_s(V))} & : \tau_s(V) < \tau_x(V) \leq \tau_u(V) \\ 0 & : \tau_u(V) < \tau_x(V) \end{cases} \quad (3.11)$$

donde w_{fs}^x y w_{su}^x definen, respectivamente, el peso de la variable x en la escala rápida-lenta y lenta-ultralenta como funciones del potencial de membrana. Se definen como distancias logarítmicas normalizadas a la constante de tiempo de la escala inmediatamente más lenta, 0 si la sobrepasa y 1 si queda por debajo de la constante inmediatamente más rápida. La monotonía de la función log garantiza que las imágenes de las funciones peso vivan en $[0, 1]$. Vale la pena notar que los pesos, como funciones del potencial de membrana, carecen de unidades.

Ahora consideremos los términos de retroalimentación que hemos discutido en 2.3 y 3.2. Éstos son de la forma

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V}$$

El factor de la derecha se mide en $\frac{1}{V}$, en vista de que la mayor parte de las variables de regulación no tiene un correspondiente fisiológico preciso. Por definición de capacidad eléctrica, y normalizando respecto de ella, el término de la izquierda se mide en unidades de corriente. En conclusión, el producto de ambos términos se mide en unidades de corriente sobre voltaje, es decir, conductancia.

A partir de (3.10) y (3.11) podemos determinar la contribución total de las corrientes del sistema a la retroalimentación generada *de acuerdo con la escala de tiempo*. A éstas las denotaremos como *conductancias dinámicas de entrada*¹[11]. Están definidas como funciones según las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} g_f &= \sum_{x \in \mathcal{G}} w_{fs}^x \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \\ g_s &= \sum_{x \in \mathcal{G}} (w_{su}^x - w_{fs}^x) \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \\ g_u &= \sum_{x \in \mathcal{G}} (1 - w_{su}^x) \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \end{aligned} \quad (3.12)$$

Se pueden hacer notar un par de cosas. Primera, las conductancias dinámicas dependen de todas las variables de sistema, pues se suma el efecto de cada corriente. Luego, en virtud de la Ley de Ohm y como cada una de éstas es una conductancia, se les puede pensar como términos dinámicos

$$\begin{aligned} g_f &= \frac{\partial I_f}{\partial V} \\ g_s &= \frac{\partial I_s}{\partial V} \\ g_u &= \frac{\partial I_u}{\partial V} \end{aligned}$$

donde I_f , I_s e I_u son las corrientes totales del sistema en las escalas rápida, lenta y ultralenta, respectivamente. Finalmente, podemos ver que w_{fs}^x y w_{su}^x funcionan como factores de peso en una combinación convexa definida por

$$g = g_f + g_s + g_u = \sum_{x \in \mathcal{G}} (w_{fs}^x + w_{su}^x - w_{fs}^x + 1 - w_{su}^x) \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} = \sum_{x \in \mathcal{G}} \frac{\partial \dot{V}}{\partial x} \frac{\partial x_\infty}{\partial V} \quad (3.13)$$

¹En inglés, *dynamic input conductances*

A esta g se le conoce como la *conductancia estática de entrada*, que antes definimos como el agregado de la retroalimentación del sistema (definida al final de la sección 1.4).

Las conductancias dinámicas y estáticas también se pueden obtener empíricamente por fijación de voltaje. El objetivo es medir la variación de las corrientes transmembranales durante la aplicación de un escalón de voltaje ΔV y registrar tres valores en momentos específicos. Se fija el potencial de membrana a V^* y se registra el valor de corriente inicial I_0 . Posteriormente se aplica el estímulo $\Delta V = 1$ mV, y se toman las siguientes mediciones. Se definen tres valores particulares de corriente de la siguiente manera:

- I_f como el mínimo local dentro de los primeros 2 ms de la aplicación del escalón.
- I_s como el mínimo local entre 10 y 100 ms del estímulo, o la amplitud a los 10 ms si dicho mínimo no se percibe.
- I_u como el valor mínimo de corriente entre 1 s y el final de la aplicación [11].

Conociendo estos valores podemos expresar en diferencias la dinámica de las corrientes: consideraremos la corriente de dinámica rápida $\Delta I_f = I_f - I_0$ como la diferencia entre el valor inicial y la medición a 2 ms; la corriente de dinámica lenta $\Delta I_s = I_s - I_f$ como la diferencia entre los valores obtenidos a 10 y 2 ms; y la corriente de dinámica ultralenta $\Delta I_u = I_u - I_s$, la diferencia entre las mediciones a 1 s y 10 ms. La corriente estática ΔI se calcula como la diferencia entre el estado fijo, que es el último valor obtenido I_u , y la corriente inicial. Por definición,

$$\Delta I = \Delta I_f + \Delta I_s + \Delta I_u.$$

En virtud de la Ley de Ohm, y cuando las expresiones son adecuadas, la corriente es directamente proporcional al voltaje con una constante de proporcionalidad llamada conductancia. Considerando una aproximación lineal con polinomios de Taylor a I respecto de V , podemos decir que el cambio instantáneo en esta relación es simplemente la constante de proporcionalidad que aparece en ella, *i.e.*,

$$g = \frac{\partial I}{\partial V} \approx \frac{\Delta I}{\Delta V}.$$

Dividimos ambos lados de la ecuación que relaciona las corrientes dinámicas con la estática entre el valor del escalón ΔV y obtenemos

$$g = \frac{\Delta I}{\Delta V} = \frac{\Delta I_f}{\Delta V} + \frac{\Delta I_s}{\Delta V} + \frac{\Delta I_u}{\Delta V}$$

Cada uno de los sumandos del lado derecho de la ecuación corresponde a un término de conductancia. Por lo tanto, podemos definir las conductancias dinámicas $\forall j \in \{f, s, u\}$: $g_j = \frac{\Delta I_j}{\Delta V}$, de manera que lo anterior se convierte en

$$g = g_f + g_s + g_u.$$

Ahora bien, el interés de trabajar con las conductancias dinámicas es que determinan las propiedades dinámicas cualitativas del sistema a la escala temporal correspondiente *moldeando los impulsos neuronales* [11]. Incorporarlas es incluir el efecto de los procesos regenerativos y restaurativos en el sistema, lo que ayuda a predecir, de acuerdo con la escala en que esto sucede, cambios cualitativos en el comportamiento del potencial de membrana.

Como hemos podido notar, las conductancias dinámicas dependen de todas las variables del sistema, y en particular, del voltaje (fig. 3.1). Para analizar las conductancias dinámicas podemos considerar, además de la separación por escalas temporales, el comportamiento que éstas presentan a distintos valores característicos del potencial de membrana.

Cada una de las conductancias dinámicas posee información sobre la retroalimentación que ocurre a una cierta escala temporal en un potencial de membrana determinado. Consideraremos cuatro casos de interés de acuerdo con la escala temporal.

- La conductancia dinámica **rápida** g_f es principalmente positiva (fig. 3.1, subfigura A). Esto produce una retroalimentación autocatalítica de corto plazo que es particularmente importante durante el *upstroke* regenerativo previo al potencial de acción. A mayor magnitud positiva, la conductancia origina picos de mayor amplitud (fig. 3.2, subfigura A)
- La conductancia dinámica **lenta a bajo voltaje**, g_s , (con V “pequeño”) determina la regeneratividad general del sistema. Retroalimentación positiva de este estilo da lugar a comportamiento regenerativo y a todas las características que éste conlleva (fig. 3.1, subfigura B). Esta conductancia produce ráfagas con número creciente de picos en lugar de potenciales aislados conforme g_s se aumenta. El inicio de la positividad de g_s implica un punto de máxima sensibilidad entre restauratividad y regeneratividad, caracterizado por la bifurcación transcítica que enfatizamos en la sección anterior (fig. 3.2, subfigura B)
- La conductancia dinámica **lenta a alto voltaje** g_u (con V “grande”) es principalmente negativa (fig. 3.1, subfigura C) y produce retroalimen-

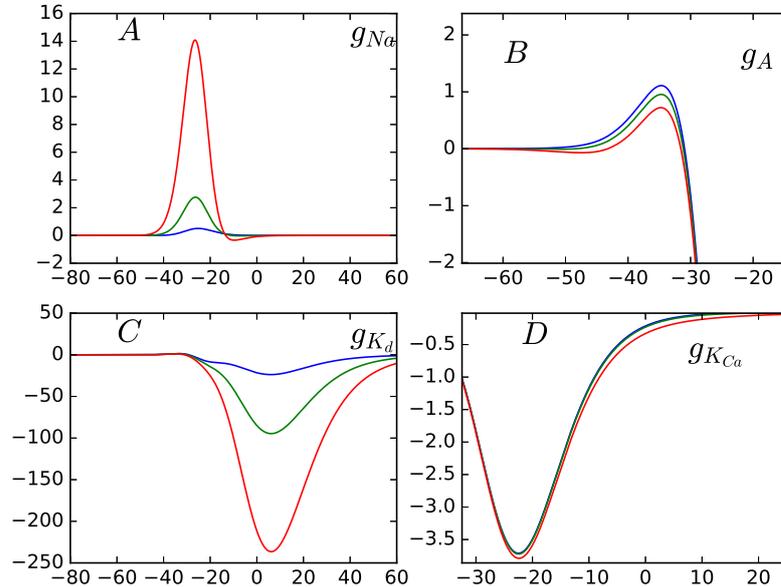


Figura 3.1: Conductancias dinámicas de entrada para el Modelo de STG (Apéndice B) y sus cambios respecto a variaciones de algunas conductancias maximales. En todos los casos, la curva azul representa el menor valor tomado y la curva roja, el mayor. Generada con el código de la subsección C.5.2

tación negativa después de la retroalimentación positiva de la escala rápida; en consecuencia, esta conductancia genera el *downstroke* y termina el potencial de acción. Valores negativos de magnitud pequeña de esta conductancia conllevan a reducir la fuerza repolarizadora al final del potencial de acción y origina *bloques de repolarización* (fig. 3.2, subfigura C)

- La conductancia dinámica **ultralent**a es principalmente negativa, y provoca retroalimentación negativa sobre la regulación de adaptación de impulsos. Valores negativos de magnitud pequeña de esta conductancia provocan reducciones en el periodo interráfaga, de manera que ráfagas consecutivas ocurren con mayor frecuencia (fig. 3.2, subfigura D).

La pregunta evidente que motiva la última sección de este capítulo será, por lo tanto, ¿cómo se pueden alcanzar los cambios en las conductancias que tienen estos efectos? ¿Qué es necesario variar en el sistema para reproducir comportamientos específicos?

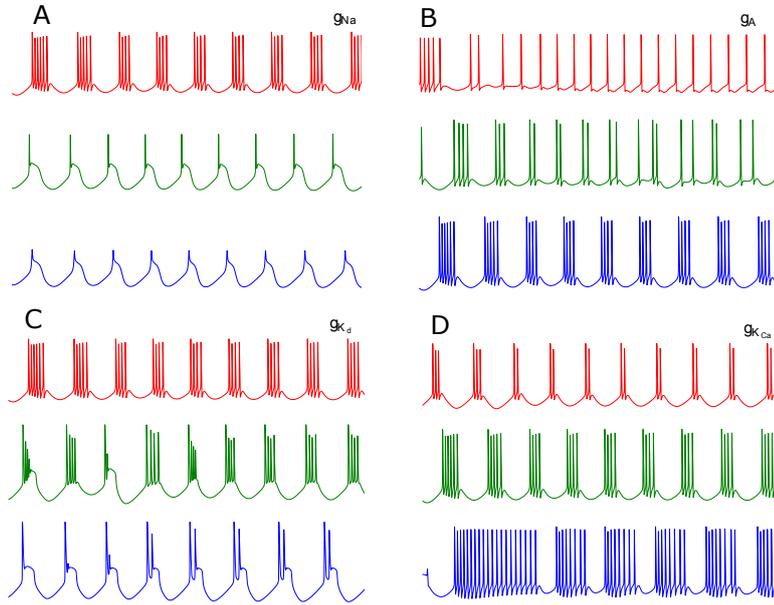


Figura 3.2: Contraste de la evolución del voltaje en el Modelo de STG con variaciones de algunas conductancias maximales. Los cambios y el código de color son los mismos que en la figura 3.1. Todos los comportamientos se grafican con la misma escala de voltaje y tiempo. Generada con el código de la subsección C.5.2

3.5. Análisis de sensibilidad

Consideremos $I_i(V, x_i, y_i)$ como al principio de la sección 3.4. Las corrientes definidas de esta forma tienen asociada una y sólo una conductancia maximal \bar{g}_i . Al calcular los términos de retroalimentación de las variables x_i y y_i obtendríamos

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial x_i} \frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V}(V, x_i, y_i) = -p_i \bar{g}_i x_i^{p_i-1} y_i^{q_i} (V - E_i) \frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V}(V),$$

$$\frac{\partial \dot{V}}{\partial y_i} \frac{\partial y_{i,\infty}}{\partial V}(V, x_i, y_i) = -q_i \bar{g}_i x_i^{p_i} y_i^{q_i-1} (V - E_i) \frac{\partial y_{i,\infty}}{\partial V}(V).$$

De acuerdo con la ecuación (3.12) y sabiendo que cada corriente tiene a lo más dos variables de regulación asociadas con ella, nos permitimos observar

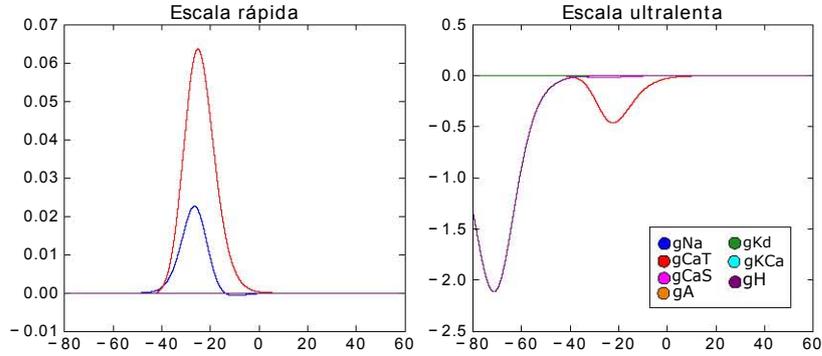


Figura 3.3: Curvas de sensibilidad de las escalas rápida y ultralenta en el Modelo STG graficadas contra el potencial de membrana V . Generada con el código de la subsección C.5.3

que

$$\begin{aligned} \frac{\partial g_f}{\partial \bar{g}_i} &= -w_{fs}^x p_i x_i^{p_i-1} y_i^{q_i} (V - E_i) \frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V} - w_{fs}^y q_i x_i^{p_i} y_i^{q_i-1} (V - E_i) \frac{\partial y_{i,\infty}}{\partial V}, \\ \frac{\partial g_s}{\partial \bar{g}_i} &= -(w_{su}^x - w_{fs}^x) p_i x_i^{p_i-1} y_i^{q_i} (V - E_i) \frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V} - (w_{su}^y - w_{fs}^y) q_i x_i^{p_i} y_i^{q_i-1} (V - E_i) \frac{\partial y_{i,\infty}}{\partial V}, \\ \frac{\partial g_u}{\partial \bar{g}_i} &= -(1 - w_{su}^x) p_i x_i^{p_i-1} y_i^{q_i} (V - E_i) \frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V} - (1 - w_{su}^y) q_i x_i^{p_i} y_i^{q_i-1} (V - E_i) \frac{\partial y_{i,\infty}}{\partial V}. \end{aligned} \quad (3.14)$$

A las funciones definidas por (3.14) y graficadas en las figuras 3.3 y 3.4 se les conoce como *curvas de sensibilidad*. Estas curvas son, de acuerdo con su definición por (3.14), la forma en que las conductancias dinámicas g_f , g_s , g_u se ven afectadas frente a variaciones de las conductancias máximas \bar{g}_i . Las curvas de sensibilidad heredan dos propiedades importantes de las conductancias dinámicas:

1. Siendo funciones del potencial de membrana, la variación de las conductancias dinámicas por cambios en las conductancias máximas será más o menos visible de acuerdo con qué tan alto o bajo sea V en un determinado tiempo, y
2. Variar \bar{g}_i puede tener repercusiones en más de una escala temporal, y por lo tanto, cambiar de más de una forma la retroalimentación del sistema.

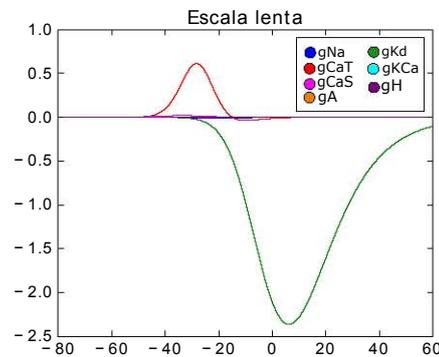


Figura 3.4: Curvas de sensibilidad de la escala lenta en el Modelo STG graficada contra el potencial de membrana V . Generada con el código de la subsección C.5.3

Al estudio de la relación entre los cambios de las conductancias máximas y el comportamiento de las variables del sistema (*e.g.* V) mediante las curvas de sensibilidad se le conoce como *análisis de sensibilidad*². Entendiendo a las conductancias dinámicas como la retroalimentación del sistema en distintas escalas temporales, el Análisis de Sensibilidad nos da una herramienta para interpretar cambios en los parámetros base de los modelos basados en conductancias en términos dinámicos [11]. Podemos considerar dos aplicaciones importantes:

- Como solución a un problema directo: este análisis nos permite predecir el efecto en la evolución del potencial de membrana de los cambios de cualquier conductancia maximal individual.
- Como solución a un problema inverso: las curvas de sensibilidad permiten proponer vectores de conductancias máximas que llevarán a comportamientos específicos del potencial de membrana, o bien, compensarán el cambio previo de alguna conductancia maximal para mantener un comportamiento anterior.

Para el resto de esta sección consideramos el ejemplo concreto del modelo STG. Por cuestiones de escala (algunas curvas en la figura 3.4 están muy

²Que es, en general, “el estudio de la incertidumbre de los datos de salida de un modelo en función de diferentes fuentes de incertidumbre de los datos de entrada del modelo” [42]; aquí se usa para medir la diferencia cualitativa del comportamiento del potencial de membrana (salida) de acuerdo con las variaciones cuantitativas de los parámetros base del modelo (entrada).

pegadas al eje de las abscisas) no es posible observar completamente las curvas de sensibilidad de cada conductancia maximal en las figuras 3.3 y 3.4. Una ampliación de las mismas nos permitiría observar lo siguiente:

- La escala rápida está dominada principalmente por las corrientes de sodio I_{Na} y de calcio transitorio I_{CaT} . Las variaciones de sus conductancias maximales, \bar{g}_{Na} y \bar{g}_{CaT} , respectivamente, afectan positivamente la retroalimentación rápida, por lo que de acuerdo con lo dicho en la sección anterior, aumentarlas ocasionarán potenciales de acción de mayor amplitud.
- Diversas corrientes están involucradas en la escala lenta. De éstas se destacan ambas corrientes de calcio (transitorio I_{CaT} y lento I_{CaS}) y dos de las tres corrientes asociadas a potasio: la transitoria tipo A I_A y la retrasada I_{Kd} . Esta última es más predominante y actúa en valores del potencial de membrana correspondientes a depolarización más elevada que la primera. Ambas modifican negativamente la conductancia dinámica lenta a distintos voltajes; las de calcio, en cambio, afectan positivamente y predominantemente a bajo voltaje.
- La mayor parte de las corrientes que modifican la conductancia ultralenta lo hacen negativamente: la corriente activada por hiperpolarización I_H , la de potasio regulada por calcio I_{KCa} e I_{CaS} . La excepción es I_A , que lo hace positivamente. En la figura 3.3, derecha, se pueden apreciar las corrientes predominantes en la escala ultralenta: I_H e I_{CaT} .

Estas observaciones nos permiten justificar la relación entre los cambios en las conductancias dinámicas (suscitados por cambios en ciertas conductancias maximales) de la fig. 3.1 y los cambios en la evolución de V en la fig. 3.2, lo que ilustra la primera aplicación. Para la segunda necesitamos considerar un comportamiento inicial del potencial de membrana y uno objetivo. Consideremos los comportamientos presentados en la figura 3.5. La pregunta ahora es: ¿Cómo se consigue hacer una transición del comportamiento inicial (tonicidad) al objetivo (ráfagas)?

Cabe aclarar que por la gran variedad de corrientes que contribuyen a la retroalimentación a una sola escala de tiempo, los algoritmos presentados no necesariamente son únicos. Sin embargo, apartir del análisis de sensibilidad y la interpretación de cada conductancia dinámica de entrada, es posible sugerir algunas las conductancias maximales que pueden ser modificadas. Por ejemplo:

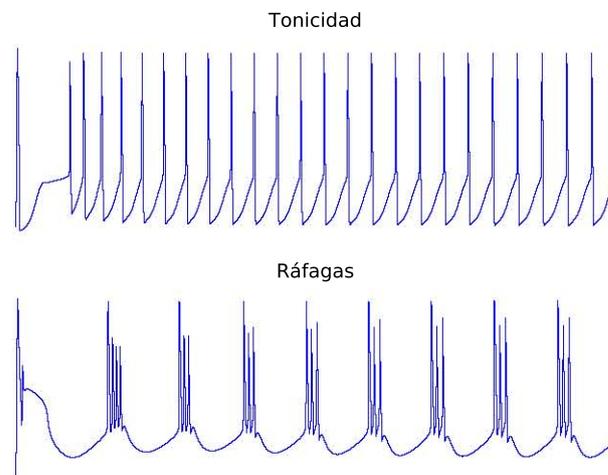


Figura 3.5: El modelo STG permite reproducir, entre otros, comportamientos tónicos y ráfagas. Ambos comportamientos se grafican con la misma escala de voltaje y tiempo. Gráfica generada con el código de la subsección C.5.3

1. Aumentar $\bar{g}_{K_{Ca}}$, lo que modifica negativamente la conductancia dinámica ultralenta, aumenta la separación temporal entre potenciales de acción.
2. Aumentar \bar{g}_{CaT} para incrementar la fuerza de depolarización de los potenciales de acción (positividad en la conductancia dinámica rápida) da origen a ráfagas (positividad en la conductancia dinámica lenta a bajo voltaje).
3. Reducir \bar{g}_A refuerza la generación de ráfagas. En los pasos 2 y 3, por cierto, los cambios en \bar{g}_{CaT} y \bar{g}_A tienen el mismo signo sobre la conductancia dinámica lenta.
4. Finalmente, incrementar \bar{g}_{K_d} aumenta la fuerza de repolarización, lo que incrementa el número de potenciales de acción por ráfaga (negatividad en la conductancia dinámica lenta a alto voltaje).

Este procedimiento se puede particularizar a los distintos comportamientos observados en el modelo STG: reducir la conductancia dinámica rápida para obtener silencio u oscilaciones de baja amplitud; variar \bar{g}_{K_d} para incrementar o disminuir el número de potenciales de acción en las ráfagas, entre otras. Para fines de este trabajo será fundamental entender cómo hacer estas transiciones con fluidez.

Con este ejemplo concluimos el capítulo, la presentación de nuestras herramientas y la parte del texto dedicada a excitabilidad neuronal. El análisis de sensibilidad será de vital importancia para las últimas secciones del siguiente capítulo, para el cual será necesario presentar las bases biológicas y los resultados experimentales que sustentan la aplicación de los modelos basados en conductancias en ámbitos cronobiológicos. Así iniciamos la última parte del texto: el estudio de los ritmos circadianos.

Capítulo 4

Ritmo circadiano desde la perspectiva de excitabilidad neuronal

En este cuarto capítulo hacemos un cambio de eje temático y pasamos de excitabilidad neuronal al estudio de los ritmos circadianos. Aquí se concentran los resultados principales del presente texto, con sus justificaciones fisiológicas y matemáticas. La primera sección empieza con una breve reseña histórica sobre la Cronobiología, para pasar a las definiciones y características principales de los fenómenos a estudiar, junto con algunos casos de interés por la variedad de organismos en los que se presentan o por su particularidad. En cambio, la segunda sección ofrece un primer acercamiento matemático a los ritmos circadianos en forma de una colección de modelos matemáticos cronobiológicos, con el objetivo de hacer más familiar el estudio de la ritmicidad circadiana desde la perspectiva matemática. La tercera sección retoma el camino cronobiológico teórico y se concentra en lo que será nuestro objeto de estudio: la neurosecreción circadiana en crustáceos con origen en el órgano X. Estudiar las características electrofisiológicas de las neuronas de este órgano invariablemente nos regresará a excitabilidad neuronal, por lo que en la cuarta sección propondremos algunas de las herramientas anteriormente mencionadas para predecir los cambios electrofisiológicos circadianos de consecuencias neurosecretoras. Finalmente expondremos nuestros resultados en la quinta sección, dando cierre a la parte principal del texto. Estas últimas secciones contienen investigación original aceptada como cartel en la 1st *Latin American Workshop and Conference on systems Biology* (LatAmSysBio) en CINVESTAV-ZACATENCO en mayo de 2017 y como ponencia oral en la

Conference on Complex Systems 2017 (CCS 2017) en septiembre de 2017.

4.1. Cronobiología

La historia empieza en el Siglo IV a.C. con Andróstenes de Tasos, quien fuese almirante bajo las órdenes de Alejandro Magno y miembro de sus expediciones al Océano Índico. En uno de sus muchos recorridos, Andróstenes documentó el abrir diurno y cerrar nocturno de las hojas del tamarindo que, a sus ojos, seguía un patrón gobernado por el recorrido del Sol en la bóveda celeste [35]. Esta observación se convertiría en el primer registro de un ciclo biológico sincronizado con un ciclo externo, y llegaría a ser el ejemplo prototípico de muchos científicos durante los siguientes dos milenios al afirmar que los ciclos fisiológicos y conductuales de plantas y animales tienen guías ambientales.

El siguiente punto de este relato se da en 1729 d.C. en Francia. El astrónomo Jean Jacques d'Ortous de Mairan observó que algunas plantas heliótropas, es decir, que presentan movimientos guiados por el Sol, mantenían cierta periodicidad en estos movimientos aun cuando se les colocaba en condiciones de oscuridad constante, conclusión a la que llegó tras colocar especímenes de *Mimosa pudica* en habitaciones sin luz solar [35]. Esto mostró que algunos de los procesos biológicos sincronizados a ciclos externos pueden mantener su periodicidad sin estímulos externos, si bien habrá un desfase gradual, y que esta periodicidad se mantendrá aproximadamente constante. Los dos registros históricos mencionados constituyen nuestra siguiente definición.

Los procesos que cumplen con las características mencionadas anteriormente son de especial importancia en algunos fenómenos biológicos. Diremos que un proceso es un *ritmo circadiano* si satisface [1]:

- **Sincronizabilidad**¹. Decimos que un proceso biológico es sincronizable cuando puede sincronizarse a ciclos externos. En esta situación, estos estímulos externos reciben el nombre de *sincronizadores (zeitgebers*²). Uno de los ejemplos más accesibles de sincronizabilidad es cómo el ciclo de sueño humano se adapta al nuevo ciclo luz-obscuridad al viajar entre diferentes zonas horarias.

¹Aquí el término en inglés es *entrainment*, que en contextos más generales significa "seguir un flujo"; en el nuestro, el fluido a seguir es el tiempo

²Del alemán *zeit*, tiempo, y *geber*, dador

- **Endogeneidad.** Ante la falta de estímulos externos sincronizadores, los procesos circadianos sincronizables deberán mantener su periodicidad aproximadamente constante de 24 horas³, mientras se desfasan lentamente del ciclo externo original (volviéndolos efectivamente ritmos).

De lo anterior podemos mencionar dos propiedades importantes de los ritmos circadianos:

- **Longitud del ciclo.** Esto se refiere a la duración del ciclo externo que funciona como guía de un ritmo sincronizable. Para los ritmos circadianos, el período de los ciclos externos a los que se sincronizan deberá ser de aproximadamente 24 horas.
- **Ciclo libre.** Cuando un organismo se encuentra aislado de sus sincronizadores y mantiene un ritmo circadiano se dice que ha entrado en *ciclo libre*. Ejemplos de esto serían la *M. pudica* del experimento de d'Ortoy y el ciclo de sueño en algún caso en el que un ser humano se haya mantenido con iluminación constante durante más de 24 horas.

Otras características importantes de los ritmos circadianos son las siguientes:

- **Robustez frente a variaciones térmicas.** El día a día de muchos organismos se lleva a cabo en un rango amplio de valores de temperatura. Los ritmos circadianos deben ser capaces de mantener su curso en dichos rangos térmicos. Esto es de notar puesto que muchos procesos bioquímicos son sensibles a los cambios de temperatura, de manera que los ritmos que se apoyen en ellos deberían verse atrasados o adelantados. Se puede concluir la existencia de poderosos mecanismos homeostáticos debajo de esta regulación térmica.
- **Relación fase-respuesta.** Ante estímulos de duración corta no es posible que el organismo se acople al ciclo del sincronizador, pero es cierto que la mera exposición al *zeitgeber* afecta el ritmo circadiano. La manera en que lo afecta se basa en la endogeneidad del ritmo: en condiciones de ciclo libre, el efecto del estímulo (adelantar o retrasar el ritmo) dependerá del momento del ciclo endógeno en que se le aplica. A esto se le conoce como *relación fase-respuesta* (fig. 4.1), y es una muestra de los límites de sincronizabilidad de los organismos.

³Justo de aquí, el nombre: del latín *circa*, cercano, y *diem*, día

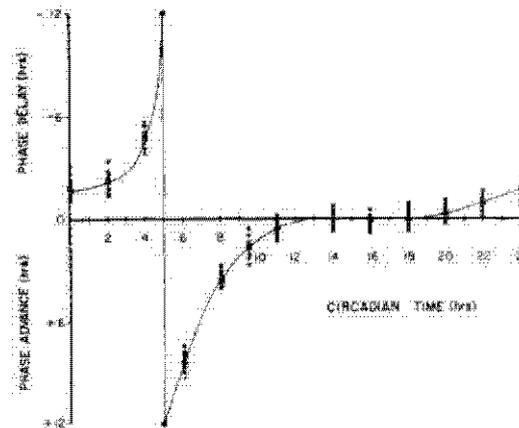


Figura 4.1: Curvas fase-respuesta del electroretinograma en *Procambarus bouvieri*. En la curva se representa la diferencia de los cambios de fase de acuerdo a la hora circadiana en que el estímulo luminoso fue aplicado: retraso (positivo) o adelanto (negativo). Hay máxima sensibilidad en 5 CT y mínima en 14-18 CT. Extraída de [24]

- **Reglas de Aschoff.** La luz, que funciona como uno de los *zeitgebers* de mayor importancia para los organismos de nuestro planeta, tiene efectos distintos de acuerdo con la *diurnalidad* del organismo, *i.e.* el momento del día en que un organismo lleva a cabo su actividad principal. Para los animales diurnos la iluminación constante produce alargamientos de los ritmos circadianos (α -expansión), mientras que la oscuridad constante produce acortamientos (α -compresión). La relación inversa es cierta para los organismos nocturnos. En general, la duración de los ritmos circadianos sincronizados a ciclos de luz-obscuridad se ve afectada en condiciones de iluminación constante con decrementos proporcionales a la intensidad luminosa y efectos inversos en individuos diurnos y nocturnos. De aquí se puede decir que esta clase de estímulos posee un “signo”, que determina el efecto sobre el ritmo circadiano de un organismo de acuerdo con el “signo” del ritmo.
- **Heredabilidad.** En el caso de las moscas del género *Drosophila* se observó que tras varias generaciones que habían sido mantenidas bajo condiciones de oscuridad constante, era suficiente un breve estímulo lumínico para reanudar la periodicidad de ritmos circadianos sincronizados con el ciclo luz-oscuridad amortiguados de las nuevas generaciones [1]. En poblaciones de aves silvestres, como *Parus major*, se ha visto que la longitud del período del ciclo libre varía significativamente entre

polluelos provenientes de distintas familias [28]. En humanos, estudios de familias han sugerido que características como el adormilamiento y la hora y duración del sueño se heredan de generación a generación [33].

Los ritmos circadianos, por definición, deben mantener un período constante a 24 horas. Existen clasificaciones distintas para los ritmos de distintos períodos: los ritmos *ultradianos* tienen un período menor a un día y mayor a unas cuantas horas; los ritmos *infradianos*⁴, en cambio, tienen períodos mayores a un día. Una subclasificación de los primeros son los *ritmos mareales* con períodos de aproximadamente 12 horas. De la clasificación infradiana se desprenden los ciclos circaseptanos (semanales) y lunares (un mes lunar, aproximadamente 29 días). La rama de la biología encargada de estudiar estos ritmos, su relación con la actividad de los individuos que los presentan y sus causas es conocida como *cronobiología*.

Como se hizo notar en la definición de ritmicidad circadiana, estos procesos deben tanto sincronizarse con el exterior como mantenerse endógenamente. Esto proviene de dos maneras distintas de contar el tiempo: una que toma los sincronizadores externos, y otra relacionada con los procesos internos. De aquí surge la definición de *tiempo circadiano* (CT) [37], que es una medición del día que toma como base el inicio de las actividades del organismo en cuestión (00:00 CT). El lapso correspondiente a la actividad del organismo es nombrado *día subjetivo*; el de inactividad, *noche subjetiva*. En contraste con la medición interna subjetiva está el *tiempo del zeitgeber* (ZT), que mide el día de acuerdo con el estímulo relevante para el proceso estudiado (por ejemplo, el día medido de manera habitual correspondería a ZT).

Los ritmos circadianos aparecen en un amplio rango de organismos pertenecientes a distintos niveles de complejidad: desde cianobacterias como *Synechococcus elongatus* [16, 35], hongos como *Neurospora crassa*, plantas como la ya mencionada *M. pudica*, y animales como crustáceos [24], aves [1] y mamíferos [12].

Es de interés conocer los mecanismos internos que regulan los ritmos biológicos: procesos homeostáticos, liberación hormonal, actividad eléctrica, etc. Se han encontrado órganos que participan en el mantenimiento de ciertos ritmos circadianos, identificados como *estructuras marcapasos*, como son el nervio óptico en artrópodos, la glándula pineal en aves y los núcleos supra-

⁴Parece contradictoria la elección de las raíces *ultra-* e *infra-*. La justificación viene por parte de la frecuencia: mayor a un evento por día, en el caso de los ultradianos, y menor a un evento por día, en el caso infradiano.

quiasmáticos en mamíferos (SCN⁵) [1], en tanto que su alteración o destrucción conlleva afectaciones a los ritmos locomotores (y hasta la supresión total), y su restitución (reimplantación) puede reestablecer la ritmicidad de dichos procesos. Sin embargo, los marcapasos antes mencionados fallan en regular todos los procesos circadianos de sus respectivos organismos, e.g. la destrucción del SCN no afecta los ritmos térmicos y alimenticios. Así, no hay un único *reloj maestro*, estructura capaz de regular todos los ritmos circadianos dentro de un organismo. En su lugar, parecería existir una red compleja de distintos marcapasos que regula distintos procesos.

Algunos de los estudios de ritmicidad circadiana que se han hecho toman una perspectiva celular y se enfocan en la relación entre genes y proteínas de traducción circadiana. Los resultados principales de dicha perspectiva se obtuvieron de estudios en *Drosophila melanogaster*. El primer gen con influencia demostrada en ritmicidad circadiana es el gen *per*⁶, cuya ausencia en *D. melanogaster* suprime los ritmos locomotores y de eclosión. La proteína *PER* es asociada a este gen, y bloquea su expresión. Otro gen promotor es *tim*⁷, que a su vez tiene a su proteína asociada *TIM* que forma un dímero con *PER* para facilitar el ingreso al núcleo celular e, a fines últimos, inhibir a *per*. Recientemente se han identificado otros tantos genes, como son *dbt*⁸, *shaggy* y *vriille* [1] que agregan complejidad a la red de regulación circadiana.

La relación de expresión-inhibición de *per* y *PER* no es particular a *D. melanogaster*. El argumento de transcripción-traducción considera como mecanismos base de sustento de ritmos circadianos a *bucles de retroalimentación negativa*, donde sucede exactamente lo mismo que en *Drosophila*: son genes cuya expresión promueve su futura inhibición y vice versa, de manera que un ciclo completo se produce cada 24 horas. Los ritmos circadianos regulados de esta manera caen en una clasificación más grande de osciladores biológicos. El conocimiento de la existencia de bucles de retroalimentación negativa proporciona información importante para su consecuente modelación matemática [15].

Otro factor de importancia en los ritmos circadianos es la edad del organismo. Es fácil poner un ejemplo en humanos: el ciclo de sueño que experimentamos no es el mismo a los pocos meses de vida que en la adolescencia y la vejez. Conforme el organismo madura, la sensibilidad de los órganos encargados de la sincronización con el ambiente cambia, de manera que el

⁵Del inglés *Suprachiasmatic nuclei*

⁶Del inglés *period*, período

⁷Del inglés *timeless*, atemporal

⁸Del inglés *double-time*, a doble tiempo

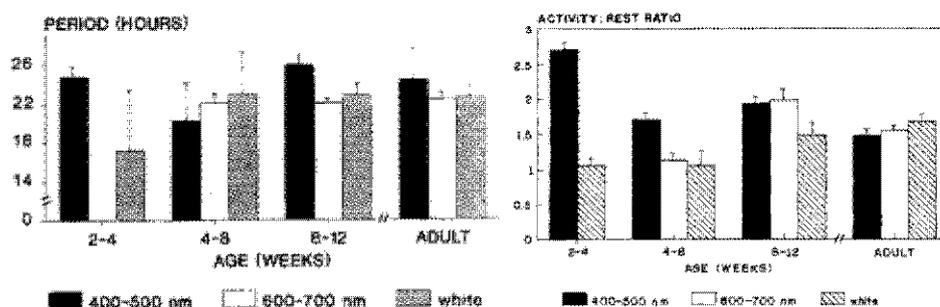


Figura 4.2: Efectos de estímulos monocromáticos y de luz blanca a distintas edades de *Procamburus clarkii*. Derecha: Duración del ritmo. Izquierda: Proporción actividad-descanso. En ambas, las mediciones se hacen en los intervalos de edades 2-4, 4-8, 8-12 semanas y a edad adulta. Se aprecia la nula sensibilidad a estímulos de alta longitud de onda (barra blanca) a temprana edad. Extraída de [14]

organismo se vuelve más o menos susceptible a diferentes estímulos. Es éste el caso del acocil *Procamburus clarkii*, cuyos fotorreceptores maduran a lo largo de su ontogenia⁹: pierden sensibilidad a la luz azul y la ganan a la roja, lo que se refleja en la duración del período y la proporción actividad-descanso (fig. 4.2) [14]. En este caso, el proceso circadiano que se mide es el ritmo de la actividad eléctrica de los fotorreceptores en respuesta a la luz, o electroretinograma (ERG) [24]. La diferencia entre las respuestas ante estímulos de distintas longitudes de onda se reduce conforme el espécimen se acerca a la edad adulta.

Una pregunta relacionada con la ontogenia de los organismos es la aparición de los ritmos circadianos, es decir, la transición de fenómenos aperiódicos a fenómenos de alta frecuencia, y de estos últimos a ritmos circadianos. En el caso de los mamíferos, como el conejo europeo *Oryctolagus cuniculus*, se ha observado que las crías predicen la primera sesión de lactancia, de manera que se puede pensar que el ritmo circadiano de de las crías se origina durante el embarazo y está sincronizado con el ciclo de producción láctea de la madre [12] (por cierto, el ritmo aquí es conductual y asociado a la alimentación en lugar de a la luz). En el caso de *P. clarkii*, durante los primeros 28 días tras la eclosión bajo condiciones de ciclo libre lo que se observa son ritmos ultradianos de hasta varias horas de período [5, 4, 34]. Estos ritmos ultradianos se montan sobre el ritmo circadiano cuando éste

⁹Del griego $\omega\nu$, on , ser, y $\gamma\epsilon\nu\epsilon\sigma\iota\varsigma$, *genesis*, origen; se refiere al desarrollo de los organismos

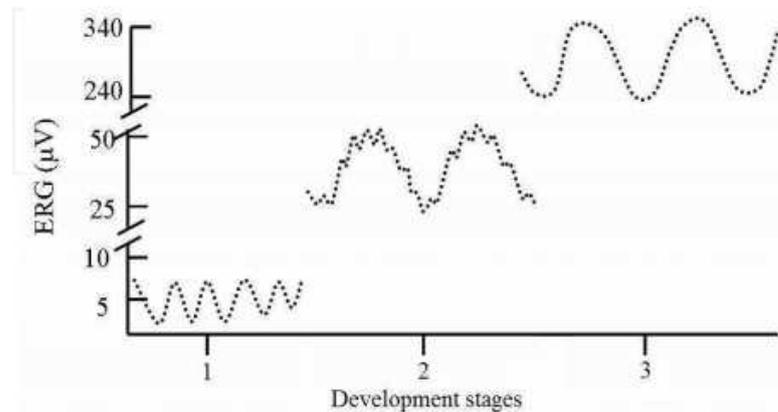


Figura 4.3: Régimen de maduración del ERG en los cangrejos de río. En estadíos subsecuentes la amplitud crece mientras que la frecuencia (ultradiana) decrece, con una fase de ritmos ultradianos sobrepuestos a los recientemente aparecidos circadianos (segundo estadío). Extraída de [5]

aparece, y desaparecen lentamente conforme el acicil llega a la madurez, alrededor del día 90 tras la eclosión (fig. 4.3). Similar a la maduración de los fotorreceptores, existen mecanismos amortiguadores de los ritmos ultradianos que maduran junto con el organismo, de forma que reducen progresivamente la amplitud de los ritmos de alta frecuencia, mientras que otros mecanismos aumentan la amplitud y media de las oscilaciones del ritmo circadiano final.

4.2. Modelación matemática del ritmo circadiano

En forma similar a capítulos anteriores, expondremos la matematización y modelación de los conceptos y fenómenos biológicos propuestos. En la modelación cronobiológica utilizaremos funciones periódicas de período cercano a 24 horas. Muchos de los modelos en ecuaciones diferenciales para la ritmicidad circadiana involucran una estructura dinámica que ya hemos mencionado: los ciclos límite, y su aparición por bifurcaciones de Hopf.

Nos servimos de una observación hecha en la sección 4.1 para presentar el primer modelo: las proteínas involucradas en la regulación celular de los ritmos circadianos exhiben bucles de retroalimentación negativa conocidos como *bucles de transcripción-traducción* (TTL¹⁰) cuya expresión afecta su inhibición introduciendo un desfase temporal. Un par de ejemplos de modelos TTL son los modelos de Lema *et al.* y Scheper *et al.* [6]. El primero se construye

por medio de la ecuación

$$\frac{dP}{dt}(t) = \frac{K_e}{1 + \left(\frac{P(t-\delta)}{K_i}\right)^n} - K_d P(t) \quad (4.1)$$

Donde $P(t)$, la concentración de la proteína P , se toma como función del tiempo. La evolución de esta concentración depende de dos términos: uno de incremento por actividad genética y uno de decaimiento. El término $K_d P(t)$ indica la degradación de la proteína, de manera que es proporcional a la concentración en el mismo instante. La constante K_e indica el aprovechamiento de la actividad genética en términos de síntesis proteica. El término funcional que aparece en el denominador modela la actividad genética. El término δ indica la dependencia de estados anteriores. La constante K_i es la tasa de inhibición, que indica la efectividad con la que la proteína se autoinhibe (conversamente se puede pensar como inverso de la tasa de activación para valores pequeños de P). El exponente n es el coeficiente Hill de inhibición, y representa la cooperación de las proteínas existentes de P en la inhibición. El bucle de retroalimentación negativa se observa más claramente en valores extremos de P : conforme la concentración de la proteína en el tiempo $t - \delta$ crece, el denominador del término genético se hace cada vez más grande, por lo que su contribución a la síntesis proteica es cada vez menor, hasta que el término de degradación tiene mayor magnitud y disminuye la concentración de P . A valores suficientemente chicos de P , en cambio, el denominador de la actividad genética es chico, haciendo a ésta más grande que el término de degradación, lo que hace crecer a P . La concentración de la proteína presenta comportamiento periódico de período cercano a 24 horas cuando el desfase δ se toma cercano a 8 horas.

El modelo de Scheper *et al.* usa como base el mismo modelo de la ecuación (4.1) con dos diferencias notables: primero, considera en la síntesis de P no la actividad genética, sino el papel del ARN mensajero (mRNA) en el proceso de transcripción; segundo, el mRNA se toma como variable dinámica, por lo que se agrega una ecuación diferencial que modela su evolución. El modelo se lee

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt}(t) &= K_e (M(t - \delta))^m - K_{d_1} P(t) \\ \frac{dM}{dt}(t) &= \frac{1}{1 + \left(\frac{P(t)}{K_i}\right)^n} - K_{d_2} M(t) \end{aligned} \quad (4.2)$$

¹⁰Del inglés *Transcription-translation loop*

donde P representa la concentración de la proteína y M la del mRNA. Como se puede ver, en la segunda ecuación se considera también un término $K_{d_2}M(t)$ de decaimiento del mRNA y un término de síntesis similar al del modelo (4.1). El exponente m en la primera ecuación de (4.2) es una consideración no-lineal y no-inyectiva entre moléculas distintas y la síntesis de una misma proteína a modo de ley de acción de masas. La retroalimentación negativa de este modelo se justifica de manera similar a Lema: altos valores de P se siguen valores bajos de M y, en consecuencia, bajos valores de P (por el decaimiento de ambas), y viceversa. Se reporta un comportamiento periódico cuando el desfase δ es cercano a 4.

Como se ha dicho, estos modelos TTL presentan periodicidad y retroalimentación negativa. Por otro lado, las oscilaciones en modelos con bucle de retroalimentación negativa resulta ser poco robusta, pues sólo un conjunto relativamente pequeño de parámetros produce periodicidad y la amplitud de dichas oscilaciones varía rápidamente con la frecuencia [15]. En cambio, cuando el modelo presenta bucles de retroalimentación positiva y negativa la periodicidad es mucho más robusta y la amplitud de las oscilaciones se mantiene constante para un rango mucho mayor de frecuencias, de manera que en presencia de ambos tipos de retroalimentación es posible ajustar la frecuencia sin cambios significativos en la amplitud de las oscilaciones. Esta propiedad no resulta crítica en modelos circadianos, donde no hay mucha motivación para cambiar la frecuencia de las oscilaciones, pues buscamos reproducir una periodicidad cercana a las 24 horas.

Un ejemplo de un modelo con retroalimentación positiva y negativa se obtiene de los ritmos circadianos en la cianobacteria *Synechococcus elongatus*. Para reproducir las oscilaciones circadianas observadas en esta cianobacteria se utilizan tres proteínas purificadas: *KaiA*, *KaiB* y *KaiC*. Esta última experimenta ciclos circadianos de fosforilación, con cuatro formas correspondientes a distintos niveles de fosforilación que aparecen en patrones regulares [41]. Estas cuatro formas son: fosforilada por treonina (*T-KaiC*), por serina (*S-KaiC*), por ambas (*ST-KaiC* o *D-KaiC*) y sin fosforilar (*U-KaiC*). Para el modelo [16, 41] se considera que estas cuatro formas están relacionadas por una ecuación de conservación de masa, de manera que $T + S + D + U = 3,4$; esto representa la concentración total y constante de la proteína *KaiC* como suma de las concentraciones individuales. Esto permite obtener la evolución de una de ellas a partir de la de las otras tres. Cada forma crece en concentración proporcionalmente a la concentración de otras dos y por medio de un factor de interconversión que depende de S . Cada forma, además, decrece en concentración a una tasa proporcional a sí misma por medio de las interconversiones inversas. El modelo para la fosforilación de *KaiC* queda de la forma:

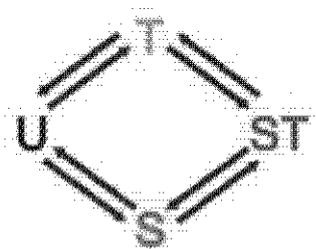


Figura 4.4: Relación entre las fosfoformas del modelo (4.3). Las flechas indican relaciones cooperativas. Extraída de [41]

$$\begin{aligned}
 \dot{T} &= k_{UT}(S)U + k_{DT}(S)D - (k_{TU}(S) + k_{TD}(S))T \\
 \dot{D} &= k_{TD}(S)T + k_{SD}(S)S - (k_{DT}(S) + k_{DS}(S))D \\
 \dot{S} &= k_{US}(S)U + k_{DS}(S)D - (k_{SU}(S) + k_{SD}(S))S
 \end{aligned}
 \tag{4.3}$$

donde k_{XY} representa la tasa de interconversión entre las fosfoformas X y Y y está dada por

$$k_{XY}(S) = k_{XY}^0 + \frac{k_{XY}^A A(S)}{K_{\frac{1}{2}} + A(S)}; \quad A(S) = \text{MÁX}\{0, [K_{ai}A] - 2S\}$$

En el modelo se expresa la evolución de las formas fosforiladas por treonina T , serina S y por ambas D , de manera que la evolución de la forma sin fosforilar U se obtiene en consecuencia. La retroalimentación positiva se observa en el sistema T - D - S (fig. 4.4), apreciado en que las formas T y S crecen a valores altos de D , y D crece a valores altos de T y S .

El siguiente modelo con retroalimentación positiva y negativa, en concordancia con la clasificación provista en [15], ya había sido mencionado en la sección 2.1, y corresponde al oscilador de van der Pol (2.3) modificado:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \beta(x^2 - 1)\frac{dx}{dt} + \alpha^2x = 0
 \tag{4.4}$$

La diferencia entre ésta ecuación de van der Pol y la anterior es la constante α^2 que multiplica al término x . Aquí se toma $\alpha = \frac{2\pi}{24}$ de manera que las soluciones del sistema sin fricción

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \alpha^2x = 0$$

son combinaciones lineales de funciones trigonométricas seno y coseno con período de 24 horas. Así se espera que las soluciones de la ecuación (4.4) mantengan periodicidad cercana.

La característica principal del oscilador de van der Pol es la existencia de un ciclo límite que, por nuestra modificación, se debería recorrer cada 24 horas. Esto pretende ser un modelo sencillo para un ritmo circadiano en ciclo libre, pues no se está considerando el efecto de ningún sincronizador. Al agregar un término *zeitgeber* Z , en cambio, se obtiene

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \beta(x^2 - 1)\frac{dx}{dt} + \alpha^2x = Z \quad (4.5)$$

El modelo *Zeitgeber* [6] dado por la ecuación (4.5) retrata la evolución de la variable x en presencia de un sincronizador Z , que también es función del tiempo. Este modelo es lo suficientemente general como para que baste con especificar el comportamiento periódico de cualquier sincronizador relevante para que queden determinados el ritmo y la sincronía. Cabe notar que las ecuaciones (4.4) y (4.5) coinciden cuando $Z(t) = 0$, es decir, cuando no hay estímulos. Sin embargo, el modelo *Zeitgeber* mantiene dependencia de los estados previos. Para no considerar los estímulos sincronizadores de manera "natural" hace falta una larga vecindad temporal (una noche larga).

Los últimos modelos que analizaremos en esta sección también toman la forma de osciladores de van der Pol; el primero de ellos tiene interés para contestar la pregunta hecha al final de la sección 4.1 sobre la ontogénesis del organismo y la aparición de ritmos circadianos. La construcción del modelo es como sigue: se considera un vector $\bar{x} = (x_1, x_2)$ para las soluciones de la ecuación diferencial

$$\dot{\bar{x}} = F(\bar{x}, k, c, r)$$

donde la función F es de tipo-van der Pol (bajo esta hipótesis, $x_2 = \dot{x}_1$). Los parámetros representan características del ciclo límite: k es la frecuencia, r es el radio (amplitud) y c es la primera entrada del centro del ciclo límite (valor promedio) [34]. La variable de comportamiento circadiano es x_1 . Se considera, además, que el sistema se encuentra bajo el efecto de un mecanismo de crecimiento o maduración dado por la variable x_3 , cuya evolución, de tipo logístico, está determinada por

$$\dot{x}_3 = f(x_3).$$

La maduración x_3 afecta a r y c , haciéndolos dependientes de las variables del sistema. Así, es posible que el radio r disminuye hasta hacerse negativo, lo

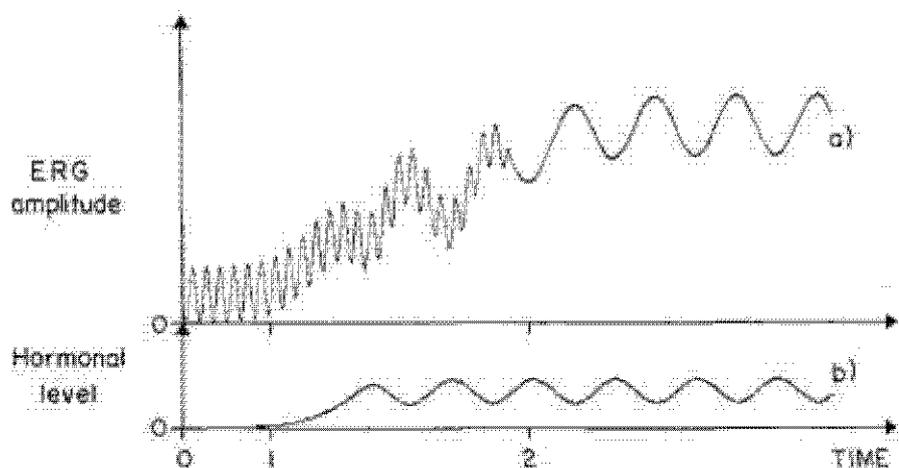


Figura 4.5: Evolución de los dos osciladores considerados en el modelo (4.6–4.7). El ERG mantiene oscilaciones de alta frecuencia al principio de la simulación, mismas que se amortiguan con el tiempo hasta revelar oscilaciones de menor frecuencia. Los valores alrededor de los cuales se oscila también se ven incrementados. El oscilador hormonal tarda en hacerse notar pero también alcanza frecuencia circadiana. Extraída de [34]

que transformaría el ciclo límite en un punto fijo por medio de una bifurcación de Hopf supercrítica. Las modificaciones a c harán que las oscilaciones de x_1 ocurran alrededor de valores progresivamente mayores, como se observa en la fig. 4.5.

La maduración de un oscilador se puede ver como consecuencia de la influencia de otro. Se considerarán dos osciladores $\bar{x} = (x_1, x_2)$ y $\bar{y} = (y_1, y_2)$ cuya evolución está determinada por ecuaciones similares a las anteriores. La diferencia entre ellos es que uno actúa sobre el otro y corresponde a estructuras reguladoras de ritmos circadianos (como sería, por ejemplo, la glándula pineal). El sistema está compuesto por las ecuaciones

$$\begin{aligned}\dot{\bar{x}} &= F(\bar{x}, k, c(x_3, y_1, y_3), r(x_3, y_1)) \\ \dot{x}_3 &= f(x_3)\end{aligned}\quad (4.6)$$

para el primer oscilador, correspondiente al ritmo que está siendo regulado, y

$$\begin{aligned}\dot{\bar{y}} &= F(\bar{y}, l, C(y_3), R(y_3)) \\ \dot{y}_3 &= g(y_3)\end{aligned}\quad (4.7)$$

que modela la evolución del segundo oscilador. El radio del ciclo límite del primer oscilador depende del segundo oscilador y_1 y su maduración x_3 de manera que sea positivo (ciclo límite) cuando ambos son pequeños. Además, se procura que se vuelva negativo (punto estable) conforme ambos crecen, y se mantenga negativo aun cuando y_1 oscile a valores menores. Un ejemplo específico trata a x_1 como actividad electrofisiológica medida a través de un electroretinograma (ERG) y a las variables del segundo oscilador como hormonas: y_1 representa la liberación de una hormona específica para la inhibición el primer oscilador, y y_3 al agregado de hormonas producidas involucradas en el desarrollo de las estructuras visuales.

Hablando de osciladores dependientes unos de otros, este acercamiento por interdependencia puede ser útil para estudiar a los ritmos circadianos como resultado de acoplamiento de ritmos ultradianos. Para que un modelo refleje esto le será necesario que reaccione al nivel de maduración medido como la cantidad de hormonas presentes. Un primer acercamiento a esta pregunta es mostrar cómo un comportamiento oscilatorio de baja frecuencia se puede obtener como resultado del acoplamiento de varios osciladores de alta frecuencia. El siguiente modelo [5] considera cuatro de estos osciladores. Se considera que la evolución de cada oscilador sigue la misma función f en ausencia de factores de acoplamiento. Escrito en términos simples, el modelo se lee de la forma

$$\ddot{x} = F(x, \dot{x}) + Ax \quad (4.8)$$

donde $x = (x_1, x_2, x_3, x_4)$ es el vector formado por los estados de cada uno de los osciladores considerados, $F(x, \dot{x}) = (f(x_1, \dot{x}_1), f(x_2, \dot{x}_2), f(x_3, \dot{x}_3), f(x_4, \dot{x}_4))$ representa la evolución independiente de cada uno de ellos, y la matriz $A \in \mathcal{M}_{4 \times 4}(\mathbb{R})$ dada por

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & 0 & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & 0 & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & 0 \end{pmatrix}$$

describe el acoplamiento entre los distintos osciladores como parte lineal del sistema. La función f es la misma para las cuatro variables y está dada por

$$\forall i \in \{1, 2, 3, 4\} : f(x_i, \dot{x}_i) = \nu(1 - x_i^2)\dot{x}_i$$

de manera que cada componente es un oscilador de van der Pol y ν hace las veces del término de amortiguamiento. Se puede, además, introducir un

factor de interacción global [4] por medio de una constante μ añadida de la forma

$$\ddot{x} = F(x, \dot{x}) + \mu Ax$$

Este modelo considera (a) la función de evolución interna, F , como un oscilador de van der Pol; (b) el efecto sobre un oscilador ejercido por los otros tres con el término lineal $A \in \mathcal{M}_{4 \times 4}(\mathbb{R})$; y (c) un factor global μ que modula el impacto del acoplamiento.

4.3. Electrofisiología circadiana en crustáceos

Conviene delimitar nuestro objeto de estudio. En adelante nos concentraremos en los procesos circadianos de crustáceos, principalmente del cangrejo rojo de río o acocil rojo de río *Procambarus clarkii* [4] aunque con argumentos analogables a otras especies y géneros, como los cangrejos *Cancer* y *Cardisoma*, los camarones *Pandalus* y otros acociles. El ciclo luz-oscuridad natural resulta el *zeitgeber* principal para muchos de los procesos sincronizables en la mayor parte de habitantes del planeta, por lo que el sistema visual es de relevancia en términos cronobiológicos. Una parte de esto se atribuye, naturalmente, a la sensibilidad a la luz. El electroretinograma presenta ciclos circadianos en *Procambarus bouvieri* [24]: la actividad eléctrica en respuesta a los estímulos de luz es cíclica y puede adelantarse o retrasarse en presencia de estímulos lumínicos de intensidad moderada con sensibilidad cromática de acuerdo con la edad [14]. En el caso de *P. clarkii* se ha observado que el ritmo observado en el electroretinograma cambia su amplitud (reducción) y duración (ampliación) cuando el tallo ocular se baña en melatonina, que es una molécula de importancia circadiana en varias especies [23]. El efecto de esta hormona depende de la hora circadiana, por lo que el estudio de su interacción puede ayudar a revelar mecanismos subyacentes a los ritmos circadianos oculares en estas especies.

El tallo ocular, la estructura que se extiende desde el cuerpo hasta el ojo en algunos artrópodos y moluscos, alberga un aparato neurosecretor conocido como sistema órgano X-glándula sinusal. Este sistema está conformado por entre 150 y 200 neuronas neurosecretoras regula procesos fisiológicos a varios niveles: pigmentación, muda de caparazón, niveles de azúcar en sangre, locomoción, y actividad neuronal y de gónadas [25]. Dicha regulación se hace por medio de neurohormonas sintetizadas por el órgano X que entran al torrente sanguíneo por medio de la glándula sinusal. Algunas de las hormonas que

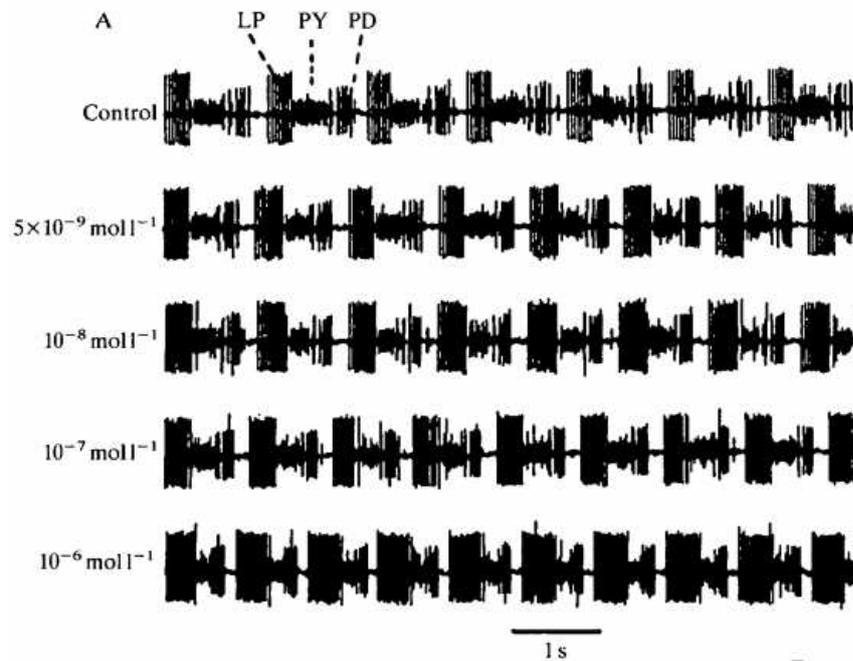


Figura 4.6: Efecto de concentraciones elevadas de RPCH en la actividad neuronal secuencial de las neuronas componentes del STG. La actividad se intensifica a valores exponencialmente mayores de concentración, siendo la neurona más representativa la pilórica lateral LP. Extraída de [38]

secreta este aparato pertenecen al grupo de las cromatoforotropinas, encargadas de los cambios fisiológicos en la coloración, siendo los dos miembros más representativos identificados la hormona concentradora de pigmento rojo (*RPCH*¹¹) y la hormona dispersora de pigmento (*PDH*¹²). Tal como su nombre sugiere, los efectos de estas dos hormonas son contrarios: la *RPCH*, un octapéptido, facilita la retracción de gránulos de pigmento, mientras que la *PDH*, octadecapéptido, facilita su dispersión. Otras hormonas de origen similar son la hormona hiperglucémica de crustáceos (*CHH*¹³), la hormona inhibidora de muda (*MIH*¹⁴) y la hormona inhibidora de vitelogenésis (*VIH*¹⁵). Todas las hormonas anteriores se encuentran en distintas especies de crustáceos que tienen cierto grado de homología.

Además de su función cromatoforotrópica, la hormona concentradora de

¹¹Por sus siglas en inglés, *red pigment concentrating hormone*

¹²Por sus siglas en inglés, *pigment dispersing hormone*

¹³Por sus siglas en inglés, *crustacean hyperglycemic hormone*

¹⁴Por sus siglas en inglés, *molt-inhibiting hormone*

¹⁵Por sus siglas en inglés, *vitellogenesis gonad-inhibiting hormone*

pigmento rojo desempeña un papel neuromodulador, *i.e.*, como agente químico externo regula la actividad de un grupo localizado de neuronas de carácter locomotor-gástrico. Esto se ha observado en crustáceos como *Cancer borealis* en las neuronas del ganglio estomatogástrico (*STG*, que ya se había mencionado sin tantos detalles). Este ganglio está conformado por aproximadamente 30 neuronas y regula movimientos del estómago y la masticación. La RPCH tiene efecto excitatorio en 3 de las neuronas componentes del *STG*: la pilórica lateral *LP*, la dilatadora pilórica *PD* y la pilórica *PY* [38]. Este efecto excitatorio logra que comportamientos silenciosos devengan en tonicidad y ráfagas con respuestas más apreciables a mayor concentración de RPCH (fig. 4.6). Así, se aprecia la función de la RPCH en contextos neuromoduladores, además de su previamente investigado papel en pigmentación.

Con el fin de modelar sus variaciones circadianas, mencionamos ahora algunas características electrofisiológicas del órgano X y la glándula sinusal. En las neuronas del órgano X de *Cardisoma* y *Procambarus* se han observado dos tipos distintos de potenciales de acción: los rápidos axonales, que son bloqueados por tetrodotoxina (*TTX*) y ausencia de Na^+ , y los lentos somáticos, bloqueados en ausencia de Ca^{2+} . La actividad eléctrica en estas neuronas es variada, comprendiendo silencio, tonicidad y ráfagas. Se han caracterizado seis corrientes iónicas [25]:

1. Una similar a una corriente rectificadora retrasada I_{K_d}
2. La transitoria I_A
3. La de K^+ cuya probabilidad de apertura decrece al aumentar la concentración de ATP y que se relaciona con depolarización por glucosa
4. La de calcio activada a alto voltaje I_{Ca} y cuya inactivación depende también de Ca^{2+}
5. Dos tipos de corrientes de sodio, que se diferencian por su sensibilidad al TTX.

En el caso de la glándula sinusal, las corrientes entrantes estudiadas están asociadas a sodio y calcio, y las salientes a potasio.

Dadas la naturaleza neurosecretora del sistema órgano X-glándula sinusal y las consecuencias reguladoras a distintos niveles fisiológicos que conlleva la liberación de las hormonas ya mencionadas, será importante describir algunos de los mecanismos que intervienen en el control de dicha liberación. Gracias a estudios farmacológicos se ha podido relacionar la actividad secretora del

órgano X con neurotransmisores aminos y encefalinas [25], entre las que se destacan:

- **GABA.** El ácido γ -aminobutírico tiene un efecto dual en las neuronas del órgano X. En células que contienen RPCH se observa un efecto hiperpolarizador e inhibitorio en presencia de GABA que genera potenciales sinápticos. En cambio, en células que contienen CHH se observa un efecto excitatorio en la misma condición y potenciales sinápticos generados por depolarización dependientes de la dosis de GABA (fig. 4.7, A). A nivel iónico, GABA se relaciona con la apertura de canales de Cl^- .
- **Encefalinas.** Se ha observado que la aplicación de inyecciones de Met- y Leu-encefalina a las células del órgano X tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de PDH (fig. 4.7, B). Se relaciona con el cierre de corrientes de potasio.
- **Serotonina.** La 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina promueve la liberación de CHH y cromatoforotropinas dispersoras. En neuronas que muestran excitación en presencia de GABA también se ha visto que 5-HT produce ráfagas cuando el estado previo es silencio o tonicidad; dosis adicionales alargan la duración de las ráfagas y reducen el lapso interpico (fig. 4.7, C). Se observan efectos de 5-HT más prolongados que aquéllos de GABA. A nivel iónico, los mecanismos por los que actúa 5-HT deben estar relacionados con el cierre de alguna corriente lenta entrante por identificar [25].

La actividad del órgano X también es influenciada por la luz. La iluminación de la retina produce respuestas sinápticas lentas en las neuronas del órgano X y regula la liberación hormonal de distintas maneras. Por ejemplo, libera PDH principalmente cuando hay luz, mientras que la secreción de RPCH y CHH aumenta de noche o con la oscuridad. En el caso de esta última, es de esperarse que la actividad neuronal relacionada se vea disminuida en la mañana y a mediodía, y que en la tarde y noche presente ráfagas o tonicidad más pronunciada (4.8). Las fluctuaciones usuales son regulares y diurnas. La constatación de este comportamiento en tallos oculares aislados confirma el carácter endógeno y circadiano del patrón observado.

Con esto concluimos la exposición de las bases cronobiológicas. Ahora presentaremos nuestros resultados de modelación matemática de ritmos circadianos. En lo que sigue expondremos un modelo basado en conductancias (Apéndice B) cuyos cambios de comportamiento fueron predichos teóricamente y

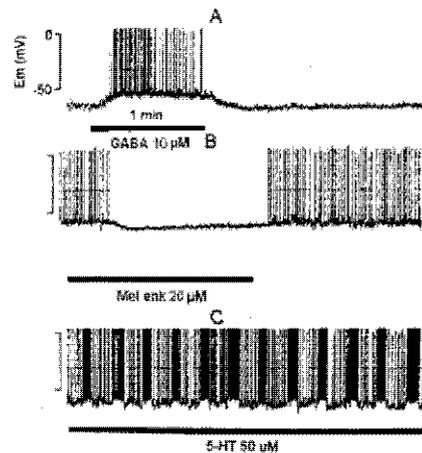


Figura 4.7: Neuromodulación en las células del órgano X. A: aplicación de GABA a $10 \mu\text{M}$ con efecto excitatorio. B: aplicación de Met-encefalina a $20 \mu\text{M}$ con efecto inhibitorio. C: aplicación de 5-HT a $50 \mu\text{M}$ con efecto de ráfagas. Extraída de [25]

cuantitativamente mediante un análisis de sensibilidad (sección 3.5). Esto en conjunto con las observaciones neuromoduladoras de esta sección estará asentando las bases de modelación para describir la retroalimentación positiva entre componentes moleculares y electrofisiológicos en fenómenos circadianos.

4.4. Un modelo circadiano con conductancias dinámicas

Es plausible pensar que la capacidad de comunicación entre dos neuronas se ve afectada al haber cambios en las corrientes iónicas involucradas en la neurotransmisión, lo que es de especial importancia cuando una de éstas regula la actividad de la otra. Los efectos, sin embargo, no se limitan únicamente al nivel interneuronal. Para ejemplificar, retomamos el caso de *Drosophila melanogaster* abordado en la sección 4.1. Modificar los canales de K^+ de las neuronas marcapasos cuando la mosca de fruta se encuentra en condiciones de ciclo libre ocasiona una alteración en la traducción de las proteínas *PER* y *TIM*, deteniendo su dinámica oscilatoria. Este par de proteínas, como mencionamos, conforman la base de los ciclos circadianos celulares en esta especie, por lo que la ausencia de sus oscilaciones tiene efectos en cadena sobre los ritmos locomotores que estas proteínas regulan [37] (lo que parece, interesantemente,

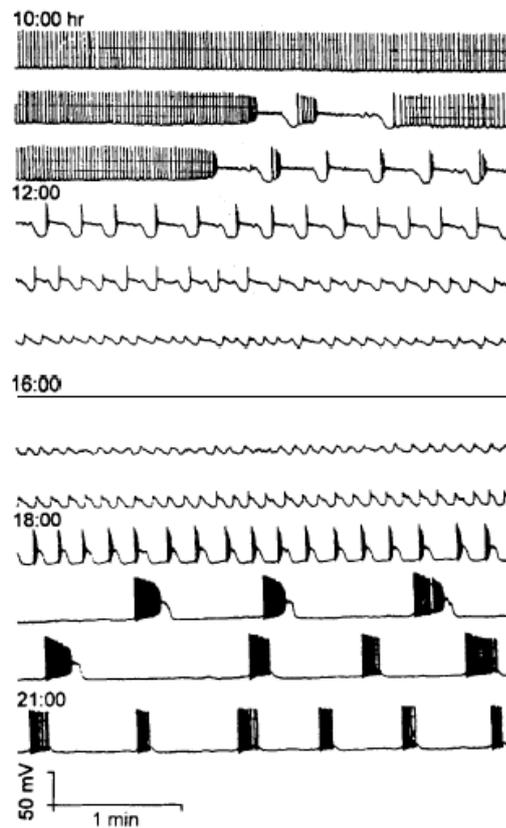


Figura 4.8: Registro de actividad eléctrica en neurona del órgano X a distintas horas del día en un tallo ocular aislado. La falta de actividad a medio día y parte de la tarde y la excitación subsecuente son congruentes con la liberación nocturna de CHH. Se afirma un ritmo circadiano. Extraída de [25]

propio del ciclo libre; al encontrarse el individuo sincronizado con el ciclo luz-obscuridad la oscilación de las proteínas no se ve afectada tan severamente). Las consecuencias circadianas intracelulares producto de la neuromodulación nos sirven de motivación para el resto de la discusión de este capítulo.

En ésta y la siguiente sección nos enfocaremos en producir resultados originales sobre la modelación neuronal circadiana. Podemos hablar de dos objetivos distintos: matemáticamente hablando, queremos explorar el espacio de parámetros del modelo STG para encontrar combinaciones paramétricas con las que se pueda simular algún comportamiento objetivo. Esto asentará las bases de un modelo cronobiológico multiescala futuro con el que se puedan hacer predicciones a corto plazo (en escala de milisegundos), que correspondería a la evolución usual del potencial de membrana según los modelos basados en conductancias), y otro a largo plazo (en escala de horas), en donde las conductancias maximales, expresadas como funciones del tiempo, varíen para dar lugar a comportamientos observados a lo largo del día y completen el ciclo circadiano.

El segundo objetivo, de corte más biológico, sería hacer afirmaciones acerca del efecto de los neurotransmisores sobre la activación e inactivación de los canales iónicos. Esto se hace en el entendido de lo que conocemos y desconocemos sobre el proceso de neuromodulación: entendemos empíricamente que los neuromoduladores (I) modifican de alguna manera la dinámica del potencial de membrana (III), lo que lleva a comportamientos cualitativamente distintos, y también entendemos teóricamente que las conductancias maximales (II) son parámetros representativos de los canales iónicos que producen cambios en el potencial de membrana (III). Ateniéndonos a principios de causalidad, posiblemente la pregunta importante que no se ha abordado en la explicación anterior es la relación entre (I) y (II); es decir, cómo es que la neuromodulación juega con los canales iónicos y sus variables de regulación. Entender esto nos llevaría completar la relación de orden $I \Rightarrow II \Rightarrow III$, que es posiblemente un esquema más fiel a lo que se presenta naturalmente en neuromodulación. Este resultado se pretendería generalizar a neuronas en donde se conocen las características de sus canales iónicos (en cuanto a velocidad y retroalimentación) y el efecto de algunos neuromoduladores, siempre que esta información se tenga a la mano.

En el caso de la liberación hormonal en crustáceos pertenecientes a *Procambarus* y *Cardisoma* se tiene conocimiento de la relación entre actividad neuronal y ritmicidad circadiana. La última observación hecha en la sección 4.3 sobre los patrones del potencial de membrana registrados en la figura 4.8 indica que éste queda bien acoplado a la liberación nocturna de la hormona

hiperglucémica en crustáceos, de lo que se afirma que la actividad eléctrica de ciertas neuronas del órgano X se relaciona con la regulación circadiana del nivel de azúcar en sangre en estos cangrejos. Tenemos también información sobre qué puede afectar a la liberación hormonal: hemos identificado tres neuromoduladores (GABA, encefalinas y serotonina) cuya presencia promueve o inhibe la neurosecreción en el sistema órgano X-glándula sinusal, con sus correspondientes consecuencias electrofisiológicas. Por lo tanto, tenemos ubicados un fenómeno (variación diurna del potencial de membrana), sus causas (neuromodulación por GABA, Met-enk y 5-HT) y sus consecuencias (secreción de CHH). Para profundizar en la explicación causal en este pequeño diagrama conceptual nos podemos servir de las siguientes preguntas, hechas sobre el paso intermedio del proceso antes mencionado:

1. ¿Cuál es el patrón circadiano que siguen los canales iónicos en estas neuronas?
2. ¿Cuál es el efecto de la neuromodulación por GABA, Met-enk y 5-HT sobre los canales iónicos?

En lo que sigue nos limitaremos exclusivamente a hacer afirmaciones sobre la neuromodulación en neuronas secretoras de CHH. Supondremos los efectos neuromoduladores de GABA, Met-enk y 5-HT previamente discutidos [25], y supondremos que la relación es biunívoca: que a toda fase tónica, de silencio y de ráfagas subyacen la acción y el efecto de GABA, Met-encefalina y serotonina, respectivamente. También supondremos que la actividad eléctrica medida en estas neuronas influye directamente en la secreción de CHH, en tanto que a mayor frecuencia de disparo de potencial de acción y mayor amplitud de los mismos corresponde más unidades de CHH liberadas. Estos resultados se podrán generalizar a cualquier neurotransmisor cuyos efectos en términos de actividad eléctrica cualitativa sean conocidos.

Estamos en condiciones de dar respuestas matemáticas a las dos preguntas anteriores. Y para esto nos basta notar que estamos haciendo uso de uno de los artilugios matemáticos más conocidos de todos: plantear una pregunta nueva (ritmicidad circadiana) en un contexto ya estudiado (excitabilidad neuronal). Procederemos tomando como base la figura 4.8 y el modelo de excitabilidad neuronal basado en conductancias más completo que tenemos a la mano: el Modelo STG del Apéndice B.

Lo primero es justificar el uso del modelo desarrollado para la célula pilórica lateral del ganglio estomatogástrico en *Cancer borealis* para la actividad neuronal de células en tallo ocular en *Procambarus clarkii*. Dicha

justificación se basa en que ambas neuronas tienen 3 corrientes de K^+ , al menos una corriente de Na^+ y al menos una corriente de Ca^{2+} . Por otro lado, la correspondencia no es exacta, aunque sí lo suficientemente buena para esperar que los comportamientos sean similares. Otra justificación de carácter más pragmático sería que las mediciones en ambas son suficientemente similares. Informalmente *lo hacemos porque podemos*.

El modelo STG no considera factores extracelulares salvo por la corriente aplicada. Ya que pretendemos observar neuromodulación en nuestras simulaciones, será necesario producir variaciones internas. Éstas se justifican por el efecto de agentes externos neuromoduladores que pueden alterar la dinámica del voltaje. Esta búsqueda termina en la sección 3.5. El análisis de sensibilidad indica que podemos elegir conductancias máximas que generen los efectos deseados. Necesitaremos tantos vectores de conductancias máximas como comportamientos queramos imitar. Podemos empezar haciendo algunas afirmaciones sobre los canales a modificar. Como justificación bastará el papel que juegan las conductancias dinámicas de entrada en cada escala temporal sobre el potencial de membrana según se expuso en la sección 3.4. Recordamos que, en adelante, nos estaremos basando en la figura 4.8 para construir nuestro modelo.

- En la medición de inicio (10:00 hrs) se observan potenciales de acción tónicos de alta amplitud. La alta frecuencia de los picos, consecuencia de la tonicidad, sugiere que la conductancia dinámica de entrada ultralenta es relativamente alta. La amplitud de los picos indica conductancia dinámica de entrada rápida alta, mientras que la ausencia de bloques de repolarización representa valores bajos en la conductancia lenta.
- Conforme se avanza hacia el mediodía se observa una disminución en la amplitud de los potenciales y la aparición de bloques de repolarización, lo que indica que la conductancia rápida se ha reducido y la lenta ha aumentado. La tendencia a la baja de la amplitud termina en una fase silenciosa a las 16 horas; aquí podemos decir que no hay regeneratividad rápida capaz de iniciar potenciales de acción.
- Tras la fase silenciosa se observa un lento incremento en la amplitud de los picos (aumento en la conductancia rápida) con ráfagas de pocos potenciales de acción y bloques de repolarización (conductancia lenta a la baja). Para la medición de las 18 horas se consolidan ráfagas (conductancia lenta de bajo voltaje a la alza) con número creciente de potenciales de acción (conductancia lenta a la alza) y un número menor de ráfagas (conductancia ultralenta a la baja).

- En la última hora registrada (21:00) se observan ráfagas similares a las anteriores con menor separación temporal entre ellas, lo que indica nuevamente valores elevados para la conductancia ultralenta.

Finalmente, el análisis de sensibilidad (sec. 3.5) del modelo STG nos permite elegir las corrientes involucradas en cada una de las conductancias dinámicas y determinar los cambios necesarios sobre sus conductancias maximales que llevan a reproducir los patrones observados. Aquí es donde generamos un vector paramétrico para cada observación por reproducir. La figura 4.8 consta de trece registros (nueve por hora y uno final). A continuación se reproducirán los comportamientos para nueve de ellas (dos representantes por hora y una final).

Nuestro procedimiento entonces es el siguiente: notamos la existencia de tres comportamientos cualitativamente distintos en los registros de la actividad eléctrica en las neuronas del órgano X de *P. clarkii*; a saber, tonicidad, silencio y *bursting*. De acuerdo al análisis de sensibilidad, sabemos qué conductancias dinámicas están involucradas en cada uno de estos comportamientos, y cómo deben variar éstas como funciones del tiempo para pasar de uno a otro comportamiento.

Empezando por la tonicidad, en el caso específico del modelo STG, se observan niveles relativamente bajos de las conductancias \bar{g}_{CaT} y \bar{g}_{CaS} , para evitar *bursting*, pero altos de \bar{g}_{Na} para exhibir potenciales de acción pronunciados. La frecuencia de disparo se controla por medio de \bar{g}_{KCa} con niveles bajos para generar el tren continuo de potenciales de acción. La conductancia de sodio se verá decrementada hasta que los potenciales de acción no sean visibles, con lo que logramos el silencio de la medición de las 16 horas. Para pasar a *bursting*, se reestablece la conductancia maximal de la corriente de sodio, pero a su vez se aumenta \bar{g}_{CaT} con lo que se producen ráfagas. Conforme transcurren las horas hasta la última medición también se deberá aumentar \bar{g}_{KCa} para que las ráfagas estén separadas y bien definidas.

De aquí podríamos interpolar valores para el lapso nocturno desconocido (21-10), en donde sabemos teóricamente que las conductancias maximales de sodio, calcio transitorio y potasio regulado por calcio se deben reestablecer a su valor original en la primera simulación, pero dejaremos el trabajo en el medio ciclo ateniéndonos a las mediciones conocidas [25]. Con esto damos paso al cierre de este capítulo con la sección de resultados.

4.5. Resultados

Actualmente en lo que respecta a dinámica hormonal no contamos con información precisa sobre procesos inhibidores de la secreción de CHH. Si suponemos que el efecto inhibitor de las encefalinas también es aplicable a la liberación de hormona hiperglucémica tendríamos una sucesión similar a la siguiente:

1. La tonicidad en las primeras horas del día se puede asociar a la presencia de GABA en presencia de CHH.
2. El silencio de las 16 horas se puede explicar con ausencia de GABA y aparición de Met-encefalina.
3. La 5-HT, que tiene efecto excitatorio sobre las mismas neuronas excitadas por GABA, aparece hacia el final del día y produce ráfagas.

El trabajo del que proviene la figura 4.8 tampoco proporciona información sobre la actividad neuronal nocturna del órgano X. Esto limita nuestra descripción, en el sentido de que podemos hacer afirmaciones fundamentadas únicamente sobre lo observado. Para conectar el inicio y el fin de lo dicho anteriormente, cabría la posibilidad de que en algún punto de la noche se haga una transición entre potenciales tónicos y ráfagas, lo que desde la perspectiva hormonal implica un intercambio en la concentración de GABA y serotonina. Se necesitan observaciones adecuadas para verificar esto.

El modelo matemático enfrenta el problema mencionado anteriormente. Las observaciones conocidas se reproducen en la figura 4.9 con las debidas transiciones entre tonicidad, silencio y ráfagas. Los valores paramétricos para cada simulación se presentan en la tabla 4.1. Dicha tabla, por cierto, contesta la primera de las preguntas guías de la sección anterior. Las dos conductancias no mencionadas aquí se mantuvieron constantes: la corriente activada por hiperpolarización I_H y la Óhmica de fuga I_L conservaron sus conductancias maximales en $g_H = 0,2$ y $g_L = 0,01$, respectivamente. El resto de los parámetros se tomaron como en la figura B.3 salvo por el potencial de reversión del calcio, que se tomó constante $E_{Ca} = 80mV$. Como condiciones iniciales de las variables de regulación se escogieron sus valores asintóticos. Como potencial de membrana y concentración intracelular de Ca^{2+} se tomaron $V_0 = -70,0$ y $Ca_0 = 0,5$.

Las transiciones necesarias se hicieron con base en los resultados de nuestro análisis de sensibilidad. Éste muestra que I_{Na} e I_{CaT} participan

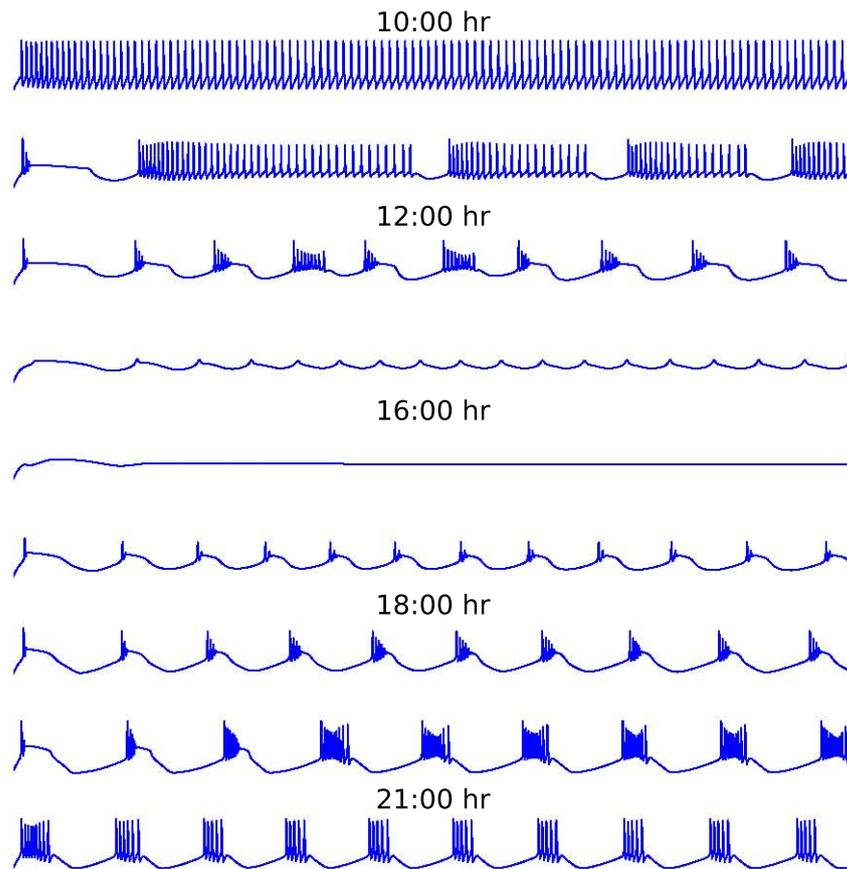


Figura 4.9: Simulación de actividad neuronal circadiana con el Modelo STG; *c.f.* fig. 4.8. Generada con el código de la subsección C.5.1 con los parámetros de la tabla 4.1

	\bar{g}_{Na}	\bar{g}_{CaT}	\bar{g}_{CaS}	\bar{g}_A	\bar{g}_{Kd}	\bar{g}_{KCa}
10:00 hr	600.0	5.5	3.5	10.0	250.0	10.0
	200.0	5.5	3.5	20.0	100.0	10.0
12:00 hr	125.0	5.5	3.5	20.0	100.0	10.0
	0.0	2.5	3.5	20.0	100.0	10.0
16:00 hr	0.0	0.0	3.5	20.0	100.0	10.0
	50.0	3.0	3.5	0.0	90.0	20.0
18:00 hr	100.0	3.0	5.0	0.0	90.0	50.0
	800.0	10.0	10.0	0.0	150.0	90.0
21:00 hr	800.0	10.0	3.5	10.0	150.0	90.0

Cuadro 4.1: Comparación cuantitativa de las conductancias para 4.9 a diferentes tiempos.

positivamente en la conductancia rápida, por lo que ambos deben disminuir para pasar de tonicidad a silencio, e incrementarse para las ráfagas. Los bloques de repolarización se logran con valores bajos de \bar{g}_{Kd} , ya que su corriente asociada participa negativamente en la conductancia lenta a alto voltaje. Las ráfagas se consolidan en la segunda mitad del día con cambios en \bar{g}_A y \bar{g}_{CaT} , cuyas corrientes tienen efectos negativos y positivos, respectivamente, sobre la conductancia lenta de bajo voltaje. La reducción de frecuencia entre las ráfagas de las 18 y 21 horas se consiguió modificando las conductancias maximales asociadas a corrientes presentes en la escala ultralenta, como son I_{CaS} e I_{KCa} . Todo lo anterior está en concordancia con las figuras 3.3 y 3.4.

	\bar{g}_{Na}	\bar{g}_{CaT}	\bar{g}_{CaS}	\bar{g}_A	\bar{g}_{Kd}	\bar{g}_{KCa}
10:00 hr	-	-	-	-	-	-
	↘	-	-	↗	↘	-
12:00 hr	↘	-	-	-	-	-
	↘	↘	-	-	-	-
16:00 hr	-	↘	-	-	-	-
	↗	↗	-	↘	↘	↗
18:00 hr	↗	-	↗	-	-	↗
	↗	↗	↗	-	↗	↗
21:00 hr	-	-	↘	↗	-	-

Cuadro 4.2: Comparación cualitativa de las conductancias a diferentes tiempos respecto al estado anterior. Las flechas ↗ representan incrementos; las flechas ↘, decrementos, y los guiones —, constancia.

La tabla 4.2 nos permite hacer un análisis cualitativo de los cambios observados en cada conductancia maximal a lo largo del día simulado. Esto facilita la comprensión de las variaciones efectuadas. Por ejemplo, con esta tabla es posible hacer afirmaciones sobre las relaciones entre hormonas y canales iónicos, de manera que se da respuesta a la segunda pregunta guía de la sección 4.4:

- GABA, que está presente en la mañana y desaparece hacia el mediodía simulado, parece estar relacionado con la apertura de canales de Na^+ . Se tiene documentada la relación entre GABA y corrientes de Cl^- [25], pero el modelo STG no considera dicha corriente, de manera que no es posible identificar desde nuestro análisis su escala temporal y la retroalimentación con la que provee al sistema.
- Las encefalinas, de efecto inhibitorio, pueden estar relacionadas en términos iónicos con el cierre de canales de potasio, específicamente con la retrasada. Esta observación es congruente con lo dicho en la sección 4.3 sobre sus efectos electrofisiológicos.
- La 5-HT provoca respuestas en forma de ráfagas de potencial de membrana, lo que, por conductancias dinámicas, sabemos que se origina en la escala lenta. Estamos en posición de postular la existencia de una relación entre la presencia de 5-HT y la modificación de canales que contribuyen en la escala lenta de bajo voltaje, como son I_{CaT} e I_A . Nuevamente, la condición de corrientes lentas también había sido mencionada en la sección 4.3.

Con las afirmaciones anteriores concluimos el capítulo sobre ritmos circadianos, último de la parte principal de este texto. Tras esto continúan un apartado para Conclusiones Generales y los Apéndices que hemos estado citando a lo largo de los cuatro capítulos anteriores.

Resultados y Conclusiones

El objetivo de este texto es agregar una nueva entrada a la larga y siempre creciente lista de modelos cronobiológicos matemáticos. En nuestro caso particular se quiso reproducir el comportamiento rítmico de la actividad eléctrica registrada de las neuronas del órgano X en crustáceos. La motivación de nuestro modelo base no proviene directamente de bucles de retroalimentación o ciclos límite, sino de resultados previos que se obtienen por variación de parámetros en modelos basados en conductancias para excitabilidad neuronal. Fue necesario, por lo tanto, proporcionar justificaciones neurológicas, electrofisiológicas y cronobiológicas para fundamentar nuestra propuesta matemática.

El texto comenzó con la parte neurológica y electrofisiológica. En el primer capítulo expusimos el modelo básico. Expusimos conceptos elementales de neurología y describimos los fenómenos electrofisiológicos de interés. Se habló también de los canales iónicos, su regulación y de cómo contribuyen de maneras distintas a los procesos de excitabilidad neuronal. Aquí aprovechamos para presentar los conceptos de retroalimentación y por señalar las escalas temporales de relevancia para capítulos posteriores. Hablamos también de la derivación, por medio de circuitos, de un modelo simple basado en conductancias, y aprovechamos para presentar el históricamente importante modelo de Hodgkin-Huxley y su generalización a modelos basados en conductancias con un número arbitrario de corrientes. El modelo central de este texto, el modelo STG, se mencionó aquí pero se presenta formalmente en el Apéndice B.

El Capítulo 2 inició realmente la exposición del análisis y desarrollo matemático del texto. Ahí se presentaron otros tres modelos, uno de los cuáles es similar al de Hodgkin-Huxley pero con una corriente adicional de Ca^{2+} , al que nombramos $\text{HH}+I_{\text{Ca}}$, y dos modelos que funcionan como reducciones geométricas de los anteriores. La ventaja de los modelos reducidos es que su forma simple facilita la explicación de ciertos fenómenos fisiológicos en términos matemáticos. Fue aquí que tomamos la reducción del modelo $\text{HH}+I_{\text{Ca}}$, a la que llamamos el modelo reflejado, y la usamos para matematizar y ejemplificar el

concepto de retroalimentación del capítulo anterior. Aprovechamos para hacer una comparación de los distintos tipos de excitabilidad, de acuerdo con la retroalimentación presente, que se observan en el modelo reflejado. Estos tipos de excitabilidad se describen geoméricamente y provienen de bifurcaciones del sistema estudiado. Los conceptos matemáticos de este capítulo se presentan en un glosario en el Apéndice A.

Pasamos al tercer capítulo con la idea de generalizar las definiciones de modelos reducidos a modelos más complejos y más fieles a los fenómenos electrofisiológicos estudiados. Es aquí donde definimos escalas temporales y mecanismos de retroalimentación para modelos basados en conductancias. Las diferencias en comportamiento que se observan en presencia de diferentes signos de retroalimentación conducen a estudiar la transición entre ellos por medio de la ecuación de balance y el algoritmo de transcriticalidad para la excitabilidad neuronal. Tras esto, combinamos las definiciones ya generalizadas de temporalidad y retroalimentación en lo que definimos como conductancias dinámicas de entrada, que se pueden interpretar como un agregado de la retroalimentación que proveen las corrientes al sistema en cada escala temporal. Hicimos notar los efectos sobre las conductancias dinámicas de entrada de variar las conductancias maximales; esto nos motivó a presentar un estudio formal a través del análisis de sensibilidad. Las dos últimas partes del capítulo se hicieron para el caso particular del Modelo STG.

Con el análisis de sensibilidad se concluyó la parte dedicada a excitabilidad neuronal. El cuarto y último capítulo trata sobre Cronobiología. En analogía con el primero, este capítulo comenzó con definiciones biológicas y ejemplos de los fenómenos a estudiar. Se procedió a mostrar algunos de los tantos modelos cronobiológicos matemáticos que se han desarrollado, entre los que cobran particular interés los modelos basados en osciladores de van der Pol. Inmediatamente después delimitamos nuestro estudio a los crustáceos, y en particular a los acociles del género *Procambarus*, cuyos ciclos hormonales emergen del sistema conformado por el órgano X y la glándula sinusal. Nos concentramos en los fenómenos electrofisiológicos que sufren las neuronas del órgano X, los neuromoduladores encargados de su regulación y su relación con la liberación de hormonas, como es la hormona hiperglucémica de crustáceos (CHH) de liberación predominantemente nocturna. Lo que aquí nos llamó la atención, y una de las motivaciones generales de este trabajo, es el patrón circadiano que muestra el potencial de membrana de algunas de estas neuronas y cómo éste parece estar en concordancia con la secreción de CHH. Ya de vuelta en temas neurológicos, propusimos una forma de modelar los patrones circadianos por medio de modificaciones a las conductancias dinámicas de entrada con elección premeditada de las conductancias maximales a través

del análisis de sensibilidad. Los resultados se presentan al final del último capítulo. El código con el que se genera nuestra reproducción, así como el resto de las simulaciones presentadas en el texto, se pueden consultar en el Apéndice C.

El análisis de sensibilidad nos permitió elegir conductancias maximales para modificarlas y obtener comportamientos voltáicos deseados. En el caso del contexto cronobiológico, con los suficientes datos experimentales podremos dar juegos de parámetros que reproduzcan los distintos comportamientos del potencial de membrana de neuronas que presentan ritmos circadianos. Entender los cambios cualitativos de las conductancias maximales a distintas horas del día nos puede ayudar a proponer funciones G 24-periódicas (trigonométricas o aproximaciones polinomiales que satisfagan $G(0) = G(24)$), o identificar el origen del comportamiento observado en ciclos límites u osciladores de van der Pol, para incluirlas en un futuro modelo, de manera que se pueda simular la evolución del voltaje en escala de milisegundos y de horas. Sería posible también incluir efectos de sincronización con el ciclo día-noche gracias a la observación de que la luz produce efectos hiperpolarizadores en algunas neuronas del órgano X [25]. Todo lo anterior, como hicimos en el capítulo cuatro, nos ayudará a entender los efectos que la neuromodulación y sincronización tienen sobre los canales iónicos.

Concluimos esta sección con una *thesis* propia: el acercamiento a problemas de neuromodulación circadiana por medio de conductancias dinámicas de entrada puede proporcionar información sobre la relación entre los neuromoduladores que actúan sobre una neurona en particular y sus canales iónicos. Con la identificación un número mayor de neuromoduladores y sus efectos sobre cierto tipo de neuronas y datos será posible hacer predicciones sobre el estado de los neuromoduladores, los canales iónicos, el potencial de membrana y los procesos fisiológicos que se desencadenan de esto, como lo fue en nuestro caso la CHH y el nivel de azúcar sanguínea; esto nos servirá como objetivo para futuras investigaciones.

Se reitera el agradecimiento por el tiempo invertido en la lectura de este texto. Hasta pronto.

Apéndice A

Glosario matemático

El concepto matemático más general con el que se puede abordar el texto anterior es el de *sistema dinámico* [39]. Un sistema dinámico pretende describir la evolución, o movimiento, de un objeto dado de acuerdo a los fenómenos que éste experimenta. Esencialmente, para determinar el cambio de un objeto es necesario conocer el objeto, en qué puede cambiar, aquéllo respecto a lo que cambia y cómo cambia. Formalmente, los sistemas dinámicos se consideran como 3-tuplas ordenadas (E, T, ϕ) donde

- E es el conjunto en el que los objetos cambian. Es conocido como *espacio fase* y según la definición se requiere alguna característica topológica para E , habitualmente que sea espacio métrico. A los elementos de E se les denomina *variables de estado*.
- T es el conjunto respecto al que los objetos cambian, comúnmente llamado *conjunto de tiempos* con estructura algebraica de monoide. De acuerdo al problema que se aborde, algunas posibilidades para este conjunto son \mathbb{N} , \mathbb{Z} , \mathbb{R} , \mathbb{R}^+ , \mathbb{C} , etc.
- ϕ es cómo cambian los objetos o *ley de evolución*. Se define como $\phi : E \times T \rightarrow E$ y satisface una forma de aditividad en su segunda entrada

$$\forall x \in E \forall t_1 \in T \forall t_2 \in T : \phi(\phi(x, t_1), t_2) = \phi(x, t_1 + t_2).$$

El sistema dinámico recibe nombres distintos según la estructura y características de sus tres componentes antes mencionadas. Por ejemplo, si $T = \mathbb{N}$ o $T = \mathbb{Z}$, al sistema dinámico se le denomina *discreto*, mientras que si $T = \mathbb{R}$ o $T = \mathbb{R}^+$ se le denomina *continuo*. Adicionalmente, puede ser

estocástico o *determinista* según su regla de evolución considere términos aleatorios o no, respectivamente.

Un ejemplo simple de un sistema dinámico es iterar el lanzamiento de un dado hexaedro. En este experimento, la variable de estado es la cara que cayó hacia arriba y sus posibles opciones (espacio fase) son las 6 caras numeradas del dado. Aquí $T = \mathbb{N} \setminus \{0\}$ en el sentido de que podemos identificar un primer, segundo y n -ésimo lanzamiento. La forma simple de abordar la ley de evolución es por medio de variables aleatorias idénticamente distribuidas (uniforme en un conjunto de 6 elementos si suponemos que el dado es justo) y estocásticamente independientes entre sí, supuestas así en búsqueda de parsimonia y como elección de modelo. Lo anterior determina que el experimento considerado se puede estudiar como un sistema dinámico estocástico discreto.

Los sistemas dinámicos que habremos manejado en el texto, sin embargo, son del tipo diametralmente opuesto al anterior. Nosotros estaremos trabajando con ecuaciones diferenciales, habitualmente escritas como

$$\dot{x} = F(x),$$

pero también encontradas de la forma

$$G(x, \dot{x}, \ddot{x}) = 0,$$

como en las secciones 2.1 y 4.2. En lo anterior, $x \in \mathbb{R}^n$ representa una función de variable escalar (real) y n coordenadas, \dot{x} , \ddot{x} representan su primera y segunda derivada respecto a su variable, respectivamente, y $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es un campo vectorial. En general, entenderemos por "resolver una ecuación diferencial" encontrar una familia de funciones $\phi : V \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, con V abierto, que satisfagan

$$\frac{d\phi}{dt}(t) = (F \circ \phi)(t)$$

es decir, que las curvas determinadas por las funciones ϕ se acoplen tangencialmente a los vectores determinados por el campo vectorial F [2]. Si además queremos encontrar una función de las anteriores que en un tiempo conocido $t_0 \in \mathbb{R}$ (habitualmente $t_0 = 0$) pase por un punto conocido $x_0 \in \mathbb{R}^n$ lo que estaremos haciendo es preguntarnos por las soluciones de un *problema de valor inicial* [30]; *i.e.*, queremos una función ϕ_{x_0} que resuelva la ecuación diferencial y que cumpla la condición inicial $\phi(t_0) = x_0$. Bajo condiciones de suficiente derivabilidad ($F \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^n)$), el *Teorema de Existencia y Unicidad* garantiza soluciones únicas a los problemas de valor inicial. Concluimos de aquí que podemos extraer sistemas dinámicos deterministas continuos de ecuaciones diferenciales: dada la ecuación diferencial $\dot{x} = F(x)$ con el problema de valor

inicial determinado por x_0 , la posición de la curva (variable de estado) al tiempo t ($T = V \subseteq \mathbb{R}$) en \mathbb{R}^n (espacio fase) dada por la solución ϕ (ley de evolución) determinan un sistema dinámico.

En consecuencia, mucha de la terminología que abordaremos a continuación también puede ser vista como caso particular de conceptos más generales en sistemas dinámicos. El objetivo de este apéndice será, por lo tanto, presentar los conceptos matemáticos dinámicos que se mencionaron a lo largo del Capítulo 2. Como en lo dicho antes, estaremos considerando ecuaciones diferenciales de la forma

$$\dot{x} = F(x).$$

Se harán las generalizaciones a Teoría de Sistemas Dinámicos cuando sea pertinente.

A.1. Puntos de equilibrio

En ecuaciones diferenciales, un *punto de equilibrio* es un punto $x_0 \in \mathbb{R}^n$ que satisface

$$\dot{x} = F(x) = \bar{0},$$

es decir, representa una solución de la ecuación diferencial que es constante [30] (fig. A.1). El análogo en sistemas dinámicos es llamado *punto fijo*, y son elementos $x_0 \in E$ que satisfacen no moverse respecto al tiempo cuando son vistos como condiciones iniciales; *i.e.*,

$$\forall t \in T : \phi(x, t) = x.$$

Los dos conceptos anteriores a veces son usados indistintamente en el contexto de ecuaciones diferenciales [2].

A.2. Plano fase

Una de las propiedades que le dan definición a los sistemas dinámicos es la existencia de un espacio fase E , que es el conjunto de estados posibles para la variable de estado. Para las ecuaciones diferenciales el espacio fase puede recibir distintos nombres de acuerdo a la *dimensión* (el número de variables involucradas) de la ecuación. En el caso unidimensional a E de le

denomina *línea fase*, y en el caso bidimensional, *plano fase* [30]. Es decir, los espacios fase son los \mathbb{R}^n , o un subconjunto de ellos, en donde las ecuaciones son definidas (fig. A.2). En condiciones del Teorema de Existencia y Unicidad, ya que por cualquier punto pasa una solución, el espacio fase se convierte en todo \mathbb{R}^n . Geométricamente en estos espacios estarán representadas las soluciones de la ecuación diferencial vistas a través de sus imágenes (curvas dirigidas).

A.3. Ceroclinas

Dada una ecuación diferencial definida por

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ F_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ F_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix} = F(x)$$

la x_i -ceroclina, o x_i -nulclina, con $i \in \{1, 2, \dots, n\}$, es la superficie en el espacio fase determinada por

$$\dot{x}_i = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) = 0$$

En términos dinámicos, los puntos en la x_i -ceroclina satisfacen que su desplazamiento en la i -ésima dirección es 0, por lo que se desplazan paralelamente al hiperplano generado con las otras $n - 1$ direcciones. En el caso de un sistema bidimensional dado por

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_1(x, y) \\ F_2(x, y) \end{pmatrix} = F(x)$$

la x -ceroclina contiene a los puntos cuyo desplazamiento instantáneo es vertical; análogamente, el desplazamiento instantáneo en los puntos de la y -ceroclina es horizontal (fig. A.1). Por argumento de continuidad, las ceroclinas dividen al espacio fase en conjuntos ajenos donde el desplazamiento respecto a la i -ésima entrada es en dirección positiva o negativa [30].

A.4. Trayectorias

Sea $\phi_{x_0} : V \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ la solución al problema de valor inicial de la ecuación $\dot{x} = F(x)$ en $x_0 \in \mathbb{R}^n$ al tiempo $t_0 \in \mathbb{R}$. La *trayectoria*, *flujo*

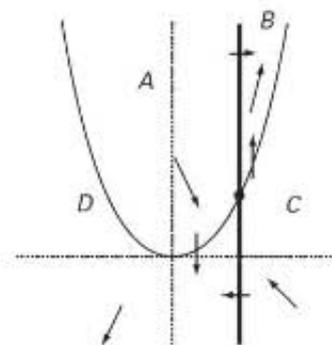


Figura A.1: Ceroclinas para una ecuación diferencial bidimensional. Los puntos fijos se ubican en las intersecciones de las ceroclinas. Las flechas representan la dirección del movimiento de acuerdo al campo vectorial en esos puntos. Las regiones en las que las ceroclinas dividen al plano están representadas con las letras A, B, C, D. Extraída de [30]

o *flujo fase*, descrita por x_0 es la imagen de ϕ_{x_0} . Es decir, es el conjunto $\{\phi_{x_0}(t) | t \in V\} \subseteq \mathbb{R}^n$ [2]. Esto describe el comportamiento geométrico de la solución ϕ_{x_0} en el espacio fase (fig. A.2). En condiciones del Teorema de Existencia y Unicidad, todo punto del espacio fase pertenece a exactamente un flujo fase. Un término similar habitualmente reservado para los istemas dinámicos discretos es el de *órbita* [30]. A los flujos que resultan de soluciones periódicas también se les llama *órbitas cerradas*.

A.5. Estabilidad

Sea $x_0 \in \mathbb{R}^n$ un punto de equilibrio para la ecuación diferencial $\dot{x} = F(x)$. Decimos que el punto de equilibrio es *estable en el sentido de Lyapunov* [2] si satisface

$$\forall \varepsilon > 0 \exists \delta > 0 \forall t > 0 (\|x - x_0\| < \delta \Rightarrow \| \phi_x(t) - x_0 \| < \varepsilon).$$

Esto implica que en cualquier vecindad del punto fijo se puede encontrar una subvecindad de donde las trayectorias no salen. Intuitivamente, la estabilidad en els entido de Lyapunov queire decir que *los puntos cercanos permanecen cercanos*. A veces a los puntos estables en el sentido de Lyapunov se les llama únicamente *estables* [30].

Por otra parte, decimos que un punto fijo x_0 es *asintóticamente estable*

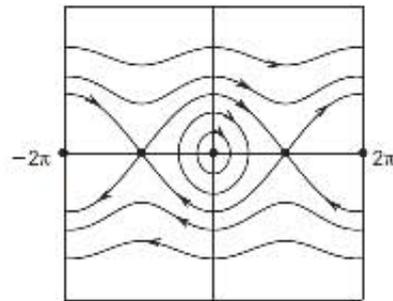


Figura A.2: Plano fase de un péndulo ideal. Las curvas con flechas representan los flujos determinados por el sistema. Los puntos en negro representan los equilibrios. Extraída de [30]

si es estable en el sentido de Lyapunov y además

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_x(t) = x_0.$$

Intuitivamente esto nos permite entender a la estabilidad asintótica como que las trayectorias no sólo se quedan cerca, sino que *se acercan tanto como nosotros queramos* (fig. A.3). Si x_0 es asintóticamente estable se define su *cuenca de atracción* [30] como el conjunto de todos los puntos en el espacio fase que satisfacen que los flujos que los toman como condiciones iniciales tienden a x_0 . La diferencia entre ambos conceptos de estabilidad surge evidentemente de esta última parte, pues podría pasar en la estabilidad en el sentido de Lyapunov que las trayectorias estén cerca pero no se acerquen más (como trayectorias periódicas alrededor de un punto de equilibrio).

Los conceptos de inestabilidad surgen como las negaciones de los conceptos anteriores. La importancia de éstos radica en la aplicación de la teoría a la práctica: si bien es importante la existencia de puntos de equilibrio para la predicción del comportamiento de cierto sistema a estudiar, los puntos inestables no proporcionan mayor información que la estrictamente teórica, pues los puntos con condiciones similares pero no idénticas se terminarán por alejar, y pedir exactitud de condiciones en un problema *de la vida real* es tanto como intentar atinar a un conjunto de contenido cero en \mathbb{R}^n .

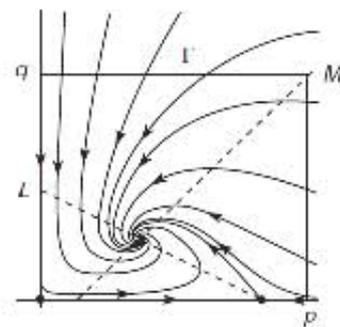


Figura A.3: Punto fijo asintóticamente estable en un modelo presa-depredador. Extraída de [30]

A.6. Ciclos límite

Sea $x \in \mathbb{R}^n$ un punto en el espacio fase. Decimos que $y \in \mathbb{R}^n$ es un *punto límite* de la trayectoria ϕ_x que parte de x si existe una sucesión $\{t_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subseteq \mathbb{R}$ que satisfice

$$t_n \rightarrow \infty \quad \wedge \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \phi_x(t_n) = y$$

o bien

$$t_n \rightarrow -\infty \quad \wedge \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \phi_x(t_n) = y$$

En general, el *conjunto límite* de una trayectoria es el conjunto de puntos límite de dicha trayectoria [30]. El concepto de *ciclo límite* resulta como caso particular de lo anterior: un ciclo límite γ es un flujo cerrado (en el sentido de solución periódica) que está contenido en el conjunto límite de una trayectoria que parte de un punto $x \notin \gamma$ (fig. A.4). Los ciclos límites pueden ser estables o inestables, dependiendo si la convergencia es a $t \rightarrow \infty$ o $t \rightarrow -\infty$, respectivamente.

A.7. Homoclinas y heteroclinas

Sean $x_1 \in \mathbb{R}^n$ y $x_2 \in \mathbb{R}^n$ dos puntos de equilibrio distintos. Se dice que ϕ_x es una *órbita heteroclina* para los puntos de equilibrio x_1 y x_2 [30] si satisface

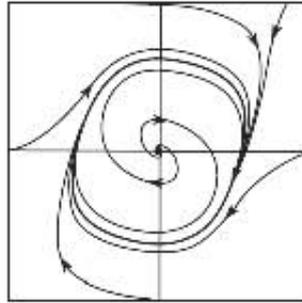


Figura A.4: Ciclo límite estable generado en un oscilador de van der Pol. Extraída de [30]

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_x(t) = x_1 \wedge \lim_{t \rightarrow -\infty} \phi_x(t) = x_2.$$

Por otra parte, se dice que ϕ_x es una *órbita homoclina* para el punto de equilibrio x_1 si satisface

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_x(t) = x_1 \wedge \lim_{t \rightarrow -\infty} \phi_x(t) = x_1.$$

En resumen, las soluciones heteroclinas conectan (en un sentido asintótico) puntos de equilibrio distintos, mientras que las homoclinas conectan a un punto de equilibrio consigo mismo.

A.8. Variedades estables e inestables

Dado un punto de equilibrio $x_0 \in \mathbb{R}^n$, definimos a la *variedad estable* de x_0 , denotado por $S(x_0)$, como el conjunto de todos los puntos cuyas soluciones asociadas se acercan a x_0 . Es decir,

$$S(x_0) := \left\{ x \in \mathbb{R}^n \mid \lim_{t \rightarrow \infty} \phi_x(t) = x_0 \right\}.$$

Análogamente, la *variedad inestable* de x_0 , denotada por $U(x_0)$, se define como el conjunto de los puntos cuyas soluciones asociadas se alejan de x_0 . Esto es,

$$U(x_0) := \left\{ x \in \mathbb{R}^n \mid \lim_{t \rightarrow -\infty} \phi_x(t) = x_0 \right\}.$$

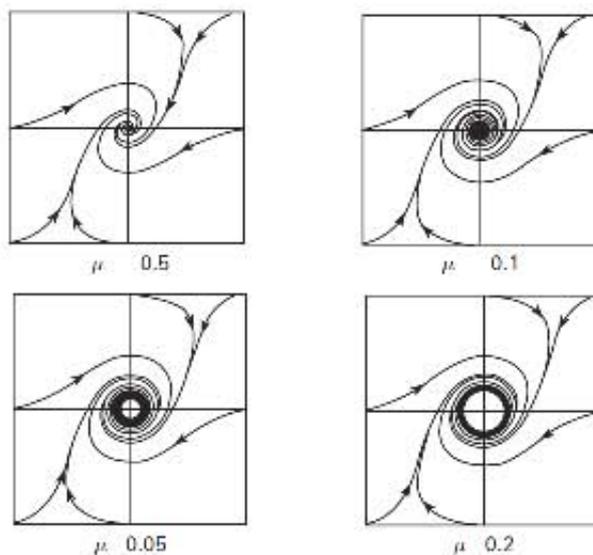


Figura A.5: Bifurcación de Hopf. La variación del parámetro μ como se indica hace que un punto fijo cambie su estabilidad y en su lugar aparece un ciclo límite estable. Extraída de [30]

A.9. Bifurcaciones

Consideremos un sistema dinámico regido por la ley de evolución g que hace uso de un parámetro λ . Es decir, cada valor paramétrico determinado $\lambda \in \Lambda$ da lugar a una ley de evolución a la que denotamos por

$$g_\lambda(x, t) := g(x, t; \lambda)$$

Si variar λ origina cambios en las estructuras límite del sistema, como el número o la estabilidad de los puntos fijos, decimos que ocurre una *bifurcación* y que λ es un *parámetro de bifurcación* [30]. Decimos que la bifurcación ocurre en $\lambda = \lambda^* \in \Lambda$ si este valor paramétrico separa a las regiones de comportamiento cualitativamente distintos. De acuerdo a los cambios en las estructuras límite que sucedan en la bifurcación, ésta recibe nombres distintos (fig. A.5).

Como ejemplo, consideremos la ecuación diferencial unidimensional dada por $\dot{x} = x(x - \lambda)$ con $\lambda \in \mathbb{R}$. El sistema tiene dos puntos fijos, a saber $x = 0$ y $x = \lambda$. Cuando $\lambda \neq 0$ hay dos puntos de equilibrio distintos, mientras que en $\lambda = \lambda^* = 0$ los dos puntos colapsan en uno solo. Cuando $\lambda > 0$ los puntos negativos cumplen $\dot{x} > 0$, mientras que aquéllos en $(0, \lambda)$ satisfacen $\dot{x} < 0$, por lo que el punto de equilibrio $x_0 = 0$ es estable. Por otro lado, cuando

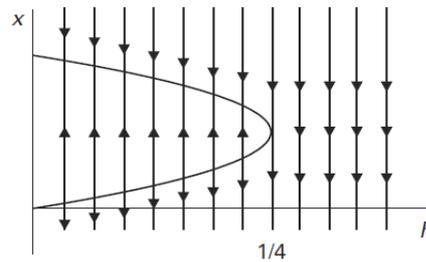


Figura A.6: Diagrama de bifurcación de un sistema unidimensional. Las ramas de la curva sólida representan dos puntos fijos del sistema. Las líneas fase representan sus estabilidades: el punto superior es estable mientras que el inferior es inestable. Los puntos colisionan en $h = \frac{1}{4}$ y se aniquilan. Extraída de [30]

$\lambda < 0$, sucede que los puntos positivos satisfacen $\dot{x} > 0$ y los puntos en $(\lambda, 0)$, $\dot{x} < 0$, por lo que $x_0 = 0$ es ahora inestable. Concluimos que el sistema sufre una bifurcación en $\lambda = \lambda^* = 0$ en la que $x_0 = 0$ cambia su estabilidad (de hecho, esta bifurcación resulta transcítica; para esto haría falta observar los cambios que sufre el punto fijo $x_1 = \lambda$).

A.10. Diagrama de bifurcación

Un *diagrama de bifurcación* [30] es un recurso gráfico que se emplea para visualizar los efectos a nivel cualitativo de variar el parámetro de bifurcación λ . Una forma de elaborarlo es graficando el parámetro λ contra los puntos fijos del sistema y sus propiedades de interés: estabilidad, existencia de órbitas periódicas, colisión y aniquilación (fig. A.6). Saber interpretar los diagramas de bifurcación nos ayudará a entender el papel del parámetro estudiado y los tipos de bifurcaciones que desencadena.

Apéndice B

El modelo STG

La virtud de los modelos tipo Hodgkin-Huxley es que se pueden ampliar con tantas corrientes como se desee siempre que se tengan los medios para describir su comportamiento y dinamicidad a cambio de dos precios. Lo primero que se debe considerar es que cada nueva ecuación diferencial hace al modelo menos tratable en términos de solubilidad numérica (puesto que las soluciones analíticas son rara vez posibles o deseadas). El segundo problema es la representación gráfica de las interacciones entre las especies iónicas y sus reguladores. A partir de los modelos 4-dimensionales (como es el caso de Hodgkin-Huxley) no nos es posible admirar sus interacciones totales, sino que debemos restringirnos a las *proyecciones* del modelo (considerar más de una gráfica en donde actúen no más de 3 variables). Si no tememos a estas restricciones y por el contrario nos interesa que nuestro modelo sea lo más completo posible entonces podemos proceder a agregar nuevas y más variadas corrientes.

Un ejemplo notable de un modelo con más de 4 corrientes es el propuesto por Buchholtz *et al.* para la célula pilórica lateral (LP, por sus siglas en inglés) del ganglio estomatogástrico (STG, *ditto*) de *Cancer borealis* [8]. Este modelo emplea seis corrientes reguladas por voltaje, de las cuales una también es regulada por $[Ca^{2+}]$, y una corriente Óhmica de fuga. Este modelo tipo Hodgkin-Huxley sigue las ecuaciones (1.7) y (1.10) para describir la tasa de cambio del voltaje en el tiempo, con conductancias máximas \bar{g}_i , y usa funciones

$$\begin{aligned} \dot{a} &= k_a(V)(a_\infty(V) - a) \\ a_\infty(V) &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V-V_a}{s_a}}} \end{aligned} \quad (B.1)$$

para las variables de regulación a , donde, como es usual \dot{a} representa la

Conductance	Maximum Conductance $\bar{g}_i, \mu S$	Reversal Potential E_i, mV	Rate Constant, s^{-1}	Half-Maximum Potential, mV	Step Width, mV	Other Parameters
Delayed rectifier, i_d	$\bar{g}_d = 0.35$	$E_K = -80$	$c_n = 180$	$V_{1/2} = -25$ $V_{1/2} = 10$	$\tau_d = -17$ $\tau_{1/2} = -22$	$f = 0.6 mV/\mu M$ $c_1 = 2.5 \mu M$ $c_2 = 0.7 \mu M$ $c_3 = 0.6 \mu M$ $[Ca^{2+}] = 0.05 \mu M$ $\sigma_{Ca} = 300 \mu M/nC$
Calcium-activated outward current, $i_{o(Ca)}$	$\bar{g}_{o(Ca)} = 3.2$	$E_K = -80$	$k_{on} = 600$ $k_{off} = 35$ $k_{Ca} = 500$	$V_{1/2} = 0$ $V_{1/2} = 16$	$\tau_{on} = -23$ $\tau_{off} = 5$	
A-current, i_A	$\bar{g}_A = 2.2$	$E_K = -80$	$k_A = 140$ $k_{A1} = 50$ $c_{A2} = 3.6$	$V_{1/2} = -12$ $V_{1/2} = -62$ $V_{1/2} = -40$ $V_{1/2} = 7$	$\tau_A = -26$ $\tau_A = 6$ $\tau_{A2} = -12$ $\tau_A = -15$	
Ca^{2+} current, i_{Ca}	$\bar{g}_{Ca1} = 0.21$ $\bar{g}_{Ca2} = 0.047$	E_{Ca}	$k_{Ca1} = 50$ $k_{Ca2} = 16$ $k_{Ca3} = 10$ $c_1 = 0.33$	$V_{1/2(Ca1)} = -11$ $V_{1/2(Ca2)} = -50$ $V_{1/2(Ca3)} = 22$ $V_{1/2} = -70$	$\tau_{Ca1} = -7$ $\tau_{Ca2} = 8$ $\tau_{Ca3} = -7$ $\tau_1 = 7$	
Inward rectifier, i_k	$\bar{g}_k = 0.037$	$E_k = -10$	$c_i = 0.33$	$V_{1/2} = -110$ $V_{1/2} = -6$	$\tau_k = -13$ $\tau_{on} = -20$	
Fast Na^+ current, i_{Na}	$\bar{g}_{Na} = 2.300$	$E_{Na} = 50$	$k_{on} = 10,000$ $k_{off} = 500$	$V_{1/2} = -34$ $V_{1/2} = -39$ $V_{1/2} = -40$	$\tau_{Na} = -13$ $\tau_{Na} = 8$ $\tau_{Na} = -5$	
Leak current, i_l	$\bar{g}_l = 0.1$	$E_l = 50$				

* $E_{Ca} = [R \cdot T/z \cdot F] \cdot \ln(13,000/[Ca^{2+}]_{in}) + 1,000$, and T was 283°K (10°C)

Figura B.1: Tabla de constantes para el Modelo STG de Buchtoltz *et al.*, extraída de [8]

derivada respecto al tiempo y a_∞ es la función de estado fijo, sigmoial como las descritas en la sección 1.4. El término $k_a(V)$ es un término de relajación (análogo a $\varepsilon_x(V)$ de la ecuación (1.12)) medido en s^{-1} e indica las escalas temporales (mantenemos la notación de [8] con esperanzas de usar la tabla de valores constantes allí expuesta). Las primeras 3 corrientes iónicas son del catión K^+ ; otras 2 son de Ca^{2+} , N^+ y una es una corriente activada por hiperpolarización. Las cantidades que no se especifiquen al momento de mencionarlas son constantes y se pueden consultar en la imagen B.1. Procederemos a describir las corrientes del sistema.

La primera de éstas es la *corriente rectificadora retrasada* i_d , saliente, persistente y con 4 canales de activación. Su variable de activación tiene el comportamiento que el descrito en (B.1); la corriente y el término de relajación son de la forma

$$i_d = \bar{g}_d n^4 (V - E_K)$$

$$k_n(V) = \frac{c_n}{1 + e^{\frac{V - V_{kn}}{\tau_{kn}}}} \quad (B.2)$$

La siguiente corriente, $i_{o(Ca)}$, es saliente, transitoria y activada por calcio, por lo que las variables de activación e inactivación a_o y b_o , respectivamente, dependen de la concentración del catión calcio $[Ca]$ además del potencial de

membrana. La dinámica de $i_{o(Ca)}$ está regida por

$$\begin{aligned}
 i_{o(Ca)} &= \bar{g}_{o(Ca)} a_o b_o (V - E_K) \\
 \dot{a}_o &= k_{oa} (a_{o,\infty}(V, [Ca]) - a_o) \\
 \dot{b}_o &= k_{ob} (b_{o,\infty}([Ca]) - b_o) \\
 a_{o,\infty}(V, [Ca]) &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V - V_{a01} + f[Ca]}{s_{a01}}}} \cdot \frac{1}{1 + e^{\frac{V - V_{a02} + f[Ca]}{s_{a02}}}} \cdot \frac{[Ca]}{c_1 + [Ca]} \\
 b_{o,\infty}([Ca]) &= \frac{c_2}{c_3 + [Ca]}
 \end{aligned} \tag{B.3}$$

Aquí podemos notar la inclusión de una variable, y por lo tanto es necesario definir su dinámica. En este caso, $[Ca]$ depende de sí misma, de la concentración intracelular $[Ca^0]$ (constante) y de la corriente iónica i_{Ca} , de la cual nos encargaremos a su debido tiempo. Las ecuaciones para $[Ca]$ son

$$\begin{aligned}
 \dot{[Ca]} &= -c_{iCa} i_{Ca} + k_{Ca} ([Ca^0] - [Ca]) \\
 c_{iCa} &= \frac{1}{zFVol}
 \end{aligned} \tag{B.4}$$

donde z es la valencia de Ca^{2+} y F es la constante de Faraday (descritas en la sección 1.3) y Vol es el volumen en que la dinámica del calcio se da a lugar, aprox. 3×10^{-7} ml.

La *corriente transitoria tipo-A* i_A (también llamada *corriente rápida de K^+* , [36]) se caracteriza por tener un proceso de activación de 3 canales y dos procesos de inactivación. Las variables de regulación obedecen a las ecuaciones B.1; el factor de relajación del segundo proceso de inactivación b_{A2} y la corriente están dados por

$$\begin{aligned}
 k_{A2}(V) &= \frac{c_{A2}}{1 + e^{\frac{V - V_{A2}}{s_{A2}}}} \\
 i_A &= \bar{g}_A a_A^3 (x(V) b_{A1} + (1 - x(V)) b_{A2}) (V - E_K) \\
 x(V) &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V - V_x}{s_x}}}
 \end{aligned} \tag{B.5}$$

donde el término $x(V) b_{A1} + (1 - x(V)) b_{A2}$ expresa la combinación convexa entre los dos procesos de inactivación y $x(V)$, sigmoideal, es el valor de peso que determina qué proceso de inactivación ejerce mayor fuerza.

De manera similar, la *corriente de Ca^{2+}* i_{Ca} consiste de dos procesos: uno persistente, el otro, transitorio, y todos ellos obedecen a las ecuaciones (B.1). La corriente está descrita por

$$i_{Ca} = (\bar{g}_{Ca1} a_{Ca1} b_{Ca1} + \bar{g}_{Ca2} a_{Ca2}) (V - E_{Ca}) \tag{B.6}$$

Este modelo posee una corriente activada por hiperpolarización, como las descritas en la sección 1.4, nombrada i_h . Esta corriente es persistente, lenta y entrante. Su variable de activación r obedece las ecuaciones (B.1); la corriente y el factor de relajación están descritos por

$$\begin{aligned} i_h &= \bar{g}_h r (V - E_h) \\ k_r(V) &= \frac{c_r}{1 + e^{\frac{V - V_{kr}}{s_{kr}}}} \end{aligned} \quad (\text{B.7})$$

Para la dinámica de Na^+ se considera una corriente rápida y transitoria i_{Na} con 3 canales de activación y uno de inactivación.

$$i_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (\text{B.8})$$

Las variables de regulación obedecen la primera parte de la ecuación (B.1), pero las funciones de estado fijo y el factor de relajación se definen de la siguiente manera: para la variable de activación

$$\begin{aligned} m_\infty(V) &= \frac{a_m(V)}{a_m(V) + b_m(V)} \\ k_m(V) &= a_m(V) + b_m(V) \\ a_m(V) &= \frac{c_m(V - V_{am})}{1 - e^{\frac{V - V_{am}}{s_{am}}}} \\ b_m(V) &= c_{bm} e^{\frac{V - V_{bm}}{s_{bm}}} \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

y para la variable de inactivación

$$\begin{aligned} h_\infty(V) &= \frac{a_h(V)}{a_h(V) + b_h(V)} \\ k_h(V) &= a_h(V) + b_h(V) \\ a_h(V) &= c_{ah} e^{\frac{V - V_{ah}}{s_{ah}}} \\ b_h(V) &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V - V_{bh}}{s_{bh}}}} \end{aligned} \quad (\text{B.10})$$

Como la dinámica de la activación para i_{Na} es la más rápida del modelo se puede considerar activación inmediata, *i.e.* que la variable de activación m se acerque muy rápidamente al estado fijo asintótico $m_\infty(V)$.

Finalmente describimos a la corriente de fuga i_l , Óhmica, por medio de

$$i_l = \bar{g}_l (V - E_l) \quad (\text{B.11})$$

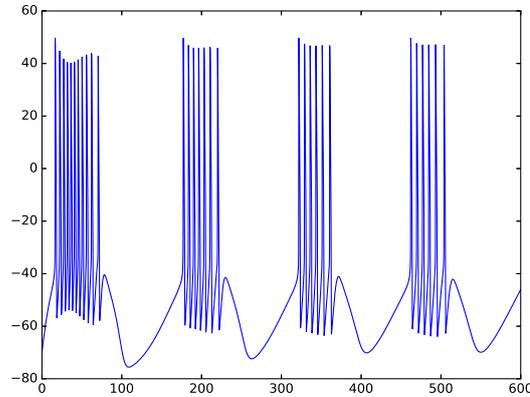


Figura B.2: Evolución del voltaje de acuerdo al Modelo de Liu *et al.* Generada con el código de la subsección C.5.1

Las ecuaciones desde (B.1) hasta (B.11) definen al Modelo STG de Buchholtz *et al.* en conjunto con la tabla de constantes de la imagen B.1.

El modelo basado en conductancias con regulación dinámica de Liu *et al.* se forma a partir de 7+1 corrientes con las ecuaciones que rigen el cambio de sus variables de activación, inactivación y conductancias máximas. Las corrientes consideradas son ciertamente similares a aquéllas del modelo de Buchholtz *et al.* y tomará a la concentración $[Ca]$ como variable dinámica. Una diferencia, por ejemplo, es que las ecuaciones del nuevo modelo STG seguirán más la forma de los modelos basados en conductancias descritos en 1.8. El comportamiento del potencial de membrana depende fuertemente de la combinación elegida como valores para las conductancias, como se sugiere en el capítulo 3. Uno de tantos se puede apreciar en la figura B.2.

La forma general del modelo es

$$\dot{V} = I - \sum_i \bar{g}_i m^{p_i} h^{q_i} (V - E_i)$$

El número de canales de inactivación q_i es o bien 0 (persistente) o 1 (transitoria) y las variables de activación m e inactivación h siguen ecuaciones de la forma

$$\tau_m \dot{m} = m_\infty - m; \quad \tau_h \dot{h} = h_\infty - h$$

con τ_m, τ_h constantes de tiempo. Como $I_{K_{Ca}}$ (corriente de K^+ regulada

por Ca^{2+}) depende de la concentración intracelular del catión calcio $[Ca]$, es necesario especificar la dinámica de esta última variable de la forma

$$\tau_{Ca}[\dot{Ca}] = kI_{Ca} - [Ca] + [Ca^0] \quad (\text{B.12})$$

con $\tau_{Ca} = 20\text{ms}$, $k = -0,94 \frac{\mu\text{MnF}}{\text{nA}}$ y $[Ca^0] = 0,05\mu\text{M}$. La corriente I_{Ca} se obtiene de sumar las dos corrientes asociadas a Ca^{2+} , a saber, la corriente transitoria I_{CaT} y la corriente lenta I_{CaS} . El término τ_{Ca} hace las veces de la tasa de remoción del catión.

En lo que a las conductancias maximales se refiere, por los fines de este texto no se da un valor fijo para ellas, pues estaremos variándolas para poder observar comportamientos dinámicos cualitativamente distintos. De lo dicho en [36], sin embargo, se puede extraer un conjunto de valores paramétricos para las conductancias maximales. No consideraremos la parte de regulación dinámica.

Los valores correspondientes a los canales de activación p , los potenciales de equilibrio E , las funciones de estado fijo y las constantes de tiempo para las variables de activación e inactivación, para cada variable, se presentan en la fig. B.3, salvo por los valores correspondientes a las corrientes de Ca^{2+} . Esto es porque, como en el modelo de Buchholtz *et al.* presentado anteriormente, la concentración del calcio intracelular no se considera constante o regulada por bombas. Así, el valor de los potenciales de equilibrio E_{CaT} y E_{CaS} cambian de acuerdo a $[Ca]$ (que ya es considerada variable dinámica en virtud de (B.12)). Similar al trabajo en [8], en cada momento estos potenciales se calculan desde la ecuación de Nernst (1.1) tomando una concentración extracelular para esta especie iónica de 3mM . Para la corriente Óhmica de fuga I_L se consideran $E_L = -50\text{mV}$ y $\bar{g}_L = 0,01$.

En conclusión, el modelo de Liu *et al.* para la neurona de ganglio estomatogástrico en *C. borealis* considera 7 corrientes iónicas y una corriente de fuga. Hay una corriente de sodio I_{Na} ; dos corrientes de calcio I_{CaT} e I_{CaS} , transitorio y lento, respectivamente; tres corrientes de potasio I_A , I_{KCa} e I_{Kd} , transitorio, regulado por Ca^{2+} y rectificador retrasado¹, respectivamente; una corriente activada por hiperpolarización I_H y la corriente Óhmica de fuga I_L . La figura B.3, junto con la ecuación (B.12) y la forma general de los modelos basados en conductancias descrita en 1.8, determinan al modelo STG.

¹*Delayed rectifier* en inglés

	p	E	m_{∞}	h_{∞}	τ_m	τ_h
I_{Ba}	5	50	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+25.5}{-5.23}\right)}$	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+18.9}{5.8}\right)}$	$132 - \frac{126}{1 + \exp\left(\frac{V+17.0}{-25.0}\right)}$	$\frac{0.7}{1 + \exp\left(\frac{V+12.5}{-12.1}\right)} + \frac{0.3}{1 + \exp\left(\frac{V+14.5}{-16}\right)}$
I_{Ca}	3		$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V-77}{-7.2}\right)}$	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+77.1}{-5.5}\right)}$	$21.7 - \frac{21.3}{1 + \exp\left(\frac{V+68.1}{-20.5}\right)}$	$105 - \frac{87.8}{1 + \exp\left(\frac{V-35}{-15.5}\right)}$
I_{CaS}	3		$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V-33}{-8.1}\right)}$	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+60}{6.2}\right)}$	$14 + \frac{(V+2)^2}{\exp\left(\frac{V+20}{15}\right)}$	$60 + \frac{150}{\exp\left(\frac{V+55}{9}\right) + \exp\left(\frac{V-65}{-15}\right)}$
I_A	3	-80	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V-77.7}{-8.7}\right)}$	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+56.5}{-4.9}\right)}$	$11.6 - \frac{10.4}{1 + \exp\left(\frac{V+32.9}{-2.2}\right)}$	$38.6 - \frac{29.2}{1 + \exp\left(\frac{V-38.9}{-20.5}\right)}$
I_{ALu}	4	-80	$\frac{1.34}{(V+7)^2} \left(\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+28.7}{12.5}\right)} \right)$		$90.5 - \frac{75.1}{1 + \exp\left(\frac{V+46}{-12.1}\right)}$	
I_{Kd}	4	-80	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V-12.3}{-11.6}\right)}$		$7.2 - \frac{5.4}{1 + \exp\left(\frac{V+24.5}{-19.2}\right)}$	
I_H	1	-20	$\frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+79}{6}\right)}$		$27.2 + \frac{149.2}{1 + \exp\left(\frac{V+22.2}{-8.73}\right)}$	

Figura B.3: El Modelo de Liu *et al.*. Para cada corriente se especifica el número de corrientes de activación p , el valor de equilibrio E , las funciones de estado fijo y las constantes de tiempo para las variables de activación m e inactivación h . Extraída de [36]

Apéndice C

Códigos

Este apéndice está dedicado a los códigos con los que se generan las integraciones numéricas de los modelos basados en conductancias presentados a lo largo del texto. El lenguaje de programación, en todos los casos, es julia (0.5.0). Los sistemas en ecuaciones diferenciales siguen el Método de Euler. El paquete principalmente usado es PyPlot; en el caso de la figura 2.6, sin embargo, la graficación implícita de la v -ceroclina se hizo por medio de SymPy.

C.1. Modelo de Hodgkin-Huxley (HH)

Aquí se presentan las ecuaciones para el modelo de Hodgkin-Huxley (sistema (1.13)) del axón gigante de calamar [32]. Las imágenes que estos códigos generan pertenecen al primer capítulo, y son las figuras 1.5, 1.6 y 1.7.

```
using PyPlot

# Definición de parámetros y constantes a utilizar

const dt=0.01 # paso de integración
const C0=1.0 # Capacidad
const gK=36.0 # conductividad, K
const EK=-12.0 # Nerst, K
const gNa=120.0 # conductividad, Na
const ENa=120.0 # Nerst, Na
const gL=0.3 # conductividad, escape
const EL=10.6 # Nerst, escape
const I0=0.0 # Corriente aplicada
```

```

const Is=5.0 # Corriente del escalón

# Funciones alpha y beta para cada especie
alphan(V::Float64)=0.01*((10-V)/(exp((10-V)/10)-1))
betan(V::Float64)=0.125*exp(-V/80)
alpham(V::Float64)=0.1*((25-V)/(exp((25-V)/10)-1))
betam(V::Float64)=4*exp(-V/18)
alphah(V::Float64)=0.07*exp(-V/20)
betah(V::Float64)=1/(exp((30-V)/10)+1)

# Términos dinámicos
vdyn(V::Float64, n::Float64, m::Float64, h::Float64, I::Float64)=
(-gK*n4*(V-EK)-gNa*m3*h*(V-ENa)-gL*(V-EL)+I)
ndyn(V::Float64, n::Float64)=alphan(V)*(1-n)-betan(V)*n
mdyn(V::Float64, m::Float64)=alpham(V)*(1-m)-betam(V)*m
hdyn(V::Float64, h::Float64)=alphah(V)*(1-h)-betah(V)*h

# Variación por paso de tiempo
dvdyn(V::Float64, n::Float64, m::Float64, h::Float64, I::Float64)=
dt*(vdyn(V,n,m,h,I)) # Variación por paso de tiempo
dndyn(V::Float64, n::Float64)=dt*(ndyn(V,n))
dmdyn(V::Float64, m::Float64)=dt*(mdyn(V,m))
dhdyn(V::Float64, h::Float64)=dt*(hdyn(V,h))

```

C.1.1. Contraste de impulsos

El código aquí presentado se construye de tal manera que se puedan agregar un número arbitrario de estímulos.

```

# Algoritmo de Euler, escalones
function fst(Vs::Float64,ns::Float64,ms::Float64,
hs::Float64,It::Float64,Ts::Float64)

    Tsdt = convert(Int64,Ts/dt)
    tstep = linspace(0,Ts,Tsdt+1)

    Vsout=zeros(Tsdt+1)
    Nsout=zeros(Tsdt+1)

```

```
Msout=zeros(Tsdt+1)
Hsout=zeros(Tsdt+1)

    for j=1:Tsdt+1 # Integración

        Vsout[j]= copy(Vs)
        Nsout[j]= copy(ns)
        Msout[j]= copy(ms)
        Hsout[j]= copy(hs)

        Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,It)+Vs
        ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
        ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
        hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs

        Vs = Vs1
        ns = ns1
        ms = ms1
        hs = hs1

    end

    Tsout=(Vsout,Nsout,Msout,Hsout)

    HHout = (tstep, Tsout, Tsdt+1)

    return HHout

end

# Condiciones iniciales (3)
V1=0.0
n1=1.0
m1=1.0
h1=0.01
hh1=fst(V1,n1,m1,h1,I0,20.)
```

```

    V2=5.0
n2=0.3
m2=0.9
h2=0.1
hh2=fst(V2,n2,m2,h2,I0,20.)

    V3=0.3
n3=0.5
m3=0.9
h3=0.01
hh3=fst(V3,n3,m3,h3,I0,20.)

    hh12=fst(hh1[2][1][hh1[3]],hh1[2][2][hh1[3]],
hh1[2][3][hh1[3]],hh1[2][4][hh1[3]],Is,5.0)
    hh22=fst(hh2[2][1][hh2[3]],hh2[2][2][hh2[3]],
hh2[2][3][hh2[3]],hh2[2][4][hh2[3]],-Is,5.0)
    hh32=fst(hh3[2][1][hh3[3]],hh3[2][2][hh3[3]],
hh3[2][3][hh3[3]],hh3[2][4][hh3[3]],I0,5.0)

    hh13=fst(hh12[2][1][hh12[3]],hh12[2][2][hh12[3]],
hh12[2][3][hh12[3]],hh12[2][4][hh12[3]],I0,20.)
    hh23=fst(hh22[2][1][hh22[3]],hh22[2][2][hh22[3]],
hh22[2][3][hh22[3]],hh22[2][4][hh22[3]],I0,20.)
    hh33=fst(hh32[2][1][hh32[3]],hh32[2][2][hh32[3]],
hh32[2][3][hh32[3]],hh32[2][4][hh32[3]],I0,20.)

    text(0.2,105.5,L"V",fontsize=12)
    text(44.0,4.5,L"T",fontsize=12)
    text(0.8,-17.5,L"/ = 0",fontsize=12)
    text(16.0,-17.5,L"/ = 5,0",fontsize=12)
    text(16.0,-36.5,L"/ = -5,0",fontsize=12)

    PyPlot.hold(true)
# Graficación
plot(hh1[1],hh1[2][1],color="red",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(hh2[1],hh2[2][1],color="blue",linewidth=1.0,linestyle="")
plot(hh3[1],hh3[2][1],color="green",linewidth=1.0,linestyle="")

```

```

plot(hh12[1]+hh1[1][hh1[3]],hh12[2][1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh22[1]+hh2[1][hh2[3]],hh22[2][1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh32[1]+hh3[1][hh3[3]],hh32[2][1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh13[1]+hh12[1][hh12[3]]+hh1[1][hh1[3]],
hh13[2][1],color="red",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh23[1]+hh22[1][hh22[3]]+hh2[1][hh2[3]],
hh23[2][1],color="blue",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh33[1]+hh32[1][hh32[3]]+hh3[1][hh3[3]],
hh33[2][1],color="green",linewidth=1.0,linestyle=")

    plot(hh1[1],-20+0*hh1[1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh12[1]+hh1[1][hh1[3]],-20+1s+0*hh12[1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh13[1]+hh12[1][hh12[3]]+hh1[1][hh1[3]],-20+0*hh13[1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle=")

    plot(hh2[1],-40+0*hh2[1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh22[1]+hh2[1][hh2[3]],-40-1s+0*hh22[1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh23[1]+hh22[1][hh22[3]]+hh2[1][hh2[3]],-40+0*hh23[1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle=")

    plot(hh3[1],-60+0*hh3[1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh32[1]+hh3[1][hh3[3]],-60+0*hh32[1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(hh33[1]+hh32[1][hh32[3]]+hh3[1][hh3[3]],-60+0*hh33[1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle=")

```

C.1.2. Trenes de impulsos

Habiendo especificado T0, T1, T2, T3, T4, T5 y T6, y los estímulos I0, I1, I2, I3, I4, I5 e I6, el código se obtiene de la siguiente manera general.

```
using PyPlot

# Corrientes aplicadas
const I0=0.0
const I1=2.0
const I2=-2.0
const I3=0.0
const I4=2.0
const I5=0.0
const I6=0.0

# Duración de los escalones
const T0=20.0
const T1=5.0
const T2=5.0
const T3=5.0
const T4=5.0
const T5=5.0
const T6=30.0
const S0 = convert(Int64,T0/dt)
const S1 = S0+convert(Int64,T1/dt)
const S2 = S1+convert(Int64,T2/dt)
const S3 = S2+convert(Int64,T3/dt)
const S4 = S3+convert(Int64,T4/dt)
const S5 = S4+convert(Int64,T5/dt)

# Tiempo total
TT = T0+T1+T2+T3+T4+T5+T6

const Ginf = 17.0
const R0 = linspace(0,T0,convert(Int64,T0/dt)+1)
const R1 = linspace(T0,T0+T1,convert(Int64,T1/dt)+1)
const R2 = linspace(T0+T1,T0+T1+T2,
convert(Int64,T2/dt)+1)
const R3 = linspace(T0+T1+T2,T0+T1+T2+T3,
convert(Int64,T3/dt)+1)
const R4 = linspace(T0+T1+T2+T3,T0+T1+T2+T3+T4,
convert(Int64,T4/dt)+1)
const R5 = linspace(T0+T1+T2+T3+T4,T0+T1+T2+T3+T4+T5,
```

```
convert(Int64,T5/dt)+1)
const R6 = linspace(T0+T1+T2+T3+T4+T5,TT,
convert(Int64,T6/dt)+1)
```

```
const Tdt = convert(Int64,TT/dt)
const tout=linspace(0,TT,Tdt+1)
```

```
# Algoritmo de Euler, tren
function train(Vs::Float64,ns::Float64,
ms::Float64,hs::Float64)
```

```
Vsout=zeros(Tdt+1)
Nsout=zeros(Tdt+1)
Msout=zeros(Tdt+1)
Hsout=zeros(Tdt+1)
```

```
# Integración
for j=1:Tdt+1
```

```
if j<=S0+1
```

```
Vsout[j]= copy(Vs)
Nsout[j]= copy(ns)
Msout[j]= copy(ms)
Hsout[j]= copy(hs)
```

```
Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I0)+Vs
ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs
```

```
Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1
```

```
elseif j<=S1+1
```

```
        Vsout[j]= copy(Vs)
        Nsout[j]= copy(ns)
        Msout[j]= copy(ms)
        Hsout[j]= copy(hs)

        Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I1)+Vs
        ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
        ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
        hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs

        Vs = Vs1
        ns = ns1
        ms = ms1
        hs = hs1

        elseif j<=S2+1

        Vsout[j]= copy(Vs)
        Nsout[j]= copy(ns)
        Msout[j]= copy(ms)
        Hsout[j]= copy(hs)

        Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I2)+Vs
        ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
        ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
        hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs

        Vs = Vs1
        ns = ns1
        ms = ms1
        hs = hs1

        elseif j<=S3+1

        Vsout[j]= copy(Vs)
        Nsout[j]= copy(ns)
```

```
Msout[j]= copy(ms)
Hsout[j]= copy(hs)

    Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I3)+Vs
ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs

    Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1

    elseif j<=S4+1

        Vsout[j]= copy(Vs)
Nsout[j]= copy(ns)
Msout[j]= copy(ms)
Hsout[j]= copy(hs)

        Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I4)+Vs
ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs

        Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1

        elseif j<=S5+1

            Vsout[j]= copy(Vs)
Nsout[j]= copy(ns)
Msout[j]= copy(ms)
Hsout[j]= copy(hs)
```

```
Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I5)+Vs
ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs
```

```
Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1
```

```
else
```

```
Vsout[j]= copy(Vs)
Nsout[j]= copy(ns)
Msout[j]= copy(ms)
Hsout[j]= copy(hs)
```

```
Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,I6)+Vs
ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs
```

```
Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1
```

```
end
```

```
end
```

```
Tsout=(Vsout,Nsout,Msout,Hsout)
```

```
return Tsout
```

```
end
```

```

# Condiciones iniciales
V1=0.0
n1=0.3
m1=0.9
h1=0.01
hh1=train(V1,n1,m1,h1)

text(0.3,100.5,L"V",fontsize=12)
text(76.0,2.5,L"T",fontsize=12)
text(0.8,-14.3,L"/ = 0",fontsize=12)
text(13.0,-14.3,L"/ = 2,0",fontsize=12)
text(25.0,-14.3,L"/ = -2,0",fontsize=12)

PyPlot.hold(true)

plot(tout, hh1[1], color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")

plot(R0, I0+0*R0-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(R1, I1+0*R1-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(R2, I2+0*R2-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(R3, I3+0*R3-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(R4, I4+0*R4-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(R5, I5+0*R5-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(R6, I6+0*R6-Ginf, color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")

```

C.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo

En esta sección se dan los códigos para las imágenes correspondientes al Modelo de FitzHugh-Nagumo (2.4) [17]. Las imágenes generadas se encuentran en la sección 2.1, siendo las mismas las figuras 2.1 y 2.2.

```

using PyPlot

# elemento gráfico: punto final
const Vspace=2
# elemento gráfico: punto inicial

```

```

const vspace=-2
const vfloat=convert(Float64, vspace)
const vout=linspace(vspace, Vspace, 3000)
const T=200 # tiempo final
const dt=0.01 # paso de integración
# número de pasos de integración
const Tdt=convert(Int64, T/dt)
const tout=linspace(0, T, Tdt+1)
const I0=0.0 # Estímulo

    # Campos vectoriales
wdyn(x::Float64, y::Float64)=0.08*(x+0.7-0.8*y)
vdyn(x::Float64, y::Float64, I::Float64)=x-(x3/3)-y+I

    # Variación por paso de tiempo
dwdyn(x::Float64, y::Float64)=dt*(wdyn(x,y))
dvdyn(x::Float64, y::Float64, I::Float64)=dt*(vdyn(x,y,I))

```

C.2.1. Plano fase

El código de esta subsección grafica las trayectorias del modelo de FitzHugh-Nagumo en el plano $V \times W$, junto con las ceroclinas y los puntos de equilibrio como las intersecciones de estas últimas.

```

# Algoritmo de Euler, trayectorias
function tray(vd::Float64, wd::Float64, Id::Float64)

    wdout=zeros(Tdt+1)
    vdout=zeros(Tdt+1)

    # Integración
    for j=1:Tdt+1

        wdout[j]= copy(wd)
        vdout[j]= copy(vd)

        wd1 = dwdyn(vd, wd)+wd
        vd1 = dvdyn(vd, wd, Id)+vd
    end
end

```

```
    wd = wd1
vd = vd1

end

Tdout=(vdout,wdout)

return Tdout
end

# v-ceroclina
function vnull(x::Float64)
vnout=zeros(3000)
for j=1:3000
v0=x+((Vspace-vspace)*(j-1)/3000)
vnout[j]=v0-(v03/3)+I0
end
return vnout
end

# w-ceroclina
function wnull(x::Float64)
wnout=zeros(3000)
for j=1:3000
w0=x+((Vspace-vspace)*(j-1)/3000)
wnout[j]=1.25*w0+0.875
end
return wnout
end

# Trazo de las ceroclinas
@time x1=vnull(vfloat)
x2=wnull(vfloat)

# Trazo de las trayectorias con distintas condiciones iniciales
vc1=-1.0
wc1=0.5
wt1=tray(vc1,wc1,I0)[2]
```

```

vt1=tray(vc1,wc1,I0)[1]

    vc2=-0.25
wc2=0.3
wt2=tray(vc2,wc2,I0)[2]
vt2=tray(vc2,wc2,I0)[1]

    vc3=-0.3
wc3=-0.8
wt3=tray(vc3,wc3,I0)[2]
vt3=tray(vc3,wc3,I0)[1]

    # El diagrama fase. Abscisas - V, ordenadas - W
PyPlot.hold(true)
plot(vout,x1,color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vout,0*vout,color="black", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(0*x2,x2,color="black", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vout,x2,color="red", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vt1,wt1,color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vt2,wt2,color="red", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vt3,wt3,color="green", linewidth=1.0, linestyle="--")

```

C.2.2. Contraste de impulsos

Se ofrece un contraste entre tres trayectorias a las cuales, desde el reposo, se les aplican distintas corrientes.

```

    # Algoritmo de Euler, escalón
function fst(vd::Float64,wd::Float64,
Id::Float64,Ts::Float64)
Tsdt=convert(Int64,Ts/dt)
tstep=linspace(0,Ts,Tsdt+1)

    wdout=zeros(Tsdt+1)
vdout=zeros(Tsdt+1)

    # Integración
for j=1:Tsdt+1

```

```
        wdout[j]= copy(wd)
vdout[j]= copy(vd)

        wd1 = dwdyn(vd,wd)+wd
vd1 = dvdyn(vd,wd,Id)+vd

        wd = wd1
vd = vd1

        end

        Tdout=(vdout,wdout)

        return (tstep,Tdout,Tsdt+1)

        end

        vt12=fst(vt1[Tdt],wt1[Tdt],
-0.5,20.0)
vt13=fst(vt12[2][1][vt12[3]],
vt12[2][2][vt12[3]],I0,100.0)

        vt22=fst(vt2[Tdt],wt2[Tdt],0.5,20.0)
vt23=fst(vt22[2][1][vt22[3]],
vt22[2][2][vt22[3]],I0,100.0)

        vt32=fst(vt3[Tdt],wt3[Tdt],0.0,20.0)
vt33=fst(vt32[2][1][vt32[3]],
vt32[2][2][vt32[3]],I0,100.0)

        # Evolución del voltaje respecto al tiempo

        plot(tout,vt1,color="blue",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(tout,vt2,color="red",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(tout,vt3,color="green",linewidth=1.0,linestyle="")
```

```

plot(vt12[1]+tout[Tdt+1],vt12[2][1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt13[1]+vt12[1][vt12[3]]+tout[Tdt+1],vt13[2][1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt22[1]+tout[Tdt+1],vt22[2][1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt23[1]+vt22[1][vt22[3]]+tout[Tdt+1],vt23[2][1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt32[1]+tout[Tdt+1],vt32[2][1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt33[1]+vt32[1][vt32[3]]+tout[Tdt+1],vt33[2][1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle="--")

plot(tout,-2.2+0*tout,color="blue",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt12[1]+tout[Tdt+1],-2.3+0*vt12[1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt13[1]+vt12[1][vt12[3]]+tout[Tdt+1],-2.2+0*vt13[1],
color="blue",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(tout,-2.5+0*tout,color="red",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt22[1]+tout[Tdt+1],-2.4+0*vt22[1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt23[1]+vt22[1][vt22[3]]+tout[Tdt+1],-2.5+0*vt23[1],
color="red",linewidth=1.0,linestyle=")
plot(tout,-2.7+0*tout,color="green",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt32[1]+tout[Tdt+1],-2.7+0*vt32[1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(vt33[1]+vt32[1][vt32[3]]+tout[Tdt+1],-2.7+0*vt33[1],
color="green",linewidth=1.0,linestyle="--")

```

C.3. Modelo de Hodgkin-Huxley con una corriente de calcio (HH+ I_{Ca})

Aquí se presenta el código para el Modelo HH+ I_{Ca} (2.7) [10]; la imagen que de aquí se origina es la figura 2.7 de la sección 2.3.

```

const T=200 # tiempo final
const dt=0.001 # paso de integración
const Tdt=convert(Int64,T/dt) # número de pasos de integración
const tout=linspace(0,T,Tdt+1) # corriente inyectada

```

```
const Ts=50 # duración de los escalones
const Tsdt=convert(Int64,Ts/dt)
const tstep=linspace(0,Ts,Tsdt+1)
const C0=1.0 # Capacidad
const gK=36.0 # conductividad, K
const EK=-12.0-65.0 # Nernst, K
const gNa=120.0 # conductividad, Na
const ENa=120.0-65.0 # Nernst, Na
const gL=0.3 # conductividad, escape
const EL=10.6-65.0 # Nernst, escape
const ECa=150.0-65.0 # Nernst, Ca
const gCa=0.4 # conductividad, Ca

    # Condiciones iniciales
const V1=-80.0
const n1=0.2
const m1=0.2
const h1=0.2
const d1=0.2

    # Sucesión de corrientes aplicadas
const I0=0.0
const I1=15.0
const I2=0.0
const I3=12.0
const I4=15.0
const I5=13.0
const I6=13.0
const I=(I0,I1,I2,I3,I4,I5,I6)

    # Duración de los escalones
const T0=20.0
const T1=50.0
const T2=50.0
const T3=50.0
const T4=50.0
const T5=50.0
const T6=30.0
const S0 = convert(Int64,T0/dt)+1
```

```

const S1 = S0+convert(Int64,T1/dt)
const S2 = S1+convert(Int64,T2/dt)
const S3 = S2+convert(Int64,T3/dt)
const S4 = S3+convert(Int64,T4/dt)
const S5 = S4+convert(Int64,T5/dt)
const S6 = S5+convert(Int64,T6/dt)
const ST = (S0,S1,S2,S3,S4,S5,S6)

# Tiempo total
TT = T0+T1+T2+T3+T4+T5+T6
const Tdt = convert(Int64,TT/dt)+1
const tout=linspace(0,TT,Tdt) # Vector tiempo

# Funciones para la evolución de las variables
alphan(V::Float64)=0.01*((10-V)/(exp((10-V)/10)-1))
betan(V::Float64)=0.125*exp(-V/80)
alphan(V::Float64)=0.1*((25-V)/(exp((25-V)/10)-1))
betam(V::Float64)=4*exp(-V/18)
alphah(V::Float64)=0.07*exp(-V/20)
betah(V::Float64)=1/(exp((30-V)/10)+1)
dinf(V::Float64)=1/(1+exp(-(V+55)/3))
taud(V::Float64)=17*exp(-(V+45)^2/600)+1.5

# Modelo HH+ICa
vdyn(V::Float64, n::Float64, m::Float64, h::Float64, d::Float64,
I::Float64)
=(I-17.0-gK*n^4*(V-EK)-gNa*m^3*h*(V-ENa)-gL*(V-EL)-gCa*d*(V-ECa))/C0
ndyn(V::Float64, n::Float64)=alphan(V+65)*(1-n)-betan(V+65)*n
mdyn(V::Float64, m::Float64)=alphan(V+65)*(1-m)-betam(V+65)*m
hdyn(V::Float64, h::Float64)=alphah(V+65)*(1-h)-betah(V+65)*h
ddyn(V::Float64, d::Float64)=(dinf(V)-d)/taud(V)

# Variación por paso de tiempo
dvdyn(V::Float64, n::Float64, m::Float64, h::Float64, d::Float64,
I::Float64)
=dt*(vdyn(V,n,m,h,d,I))
dndyn(V::Float64, n::Float64)=dt*(ndyn(V,n))
dmdyn(V::Float64, m::Float64)=dt*(mdyn(V,m))
dhdyn(V::Float64, h::Float64)=dt*(hdyn(V,h))

```

```
dddyn(V::Float64, d::Float64)=dt*(ddyn(V,d))
```

C.3.1. Trenes de impulsos

Similar a la subsección C.1.2, para esta simulación se conoce el valor de un número finito (7) de corrientes inyectadas y las duraciones de sus respectivas aplicaciones.

```
# Algoritmo de Euler, tren
function train(Vs::Float64,ns::Float64,ms::Float64,
hs::Float64,ds::Float64)
```

```
    Vsout=zeros(Tdt)
    Nsout=zeros(Tdt)
    Msout=zeros(Tdt)
    Hsout=zeros(Tdt)
    Dsout=zeros(Tdt)
    Isout=zeros(Tdt)
```

```
    # Integración
    for j=1:Tdt
```

```
        for k=1:length(ST)
```

```
            if k<=1
```

```
                if j<=ST[k]
```

```
                    Vsout[j]= copy(Vs)
                    Nsout[j]= copy(ns)
                    Msout[j]= copy(ms)
                    Hsout[j]= copy(hs)
                    Dsout[j]= copy(ds)
```

```
                    Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,ds,I[1])+Vs
                    ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
                    ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
                    hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs
```

```
ds1 = dddyn(Vs,ds)+ds

    Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1
ds = ds1

end

else

    if ST[k-1]<j<=ST[k]

        Vsout[j]= copy(Vs)
Nsout[j]= copy(ns)
Msout[j]= copy(ms)
Hsout[j]= copy(hs)
Dsout[j]= copy(ds)

        Vs1 = dvdyn(Vs,ns,ms,hs,ds,I[k])+Vs
ns1 = dndyn(Vs,ns)+ns
ms1 = dmdyn(Vs,ms)+ms
hs1 = dhdyn(Vs,hs)+hs
ds1 = dddyn(Vs,ds)+ds

        Vs = Vs1
ns = ns1
ms = ms1
hs = hs1
ds = ds1

    end

end
```

```
end

end

G0 = minimum(Vsout)-maximum(I)-7.0

# Graficación de los impulsos
for j=1:Tdt

    for k=1:length(ST)

        if k<=1

            if j<=ST[k]

                Isout[j] = I[1]+G0

            end

        else

            if ST[k-1]<j<=ST[k]

                Isout[j] = I[k]+G0

            end

        end

    end

end

end

return (Vsout,Isout)
```

```

end

hca1=train(V1,n1,m1,h1,d1)

PyPlot.hold(true)

# Graficación
plot(tout,hca1[1],color="blue",linewidth=1.0,linestyle="--")
plot(tout,hca1[2],color="red",linewidth=1.5,linestyle="--")

```

C.4. Modelo reflejado de FitzHugh-Nagumo

Este modelo (2.8), presentado en la sección 2.2, se obtiene de agregar un término cuadrático al modelo de FitzHugh-Nagumo. Las dos imágenes generadas por simulaciones de este modelo (figs. 2.5, 2.6) salen de la misma integración, y se diferencian en decidir graficar la evolución de las variables o sólo las ceroclinas.

```

const dt=0.01 # paso de integración

const n0=-0.5 # Base para n
const e0=0.01 # Diferencia de la escala temporal
const V0=0.25 # Potencial de acción media

# Función sigmoideal para n
ninf(x::Float64)=2/(1+exp(-5*(x-V0)))

# Modelo de FitzHugh-Nagumo Reflejado
ndyn(x::Float64, y::Float64)=e0*(ninf(x)-y+n0)
vdyn(x::Float64, y::Float64, I::Float64)=x-(x3/3)-(y2)+I

# Variación por paso de tiempo
dndyn(x::Float64, y::Float64)=dt*(ndyn(x,y))
dvdyn(x::Float64, y::Float64, I::Float64)=dt*(vdyn(x,y,I))

```

C.4.1. Plano fase y evolución de voltaje

```
# Duración de los impulsos
const T0=500.0
const T1=100.0
const T2=400.0
const S0 = convert(Int64,T0/dt)+1
const S1 = S0+convert(Int64,T1/dt)
const S2 = S1+convert(Int64,T2/dt)
const ST = (0.0,S0,S1,S2)

# Tiempo total
const TT = T0+T1+T2
const Tdt=convert(Int64,TT/dt)+1
const tout=linspace(0,TT,Tdt)

# Estímulos
const I0 = 0.7
const I2= 0.3
const I3= 0.92

# Graficación de la v-ceroclina
vdyn1(X,Y)=X-(X3/3)-(Y2)+I0
X , Y = symbols("X,Y", real=true)
p1 = SymPy.plot_implicit(vdyn1(X,Y),(X,-2.0,2.5),
(Y,-2.0, 2.0), adaptive=false,points=500)

# Algoritmo de Euler, trayectorias
function tray(vd::Float64,nd::Float64,Id1::Float64,
Id2::Float64,Id3::Float64)

    I=(0.0,Id1,Id2,Id3)
    vdout=zeros(Tdt)
    ndout=zeros(Tdt)
    NNout=zeros(Tdt)

    for j=1:Tdt
```

```
    for k=2:length(ST)

        if ST[k-1]<j<=ST[k]

            vdout[j]=copy(vd)
            ndout[j]=copy(nd)

            nd1 = dndyn(vd,nd)+nd
            vd1 = dvdyn(vd,nd,I[k])+vd

            vd = vd1
            nd = nd1

        end

    end

    end

    Vmax = maximum(vdout)
    Vmin = minimum(vdout)
    Vout = linspace(Vmin,Vmax,Tdt)

    for j=1:Tdt

        NNout[j]=ninf(Vout[j])+n0

    end

    return (vdout,ndout,Vout,NNout)

end

# Condiciones iniciales
```

```
vc1 = 0.57
nc1 = 0.5
vc3 = -1.3
nc3 = -0.8

PyPlot.hold(true)

# Graficación: Plano fase

fn2 = tray(vc1,nc1,I0,I2,I0)
fn3 = tray(vc3,nc3,I0,I3,I0)

axis("off")
plot(fn2[1],fn2[2],color="red",
linewidth=2.0,linestyle="-")
plot(fn3[1],fn3[2],color="green",
linewidth=2.0,linestyle="-")
plot(fn3[3],fn3[4],color="red",
linewidth=1.0,linestyle="-")

# Graficación: Voltaje/tiempo

plot(tout,fn2[1],color="green",
linewidth=1.0,linestyle="-")
plot(tout,fn3[1],color="red",
linewidth=1.0,linestyle="-")
```

C.5. Modelo STG

El Modelo STG (Apéndice B) es usado repetidamente a lo largo de los últimos dos capítulos. Esta parte del apéndice está dedicada a los códigos que lo emplean. Para este modelo se implementan exclusivamente las conductancias dinámicas de entrada y el Análisis de Sensibilidad de la segunda mitad del capítulo 3. Las imágenes que con estos códigos se generan son las figuras 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5 del Capítulo 3, y la figura B.2 del Apéndice B.

```
using PyPlot
```

```
    const dt=0.001 # Paso de integración
const T = 600 # Duración
const Tdt = convert(Int64,T/dt)+1
const tout = linspace(0,T,Tdt)

    const I = 0.0 # Corriente aplicada

    # Potenciales de equilibrio

    const ENa=50.0
const ECa=80.0
const EA=-80.0
const EKCa=-80.0
const EKd=-80.0
const EH=-20.0
const EL=-50.0
dECa(Ca::Float64)= ECa

    # Conductancias para la figura B.2

    const gNa = 800.0
const gCaT = 3.0
const gCaS = 8.0
const gA = 50.0
const gKd = 90.0
const gKCa = 60.0
const gH = 0.1
const gL = 0.01

    # Funciones de estado fijo y constantes de tiempo

    ex(x::Float64, p::Float64, s::Float64) = exp((x+p)/s)
boltz(x::Float64, p::Float64, s::Float64) = 1/(1+ex(x,p,s))

    Naminf(V::Float64)=boltz(V,25.5,-5.29)
Nahinf(V::Float64)=boltz(V,48.9,5.18)
```

```
Nataum(V::Float64)=1.32-1.26*boltz(V,120.0,-25.0)
Natauh(V::Float64)=(0.67*boltz(V,62.9,-10.0))*(1.5+boltz(V,34.9,3.6))
CaTminf(V::Float64)=boltz(V,27.1,-7.2)
CaThinf(V::Float64)=boltz(V,32.1,5.5)
CaTtaum(V::Float64)=21.7-21.3*boltz(V,68.1,-20.5)
CaTtauh(V::Float64)=105-89.8*boltz(V,55.0,-16.9)
CaSminf(V::Float64)=boltz(V,33.0,-8.1)
CaShinf(V::Float64)=boltz(V,60.0,6.2)
CaStaum(V::Float64)=1.4+7/(ex(V,27.0,10.0)+ex(V,70.0,-13.0))
CaStauh(V::Float64)=60+150/(ex(V,55.0,9.0)+ex(V,65.0,-16.0))
Aminf(V::Float64)=boltz(V,27.2,-8.7)
Ahinf(V::Float64)=boltz(V,56.9,4.9)
Ataum(V::Float64)=11.6-10.4*boltz(V,32.9,-15.2)
Atauh(V::Float64)=38.6-29.2*boltz(V,38.9,-26.5)
KCaminf(V::Float64,Ca::Float64)=(Ca/(Ca+3))*boltz(V,28.3,-12.6)
KCataum(V::Float64)=90.3-75.1*boltz(V,46.0,-22.7)
Kdminf(V::Float64)=boltz(V,12.3,-11.8)
Kdtaum(V::Float64)=7.2-6.4*boltz(V,28.3,-19.2)
Hminf(V::Float64)=boltz(V,70.0,6.0)
Htaum(V::Float64)=272+1499*boltz(V,42.2,-8.73)
```

```
# Condiciones iniciales
```

```
# Las especies iónicas se toman desde su estado fijo
```

```
const V0=-70.0
const Ca0=0.5
const mNa0=Naminf(V0)
const hNa0=Nahinf(V0)
const mCaT0=CaTminf(V0)
const hCaT0=CaThinf(V0)
const mCaS0=CaSminf(V0)
const hCaS0=CaShinf(V0)
const mA0=Aminf(V0)
const hA0=Ahinf(V0)
const mKCa0=KCaminf(V0,Ca0)
const mKd0=Kdminf(V0)
const mH0=Hminf(V0)
```

```
# Corrientes para  $\dot{V}$ 
```

```

ICaT(gCaTd::Float64,V::Float64,mCaT::Float64,hCaT::Float64,
Ca::Float64)=gCaTd*mCaT3*hCaT*(V-dECa(Ca))
ICaS(gCaSd::Float64,V::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64,
Ca::Float64)=gCaSd*mCaS3*hCaS*(V-dECa(Ca))

```

```

INa(gNad::Float64,V::Float64,mNa::Float64,hNa::Float64)=
gNad*mNa3*hNa*(V-ENa)
IA(gAd::Float64,V::Float64,mA::Float64,hA::Float64)=
gAd*mA3*hA*(V-EA)
IKCa(gKCad::Float64,V::Float64,mKCa::Float64)=gKCad*mKCa4*(V-EKCa)
IKd(gKdd::Float64,V::Float64,mKd::Float64)=gKdd*mKd4*(V-EKd)
IH(gHd::Float64,V::Float64,mH::Float64)=gHd*mH*(V-EH)
IL(gLd::Float64,V::Float64)=gLd*(V-EL)
dICa(gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,V::Float64,mCaT::Float64,
hCaT::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64,Ca::Float64)=
ICaT(gCaTd,V,mCaT,hCaT,Ca)+ICaS(gCaSd,V,mCaS,hCaS,Ca)

```

Términos dinámicos de las especies iónicas

```

Cadyn(gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,V::Float64,mCaT::Float64,
hCaT::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64,Ca::Float64)=
-0.94*dICa(gCaTd,gCaSd,V,mCaT,hCaT,mCaS,hCaS,Ca)-Ca+0.05
mNadyn(V::Float64,mNa::Float64)=(Naminf(V)-mNa)/Nataum(V)
hNadyn(V::Float64,hNa::Float64)=(Nahinf(V)-hNa)/Natauh(V)
mCaTdyn(V::Float64,mCaT::Float64)=(CaTminf(V)-mCaT)/CaTtaum(V)
hCaTdyn(V::Float64,hCaT::Float64)=(CaThinf(V)-hCaT)/CaTtauh(V)
mCaSdyn(V::Float64,mCaS::Float64)=(CaSminf(V)-mCaS)/CaStaum(V)
hCaSdyn(V::Float64,hCaS::Float64)=(CaShinf(V)-hCaS)/CaStauh(V)
mAdyn(V::Float64,mA::Float64)=(Aminf(V)-mA)/Ataum(V)
hAdyn(V::Float64,hA::Float64)=(Ahinf(V)-hA)/Atauh(V)
mKCAdyn(V::Float64,mKCa::Float64,Ca::Float64)=
(KCaminf(V,Ca)-mKCa)/KCataum(V)
mKddyn(V::Float64,mKd::Float64)=(Kdminf(V)-mKd)/Kdtaum(V)
mHdyn(V::Float64,mH::Float64)=(Hminf(V)-mH)/Htaum(V)
Vdyn(gNad::Float64,gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,gAd::Float64,
gKCad::Float64,gKdd::Float64,gHd::Float64,gLd::Float64,V::Float64,
Ca::Float64,mNa::Float64,hNa::Float64,mCaT::Float64,hCaT::Float64,
mCaS::Float64,hCaS::Float64,mA::Float64,hA::Float64,mKCa::Float64,

```

```

mKd::Float64,mH::Float64,I::Float64)=I-INa(gNad,V,mNa,hNa)
-ICaT(gCaTd,V,mCaT,hCaT,Ca)-ICaS(gCaSd,V,mCaS,hCaS,Ca)-IA(gAd,V,mA,hA)
-IKCa(gKCad,V,mKCa)-IKd(gKdd,V,mKd)-IH(gHd,V,mH)-IL(gLd,V)

```

```
# Pasos de integración
```

```

dCadyn(gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,V::Float64,mCaT::Float64,
hCaT::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64,Ca::Float64)=dt*Cadyn(gCaTd,
gCaSd,V,mCaT,hCaT,mCaS,hCaS,Ca)
dmNadyn(V::Float64,mNa::Float64)=dt*mNadyn(V,mNa)
dhNadyn(V::Float64,hNa::Float64)=dt*hNadyn(V,hNa)
dmCaTdyn(V::Float64,mCaT::Float64)=dt*mCaTdyn(V,mCaT)
dhCaTdyn(V::Float64,hCaT::Float64)=dt*hCaTdyn(V,hCaT)
dmCaSdyn(V::Float64,mCaS::Float64)=dt*mCaSdyn(V,mCaS)
dhCaSdyn(V::Float64,hCaS::Float64)=dt*hCaSdyn(V,hCaS)
dmAdyn(V::Float64,mA::Float64)=dt*mAdyn(V,mA)
dhAdyn(V::Float64,hA::Float64)=dt*hAdyn(V,hA)
dmKCadyn(V::Float64,mKCa::Float64,Ca::Float64)=dt*mKCadyn(V,mKCa,Ca)
dmKddyn(V::Float64,mKd::Float64)=dt*mKddyn(V,mKd)
dmHdyn(V::Float64,mH::Float64)=dt*mHdyn(V,mH)
dVdyn(gNad::Float64,gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,gAd::Float64,
gKCad::Float64,gKdd::Float64,gHd::Float64,gLd::Float64,V::Float64,
Ca::Float64,mNa::Float64,hNa::Float64,mCaT::Float64,hCaT::Float64,
mCaS::Float64,hCaS::Float64,mA::Float64,hA::Float64,mKCa::Float64,
mKd::Float64,mH::Float64,I::Float64)=
dt*Vdyn(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,gLd,V,Ca,mNa,hNa,mCaT,
hCaT,mCaS,hCaS,mA,hA,mKCa,mKd,mH,I)

```

C.5.1. Evolución del voltaje

Se estarán variando las conductancias maximales de este modelo a lo largo del texto para poder observar comportamientos cualitativamente distintos.

```
# Método de Euler: evolución del voltaje
```

```

function simu(gNad::Float64,gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,gAd::Float64,
gKCad::Float64,gKdd::Float64,gHd::Float64,gLd::Float64)

Vdout=zeros(Tdt)
mNadout=zeros(Tdt)

```

```
hNadout=zeros(Tdt)
mCaTdout=zeros(Tdt)
hCaTdout=zeros(Tdt)
Cadout=zeros(Tdt)
mCaSdout=zeros(Tdt)
hCaSdout=zeros(Tdt)
mAdout=zeros(Tdt)
hAdout=zeros(Tdt)
mKCadout=zeros(Tdt)
mKddout=zeros(Tdt)
mHdout=zeros(Tdt)
```

```
    Vd = V0
    Cad = Ca0
    mNad = mNa0
    hNad = hNa0
    mCaTd = mCaT0
    hCaTd = hCaT0
    mCaSd = mCaS0
    hCaSd = hCaS0
    mAd = mA0
    hAd = hA0
    mKCad = mKCa0
    mKdd = mKd0
    mHd = mH0
```

```
    for j=1:Tdt
```

```
        Vdout[j]=copy(Vd)
        mNadout[j]=copy(mNad)
        hNadout[j]=copy(hNad)
        mCaTdout[j]=copy(mCaTd)
        hCaTdout[j]=copy(hCaTd)
        Cadout[j]=copy(Cad)
        mCaSdout[j]=copy(mCaSd)
        hCaSdout[j]=copy(hCaSd)
        mAdout[j]=copy(mAd)
        hAdout[j]=copy(hAd)
        mKCadout[j]=copy(mKCad)
```

```
mKddout[j]=copy(mKdd)
mHdout[j]=copy(mHd)
```

```
    Vd1=dVdyn(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,gLd,Vd,Cad,mNad,hNad,
mCaTd,hCaTd,mCaSd,hCaSd,mAd,hAd,mKCad,mKdd,mHd,I)+Vd
    Cad1=dCadyn(gCaTd,gCaSd,Vd,mCaTd,hCaTd,mCaSd,hCaSd,Cad)+Cad
    mNad1=dmNadyn(Vd,mNad)+mNad
    hNad1=dhNadyn(Vd,hNad)+hNad
    mCaTd1=dmCaTdyn(Vd,mCaTd)+mCaTd
    hCaTd1=dhCaTdyn(Vd,hCaTd)+hCaTd
    mCaSd1=dmCaSdyn(Vd,mCaSd)+mCaSd
    hCaSd1=dhCaSdyn(Vd,hCaSd)+hCaSd
    mAd1=dmAdyn(Vd,mAd)+mAd
    hAd1=dhAdyn(Vd,hAd)+hAd
    mKCad1=dmKCadyn(Vd,mKCad,Cad)+mKCad
    mKdd1=dmKddyn(Vd,mKdd)+mKdd
    mHd1=dmHdyn(Vd,mHd)+mHd
```

```
    Vd=Vd1
    Cad=Cad1
    mNad=mNad1
    hNad=hNad1
    mCaTd=mCaTd1
    hCaTd=hCaTd1
    mCaSd=mCaSd1
    hCaSd=hCaSd1
    mAd=mAd1
    hAd=hAd1
    mKCad=mKCad1
    mKdd=mKdd1
    mHd=mHd1
```

```
end
```

```
return Vdout
```

```
end
```

```

# Simulación del modelo STG

@time stg=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)

# Graficación

plot(tout, stg, color="blue", "--")

```

Para la imagen 3.5 se usaron los siguientes conjuntos paramétricos:

```

# Tonicidad const gNa = 800.0
const gCaT = 3.0
const gH = 2.0
const gL = 0.01
const gCaS = 5.0
const gA = 250.0
const gKd = 80.0
const gKCa = 20.0

# Ráfagas const gNa1= 800.0
const gCaT1 = 10.0
const gH1 = 2.0
const gL1 = 0.01
const gCaS1 = 5.0
const gA1 = 0.0
const gKd1 = 100.0
const gKCa1 = 150.0

```

C.5.2. Conductancias dinámicas de entrada

Para este modelo se identifican tres escalas temporales distintas. El código de esta subsección grafica a las tres conductancias dinámicas de entrada [11] como funciones del potencial de membrana.

```

# Derivadas  $\frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V}$ 

dboltz(x::Float64,p::Float64,s::Float64)=-ex(x,p,s)

```

```
*(boltz(x,p,s))^2/s
```

```

dNaminf(V::Float64)=dboltz(V,25.5,-5.29)
dNahinf(V::Float64)=dboltz(V,48.9,5.18)
dCaTminf(V::Float64)=dboltz(V,27.1,-7.2)
dCaThinf(V::Float64)=dboltz(V,32.1,5.5)
dCaSminf(V::Float64)=dboltz(V,33.0,-8.1)
dCaShinf(V::Float64)=dboltz(V,60.0,6.2)
dAminf(V::Float64)=dboltz(V,27.2,-8.7)
dAhinf(V::Float64)=dboltz(V,56.9,4.9)
dKCaminf(V::Float64,Ca::Float64)=(Ca/(Ca+3))*dboltz(V,28.3,-12.6)
dKdminf(V::Float64)=dboltz(V,12.3,-11.8)
dHminf(V::Float64)=dboltz(V,70.0,6.0)

```

```

# Vector de constantes de tiempo
tauX(V::Float64) = (Nataum(V),Natauh(V),CaTtaum(V),CaTtau(V),
CaStaum(V),CaStauh(V),Ataum(V),Atauh(V),KCataum(V),Kdtaum(V),Htaum(V))

```

```

# Vector de derivadas  $\frac{\partial x_{i,\infty}}{\partial V}$ 
XinfdV(V::Float64,Ca::Float64) = (dNaminf(V),dNahinf(V),
dCaTminf(V),dCaThinf(V),dCaSminf(V),dCaShinf(V),dAminf(V),
dAhinf(V),dKCaminf(V,Ca),dKdminf(V),dHminf(V))

```

```

# Vector de derivadas  $\frac{\dot{V}}{\partial x_i}$ 
VdyndX(gNad::Float64,gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,gAd::Float64,
gKCad::Float64,gKdd::Float64,gHd::Float64,V::Float64,mNa::Float64,
hNa::Float64,mCaT::Float64,hCaT::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64,
mA::Float64,hA::Float64,mKCa::Float64,mKd::Float64,mH::Float64) =
(-3*gNad*mNa2*hNa*(V-ENa),-gNad*mNa3*(V-ENa),-3*gCaTd*mCaT2*hCaT*(V-ECa),
-gCaTd*mCaT3*(V-ECa),-3*gCaSd*mCaS2*hCaS*(V-ECa),-gCaSd*mCaS3*(V-ECa),
-3*gAd*mA2*hA*(V-EA),-gAd*mA3*(V-EA),-4*gKCad*mKCa3*(V-EKCa),
-4*gKdd*mKd3*(V-EKd),-gHd*(V-EH))

```

```
# Determinación de las escalas temporales
```

```

tauf(V::Float64)=Nataum(V)
taus(V::Float64)=Kdtaum(V)
tauu(V::Float64)=CaStauh(V)

```

```
# Pesos por escala temporal

function wX(V::Float64)

    z = length(tauX(V))
    wfs = zeros(z)
    wsu = zeros(z)

    for i in 1:z

        if tauX(V)[i]<=tauf(V)

            wfs[i]=1
            wsu[i]=1

        elseif tauX(V)[i]<=taus(V)

            wfs[i]=(log(taus(V))-log(tauX(V)[i]))/(log(taus(V))-log(tauf(V)))
            wsu[i]=1

        elseif tauX(V)[i]<=tauu(V)

            wfs[i]=0
            wsu[i]=(log(tauu(V))-log(tauX(V)[i]))/(log(tauu(V))-log(taus(V)))

        else

            wfs[i]=0
            wsu[i]=0

        end

    end

    return (wfs,wsu)
```

```
end

# Cálculo de conductancias dinámicas

function gdyn(gNad::Float64,gCaTd::Float64,gCaSd::Float64,
gAd::Float64,gKCad::Float64,gKdd::Float64,gHd::Float64,
V::Float64,Ca::Float64)

    z = length(tauX(V))
    gf = zeros(z)
    gs = zeros(z)
    gu = zeros(z)

    for i in 1:z

        gf[i]=wX(V)[1][i]*VdyndX(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,
V,Naminf(V),Nahinf(V),CaTminf(V),CaThinf(V),CaSminf(V),CaShinf(V),
Aminf(V),Ahinf(V),KCaminf(V,Ca),Kdminf(V),Hminf(V))[i]*XinfV(V,Ca)[i]
        gs[i]=(wX(V)[2][i]-wX(V)[1][i])*VdyndX(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,
gKdd,gHd,V,Naminf(V),Nahinf(V),CaTminf(V),CaThinf(V),CaSminf(V),
CaShinf(V),Aminf(V),Ahinf(V),KCaminf(V,Ca),Kdminf(V),Hminf(V))[i]
*XinfV(V,Ca)[i]
        gu[i]=(1-wX(V)[2][i])*VdyndX(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,
V,Naminf(V),Nahinf(V),CaTminf(V),CaThinf(V),CaSminf(V),CaShinf(V),
Aminf(V),Ahinf(V),KCaminf(V,Ca),Kdminf(V),Hminf(V))[i]*XinfV(V,Ca)[i]

    end

    return (sum(gf),sum(gs),sum(gu))

end

const vrang = linspace(-80.0,60.0,3000)

# Graficador
```

```

function gdynplot(gNad::Float64,gCaTd::Float64,
gCaSd::Float64,gAd::Float64,gKCad::Float64,gKdd::Float64,gHd::Float64)

    V = vrange

    gfplot = zeros(length(V))
    gsplot = zeros(length(V))
    guplot = zeros(length(V))

    for i in 1:length(V)

        gfplot[i]=gdyn(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,V[i],Ca0)[1]
        gsplot[i]=gdyn(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,V[i],Ca0)[2]
        guplot[i]=gdyn(gNad,gCaTd,gCaSd,gAd,gKCad,gKdd,gHd,V[i],Ca0)[3]

    end

    return (gfplot,gsplot,guplot)

end

PyPlot.hold(true)

# Imagen A: Rápida, variación de  $g_{Na}$ 

gp = gdynplot(gNa-800.0,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH)
gp1 = gdynplot(gNa-700.0,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH)
gp2 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH)

plot(vrange,gp[1],color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vrange,gp1[1],color="green", linewidth=1.0, linestyle="--")
plot(vrange,gp2[1],color="red", linewidth=1.0, linestyle="--")

# Imagen B: Lenta, variación de  $g_A$ 

```

```

gp = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA-70.0,gKCa,gKd,gH)
gp1 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA-30.0,gKCa,gKd,gH)
gp2 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH)

plot(vrange,gp[2],color="blue", linewidth=1.0, linestyle='-')
plot(vrange,gp1[2],color="green", linewidth=1.0, linestyle='-')
plot(vrange,gp2[2],color='red', linewidth=1.0, linestyle='-')

# Imagen C: Lenta, variación de  $g_{Kd}$ 

gp = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd-100.0,gH)
gp1 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd-50.0,gH)
gp2 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH)

plot(vrange,gp[2],color="blue", linewidth=1.0, linestyle='-')
plot(vrange,gp1[2],color="green", linewidth=1.0, linestyle='-')
plot(vrange,gp2[2],color='red', linewidth=1.0, linestyle='-')

# Imagen D: Ultralenta, variación de  $g_H$ 

gp = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH)
gp1 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH+0.2)
gp2 = gdynplot(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH+0.5)

plot(vrange,gp[3],color="blue", linewidth=1.0, linestyle='-')
plot(vrange,gp1[3],color="green", linewidth=1.0, linestyle='-')
plot(vrange,gp2[3],color='red', linewidth=1.0, linestyle='-')

Para los contrastes de la fig. 3.2 se empleó el mismo código de simulación
de la subsección C.5.1 con los parámetros de las conductancias dinámicas.

# Imagen A: Rápida, variación de  $g_{Na}$ 

@time stg1=simu(gNa-800.0,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)
@time stg2=simu(gNa-700.0,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)
@time stg3=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)

```

```

axis("off")

plot(tout, stg1-abs(minimum(stg3))-abs(minimum(stg2))-85.0,
color="blue", "-")
plot(tout, stg2-abs(minimum(stg3))-50.0, color="green", "-")
plot(tout, stg3, color="red", "-")

# Imagen B: Lenta, variación de  $g_A$ 

@time stg1=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA-70.0,gKCa,gKd,gH,gL)
@time stg2=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA-30.0,gKCa,gKd,gH,gL)
@time stg3=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)

axis("off")

plot(tout, stg1-abs(minimum(stg3))-abs(minimum(stg2))-85.0,
color="blue", "-")
plot(tout, stg2-abs(minimum(stg3))-50.0, color="green", "-")
plot(tout, stg3, color="red", "-")

# Imagen C: Lenta, variación de  $g_{K_d}$ 

@time stg1=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd-100.0,gH,gL)
@time stg2=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd-50.0,gH,gL)
@time stg3=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)

axis("off")

plot(tout, stg1-abs(minimum(stg3))-abs(minimum(stg2))-85.0,
color="blue", "-")
plot(tout, stg2-abs(minimum(stg3))-50.0, color="green", "-")
plot(tout, stg3, color="red", "-")

# Imagen A: Rápida, variación de  $g_H$ 

@time stg1=simu(gNa-800.0,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH,gL)

```

```
@time stg2=simu(gNa-700.0,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH+0.2,gL)
@time stg3=simu(gNa,gCaT,gCaS,gA,gKCa,gKd,gH+0.5,gL)

axis("off")

plot(tout, stg1-abs(minimum(stg3))-abs(minimum(stg2))-85.0,
color="blue", "--")
plot(tout, stg2-abs(minimum(stg3))-50.0, color="green", "--")
plot(tout, stg3, color="red", "--")
```

C.5.3. Curvas de sensibilidad

El código de esta subsección permite graficar las curvas de sensibilidad de cada corriente iónica del Modelo STG en las tres escalas temporales consideradas. Es necesario hacer ampliaciones en las imágenes para poder ver cada curva de sensibilidad por la diferencia en magnitudes de las mismas.

```
# Derivadas de las conductancias dinámicas respecto a las conductancias
maximales
```

```
ggNa(V::Float64,Ca::Float64,mNa::Float64,hNa::Float64)=
(wX(V)[1][1]*XinfdV(V,Ca)[1]*(-3*mNa2*hNa*(V-ENa))-wX(V)[1][2]*
XinfdV(V,Ca)[2]*mNa3*(V-ENa),-(wX(V)[2][1]-wX(V)[1][1])
*XinfdV(V,Ca)[1]*3*mNa2*hNa*(V-ENa)-(wX(V)[2][2]-wX(V)[1][2])*
XinfdV(V,Ca)[2]*mNa3*(V-ENa),-(1-wX(V)[2][1])*XinfdV(V,Ca)[1]*
3*mNa2*hNa*(V-ENa)-(1-wX(V)[2][2])*XinfdV(V,Ca)[2]*mNa3*(V-ENa))
ggCaT(V::Float64,Ca::Float64,mCaT::Float64,hCaT::Float64)=
(wX(V)[1][3]*XinfdV(V,Ca)[3]*(-3*mCaT2*hCaT*(V-ECa))-wX(V)[1][4]*
XinfdV(V,Ca)[4]*mCaT3*(V-ECa),-(wX(V)[2][3]-wX(V)[1][3])*
XinfdV(V,Ca)[3]*3*mCaT2*hCaT*(V-ECa)-(wX(V)[2][4]-wX(V)[1][4])*
XinfdV(V,Ca)[4]*mCaT3*(V-ECa),-(1-wX(V)[2][3])*XinfdV(V,Ca)[3]*
3*mCaT2*hCaT*(V-ECa)-(1-wX(V)[2][4])*XinfdV(V,Ca)[4]*mCaT3*(V-ECa))
ggCaS(V::Float64,Ca::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64)=
(wX(V)[1][5]*XinfdV(V,Ca)[5]*(-3*mCaS2*hCaS*(V-ECa))-wX(V)[1][6]*
XinfdV(V,Ca)[6]*mCaS3*(V-ECa),-(wX(V)[2][5]-wX(V)[1][5])*XinfdV(V,Ca)[5]*
3*mCaS2*hCaS*(V-ECa)-(wX(V)[2][6]-wX(V)[1][6])*XinfdV(V,Ca)[6]*
mCaS3*(V-ECa),-(1-wX(V)[2][5])*XinfdV(V,Ca)[5]*3*mCaS2*hCaS*
(V-ECa)-(1-wX(V)[2][6])*XinfdV(V,Ca)[6]*mCaS3*(V-ECa))
ggA(V::Float64,Ca::Float64,mA::Float64,hA::Float64)=(wX(V)[1][7]*
```

```

XinfV(V,Ca)[7]*(-3*mA2*hA*(V-EA))-wX(V)[1][8]*XinfV(V,Ca)[8]*
mA3*(V-EA),-(wX(V)[2][7]-wX(V)[1][7])*XinfV(V,Ca)[7]*3*mA2*hA*
(V-EA)-(wX(V)[2][8]-wX(V)[1][8])*XinfV(V,Ca)[8]*mA3*(V-EA),
-(1-wX(V)[2][7])*XinfV(V,Ca)[7]*3*mA2*hA*(V-EA)-(1-wX(V)[2][8])*
XinfV(V,Ca)[8]*mA3*(V-EA))
ggKCa(V::Float64,Ca::Float64,mKCa::Float64)=(wX(V)[1][9]*XinfV(V,Ca)[9]*
(-4*mKCa3*(V-EKCa)),-(wX(V)[2][9]-wX(V)[1][9])*XinfV(V,Ca)[9]*4*mKCa3*
(V-EKCa),-(1-wX(V)[2][9])*XinfV(V,Ca)[9]*4*mKCa3*(V-EKCa))
ggKd(V::Float64,Ca::Float64,mKd::Float64)=(wX(V)[1][10]*XinfV(V,Ca)[10]*
(-4*mKd3*(V-EKd)),-(wX(V)[2][10]-wX(V)[1][10])*XinfV(V,Ca)[10]*4*mKd3*
(V-EKd),-(1-wX(V)[2][10])*XinfV(V,Ca)[10]*4*mKd3*(V-EKd))
ggH(V::Float64,Ca::Float64,mH::Float64)=(wX(V)[1][11]*
XinfV(V,Ca)[11]*(-(V-EH)),-(wX(V)[2][11]-wX(V)[1][11])*
XinfV(V,Ca)[11]*(V-EH),-(1-wX(V)[2][11])*XinfV(V,Ca)[11]*(V-EH))

```

Graficadores de cada curva de sensibilidad

```
function ggNaplot()
```

```
V = vrange
```

```

gfplot = zeros(length(V))
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))

```

```
for i in 1:length(V)
```

```

gfplot[i]=ggNa(V[i],Ca0,Naminf(V[i]),Nahinf(V[i]))[1]
gsplot[i]=ggNa(V[i],Ca0,Naminf(V[i]),Nahinf(V[i]))[2]
guplot[i]=ggNa(V[i],Ca0,Naminf(V[i]),Nahinf(V[i]))[3]

```

```
end
```

```
return (gfplot,gsplot,guplot)
```

```
end
```

```
function ggCaTplot()

V = vrange

gfplot = zeros(length(V))
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))

for i in 1:length(V)

gfplot[i]=ggCaT(V[i],Ca0,CaTminf(V[i]),CaThinf(V[i]))[1]
gsplot[i]=ggCaT(V[i],Ca0,CaTminf(V[i]),CaThinf(V[i]))[2]
guplot[i]=ggCaT(V[i],Ca0,CaTminf(V[i]),CaThinf(V[i]))[3]

end

return (gfplot,gsplot,guplot)

end

function ggCaSplot()

V = vrange

gfplot = zeros(length(V))
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))

for i in 1:length(V)

gfplot[i]=ggCaS(V[i],Ca0,CaSminf(V[i]),CaShinf(V[i]))[1]
gsplot[i]=ggCaS(V[i],Ca0,CaSminf(V[i]),CaShinf(V[i]))[2]
guplot[i]=ggCaS(V[i],Ca0,CaSminf(V[i]),CaShinf(V[i]))[3]

end
```

```
return (gfplot,gsplot,guplot)

end

function ggAplot()

V = vrange

gfplot = zeros(length(V))
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))

for i in 1:length(V)

gfplot[i]=ggA(V[i],Ca0,Aminf(V[i]),Ahinf(V[i]))[1]
gsplot[i]=ggA(V[i],Ca0,Aminf(V[i]),Ahinf(V[i]))[2]
guplot[i]=ggA(V[i],Ca0,Aminf(V[i]),Ahinf(V[i]))[3]

end

return (gfplot,gsplot,guplot)

end

function ggKCaplot()

V = vrange

gfplot = zeros(length(V))
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))

for i in 1:length(V)
```

```
    gfplot[i]=ggKCa(V[i],Ca0,KCaminf(V[i],Ca0))[1]
    gsplot[i]=ggKCa(V[i],Ca0,KCaminf(V[i],Ca0))[2]
    guplot[i]=ggKCa(V[i],Ca0,KCaminf(V[i],Ca0))[3]
```

```
end
```

```
return (gfplot,gsplot,guplot)
```

```
end
```

```
function ggKdplot()
```

```
V = vrange
```

```
gfplot = zeros(length(V))
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))
```

```
for i in 1:length(V)
```

```
    gfplot[i]=ggKd(V[i],Ca0,Kdminf(V[i]))[1]
    gsplot[i]=ggKd(V[i],Ca0,Kdminf(V[i]))[2]
    guplot[i]=ggKd(V[i],Ca0,Kdminf(V[i]))[3]
```

```
end
```

```
return (gfplot,gsplot,guplot)
```

```
end
```

```
function ggHplot()
```

```
V = vrange
```

```
gfplot = zeros(length(V))
```

```
gsplot = zeros(length(V))
guplot = zeros(length(V))

    for i in 1:length(V)

        gfplot[i]=ggH(V[i],Ca0,Hminf(V[i]))[1]
        gsplot[i]=ggH(V[i],Ca0,Hminf(V[i]))[2]
        guplot[i]=ggH(V[i],Ca0,Hminf(V[i]))[3]

    end

    return (gfplot,gsplot,guplot)

end

    x1 = ggNaplot()
    x2 = ggCaTplot()
    x3 = ggCaSplot()
    x4 = ggAplot()
    x5 = ggKCaplot()
    x6 = ggKdplot()
    x7 = ggHplot()

    PyPlot.hold(true)

    # Curvas de la escala rápida y ultralenta

    subplot(121)
    title("Escala rápida")

    plot(vrange,x1[1],color="blue", linewidth=1.0, linestyle="--")
    plot(vrange,x2[1],color="red", linewidth=1.0, linestyle="--")
    plot(vrange,x3[1],color="magenta", linewidth=1.0, linestyle="--")
    plot(vrange,x4[1],color="orange", linewidth=1.0, linestyle="--")
    plot(vrange,x5[1],color="cyan", linewidth=1.0, linestyle="--")
    plot(vrange,x6[1],color="green", linewidth=1.0, linestyle="--")
    plot(vrange,x7[1],color="purple", linewidth=1.0, linestyle="--")
```

```
subplot(122)
title("Escala ultralenta")

plot(vrange,x1[3],color="blue", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x2[3],color="red", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x3[3],color="magenta", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x4[3],color="orange", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x5[3],color="cyan", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x6[3],color="green", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x7[3],color="purple", linewidth=1.0, linestyle="-")

# Curvas de la escala lenta

title("Escala lenta")

plot(vrange,x1[2],color="blue", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x2[2],color="red", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x3[2],color="magenta", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x4[2],color="orange", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x5[2],color="cyan", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x6[2],color="green", linewidth=1.0, linestyle="-")
plot(vrange,x7[2],color="purple", linewidth=1.0, linestyle="-")
```


Bibliografía

- [1] Hugo Aréchiga. "Sustrato Neural de los Ritmos Biológicos". En: *Mensaje Bioquímico* 28 (2004), págs. 25-250.
- [2] V. I. Arnold. *Ordinary Differential Equations*. The MIT Press, 1973, págs. 11-31, 109-111.
- [3] Ramiro S. Barbosa, J. A. Tenreiro Machado, B. M. Vinagre y A. J. Calderón. "Analysis of the Van Der Pol Oscillator Containing Derivatives of Fractional Order". En: *J. Vib. Control* 13.9-10 (2007), págs. 1291-1301.
- [4] Carolina Barriga Montoya, Jesús Enrique Escalante Martínez, Beatriz Fuentes Pardo, Miguel Lara aparición y Pablo Padilla Longoria. "Modelación matemática de comportamientos temporales de sistemas biológicos". En: *Biología matemática: un enfoque desde los sistemas dinámicos*. Ed. por Lourdes Esteva Peralta y Manuel Falconi Magaña. Las prensas de Ciencias, 2012, págs. 192-213.
- [5] Carolina Barriga-Montoya, Pablo Padilla-Longoria, Miguel Lara-Aparicio y Beatriz Fuentes-Pardo. "Ultradian Rhythms Underlying the Dynamics of the Circadian Pacemaker". En: *Aspects of Pacemakers - Functions and Interactions in Cardiac and Non-Cardiac Indications*. Ed. por Oliver Vonend y Siegfried Eckert. InTech, 2011, págs. 51-63.
- [6] Domien G. M. Beersma. "Why and How Do We Model Circadian Rhythms?" En: *J. Biol. Rhythms* 20.4 (2005), págs. 304-313.
- [7] E. Bianconi, A. Piovesan, F. Facchin y A. Beraudi. "An estimation of the number of cells in the human body". En: *Ann. Hum. Biol.* 40.6 (2013), págs. 463-471.
- [8] Frank Buchholtz, Jorge Golowasch, Irving R. Epstein y Eve Marder. "Mathematical Model of and Identified Stomatogastric Ganglion Neuron". En: *J. Neurophysiol.* 67.2 (feb. de 1992), págs. 332-340.
- [9] Richard Courant y Fritz John. *Introducción al Cálculo y al Análisis Matemático*. Vol. II. Editorial Limusa, S.A. de C.V., 1999, págs. 316-320.

- [10] Guillaume Drion, Alessio Franci, Vincent Seutin y Rodolphe Sepulchre. "A Novel Phase Portrait for Neuronal Excitability". En: *PLoS Comput Biol* 7 (8 ago. de 2012).
- [11] Guillaume Drion, Alessio Franci, Julie Dethier y Rodolphe Sepulchre. "Dynamic Input Conductances Shape Neuronal Spiking". En: *eNeuro* (feb. de 2015).
- [12] C. Escobar, R. Hudson, M. Martínez-Gómez y R. Aguilar-Robledo. "Metabolic correlates of the circadian pattern of suckling-associated arousal in young rabbits". En: *J. Comp. Physiol. A* 186 (2000), págs. 33-38.
- [13] Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española*. Vigésima segunda edición. Espasa, 2001, págs. 1578-1579.
- [14] María Luisa Fanjul-Moles y Manuel Miranda Anaya. "Effect of monochromatic light upon the erg circadian rhythm during ontogeny in crayfish (*Procambarus clarkii*)". En: *Comp. Biochem. Physiol.* 102A.1 (1992), págs. 99-106.
- [15] James E. Jr. Ferrell y col. "Robust, Tunable Biological Oscillations from Interlinked Positive and Negative Feedback Loops". En: *Science* 321.11 (2008), págs. 126-129.
- [16] James E. Jr. Ferrell y col. "Robust, Tunable Biological Oscillations from Interlinked Positive and Negative Feedback Loops - Supporting Online Material". En: *Science* 321.11 (2008), págs. 1-15.
- [17] Richard FitzHugh. "Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane". En: *Biophysical J* 1 (1961), págs. 445-466.
- [18] Alessio Franci, Guillaume Drion y Rodolphe Sepulchre. "An Organizing Center in a Planar Model of Neuronal Excitability". En: *SIAM J Appl Dyn Syst* 11.4 (2012), págs. 1698-1722.
- [19] Alessio Franci, Guillaume Drion y Rodolphe Sepulchre. "Modelling the Modulation of Neuronal Bursting: a Singularity Theory Approach". En: *SIAM J Appl Dyn Syst* 13.2 (2014), págs. 798-829.
- [20] Alessio Franci, Guillaume Drion, Vincent Seutin y Sepulchre Rodolphe. "A Balance Equation Determines a Switch in Neuronal Excitability". En: *PLoS Comput Biol* 9 (5 2013).
- [21] Alessio Franci, Guillaume Drion, Vincent Seutin y Sepulchre Rodolphe. "A Balance Equation Determines a Switch in Neuronal Excitability - Supplementary material S1". En: *PLoS Comput Biol* 9 (5 2013).
- [22] Stephen H. Friedberg, Arnold J. Insel y Lawrence E. Spence. *Linear Algebra*. Cuarta edición. Pearson Education, Inc., 1979, págs. 209-216.

- [23] Beatriz Fuentes-Pardo, Carolina Barriga-Montoya y Araceli de la O-Martínez. "Melatonin as a Circadian Hormone in Invertebrates". En: *New Developments in Melatonin Research*. Ed. por Darío Acuña-Castroviejo, Iryna Rusanova y Germaine Escames. Nova Science Publishers, 2013, págs. 28-35.
- [24] Beatriz Fuentes-Pardo y Javier Ramos-Carvajal. "The Phase Reponse Curve of Electroretinographic Circadian Rhythm of Crayfish". En: *Comp. Biochem. Physiol.* 74A.3 (1983), págs. 711-714.
- [25] U. García y H. Aréchiga. "Regulation of Crustacean Neurosecretory Cell Activity". En: *Cell Mol Neurobiol* 18.1 (1998).
- [26] Daniel T. Gillespie. "The chemical Langevin equation". En: *J. Chem. Phys.* 113.1 (2000), págs. 297-306.
- [27] Martin Golubitsky y David G. Schaeffer. *Singularities and Groups in Bifurcation Theory*. Springer-Verlag, 1984, págs. 1-35.
- [28] Barbara Helm y Marcel E. Visser. "Heritable circadian period length in a wild bird population". En: *Proc Biol Sci* 277.1698 (2010), págs. 3335-3342.
- [29] Bertil Hille. *Ion Channels of Excitable Membranes*. Third Edition. Sinauer Associates, Inc., 2001, págs. 7-19, 87-91.
- [30] Morris W. Hirsch, Stephen Smale y Robert L. Devaney. *Differential Equations, Dynamical Systems and An Introduction to Chaos*. Elsevier Academic Press, 2003, págs. 8-206.
- [31] Eugene M. Izhikevich. "Neural Excitability, Spiking and Bursting". En: *Int. J. Bifurc. Chaos* 10.6 (2000), págs. 1171-1266.
- [32] Eugene M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience*. The MIT Press, 2007, págs. 24-358.
- [33] Christopher R. Jones, Angela L. Huang, Louis J. Ptacek y Ying-Hui Fu. "Genetic Basis of Human Circadian Rhythm Disorders". En: *Exp. Neurol.* 243 (mayo de 2013), págs. 28-33.
- [34] Miguel Lara-Aparicio, Santiago López de Medrano, Beatriz Fuentes-Pardo y Enrique Moreno-Sáenz. "A Qualitative Mathematical Model of the Ontogeny of Circadian Rhythm in Crayfish". En: *Bull Math Biol* 55.1 (1993), págs. 97-110.
- [35] Melissa Lee Phillips. "What Makes Like Tick: Taking Apart the Living Clock". En: *BioScience* 55.11 (2005), págs. 928-933.
- [36] Zheng Liu, Jorge Golowasch, Eve Marder y L. F. Abbott. "A Model Neuron with Activity-Dependent Conductances Regulated by Multiple Calcium Sensors". En: *J. Neurosci.* 18.7 (1998), págs. 2309-2320.

- [37] Michael N. Nitabach, Justin Blau y Todd C. Holmes. "Electrical Silencing of *Drosophila* Pacemaker Neurons Stops the Free-Running Circadian Clock". En: *Cell* 109 (2002), págs. 485-495.
- [38] Michael P. Nusbaum y Eve Marder. "A Neuronal Role for a Crustacean Red Pigment Concentrating Hormone-like Peptide: Neuromodulation of the Pyloric Rhythm in the crab, *Cancer borealis*". En: *J. exp. Biol.* 135 (1988), págs. 165-181.
- [39] Pablo Padilla Longoria. "Sistemas dinámicos". En: *Biología matemática: un enfoque desde los sistemas dinámicos*. Ed. por Lourdes Esteva Peralta y Manuel Falconi Magaña. Las Prensas de Ciencias, 2012, págs. 1-3.
- [40] Philip D. Powell. *Calculating Determinants of Block Matrices*. 2011. eprint: arXiv:1112.4379.
- [41] Michael J. Rust, Joseph S. Markson, William S. Lane, Daniel S. Fisher y Erin K. O'Shea. "Ordered Phosphorylation Governs Oscillations of a Three-Protein Circadian Clock". En: *Science* 318.5851 (nov. de 2007), págs. 809-812.
- [42] Andrea Saltelli y col. *Global Sensitivity Analysis: The Primer*. John Wiley y Sons Ltd, 2008, págs. 1-3.
- [43] Raymond A. Serway y Robert J. Beichner. *Física para Ciencias e Ingeniería*. Quinta Edición. Vol. II. McGraw-Hill/Interamericana Editores, 2002, págs. 877-885.
- [44] Eldra P. Solomon, Linda R. Berg y Diana W. Martin. *Biología*. Octava edición. McGraw-Hill Interamericana, 2008, págs. 134-135.
- [45] Steven H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Perseus Books Publishing. L.L.C., 1994, págs. 50-52.
- [46] Ichiro Tsuda. "Chaotic itinerancy and its roles in cognitive neurodynamics". En: *Curr Opin Neurobiol.* 31 (2015), págs. 67-71.
- [47] Annie Mercier Zuber y col. "Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function". En: *PNAS* 106.38 (2009), págs. 16532-16528.