



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

POSTGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

**Estudio de bifurcaciones en un modelo biofísico de
excitabilidad celular**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

PRESENTA:

LIC. LEONARDO REMEDIOS SANTIAGO

DIRECTORES DE TESIS:

DR. MARCO ARIELI HERRERA VALDEZ

DRA. LUCÍA CERVANTES GÓMEZ

JUNIO 2016

Dedico este trabajo a mi familia, amigos y profesores.

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca recibida de enero de 2014 a diciembre de 2015.

Índice general

Índice de figuras	v
Introducción	1
1. Modelo termodinámico de excitabilidad celular	6
1.1. Normalización de corrientes	8
2. Algunas bifurcaciones del modelo en codimensión 1	11
2.1. Contribuciones relativas de los canales de potasio respecto a los canales de sodio	11
2.2. Análisis de bifurcaciones en función de la corriente de estímulo . .	19
2.2.1. Modelo con contribución relativa de canales $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$	19
2.2.2. Modelo con contribución relativa de canales $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$	38
3. Resultados obtenidos y conclusiones	65
Apéndices	70
A. Derivación del modelo	71
B. Resumen de resultados teóricos utilizados en el estudio de bifur- caciones	76

Índice de figuras

2.1. Diagrama de bifurcación al variar la contribución relativa de los canales iónicos.	12
2.2. Análisis del modelo (1.2) suponiendo una proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 1$	13
2.3. Análisis del modelo (1.2) suponiendo una proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$	14
2.4. Análisis del modelo (1.2) suponiendo una proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 15$	15
2.5. Condición de transversalidad de la bifurcación de Hopf.	17
2.6. Diagrama de bifurcación al variar la corriente aplicada con una contribución de canales iónicos $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$	20
2.7. Secciones de la ceroclina de v determinadas por el punto fijo. . . .	22
2.8. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$ y condición inicial E_1	23
2.9. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$ y condición inicial E_3	23
2.10. Región R_1 delimitada por la curva solución con condición inicial E_1 y la sección de la ceroclina entre E_1 y el punto de retorno E_2 . .	24
2.11. Región R_2 delimitada por la curva solución con condición inicial E_3 y la sección de la ceroclina entre E_3 y el punto de retorno E_4 . .	25
2.12. Región $R = R_2 \setminus int(R_1)$	25

2.13. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$ y condición inicial E_{i1}	27
2.14. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$ y condición inicial E_{i3}	27
2.15. Región R_{i1} delimitada por la curva solución con condición inicial E_{i1} y la sección de la ceroclina entre E_{i1} y el punto de retorno E_{i2} .	28
2.16. Región R_{i2} delimitada por la curva solución con condición inicial E_{i3} y la sección de la ceroclina entre E_{i3} y el punto de retorno E_{i4} .	29
2.17. Región $R_i = R_{i1} \setminus \text{int}(R_{i2})$	30
2.18. Simulación del modelo (1.2) con parámetro $I_S = -208 \text{ nA}$	31
2.19. Cuenca de atracción de $I_S = -208 \text{ pA}$	32
2.20. Cuenca de atracción de $I_S = -160 \text{ pA}$	33
2.21. Comportamiento de los valores propios del sistema al variar I_S	35
2.22. Condición de transversalidad de la bifurcación de Hopf.	36
2.23. Diagrama de bifurcación al variar la corriente aplicada con una contribución de canales iónicos $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$	38
2.24. Secciones de la ceroclina de v determinadas por el punto fijo.	40
2.25. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_1	41
2.26. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_3	41
2.27. Región R_1 delimitada por la curva solución con condición inicial E_1 y la sección de la ceroclina entre E_1 y el punto de retorno E_2	42
2.28. Región R_2 delimitada por la curva solución con condición inicial E_3 y la sección de la ceroclina entre E_3 y el punto de retorno E_4	43
2.29. Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$	43

2.30. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_{i1}	44
2.31. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_{i3}	45
2.32. Región R_{i1} delimitada por la curva solución con condición inicial E_{i1} y la sección de la ceroclina entre E_{i1} y el punto de retorno E_{i2}	46
2.33. Región R_{i2} delimitada por la curva solución con condición inicial E_{i3} y la sección de la ceroclina entre E_{i3} y el punto de retorno E_{i4}	47
2.34. Región $R_i = R_{i2} \setminus \text{int}(R_{i1})$	47
2.35. Simulación del modelo (1.2) con parámetro $I_S = -2980 \text{ nA}$	48
2.36. Cuenca de atracción de $I_S = -2980 \text{ pA}$	50
2.37. Cuenca de atracción de $I_S = -2970 \text{ pA}$	51
2.38. Comportamiento de los valores propios del sistema al variar I_S	52
2.39. Condición de transversalidad de la bifurcación Hopf.	53
2.40. Secciones de la ceroclina de v determinadas por el punto fijo.	54
2.41. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_1	55
2.42. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_3	56
2.43. Región R_1 delimitada por la curva solución con condición inicial E_1 y la sección de la ceroclina entre E_1 y el punto de retorno E_2	57
2.44. Región R_2 delimitada por la curva solución con condición inicial E_3 y la sección de la ceroclina entre E_3 y el punto de retorno E_4	57
2.45. Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$	58
2.46. Secciones de la ceroclina de v determinadas por el punto fijo.	59

2.47. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_1	60
2.48. Curva solución del sistema (1.2) con proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$ y condición inicial E_3	60
2.49. Región R_1 delimitada por la curva solución con condición inicial E_1 y la sección de la ceroclina entre E_1 y el punto de retorno E_2 . . .	61
2.50. Región R_2 delimitada por la curva solución con condición inicial E_3 y la sección de la ceroclina entre E_3 y el punto de retorno E_4 . . .	62
2.51. Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$	62
2.52. Comportamiento de los valores propios del sistema al variar I_S . . .	63
2.53. Condición de transversalidad de la bifurcación de Hopf.	64

Introducción

Este trabajo se propuso estudiar modelos de excitabilidad celular, en particular modelos de dinámica neuronal. En fisiología, el estudio de la excitabilidad celular es de gran importancia para entender cómo células y tejidos mandan, reciben y procesan señales a otras partes del organismo.

El trabajo pionero en el estudio de la excitabilidad celular fue el de Hodgkin y Huxley (1952), que consistió en describir el proceso de transmisión eléctrica a lo largo del axón del calamar gigante, con un sistema de 4 ecuaciones diferenciales no lineales. Un resultado importantes del trabajo de Hodgkin y Huxley es que permite tratar el proceso de la producción de potenciales de acción como un sistema dinámico.

Durante la segunda mitad del siglo XX, después de los trabajos de Hodgkin y Huxley, empezó a aumentar de manera exponencial la cantidad de experimentos y resultados sobre la excitabilidad neuronal y surgieron una gran variedad de patrones distintos en los potenciales de acción. Se siguieron principalmente dos tendencias en este tipo de estudios.

a) La que consiste en establecer modelos simplificados, tales como los modelos genéricos bidimensionales obtenidos por Fitz-Hugh y Nagumo [12, 20]; el modelo de Morris-Lecar [19], que contenía dos corrientes iónicas (potasio y calcio); el modelo mínimo de excitabilidad de Av-Ron *et al.* [4]; el modelo modificado de

FitzHugh-Nagumo desarrollado por Aliev y Panfilov [3]. b) La otra tendencia consiste en desarrollar modelos de dimensión alta, los cuales dan una descripción de la célula lo más precisa posible. Hay muchos ejemplos de tales modelos detallados en neurociencias y cardiología. Uno de los mejores ejemplos es el trabajo en gasterópodos de Connor y Stevens [8] y el de células ganglionares de Fohlmeister y Miller [11]. Ejemplos en fisiología cardíaca incluyen el trabajo de células humanas atriales de Priebe y Beuckelmann [22] de 15 variables o el de Ten Tussche [27] de diecinueve variables. De interés particular, el trabajo de Rasmusson [23, 24] es un ejemplo importante de cómo combinar fisiología experimental y teoría matemática para producir un modelo de la dinámica membranar. Es natural ver modelos que median las dos tendencias descritas anteriormente. Por ejemplo, las reducciones del modelo de Priebe y Beuckelmann realizadas por Bernus *et al.* [6] de seis variables o la reducción del modelo de Ten Tusscher realizada por Panfilov *et al.* [26] a nueve variables.

En el trabajo de Herrera Valdez [14] se trata de apoyar más este enfoque mediante la búsqueda de un modelo de menor dimensión. Dado que la geometría del campo vectorial en el espacio fase refleja el comportamiento cualitativo del modelo, los modelos de baja dimensión deberían mantener las propiedades generales del sistema original, y también tendrían que ser genéricos y eficientes desde el punto de vista computacional. Como FitzHugh y otros investigadores han mencionado, la excitabilidad celular se puede representar usando modelos bidimensionales con una variable rápida amplificadora y una variable lenta de recuperación. En contraste con las formulaciones fenomenológicas de los modelos de FitzHugh-Nagumo, Barkley o de Izhikevich, el modelo es biofísico, en el sentido de que todos los términos están relacionados directamente con los procesos biofísicos.

El modelo propuesto en el trabajo de Herrera Valdez [14] está conformado por dos variables: una que corresponde a v , el potencial transmembranal, y otra más lenta que corresponde a una variable de recuperación, que en modelos biofísicos, típicamente representa la proporción promedio de canales de potasio, que tienden a restaurar el potencial de membrana.

En este trabajo estudiaremos un caso particular del modelo propuesto en [14], un modelo bidimensional autónomo con variables v y w , que representan el potencial transmembranal y la proporción de los canales abiertos de K^+ , respectivamente, además con parámetros relacionados con las neuronas corticales piramidales.

Muchas células de la misma clase son capaces de producir diferentes tipos de actividad eléctrica, dependiendo de su etapa de desarrollo, de las condiciones del microambiente o eventos importantes que rodean la vida del animal, lo que a su vez puede reflejarse en ritmos circadianos. Algunos de los cambios que conducen a cambios cualitativos en la actividad mostrada por una célula excitable se producen durante el tiempo de desarrollo de la célula, con resultados finales que pueden no notarse a nivel del tejido o a nivel de la totalidad del organismo. Las células excitables del mismo tipo, identificadas por la forma, ubicación, patrones sinápticos genéricos y función, pueden no producir el mismo tipo de actividad a nivel individual. Tales cambios se pueden reflejar en el modelo, en teoría, como cambios muy lentos en uno de los parámetros del modelo. Uno de tales parámetros es el nivel relativo de expresión de las proteínas que median el transporte iónico.

El objetivo de este trabajo es estudiar bifurcaciones presentes en este modelo al tomar como parámetros de interés la corriente de estímulo y el cociente $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_{Na}}$, que representa la contribución máxima de los canales de K^+ relativa a la contribución máxima de los canales de Na^+ . Hacer un estudio de esta naturaleza permite intuir

el comportamiento macroscópico del modelo con respecto a patrones de expresión de canales que pudieran observarse en una neurona. El modelo se puede extender a versiones no autónomas o estocásticas.

Además se presenta una técnica para demostrar la existencia de ciclos límites, respaldada teóricamente por el teorema de Poincaré-Bendixon, que sigue las ideas del primer retorno y utiliza métodos numéricos para la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales.

Es importante mencionar que la combinación de formulaciones biofísicas, aproximaciones experimentales y técnicas nuevas tanto matemáticas como computacionales para simular y analizar modelos de excitabilidad celular, ha permitido descubrimientos muy útiles para entender muchos fenómenos que ocurren en los sistemas excitables en general. Asimismo los modelos biofísicos se usan para entender fenómenos como el papel de las corrientes transmembranales en el proceso de excitabilidad celular, haciendo predicciones que permiten interpretar resultados experimentales.

Primero presentaremos de manera concreta el modelo a estudiar en esta tesis, una tabla de los parámetros del modelo y una breve descripción del mismo (Capítulo 1).

Después presentaremos un estudio de bifurcaciones al tomar la proporción de canales de potasio con respecto a los canales de sodio como parámetro de bifurcación sin corriente de estímulo (Sección 2.1). El comportamiento del modelo para tres proporciones distintas, y en particular la actividad marcapasos sin necesidad de una corriente de estímulo, se tratan mediante análisis de bifurcación.

Posteriormente presentaremos un análisis de bifurcación que toma como parámetro de interés la corriente de estímulo, fijando la proporción de canales (Sección 2.2). Los sistemas considerados presentan, dependiendo del equilibrio de contri-

buciones de corrientes de potasio y sodio, dos tipos de curvas de puntos fijos como función del parámetro de bifurcación: uno monótono y uno no monótono, con sucesiones distintas de diferentes bifurcaciones.

El apéndice A contiene un breve resumen de la derivación del modelo propuesto en el trabajo de Herrera Valdez [14] y el apéndice B contiene resultados ya establecidos en la teoría de sistemas dinámicos, los teoremas de las bifurcaciones de Hopf y la bifurcación silla-nodo, así como el teorema de Poincaré-Bendixon.

Capítulo 1

Modelo termodinámico de excitabilidad celular

El principal objetivo del modelo propuesto en el trabajo de Herrera Valdez [14] es definir descripciones biofísicas de cómo las moléculas se mueven a través de la membrana celular y afectan el potencial de membrana. Las expresiones para derivar tales flujos desde una perspectiva macroscópica se derivan tomando en cuenta la difusión, la deriva eléctrica y los cambios en la energía libre de un sistema con dos compartimentos separados por una membrana, cada uno con iones en una solución. La comunicación por señales eléctricas es una de las principales funciones que realizan las células excitables, permiten una coordinación rápida entre las diferentes redes de células y a su vez, las propiedades eléctricas de las células dependen del transporte iónico. El transporte iónico ocurre a través de la membrana y puede ser mediado por proteínas que facilitan su difusión o translocan mecánicamente iones en contra de su gradiente electroquímico. El transporte transmembranal se ha incluido en muchos modelos de potencial de membrana, sin embargo, los flujos involucrados se han expresado en muchas formas funcionales

que no siempre incluyen los mismos elementos, por ejemplo, las concentraciones iónicas, temperatura y otros factores.

La construcción del modelo utilizado en este trabajo depende de una formulación de las corrientes transmembranales impulsadas por deriva eléctrica y difusión, es una generalización de una derivación basada en principios termodinámicos y electroquímicos previamente reportado en [10] y ampliado en [14].

Un resumen de la derivación propuesta en el trabajo de Herrera Valdez [14] se puede ver en el apéndice A.

Supongamos que existen N_s canales en la membrana y que la apertura de un canal se puede representar por un número p_s entre 0 y 1, entonces la corriente membranaral completa por compuertas se puede escribir como

$$I = 2N_s p_s \tilde{a}_s T \sqrt{S_e S_i} \sinh \left[\frac{z_s (v - v_s)}{2v_T} \right].$$

Si las concentraciones transmembranales y la temperatura absoluta son constantes, $\tilde{a}_s N_s T \sqrt{S_e S_i}$ se puede pensar como una constante \bar{a}_S que representa la corriente máxima a través de la membrana al pasar por un poro abierto. Además, ya que el término de amplitud \bar{a}_S es un múltiplo del número de canales en la membrana, el término se puede ver como un indicador de la expresión de los canales.

El modelo que estudiaremos en esta tesis es un caso específico del propuesto en [14], que es un caso particular de la expresión general derivada por Herrera Valdez [15] y está expresado mediante dos ecuaciones diferenciales con dos corrientes membranarales de compuerta y una corriente asociada a la bomba de sodio y potasio:

$$\begin{aligned} C \partial_t v &= -I_N(v, w; p) - I_k(v, w; p) - I_{NK}(v; p) - I_S \\ \partial_t w &= r_w (f_w(v; p) - w) \left(\exp \left[(-1 + s_w) n_w \frac{v - v_w}{v_T} \right] + \exp \left[s_w n_w \frac{v - v_w}{v_T} \right] \right). \end{aligned} \quad (1.1)$$

donde

$$\begin{aligned}
I_K(v, w; p) &= 2w\bar{a}_K \sinh\left(\frac{v - v_K}{2v_T}\right), \\
I_N(v, w; p) &= 2(1 - w)f_m(v; p)\bar{a}_N \sinh\left(\frac{v - v_N}{2v_T}\right), \\
I_{NK}(v; p) &= 2\bar{a}_{NK} \sinh\left(\frac{v - 3v_N + 2v_K - v_{ATP}}{2v_T}\right), \\
f_m(v; p) &= \frac{\exp\left[n_m \frac{v - v_m}{v_T}\right]}{1 + \exp\left[n_m \frac{v - v_m}{v_T}\right]}, \\
f_w(v; p) &= \frac{\exp\left[n_w \frac{v - v_w}{v_T}\right]}{1 + \exp\left[n_w \frac{v - v_w}{v_T}\right]}.
\end{aligned}$$

En este modelo v representa el potencial transmembranal y w la proporción de los canales abiertos de K^+ . La activación de Na^+ es tan rápida que se supone en estado estable; $f_m(v; p)$ representa el estado estacionario de activación para los canales de Na^+ . De forma similar, $f_w(v; p)$ representa el estado estable estacionario de w . El parámetro $v_T = kT/q$ (mV) es el potencial termal (k es la constante de Boltzmaan, T es la temperatura absoluta, y q es la carga elemental); v_X con $X \in \{N, K, NK\}$ es el potencial de inversión para cada una de las corrientes.

Un ejemplo de valores de parámetros que simulan la actividad eléctrica en células corticales piramidales se encuentran en la tabla 1.1.

1.1. Normalización de corrientes

Se pueden normalizar las amplitudes dividiendo entre un término de normalización que podría ser \bar{a}_N , \bar{a}_K , \bar{a}_{NK} , $\bar{a}_N + \bar{a}_K + \bar{a}_{NK}$, o cualquier otra amplitud conveniente. La elección de \bar{a} permite hacer diferentes interpretaciones del modelo. Por ejemplo, \bar{a} puede ser la suma de todas las amplitudes, en este caso,

Parámetro	Valor	U.	Descripción
C	20	pF	Capacidad de la Membrana
v_T	26.7268	mV	Potencial (termal) de Boltzmann a 37°C
v_K	-90	mV	Potencial de Nernst para K^+
v_N	70	mV	Potencial de Nernst para Na^+
v_{ATP}	-450	mV	Potencial para transporte basado en ATP
v_m	-25	mV	Potencial de activación media para canales transitorios de Na^+ v -dependientes
v_w	-1	mV	Potencial de activación media para canales transitorios de K^+ v -dependientes
n_m	5	-	Coficiente de activación de los canales transitorios de Na^+
n_w	3	-	Coficiente de activación de los canales de K^+
r_w	0.1	$\frac{1}{ms}$	Tasa basal para el cambio conformacional cerrado \rightleftharpoons abierto en los canales de K^+
s_w	0.7	-	Sesgo de asimetría para la constante de tiempo de K^+
\bar{a}_K	$\eta \bar{a}_N$	pA	Amplitud máxima para la corriente de K^+ con $\eta \in \{1, \dots, 20\}$
\bar{a}_N	1000	pA	Amplitud máxima para la corriente de Na^+
\bar{a}_{NK}	50	pA	Amplitud máxima para la corriente de ATPasa
s_K, s_N, s_{NK}	$\frac{1}{2}$		Factor de rectificación de las corrientes
I_S	-	pA	Corriente de estímulo

Tabla 1.1: Parámetros.

cada término $\frac{\bar{a}_x}{a}$ se puede pensar como una ponderación por una corriente total máxima. Además, la amplitud máxima de cada corriente se puede pensar como un múltiplo del número de canales que median esta corriente, de esta forma estas normalizaciones permiten interpretaciones en términos de la expresión de cana-

les *relativa* a algún canal u otra expresión relevante. Por ejemplo, si todas las corrientes en el modelo se dividen entre la amplitud máxima del canal de sodio Na^+ , es decir, $\bar{a} = \bar{a}_N$; las relaciones

$$a_K = \frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N}, \quad a_N = \frac{\bar{a}_N}{\bar{a}_N}, \quad a_{NK} = \frac{\bar{a}_{NK}}{\bar{a}_N}$$

se pueden pensar como amplitudes relativas a la contribución de los canales de Na^+ en la membrana. De esta forma a_K es proporcional a la relación de canales de K^+ respecto a los de Na^+ . En otras palabras, a_K se puede pensar como un indicador de la expresión relativa de los canales de K^+ en la membrana con respecto a la expresión de los canales de Na^+ .

En este trabajo vamos a utilizar a \bar{a}_N como parámetro de normalización para obtener un modelo normalizado:

$$\begin{aligned} \partial_t v &= \eta (-J_N(v, w; p) - J_k(v, w; p) - J_{NK}(v, w; p) - J_S), \\ \partial_t w &= r_w (f_w(v; p) - w) \left(\exp^{(1-s_w)n_w \frac{v-v_w}{v_T}} + \exp^{-s_w n_w \frac{v-v_w}{v_T}} \right), \end{aligned} \quad (1.2)$$

donde $\eta = \frac{\bar{a}_N}{C}$ y $J_x = \frac{I_x}{\bar{a}_N}$.

De esta forma tenemos las corrientes normalizadas:

$$\begin{aligned} J_K(v, w; p) &= w \frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} \sinh \left(\frac{v - v_K}{2v_T} \right), \\ J_N(v, w; p) &= (1 - w) f_m(v; p) \frac{\bar{a}_N}{\bar{a}_N} \sinh \left(\frac{v - v_N}{2v_T} \right), \\ J_{NK}(v, w; p) &= \frac{\bar{a}_{NK}}{\bar{a}_N} \sinh \left(\frac{v - v_{NK}}{2v_T} \right). \end{aligned}$$

Capítulo 2

Algunas bifurcaciones del modelo en codimensión 1

2.1. Contribuciones relativas de los canales de potasio respecto a los canales de sodio

Comenzaremos estudiando la estructura del diagrama de bifurcación del modelo dejando fijas la corriente de entrada en $I_S = 0$ y la contribución de los canales de Na^+ , pero variando la proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N}$ mediante el incremento de la contribución de los canales de K^+ (Figura 2.1).

A medida que aumenta $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N}$, se observa una sucesión de bifurcaciones, como el cambio del tipo de puntos fijos del sistema de nodos asintóticamente estables a focos asintóticamente estables, una bifurcación de Hopf y una bifurcación de puntos de equilibrio. La bifurcación de Hopf da lugar a un ciclo límite estable y la bifurcación de puntos de equilibrio da lugar a una coexistencia de tres puntos de equilibrio, dos de ellos inestables y uno asintóticamente estable.

El cambiar la expresión relativa de los canales de K^+ en la membrana respecto

a la expresión relativa de los canales de Na^+ modifica la excitabilidad del sistema, ya que estamos aumentando la población de los canales de K^+ y, por extensión, la corriente más grande involucrada en la recuperación del potencial de membrana. En los siguientes párrafos estudiaremos de manera más detallada el cambio en la excitabilidad del sistema en algunos casos particulares de esta expresión relativa.

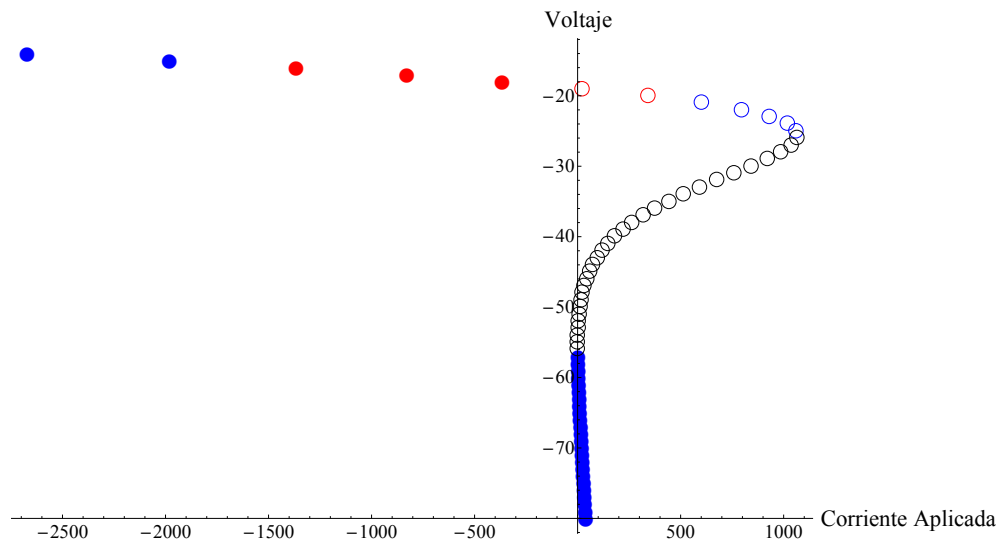


Figura 2.1: Diagrama de bifurcación variando la proporción de los canales iónicos. Los puntos azules corresponden a nodos asintóticamente estables, los puntos rojos a focos asintóticamente estables, los círculos rojos corresponden a focos inestables, los círculos azules corresponden a nodos inestables y los círculos negros corresponden a puntos silla.

Proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 1$

Esta proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 1$ se puede pensar en términos de una misma contribución de los canales de Na^+ y de K^+ . El sistema tiene un único punto fijo ($E = (-3.94424, .418123)$) y un nodo asintóticamente estable (valores propios de la matriz Jacobiana evaluada en este punto $\lambda_1 = -3.37844$ y $\lambda_2 = -0.877956$). Como consecuencia, el potencial de membrana con esta proporción relativa de canales converge asintóticamente sin oscilaciones al punto de equilibrio (Figura 2.2(a)).

Las ceroclinas del modelo exhiben un único punto de intersección, lo que confirma la existencia de un único punto de equilibrio (Figura 2.2(b)). Las curvas solución del sistema con tres condiciones iniciales distintas muestran trayectorias que crecen primero respecto a v con poco incremento en w ; cuando la variable w empieza a incrementar más, v casi no cambia y después decrece. Éste es un comportamiento común en los sistemas excitables y se debe a las distintas escalas de tiempo de las dos variables del sistema (Figura 2.2.)

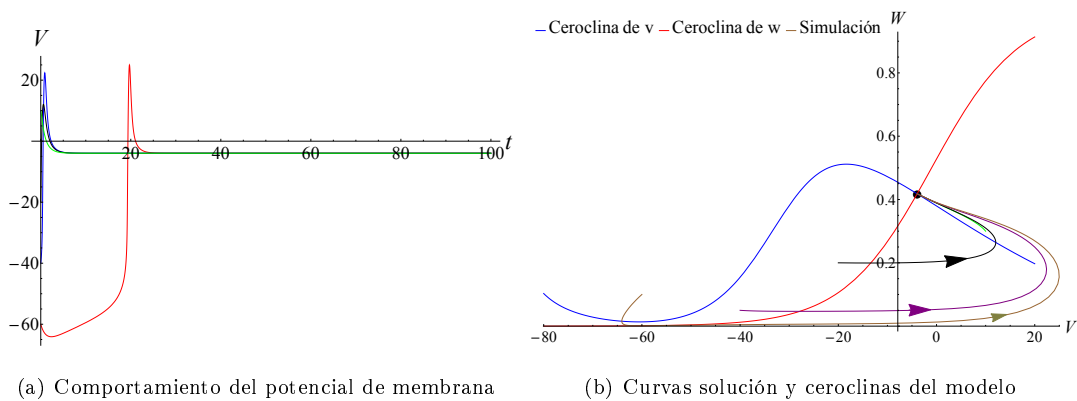


Figura 2.2: Análisis del modelo (1.2) suponiendo una proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 1$.

Proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$

Las simulaciones del modelo con esta proporción con cuatro condiciones distintas nos muestran oscilaciones sostenidas en el plano (t, v) (Figura 2.3(a)). El sistema tiene un único punto de equilibrio ($E = (-18.9345, .117835)$), que tiene valores propios complejos con parte real positiva y parte imaginaria distinta de cero ($\lambda_{1,2} = 0.210932 \pm 1.92154i$), lo que indica que el punto fijo del sistema es un foco inestable. En el plano (v, w) , cuatro curvas solución convergen hacia un ciclo límite, el cual surge por una bifurcación de Hopf, lo que muestra la estabilidad asintótica del ciclo límite (Figura 2.3(b)).

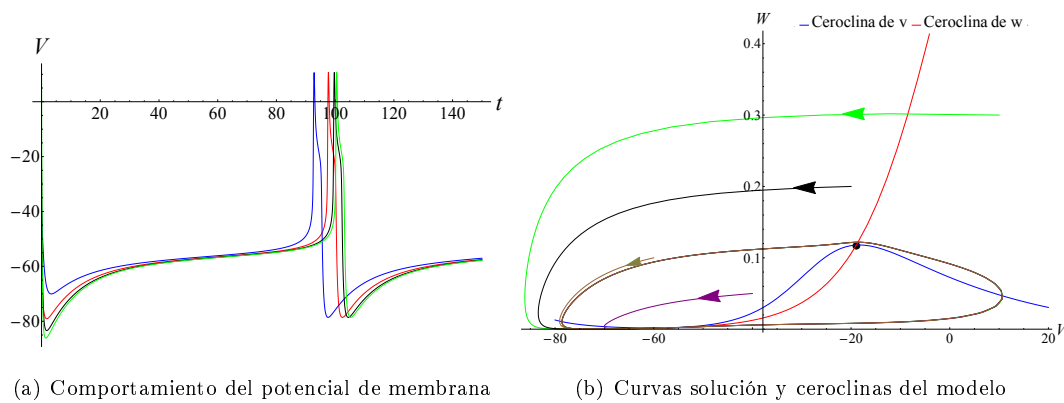


Figura 2.3: Análisis del modelo (1.2) suponiendo una proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$.

Proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 15$

El modelo, a diferencia de los casos anteriores, exhibe tres puntos de equilibrio. Un punto de equilibrio ($E_1 = (-27.18, 0.502768)$) con valores propios reales positivos ($\lambda_1 = 7.51667$ y $\lambda_2 = 0.152124$), lo cual nos indica que es un nodo inestable. Un segundo punto de equilibrio ($E_2 = (-39.4936, 0.0131152)$) cuyos valores propios son reales, uno positivo y otro negativo ($\lambda_1 = 2.72517$ y $\lambda_2 = -0.0815612$), lo que nos indica que es un punto silla. Finalmente, un tercer punto de equilibrio ($E_3 = (-62.8505, 0.000964893)$), con valores propios reales negativos ($\lambda_1 = -0.698338$ y $\lambda_2 = -0.145374$), lo cual nos indica que es un nodo asintóticamente estable.

Las curvas solución con cuatro condiciones iniciales distintas muestran los cambios debidos a las escalas de tiempo de las variables del sistema en el plano (v, w) . Además observamos una convergencia asintótica sin oscilaciones al punto de equilibrio E_3 .

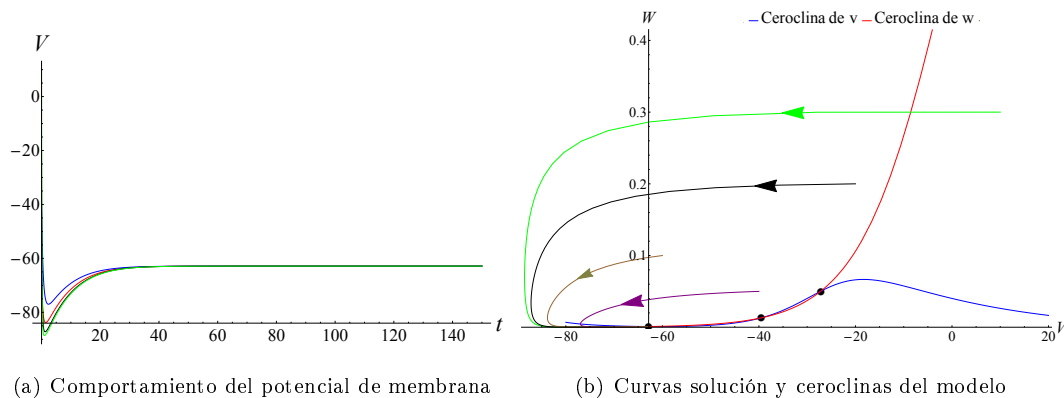


Figura 2.4: Análisis del modelo (1.2) suponiendo una proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 15$.

Bifurcación de Hopf

En esta sección nos vamos a enfocar en una bifurcación de la sucesión de bifurcaciones observadas al variar la contribución relativa de los canales de potasio respecto a los de sodio $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N}$. Observamos un cambio en la estabilidad en focos asintóticamente estables y en los siguientes párrafos vamos a demostrar que este cambio de estabilidad se debe a la presencia de una bifurcación de Hopf.

Para esto veremos que el sistema cumple con las tres condiciones de una bifurcación de Hopf. Primero calcularemos el valor crítico del sistema en el cual el punto de equilibrio tiene valores propios complejos con parte real cero; procederemos a verificar después la condición de transversalidad y de no degeneración.

Mediante simulaciones, hemos encontrado que el valor crítico para esta bifurcación es $\eta_0 = \frac{\bar{a}_{K_0}}{\bar{a}_{N_0}} = -7.65589876$, en el que el punto fijo del sistema ($E_0 = (-18.535127, 0.1225755)$) correspondiente a este valor crítico tiene valores propios complejos con parte real cero. La matriz Jacobiana evaluada en este punto de equilibrio es:

$$A = \begin{pmatrix} 0.205699 & -1551.36 \\ 0.00248325 & -0.205699 \end{pmatrix}$$

tiene valores propios $\lambda_{1,2} \pm 1.95195i$.

Dada la complejidad de las funciones involucradas, se obtuvieron numéricamente algunos valores de la parte real de los valores propios en una pequeña vecindad de η_0 y se utilizó el método de mínimos cuadrados para obtener una aproximación para la función de la parte real de los valores propios de la matriz Jacobiana. De esta forma, tenemos que $\mu(\epsilon) = -4.67049 + 0.610041\epsilon$ y por lo tanto $\mu(\epsilon_0) = 0.610041 \neq 0$, por tanto se cumple la condición de transversalidad (Figura 2.5).

Para calcular el parámetro de la condición de no degeneración haremos pri-

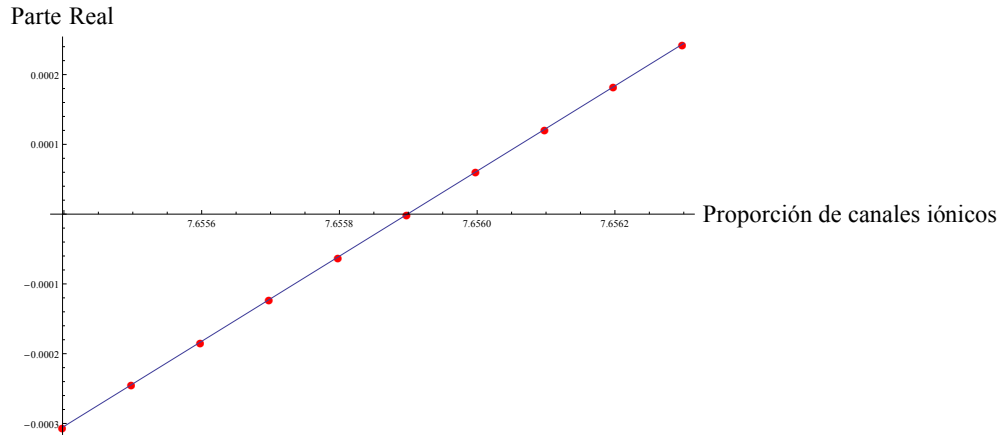


Figura 2.5: Ajuste de la parte real de los valores propios.

mero un cambio de coordenadas para trasladar el punto de equilibrio al origen y fijaremos el valor del parámetro en el valor crítico I_0 , es decir, haremos $v = -18.535127 + \gamma_1$ y $w = 0.1225755 + \gamma_2$. Denotaremos este nuevo sistema como:

$$\begin{aligned}\partial_t \gamma_1 &= F(\gamma_1, \gamma_2), \\ \partial_t \gamma_2 &= G(\gamma_1, \gamma_2).\end{aligned}\tag{2.1}$$

Haciendo ahora un nuevo cambio de variables lineal

$$\gamma_1 = x$$

y

$$\partial_{\gamma_2} F(\gamma_1, \gamma_2) \gamma_2 = -\partial_{\gamma_1} F(\gamma_1, \gamma_2) - x - \omega y,$$

donde ω es la parte imaginaria del valor propio de la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio, tenemos el nuevo sistema:

$$\begin{aligned}\partial_t x &= -\omega y + f(x, y), \\ \partial_t y &= \omega x + g(x, y),\end{aligned}\tag{2.2}$$

donde

$$f(x, y) = F(\gamma_1, \gamma_2) + \omega y$$

y

$$g(x, y) = \frac{-(\partial_{\gamma_1} F(\gamma_1, \gamma_2)F(\gamma_1, \gamma_2) + \partial_{\gamma_2} F(\gamma_1, \gamma_2)G(\gamma_1, \gamma_2))}{\omega - \omega x},$$

así el parámetro de no degeneración $a = \frac{1}{16}(f_{xxx} + f_{xyy} + g_{yyy})$
 $+ \frac{1}{16\omega}(f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy}) = 0.139645 \neq 0$, con lo cual demostramos la presencia de una bifurcación de Hopf hipercrítica (Apéndice B).

2.2. Análisis de bifurcaciones en función de la corriente de estímulo

En esta sección se realizará un análisis del modelo de la siguiente forma: se fijarán dos contribuciones de canales de K^+ respecto a los de Na^+ considerando dos diagramas de bifurcación, uno monótono y uno no, variando la corriente aplicada o corriente de estímulo I_S como parámetro de interés. Este análisis sigue siendo un análisis de bifurcación de codimensión 1.

2.2.1. Modelo con contribución relativa de canales $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$

Analizaremos el modelo con la proporción $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$, ya que presenta un diagrama de bifurcación no monótono (Figura 2.6). A medida que la corriente de estímulo (o corriente aplicada) aumenta, se distingue un cambio en el tipo de puntos fijos del sistema: de nodos asintóticamente estables a focos asintóticamente estables; es importante mencionar que esta bifurcación no es distinguible con base en equivalencia topológica, sin embargo esta bifurcación es de gran importancia en fisiología (Conclusiones). Además; observamos un régimen de biestabilidad en el cual coexisten un ciclo límite estable, un ciclo inestable y un punto fijo, que en este caso es un foco asintóticamente estable. Posteriormente se observa una pérdida de estabilidad del punto fijo del sistema, lo cual se debe a una bifurcación de Hopf subcrítica. La pérdida de estabilidad del punto fijo del sistema no afecta la existencia del ciclo límite estable. A continuación se observa la desaparición del ciclo límite estable del sistema y el surgimiento de dos puntos de equilibrio, un nodo asintóticamente estable y un punto silla. Finalmente se observa la desaparición de dos puntos fijos inestables del sistema, un punto silla y un nodo inestable.

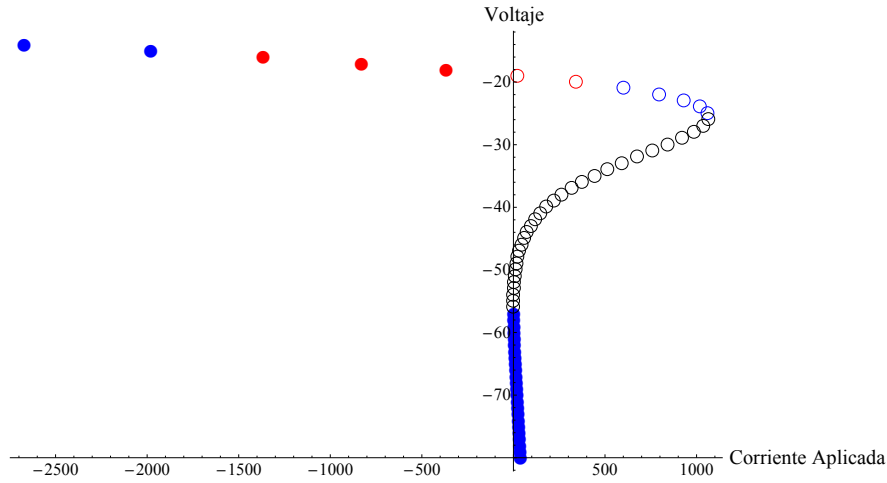


Figura 2.6: Diagrama de bifurcación con una contribución relativa de canales de K^+ respecto a los de Na^+ de 8. Los puntos azules corresponden a nodos asintóticamente estables, los puntos rojos a focos asintóticamente estables, los círculos rojos corresponden a focos inestables, los círculos azules corresponden a nodos inestables y los círculos negros corresponden a puntos silla.

Régimen de biestabilidad

Después de hacer una serie de simulaciones en las que se variaron las condiciones iniciales, se detectó un régimen de biestabilidad. La biestabilidad en modelos de excitabilidad celular ya se había observado, por ejemplo en [1] y [2].

Mediante simulaciones se encontró que para

$$I_S \in [-208.7, -107.141679)$$

el modelo exhibe un punto fijo, que en este caso es un foco asintóticamente estable, un ciclo límite estable y un ciclo límite inestable. Este intervalo es el intervalo de bifurcación del modelo con esta proporción relativa de canales.

Existencia de ciclos límite

Ciclo límite estable En esta sección demostraremos de la existencia del ciclo límite estable para el caso particular $I_S = -208 \text{ pA}$. En este caso el sistema exhibe un solo punto de equilibrio en $(-18.3865, 0.1243)$, con valores propios complejos con parte real negativa ($\lambda_{1,2} = -0.188415 \pm 2.01376i$) que indican que es un foco asintóticamente estable. Las ceroquinas del sistema están determinadas por el sistema:

$$\begin{aligned}\partial_t v &= 0, \\ \partial_t w &= 0.\end{aligned}\tag{2.3}$$

Para la ceroquina de w tenemos que:

$$w(v) = f_w(v),\tag{2.4}$$

mientras que para la ceroquina de v tenemos que:

$$w(v) = \frac{2f_m(v) \sinh\left(s_N \frac{v-v_N}{v_T}\right) + 2\frac{a_{NK}}{a_N} \sinh\left(s_{NK} \frac{v-3v_N+2v_K-v_{ATP}}{v_T}\right) + \frac{I_s}{a_N}}{2f_m(v) \sinh\left(s_N \frac{v-v_N}{v_T}\right) - 2\frac{a_K}{a_N} \sinh\left(s_K \frac{v-v_K}{v_T}\right)}.\tag{2.5}$$

Notación: En lo que resta del trabajo denotaremos a la ceroquina de v como la función $vclina(v)$.

Consideraremos las secciones de la ceroquina de v determinadas de la siguiente forma: $A = \{(v, vclina(v)) \mid -18.2089 < v\}$ y $B = \{(v, vclina(v)) \mid v < -18.20\}$. Estas dos secciones difieren en que en A el cambio $\partial_t w$ es positivo, mientras que en B el cambio $\partial_t w$ es negativo (Figura 2.7).

Tomaremos ahora un punto sobre la sección A de la ceroquina de v , $E_1 = (11, vclina(11))$. Numéricamente obtenemos el tiempo del primer retorno de la

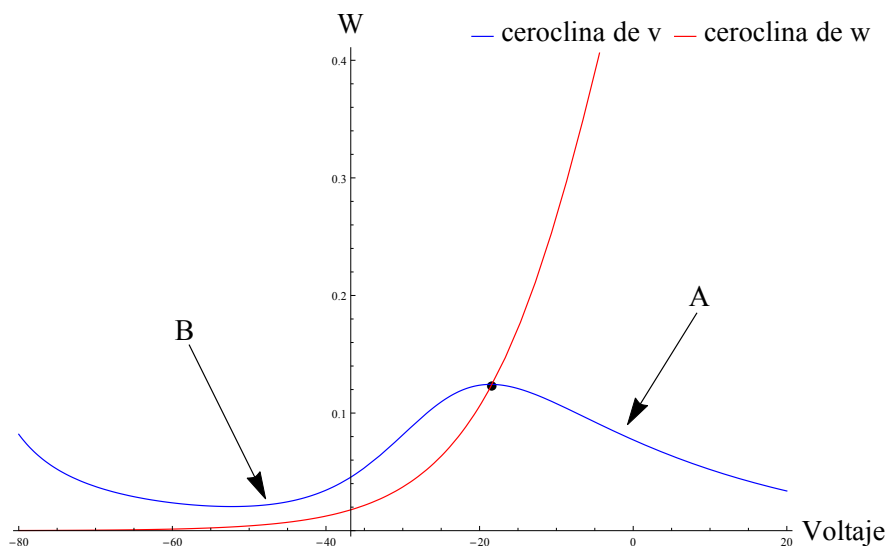


Figura 2.7: Secciones de la ceroclina de v .

curva solución con condición inicial E_1 a esta misma sección, este tiempo es $t = 9.772417$, y el punto de primer retorno es $E_2 = (11.962542, 0.047905)$, lo cual nos indica que nos estamos alejando sobre la ceroclina de v del punto de equilibrio. Denotaremos esta curva solución como C_1 (Figura 2.8).

Ahora consideraremos el punto $E_3 = (13, vclina(13))$ sobre la sección A de la ceroclina de v . Obtenemos numéricamente el tiempo del primer retorno de la curva solución con condición inicial E_3 a la sección A ; este tiempo es $t = 9.50014422$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_4 = (11.975219, 0.04787969)$, lo cual nos indica que nos estamos acercando sobre la ceroclina de v al punto de equilibrio. Esta curva la denotaremos por C_2 (Figura 2.9).

Consideremos la región R_1 delimitada por $C_1 \cup A_1$, donde $A_1 = \{(v, vclina(v)) \mid 11 \leq v \leq 11.962542\}$ es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_1 y E_2 . Nótese que ninguna curva solución con condiciones iniciales fuera del segmento de la ceroclina de v que va de E_1 a E_2 puede cruzar C_1 por el teorema de existencia

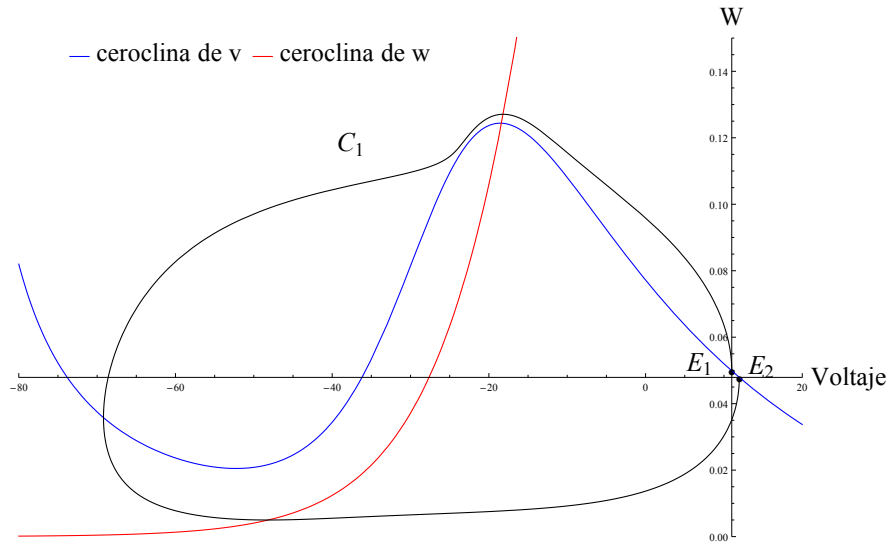


Figura 2.8: Curva solución que inicia en E_1 y termina en el punto del primer retorno E_2 (Curva color negro).

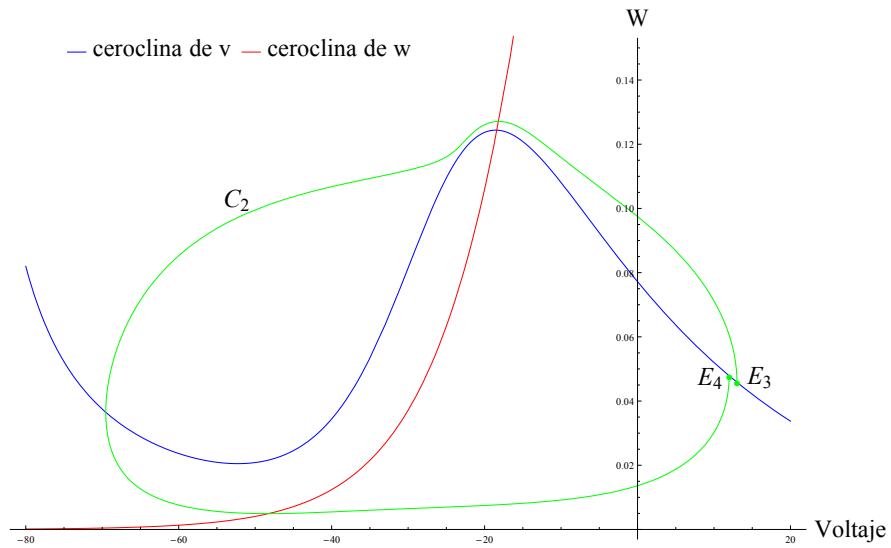


Figura 2.9: Curva solución que inicia en E_3 y termina en el punto del primer retorno E_4 (Curva color verde).

y unicidad de soluciones. Además, la región R_1 contiene al punto de equilibrio y dado que $A_1 \subset A$, el flujo se dirige hacia el exterior de R_1 sobre los puntos de A_1 (Figura 2.10).

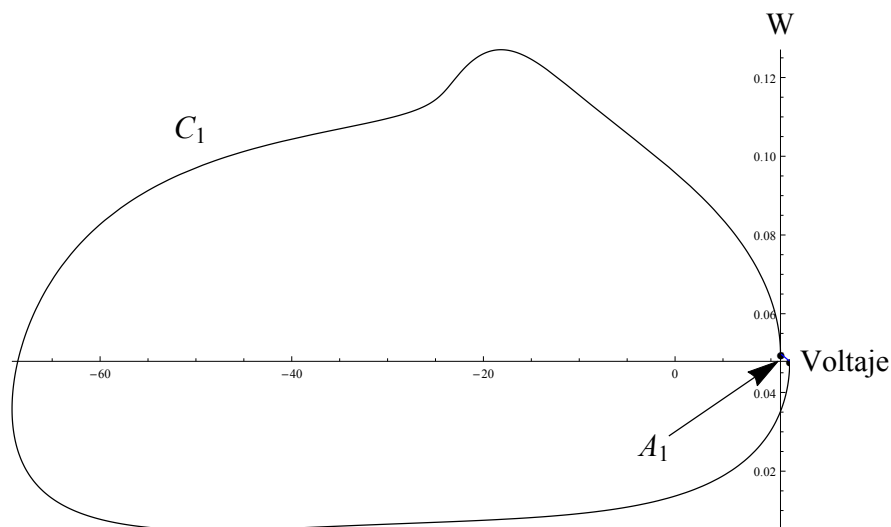


Figura 2.10: Región R_1 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_1 y E_2 .

De forma análoga consideremos la región R_2 delimitada por $C_2 \cup A_2$, donde $A_2 = \{(v, vclina(v)) \mid 11.975219 \leq v \leq 13\}$ es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_3 y E_4 . Al igual que en el caso anterior, ninguna curva solución puede cruzar C_2 por el teorema de existencia y unicidad de soluciones. A diferencia del caso anterior, por la forma de R_2 y dado que $A_2 \subset A$, el flujo sobre los puntos de R_2 se dirige hacia el interior de R_2 (Figura 2.11).

Nótese que la región R_2 contiene a la región R_1 dada la elección de los puntos. Esta contención se puede invertir si se cambian los puntos para la construcción de las regiones. De esta forma consideremos la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$; esta región es invariante positiva por su construcción y además no contiene puntos de

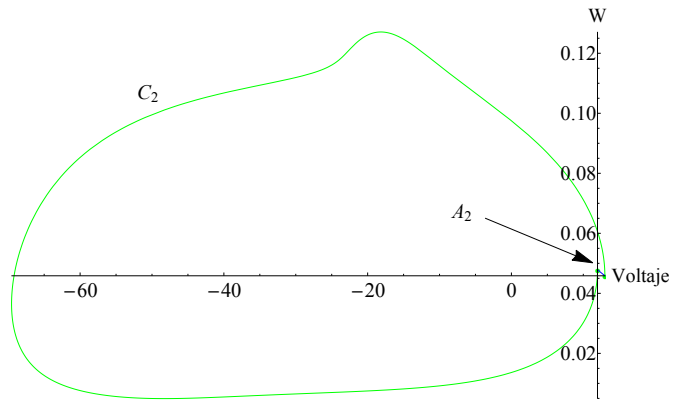


Figura 2.11: Región R_2 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_3 y E_4 .

equilibrio, así, por el corolario B.0.5 del Teorema de Poincaré-Bendixon, existe un ciclo límite en la región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$ (Figura 2.12).

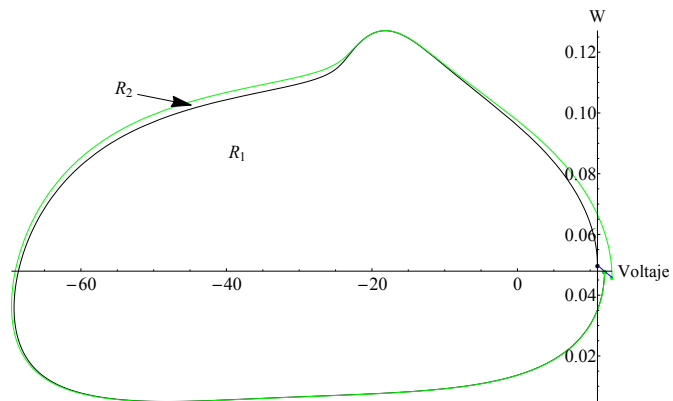


Figura 2.12: Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$.

Ciclo límite inestable Debido a la complejidad de las funciones involucradas, no se ha podido obtener una solución analítica del sistema, por lo tanto se ha trabajado sólo con los resultados de las simulaciones. Sin embargo, las simulaciones muestran que el sistema tiene solución aún para tiempos $t < 0$, así que utilizaremos esta propiedad y trabajaremos con el flujo $\varphi(-t)$ con $t > 0$, lo cual nos permite efectuar un estudio del ciclo límite inestable aplicando la técnica para demostrar la existencia de ciclos límite estables. Al igual que en la sección anterior, trabajaremos con $I_S = -208 \text{ pA}$.

Consideraremos las mismas secciones de la ceroclina de v de la sección anterior, sin embargo, como estamos trabajando con el flujo $\varphi(-t)$ con $t > 0$, el comportamiento en $\partial_t w$ cambia, es decir, en A $\partial_t w$ es negativo, mientras que en B el cambio en $\partial_t w$ es positivo.

Tomaremos como primer punto inicial $E_{i1} = (11, vclina(11))$ sobre la sección A de la ceroclina de v . Numéricamente obtenemos el tiempo del primer retorno de la curva solución con condición inicial E_{i1} a esta misma sección; este tiempo es $t = 13.88317476$ y el punto del primer retorno es $E_{i2} = (10.04898637, 0.051885)$. Esto nos indica que nos estamos acercando al punto de equilibrio sobre la ceroclina de v . Denotaremos esta curva solución con condición inicial E_{i1} como C_{i1} (Figura 2.13).

Ahora tomaremos como condición inicial el punto sobre la sección A , $E_{i3} = (10, vclina(10))$. Obtenemos numéricamente el tiempo del primer retorno de la curva solución con condición inicial E_{i3} a esta misma sección; este tiempo es $t = 13.94148376886$ y el punto del primer retorno es $E_{i4} = (10.04898267, 0.0518851)$. Lo cual nos indica que nos estamos alejando sobre la ceroclina de v del punto de equilibrio. Denotaremos esta curva solución como C_{i2} (Figura 2.14).

Consideremos ahora la región R_{i1} delimitada por $C_{i1} \cup A_{i1}$, donde $A_{i1} =$

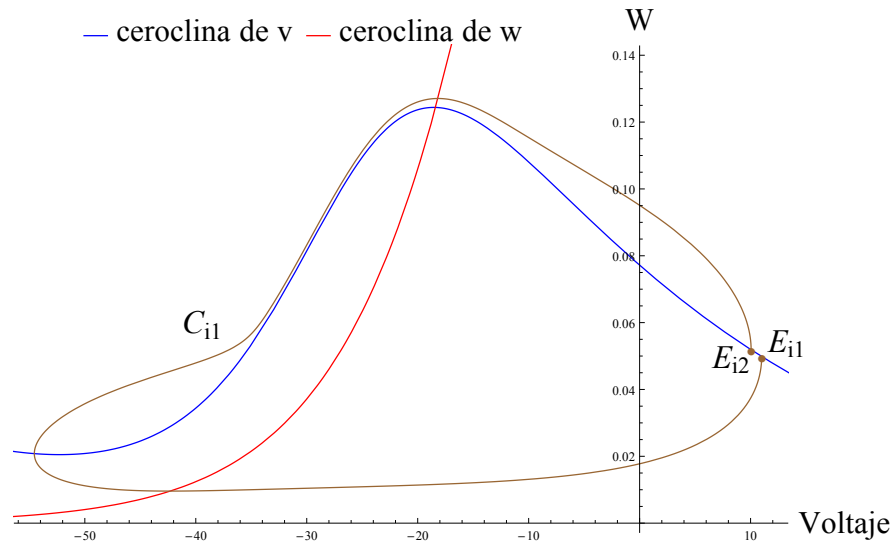


Figura 2.13: Curva solución que inicia en E_{i1} y termina en el punto del primer retorno E_{i2} (Curva color café).

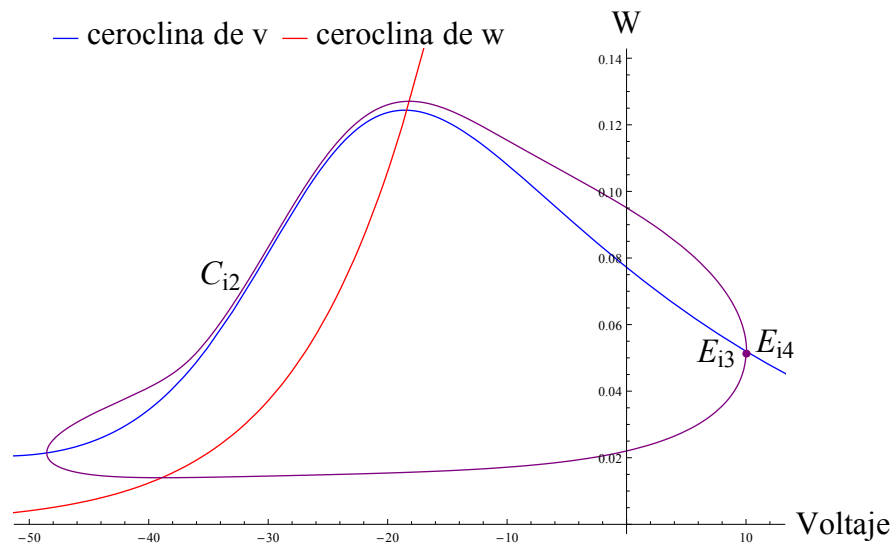


Figura 2.14: Curva solución que inicia en E_{i3} y termina en el punto del primer retorno E_{i4} (Curva color púrpura).

$\{(v, vclina(v)) \mid 10.04898637 \leq v \leq 11\}$ es la región de la ceroclina de v delimitada por E_{i1} y E_{i2} . Por el teorema de existencia y unicidad, ninguna curva solución puede cruzar C_{i1} y por el comportamiento del flujo sobre la sección A , toda curva solución que tenga condición inicial en $A_{i1} \subset A$ irá hacia el interior de R_{i1} (Figura 2.15).

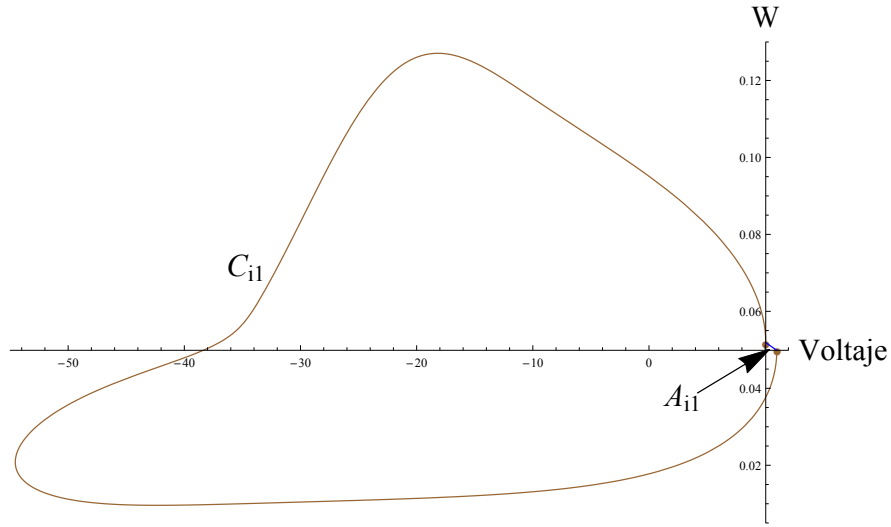


Figura 2.15: Región R_{i1} conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_{i1} y E_{i2} .

Análogamente consideremos la región R_{i2} delimitada por $C_{i2} \cup A_{i2}$, donde $A_{i2} = \{(v, vclina(v)) \mid 10 \leq v \leq 10.04898267\}$ es la región de la ceroclina de v delimitada por E_{i3} y E_{i4} . Al igual que en el caso anterior, por el teorema de existencia y unicidad, ninguna curva solución puede cruzar C_i y por el comportamiento del flujo sobre la sección A , toda curva solución que tenga condición inicial en $A_{i2} \subset A$ irá hacia el exterior de R_{i2} (Figura 2.16).

En este caso la contención de las regiones se invierte y tenemos que R_{i1} contiene a la región R_{i2} , por lo tanto consideremos la región $R_i = R_{i1} \setminus \text{int}(R_{i2})$; esta región

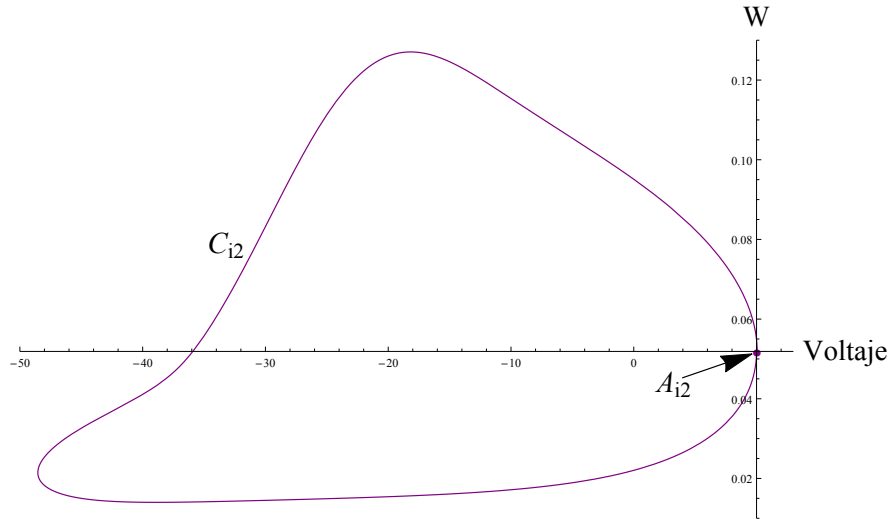


Figura 2.16: Región R_{i2} conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_{i3} y E_{i4} .

es invariante positiva por su construcción para el flujo $\varphi(-t)$ con $t > 0$ y además no contiene puntos de equilibrio, por el corolario B.0.5 del Teorema de Poincaré-Bendixon, existe un ciclo límite en la región $R_i = R_{i1} \setminus \text{int}(R_{i2})$ (Figura 2.17).

Cuencas de atracción

Es posible identificar mediante simulaciones la cuenca de atracción del punto fijo del sistema cuando el parámetro de bifurcación I_S se encuentra en el intervalo de bifurcación. Comenzaremos estimando la cuenca de atracción del punto fijo del sistema para el caso particular $I_S = -208 \text{ pA}$. Como se mencionó en la sección anterior, el modelo exhibe un foco asintóticamente estable como punto fijo ($E_0 = (-18.3865, 0.1243)$) con valores propios $\lambda_{1,2} = -0.1884 \pm -2.0138i$. Utilizaremos la técnica anteriormente mencionada con la siguiente variante: haremos una simulación para $t \in [-100, 100]$ con condiciones iniciales en la ceroclina

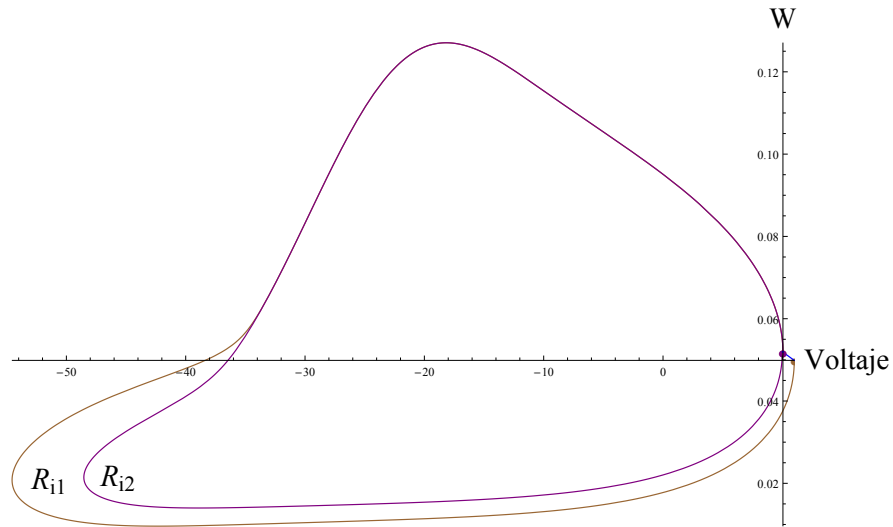


Figura 2.17: Región $R_i = R_{i1} \setminus \text{int}(R_{i2})$.

de v con valor de v en la región comprendida entre el ciclo límite estable y el ciclo límite inestable (Figura 2.18) y utilizaremos iterativamente el proceso para determinar los puntos de intersección de la curva solución con la ceroclina de v .

Comenzaremos con el estudio de la simulación para tiempos negativos con el fin de determinar la ubicación del ciclo límite inestable. Se encontró que para $t < -27.841$, la sucesión de puntos que intersecan la ceroclina de v converge aproximadamente al punto 10.049, por lo tanto utilizaremos este punto como un punto que pertenece (aproximadamente) al ciclo límite inestable (ciclo de color negro de la figura 2.19) que corresponde con el límite de la cuenca de atracción del punto fijo del sistema E_0 . Posteriormente procedimos a analizar la simulación para tiempos positivos y notamos que para tiempos $t > 19.3033$ la sucesión de puntos de intersección con la ceroclina de v converge aproximadamente al punto 11.9702, por lo que lo consideramos como si estuviera en el ciclo límite estable (ciclo de color morado de la figura 2.19). La región de atracción del punto de

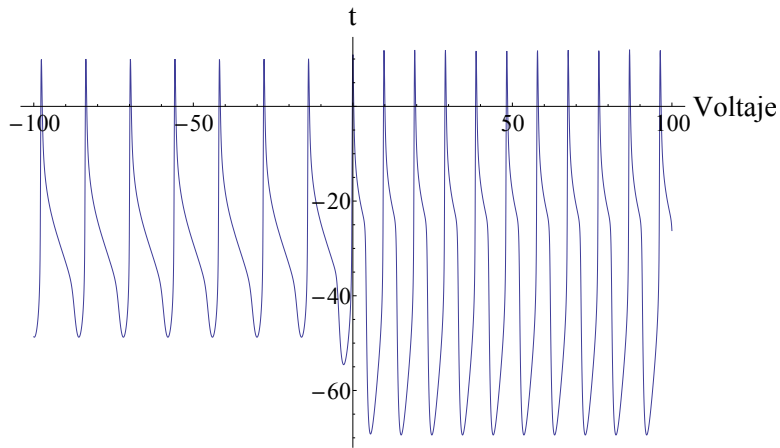


Figura 2.18: Simulación con $t \in [-100, 100]$.

equilibrio E_0 está determinada por el ciclo límite inestable, toda curva solución con condiciones iniciales fuera de esta curva converge al ciclo límite estable.

Procedimos a realizar el mismo proceso pero ahora para un valor de parámetro $I_S = -160 \text{ pA}$, para observar cómo va cambiando la región de atracción. En este caso el sistema exhibe como punto fijo un foco asintóticamente estable ($E_0 = (-18.5082, 0.1229)$ con valores propios $\lambda_{1,2} = -0.0999 \pm 2.0005i$). Observamos que para $t < -19.6956$, la sucesión de puntos de intersección con la ceroclina de v converge aproximadamente a -14.6479 , punto (aproximado) del ciclo límite inestable (curva negra de la figura 2.20) que determina la cuenca de atracción del punto fijo del sistema. Ahora determinaremos de manera más precisa la ubicación del ciclo límite estable del sistema. Para $t > 19.0662$, la sucesión de puntos de intersección con la ceroclina de v converge aproximadamente a 11.9949 , que consideramos como punto (aproximado) del ciclo límite estable (curva morada de la figura 2.20). Como podemos observar, el ciclo límite inestable que rodea al punto de equilibrio E_0 ha reducido su tamaño y por tanto ha disminuido la región de atracción del punto de equilibrio (Figura 2.20).

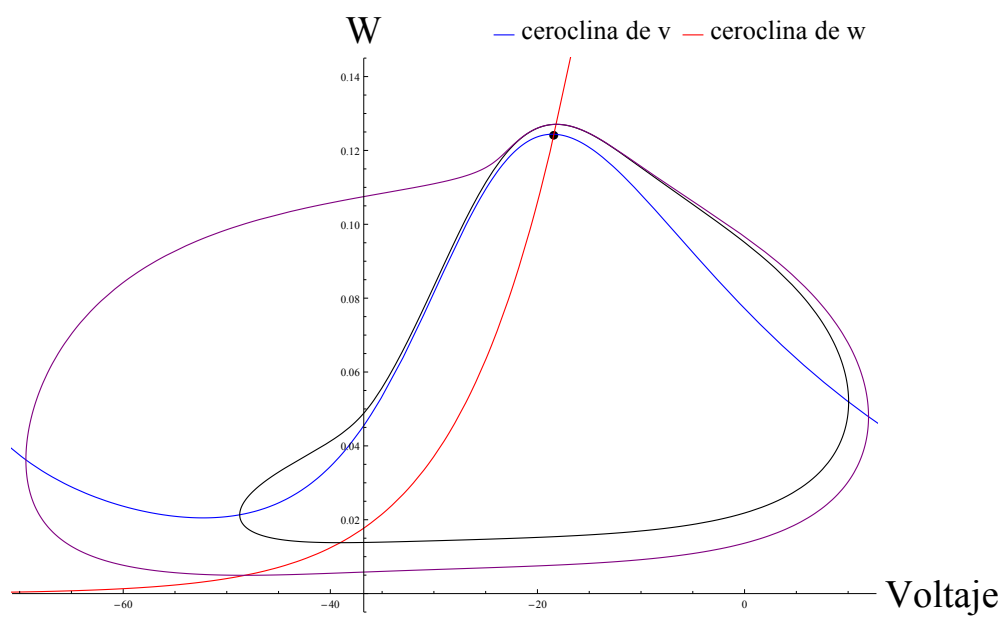


Figura 2.19: Cuenca de atracción del punto fijo del sistema para el valor del parámetro $I_S = -208 \text{ nA}$. La curva color negro representa el ciclo límite inestable y la curva color morado el ciclo límite estable.

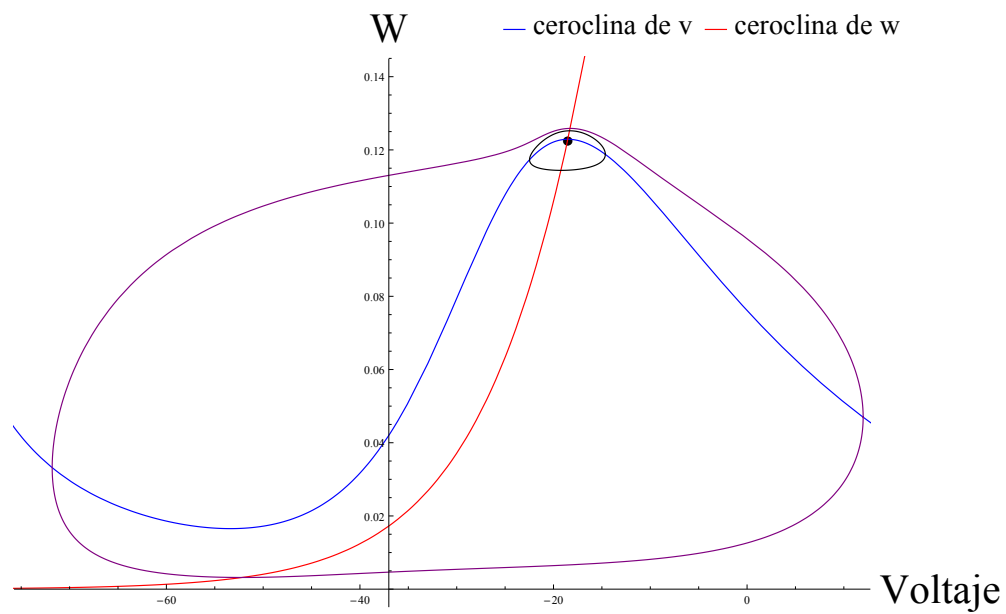


Figura 2.20: Cuenca de atracción del punto fijo del sistema para el valor del parámetro $I_S = -160 \text{ pA}$. La curva de color negro representa el ciclo límite inestable y la curva color morado representa el ciclo límite estable.

Bifurcación de Andronov-Hopf

Como se observa en la sección anterior, la cuenca de atracción del punto fijo del sistema (ciclo límite inestable) disminuye al aumentar la corriente aplicada, al final del intervalo de bifurcación se observa en las simulaciones que el punto fijo del sistema pierde su estabilidad, lo que sucede debido a una bifurcación de Andronov-Hopf en la cual el ciclo límite inestable desaparece y el punto fijo del sistema pierde su estabilidad. Mostraremos que el sistema cumple con las condiciones de la bifurcación de Andronov-Hopf.

Comenzaremos encontrando el valor crítico del sistema en el cual el punto fijo del sistema tiene valores complejos con parte real cero. Mediante simulaciones encontramos que el valor crítico es $I_0 = -107.141679 \text{ pA}$ y el punto de equilibrio correspondiente tiene valores propios complejos con parte real cero ($E_0 = (-18.645324, 0.1212514)$, valores propios $\lambda_{1,2} \pm 1.9807419i$). La matriz Jacobiana evaluada en este punto de equilibrio es:

$$A = \begin{pmatrix} 0.206153 & -1608.5 \\ 0.0024655 & -0.206153 \end{pmatrix}.$$

El sistema presenta un cambio en los valores propios de la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio, pasa de valores propios complejos con parte real negativa a valores propios complejos con parte real positiva (Figura 2.21).

Ahora veremos que el sistema cumple con la condición de transversalidad; la condición de transversalidad nos dice que el par de valores propios complejos conjugados cruzan el eje imaginario con velocidad distinta de cero. Dada la complejidad de las funciones involucradas, se obtuvieron numéricamente algunos valores de la parte real de los valores propios en una pequeña vecindad de I_0 y se utilizó el método de mínimos cuadrados para obtener una aproximación para la función de la parte real de los valores propios de la matriz Jacobiana. De esta forma tenemos

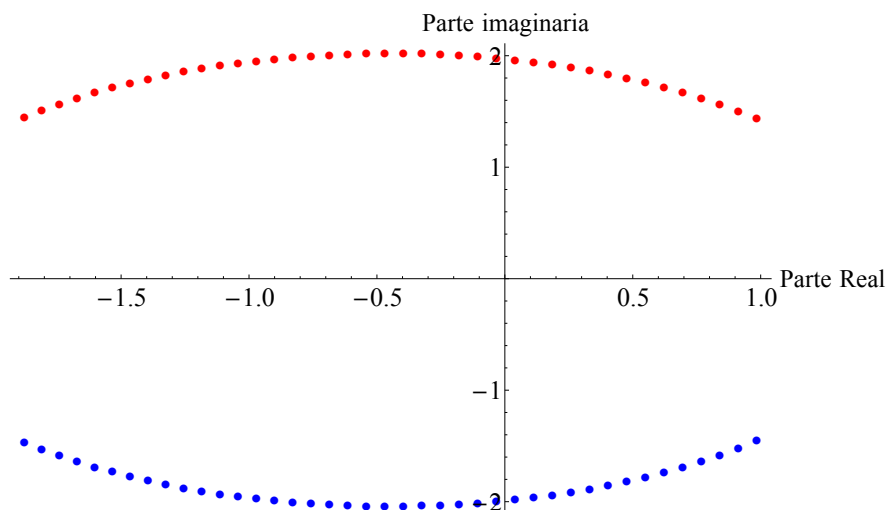


Figura 2.21: Comportamiento de los valores propios.

que $\mu(I) = .205163 + .00191487 I$ y por lo tanto $\mu'(I_0) = .00191487 \neq 0$, por tanto la condición de transversalidad se cumple (Figura 2.22).

Veremos a continuación que el sistema cumple con la condición de no degeneración, lo cual nos quiere decir que cierta combinación de los coeficientes de Taylor del sistema no se anulan. Para calcular el parámetro de la condición de no degeneración realizaremos primero un cambio de coordenadas para trasladar el punto de equilibrio al origen y fijaremos el valor del parámetro en el valor crítico I_0 , es decir, haremos $v = -18.645324 + \gamma_1$ y $w = .1212514 + \gamma_2$. Denotaremos este nuevo sistema como:

$$\begin{aligned} \partial_t \gamma_1 &= F(\gamma_1, \gamma_2), \\ \partial_t \gamma_2 &= G(\gamma_1, \gamma_2). \end{aligned} \tag{2.6}$$

Haciendo ahora el cambio de variables lineal $\gamma_1 = x$ y $\partial_{\gamma_2} F(\gamma_1, \gamma_2) \gamma_2 = -\partial_{\gamma_1} F(\gamma_1, \gamma_2) - x - \omega y$, donde ω es la parte imaginaria del valor propio de la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio, tenemos el nuevo sistema:

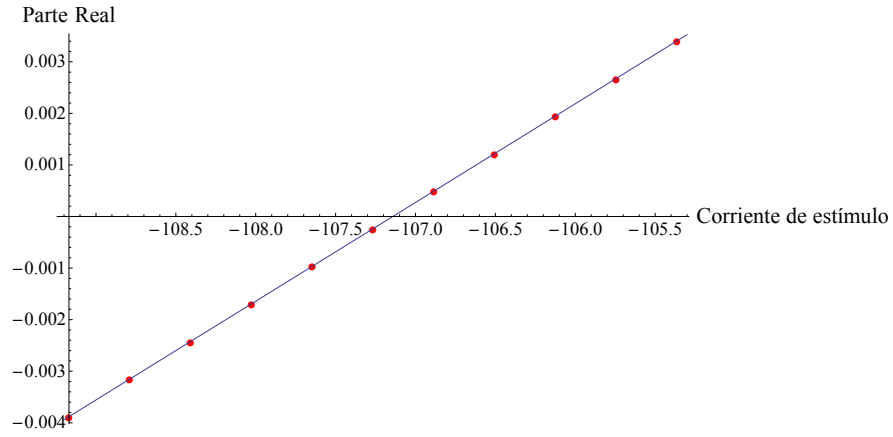


Figura 2.22: Ajuste de la parte real de los valores propios.

$$\begin{aligned}\partial_t x &= -\omega y + f(x, y), \\ \partial_t y &= \omega x + g(x, y),\end{aligned}\tag{2.7}$$

donde

$$f(x, y) = F(\gamma_1, \gamma_2) + \omega y$$

y

$$g(x, y) = \frac{-(\partial_{\gamma_1} F(\gamma_1, \gamma_2)F(\gamma_1, \gamma_2) + \partial_{\gamma_2} F(\gamma_1, \gamma_2)G(\gamma_1, \gamma_2))}{\omega - \omega x},$$

así, el parámetro de no degeneración $a = \frac{1}{16}(f_{xxx} + f_{xyy} + g_{yyy}) + \frac{1}{16\omega}(f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy}) = .141525 \neq 0$.

Con esto demostramos la presencia de una bifurcación de Hopf subcrítica.

Bifurcación Silla-Nodo

Tras aumentar la corriente de estímulo detectamos una bifurcación silla-nodo en la cual aparecen un punto silla y un nodo asintóticamente estable.

Estudiando la función

$$\begin{aligned} I_\infty(v) = & -2(1 - f_w(v))f_m(v)\bar{a}_N \sinh\left(\frac{v - v_N}{v_T}\right) \\ & -2f_w(v)\bar{a}_K \sinh\left(\frac{v - v_K}{v_T}\right) - 2\bar{a}_{NK} \sinh\left(\frac{v - v_{NK}}{v_T}\right) \end{aligned} \quad (2.8)$$

obtenemos que el valor crítico para esta bifurcación es $I_0 = 1.42028; pA$ y el punto de equilibrio asociado tiene un valor propio cero y otro valor propio real distinto de cero ($E = (-56.2798, 0.002)$). La matriz Jacobiana es:

$$A = \begin{pmatrix} .121978 & -540.318 \\ .000145528 & -.644634 \end{pmatrix}$$

con valores propios $\lambda_1 = -.522656$ y $\lambda_2 = 0$. Consideremos la función $\mathbf{I}(v, I_S) = (I_S - I_\infty(v))$. Así, el parámetro de no degeneración es

$$a = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \mathbf{I}(v, I_0)}{\partial v^2} = -0.196588 \neq 0.$$

Por otra parte, el parámetro de transversalidad es

$$c = \frac{\partial \mathbf{I}(v_E, I_S)}{\partial I_S} = 1 \neq 0,$$

de esta forma demostramos la existencia de una bifurcación silla-nodo.

2.2.2. Modelo con contribución relativa de canales $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$

Ahora analizaremos el caso en que $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 20$, ya que presenta un diagrama de bifurcación monótono al tomar como parámetro de interés I_S (Figura 2.23).

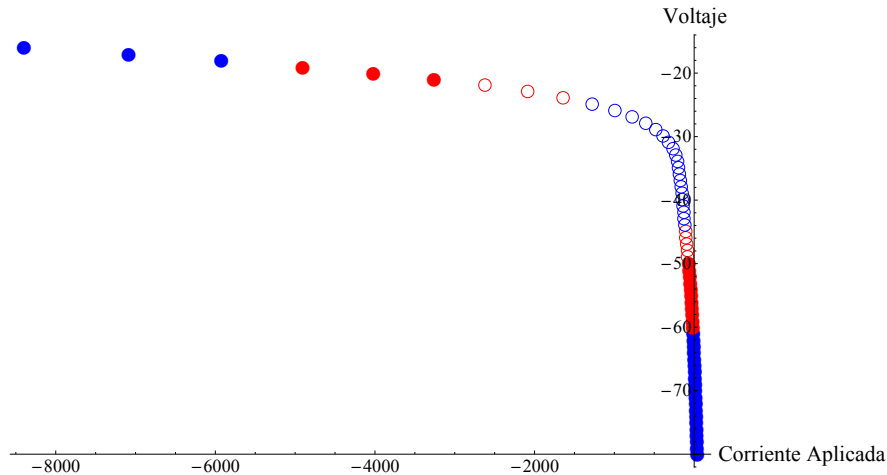


Figura 2.23: Diagrama de bifurcación con proporción 20. Los puntos azules corresponden a nodos estables, los puntos rojos a focos estables, los círculos rojos corresponden a focos inestables y los círculos azules a nodos inestables.

Al incrementar la corriente aplicada se observa una serie de bifurcaciones en el sistema, comenzando por un cambio en el tipo de puntos fijos del sistema, de nodos asintóticamente estables a focos asintóticamente estables. Además existe un régimen de biestabilidad en el cual coexisten un foco asintóticamente estable, un ciclo límite inestable y un ciclo límite estable. Posteriormente aparece la pérdida de estabilidad del punto fijo del sistema vía una bifurcación de Hopf. Luego observamos un cambio en el tipo de puntos de equilibrio, de focos estables a focos inestables sin afectar la existencia del ciclo límite estable. El ciclo límite estable que coexiste con el punto de equilibrio inestable del sistema desaparece vía una bifurcación de Hopf y el punto fijo del sistema gana estabilidad. El último cambio

observable es nuevamente un cambio en el tipo de puntos de equilibrio, de focos asintóticamente estables a nodos asintóticamente estables.

Régimen de biestabilidad

Tras una serie de simulaciones, detectamos un régimen de biestabilidad en el sistema con esta proporción relativa de canales de potasio y sodio. Mediante simulaciones se ha encontrado que para $I_S \in [-2983.6, -2963.49920857)$ el modelo exhibe un foco asintóticamente estable, un ciclo límite inestable rodeando el punto fijo del sistema y un ciclo límite estable rodeando el ciclo límite inestable.

Existencia de ciclos límite

Ciclo límite estable En esta sección demostraremos la existencia del ciclo límite estable para el caso particular $I_S = -2980 \text{ pA}$. En este caso el sistema exhibe un único punto de equilibrio ($E = (-21.4166, 0.0918)$) con valores propios complejos con parte real negativa ($\lambda_{1,2} = -0.0230247 \pm 2.67397i$), lo que nos dice que el punto fijo del sistema es un foco asintóticamente estable.

Consideraremos las secciones de la cerolina de v determinadas de la siguiente forma: $A = \{(v, vclina(v)) \mid -21.4166 < v\}$ y $B = \{(v, vclina(v)) \mid v < -21.4166\}$. Estas dos secciones difieren por cuanto en A el cambio $\partial_t w$ es positivo, mientras que en B el cambio $\partial_t w$ es negativo (Figura 2.24).

Tomaremos ahora un punto sobre la sección A de la ceroclina de v , $E_1 = (-13, vclina(-13))$. Numéricamente obtenemos el tiempo del primer retorno a esta misma sección de la curva solución con condición inicial E_1 , este tiempo es $t = 3.250003$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_2 = (-12.799392, 0.82701132)$, lo cual nos indica que nos estamos alejando sobre la ceroclina de v del punto de equilibrio. Denotaremos esta curva solución como C_1

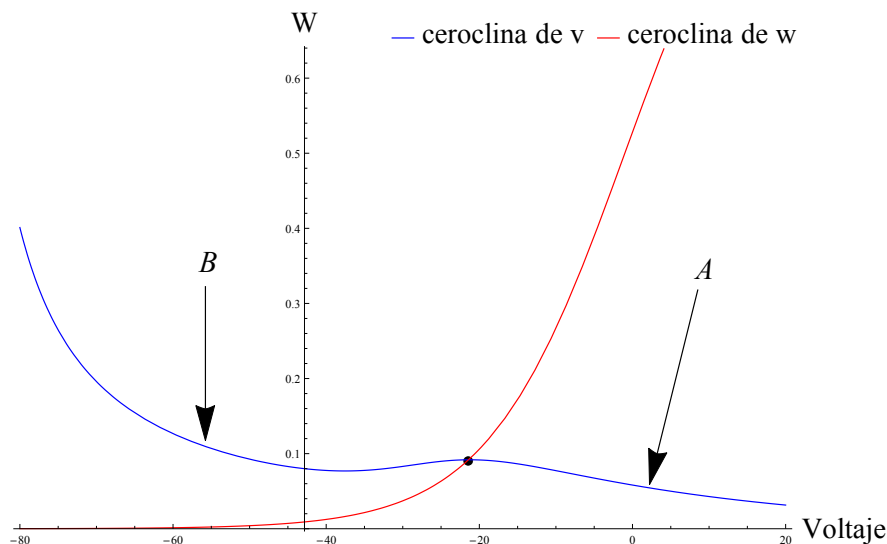


Figura 2.24: Secciones de la ceroclina de v .

(Figura 2.25).

Ahora consideraremos el punto $E_3 = (-12, vclina(-12))$ sobre la sección A de la ceroclina de v . Obtenemos numéricamente el tiempo del primer retorno de la curva solución con condición inicial E_3 a la sección A , este tiempo es $t = 3.342743377$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_4 = (-12.2704698, 0.0817279)$, lo cual nos indica que nos estamos acercando sobre la ceroclina de v al punto de equilibrio. Esta curva la denotaremos por C_2 (Figura 2.26).

Consideremos la región R_1 delimitada por $C_1 \cup A_1$, donde $A_1 = \{(v, vclina(v)) \mid -13 \leq v \leq -12.799393\}$ es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_1 y E_2 . Nótese que ninguna curva solución con condiciones fuera del segmento en la ceroclina de v que va de E_1 a E_2 puede cruzar C_1 por el teorema de existencia y unicidad de soluciones. Además, la región R_1 contiene al punto de equilibrio y dado que $A_1 \subset A$, el flujo es hacia el exterior de R_1 sobre los puntos de A_1

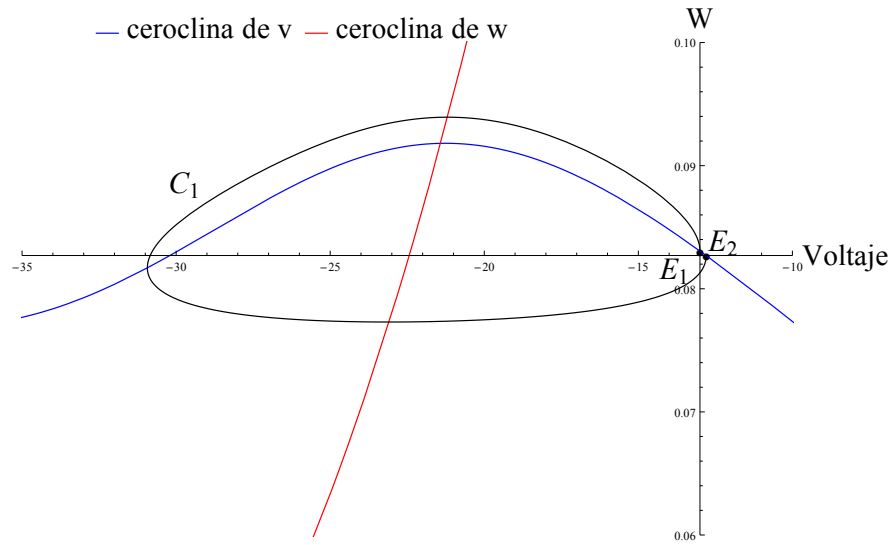


Figura 2.25: Curva solución que inicia en E_1 y termina en el punto del primer retorno E_2 (Curva color negro).

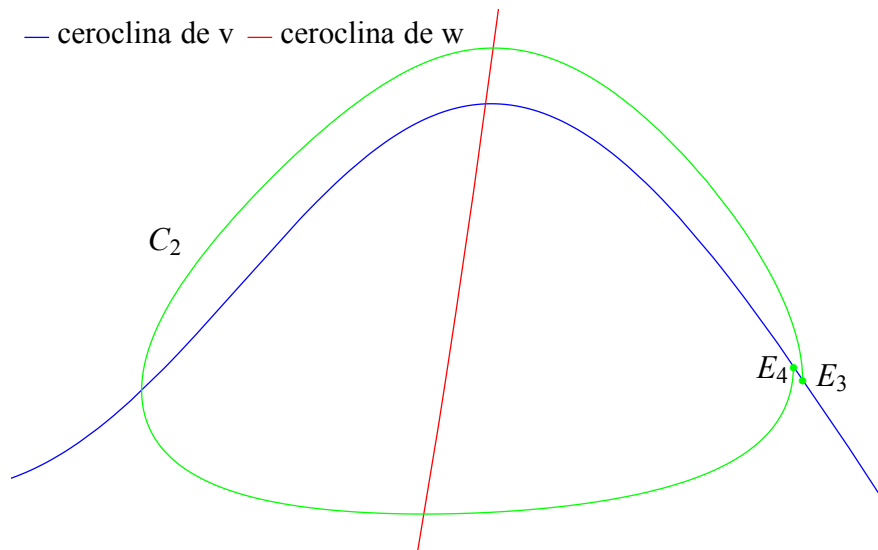


Figura 2.26: Curva solución que inicia en E_3 y termina en el punto del primer retorno E_4 (Curva color verde).

(Figura 2.27).

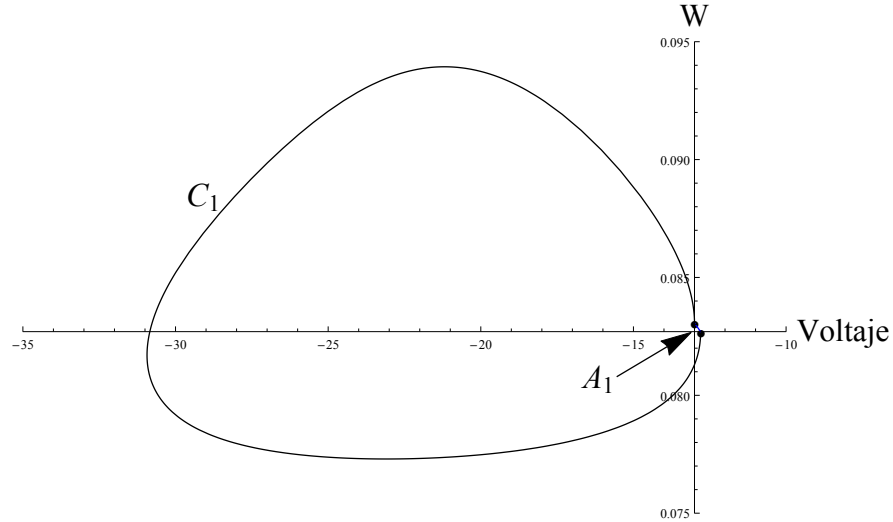


Figura 2.27: Región R_1 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_1 y E_2 .

De forma análoga consideremos la región R_2 delimitada por $C_2 \cup A_2$, donde $A_2 = \{(v, vclina(v)) \mid -12.2704698 \leq v \leq -12\}$, es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_3 y E_4 . Al igual que en el caso anterior ninguna curva solución puede cruzar C_2 por el teorema de existencia y unicidad de soluciones. A diferencia del caso anterior, por la forma de R_2 y dado que $A_2 \subset A$, el flujo sobre los puntos de A_2 es hacia el interior de R_2 (Figura 2.28).

Nótese que que la región R_2 contiene a la región R_1 dada la elección de los puntos. Esta contención se puede invertir si se cambian los puntos para la construcción de las regiones. De esta forma consideremos la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$, esta región es invariante positiva por su construcción y además no contiene puntos de equilibrio, así, por el corolario B.0.5 del Teorema de Poincaré-Bendixon, existe un ciclo límite dentro de la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$ (Figura 2.29).

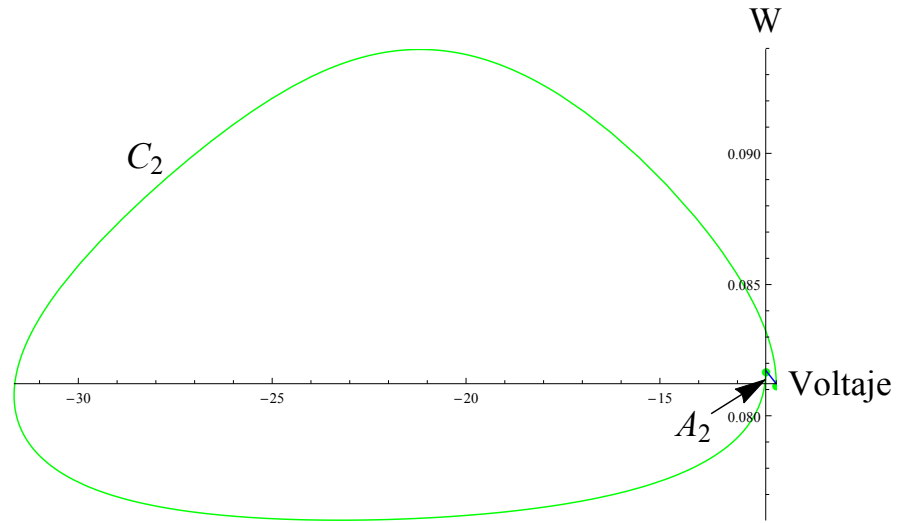


Figura 2.28: Región R_2 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_3 y E_4 .

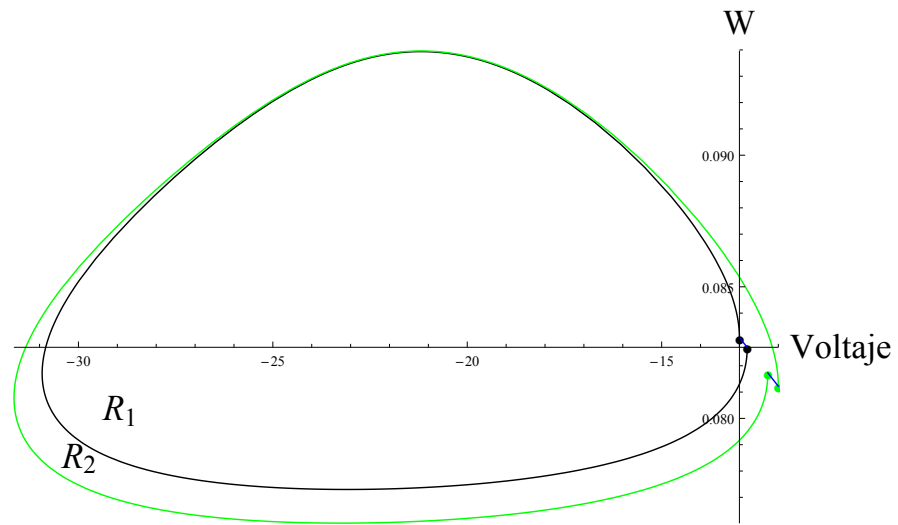


Figura 2.29: Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$.

Ciclo límite inestable Al igual que el caso del ciclo límite con la proporción relativa de canales $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$, trabajaremos con el flujo $\varphi(-t)$ con $t > 0$ y con $I_S = -2980$ pA. El procedimiento de demostración es análogo al caso anteriormente mencionado, por tanto vamos a dar sólo los aspectos importantes.

Consideraremos como punto inicial $E_{i1} = (-17, vclina(-17))$ en la sección A de la ceroclina de v . El tiempo del primer retorno de la curva solución con condición inicial E_{i1} es $t = 2.663179539529$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_{i2} = (-16.9806772, 0.0891572)$. Esto nos indica que la solución se aleja del punto de equilibrio sobre la ceroclina de v . Denotaremos esta curva solución como C_{i1} (Figura 2.30).

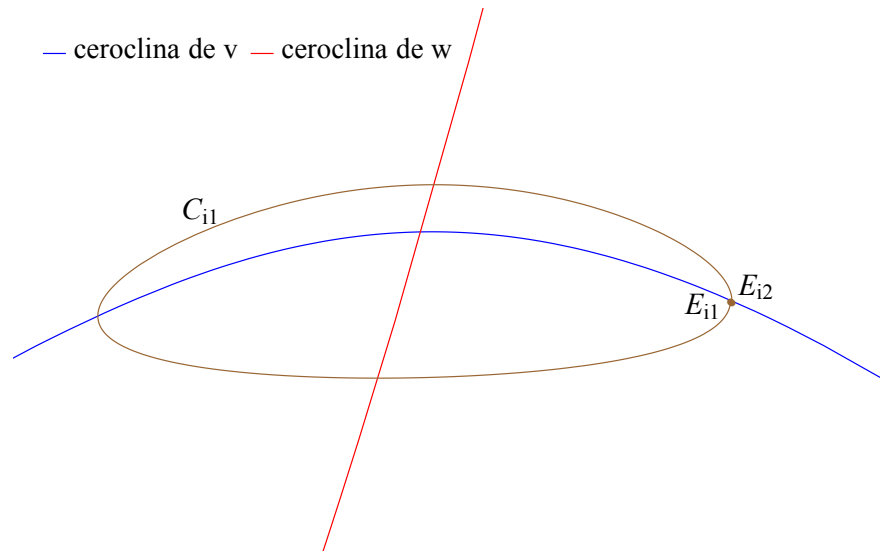


Figura 2.30: Curva solución que inicia en E_{i1} y termina en el punto del primer retorno E_{i2} (Curva color café).

Ahora consideraremos como punto inicial $E_{i3} = (-16.5, vclina(-16.5))$ punto de la sección A de la ceroclina de v . El tiempo del primer retorno de la curva solución con condición inicial E_{i3} es $t = 2.72581736$ y el punto del primer retorno

es aproximadamente $E_{i4} = (-16.536084, 0.088612)$. Lo cual nos indica que la solución se mueve sobre la ceroclina de v al punto de equilibrio. Denotaremos esta curva solución como C_{i2} (Figura 2.31).

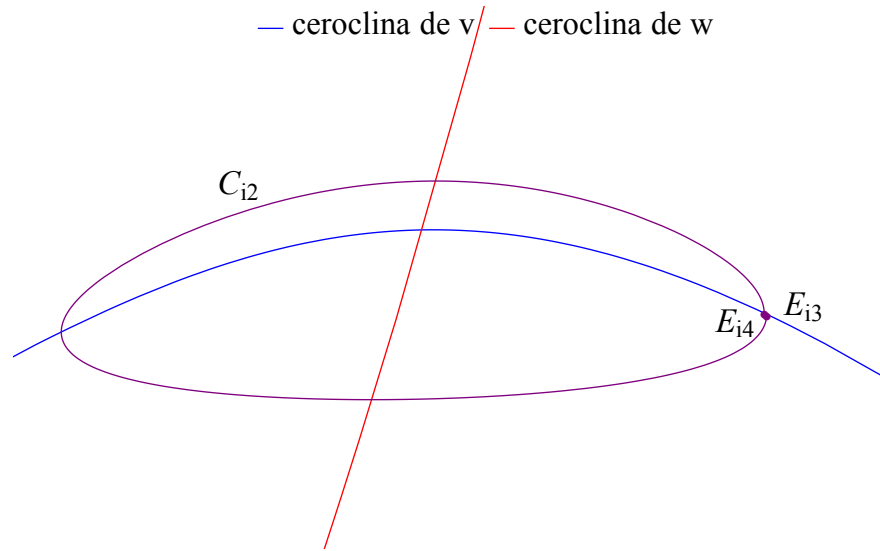


Figura 2.31: Curva solución que inicia en E_{i3} y termina en el punto del primer retorno E_{i4} (Curva color morado).

Consideremos ahora la región R_{i1} delimitada por $C_{i1} \cup A_{i1}$, donde $A_{i1} = \{(v, vclina(v)) \mid -17 \leq v \leq -16.9806772\}$ es la región de la ceroclina de v delimitada por E_{i1} y E_{i2} . Por el teorema de existencia y unicidad, ninguna curva solución puede cruzar C_{i1} y por el comportamiento del flujo sobre la sección A , toda curva solución que tenga condición inicial en $A_{i1} \subset A$ irá hacia el exterior de R_{i1} (Figura 2.32).

Análogamente, consideremos la región R_{i2} delimitada por $C_{i2} \cup A_{i2}$, donde $A_{i2} = \{(v, vclina(v)) \mid -16.536084 \leq v \leq -16.5\}$ es la región de la ceroclina de v delimitada por E_{i3} y E_{i4} . Al igual que en el caso anterior, por el teorema de existencia y unicidad, ninguna curva solución puede cruzar C_i y por el compor-

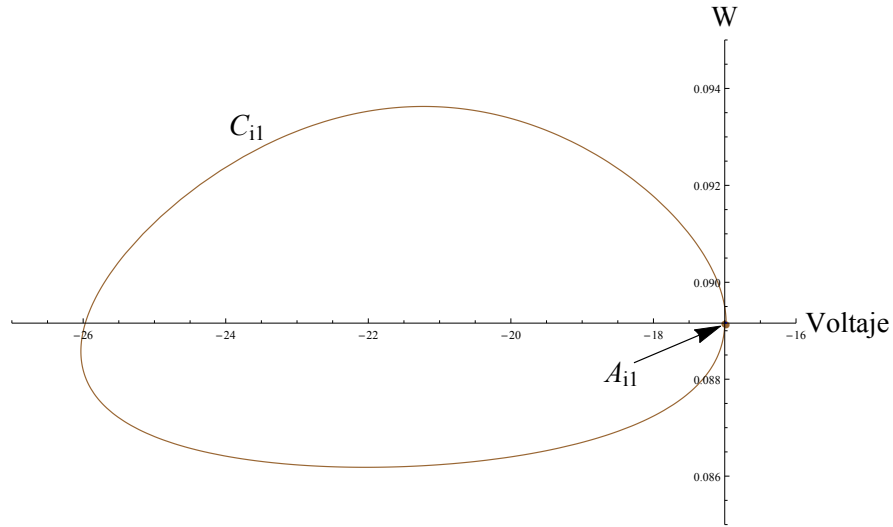


Figura 2.32: Región R_{i1} conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_{i1} y E_{i2} .

tamiento del flujo sobre la sección A , toda curva solución que tenga condición inicial en $A_{i2} \subset A$ irá hacia el interior de R_{i2} (Figura 2.33).

En ese caso la región R_{i2} , contiene a la región R_{i1} ; consideremos la región $R_i = R_{i2} \setminus \text{int}(R_{i1})$, esta región es invariante positiva para el flujo $\varphi(-t)$ con $t > 0$ por su construcción y además no contiene puntos de equilibrio; por el corolario B.0.5 del Teorema de Poincaré-Bendixon, existe un ciclo límite en la región $R_i = R_{i2} \setminus \text{int}(R_{i1})$ (Figura 2.34).

Cuencas de atracción

Mediante simulaciones, es posible estimar las cuencas de atracción de los puntos fijos del sistema cuando I_S se encuentra en el intervalo de bifurcación. Empezamos con el caso particular $I_S = -2980 \text{ pA}$, para lo cual nos basamos en una simulación sobre la ceroclina de v y $t \in [-100, 100]$.

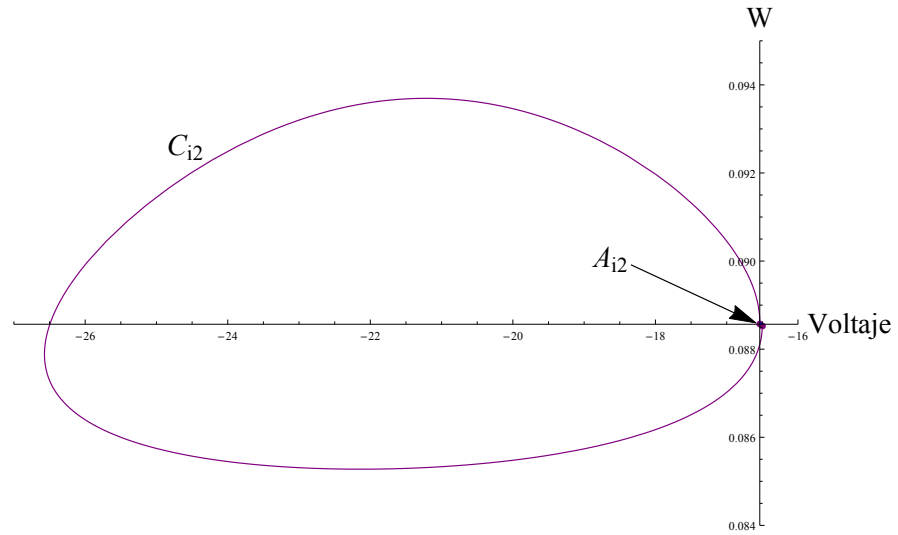


Figura 2.33: Región R_{i2} conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_{i3} y E_{i4} .

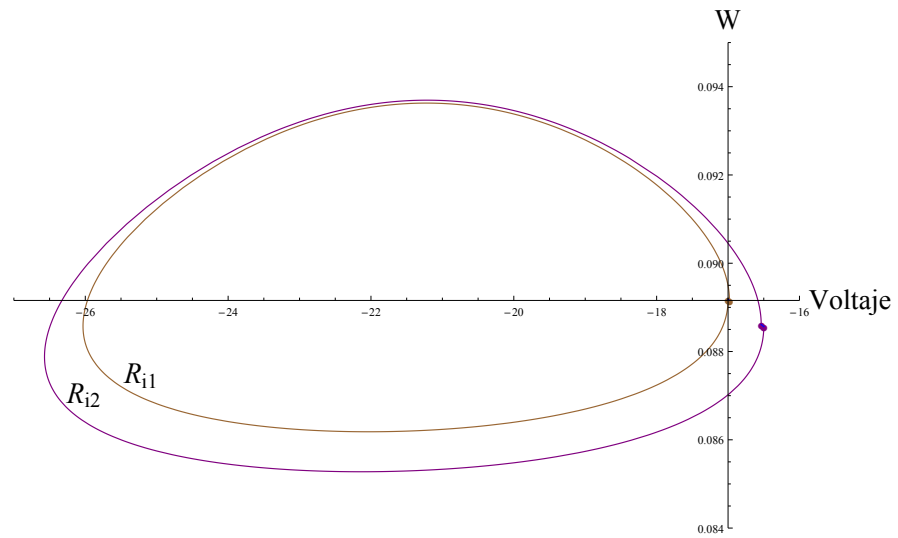


Figura 2.34: Región $R_i = R_{i2} \setminus \text{int}(R_{i1})$.

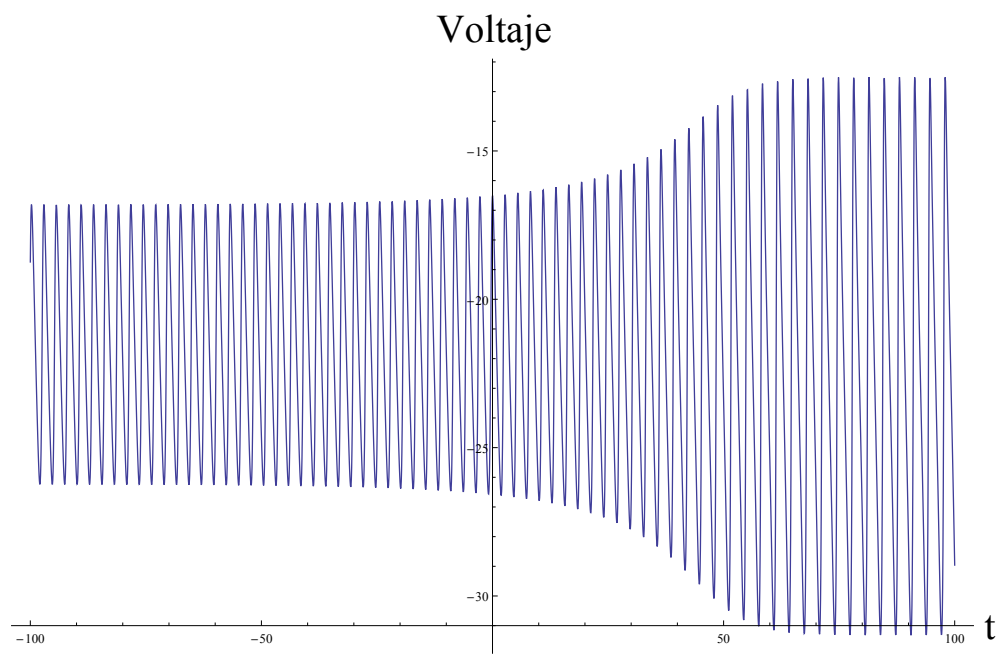


Figura 2.35: Simulación con $t \in [-100, 100]$.

El proceso es análogo al presentado con la proporción relativa de canales $\frac{\bar{a}_K}{\bar{a}_N} = 8$.

El sistema exhibe un único punto fijo $E_0 = (-21.4166, 0.0918)$ con valores propios complejos con parte real negativa ($\lambda_{1,2} = -0.023 \pm 2.6739i$), lo que indica que es un foco asintóticamente estable. Para determinar el ciclo límite inestable, consideramos la simulación para tiempos negativos y encontramos que, para $t < -75.5581$, la sucesión de puntos que intersecan la ceroclina de v converge aproximadamente a -16.79 , punto (aproximado) del ciclo límite inestable (curva negra de la figura 2.36) y límite de la cuenca de atracción del punto fijo del sistema. Ahora determinaremos el ciclo límite estable, para lo que utilizaremos la simulación para tiempos positivos; encontramos que, para $t > 82.3608$, la sucesión de puntos que intersecan con la ceroclina de v converge aproximadamente a -12.51 , que consideramos como punto (aproximado) del ciclo límite estable (curva morada de la figura 2.36). De esta forma, cualquier curva solución que comienza fuera del ciclo límite inestable converge al ciclo límite estable.

Realizaremos también el estudio de la región de atracción para $I_S = -2970 \text{ pA}$, para observar el cambio de la región de atracción del punto de equilibrio. En este caso tenemos que el sistema exhibe un único punto fijo ($E_0 = (-21.432, 0.09167)$) con valores propios complejos con parte real negativa ($\lambda_{1,2} = -0.009 \pm 2.6710i$), lo que nos indica que el punto fijo del sistema es un foco asintóticamente estable. Para estimar el ciclo límite inestable, consideramos la simulación para tiempos negativos y observamos que, para $t < -151.9746$, la sucesión de puntos que intersecan la ceroclina de v converge aproximadamente a 19.007 , punto (aproximado) del ciclo límite inestable (curva negra de la figura 2.37) y límite de la cuenca de atracción del punto fijo. Ahora estimaremos el ciclo límite estable; observamos que, para $t > 43.1739$, la sucesión de puntos que intersecan la ceroclina de v converge aproximadamente a -10.9017 , el cual consideramos como punto (apro-

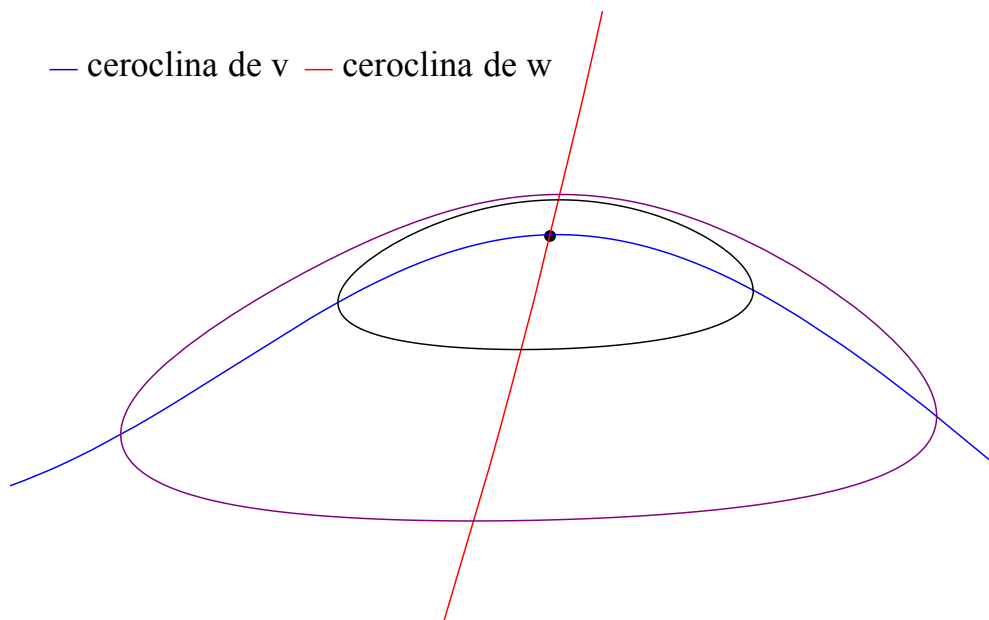


Figura 2.36: Cuenca de atracción del punto fijo del sistema para el valor del parámetro $I_S = -2980 \text{ pA}$. La curva color negro representa el ciclo límite inestable y la curva color morado representa el ciclo límite estable.

ximado) del ciclo límite estable (curva morada de la figura 2.37). Toda curva solución que tenga condición inicial dentro del ciclo límite inestable converge al punto fijo del sistema.

La región de atracción del punto de equilibrio ha disminuido, como se puede observar en las figuras 2.36 y 2.37.

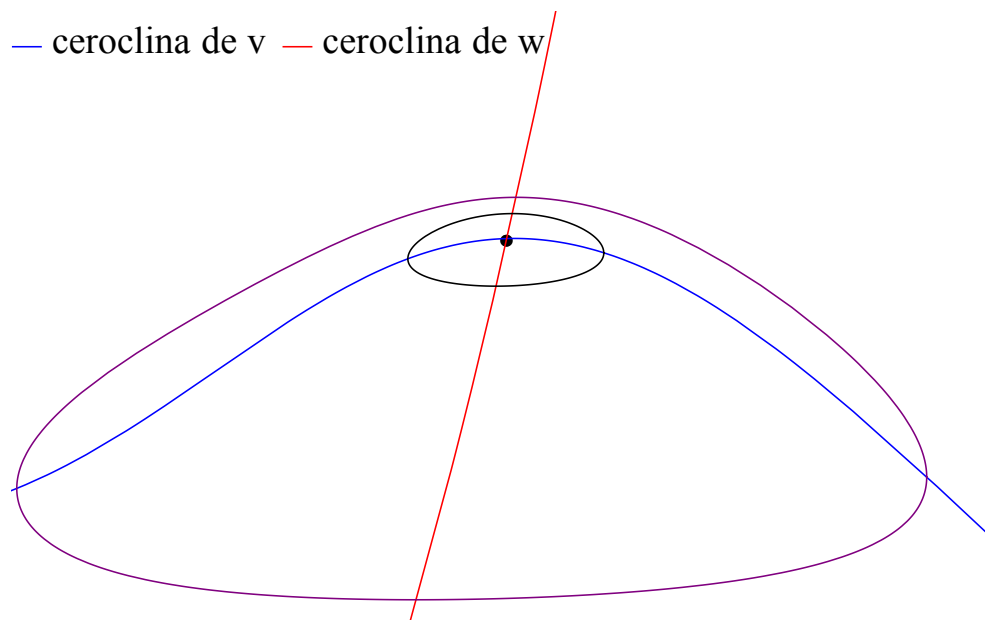


Figura 2.37: Cuenca de atracción del punto fijo del sistema para el valor del parámetro $I_S = -2970 \text{ pA}$. La curva color negro representa el ciclo límite inestable y la curva color morado representa el ciclo límite estable.

Bifurcación de Andronov-Hopf Subcrítica

Como se observa en las figuras 2.36 y 2.37, la cuenca de atracción de los puntos fijos del sistema ha disminuido, y a medida que aumenta la corriente aplicada, el punto fijo del sistema pierde su estabilidad y desaparece el ciclo límite inestable mediante una bifurcación de Hopf. En los siguientes párrafos mostraremos que el

sistema cumple las condiciones para la existencia de una bifurcación de Hopf.

Comenzaremos calculando el valor del parámetro crítico en el cual el punto fijo del sistema tiene valores propios complejos con parte real cero. Mediante simulaciones se ha encontrado que el valor crítico es $I_0 = -2963.49920857 \text{ pA}$ y el punto de equilibrio correspondiente ($E = (-21.44196598, 0.915755867)$) tiene valores propios complejos con parte real cero. La matriz Jacobiana evaluada en este punto de equilibrio:

$$A = \begin{pmatrix} 0.219111 & -3505.33 \\ 0.00204601 & -0.219111 \end{pmatrix},$$

tiene valores propios $\lambda_{1,2} = \pm 2.66907i$. El sistema presenta un cambio en los valores propios de la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio; pasa de valores propios complejos con parte real negativa a valores propios complejos con parte real positiva (Figura 2.38).

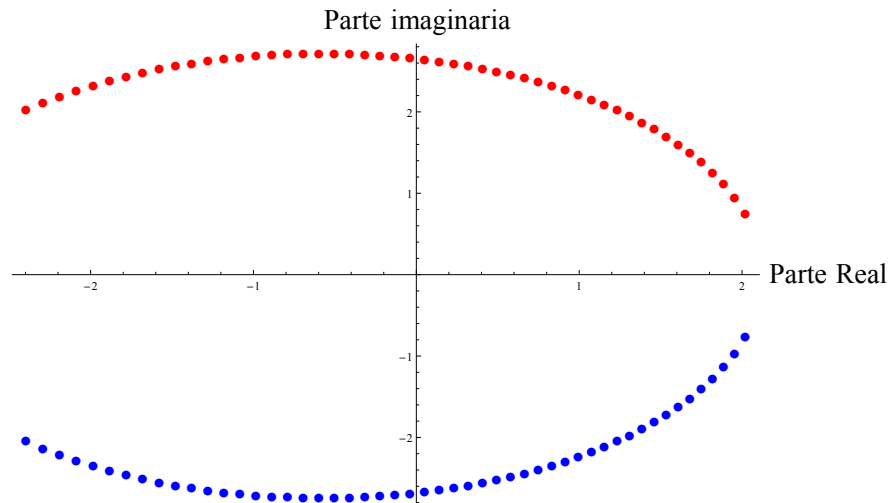


Figura 2.38: Comportamiento de los valores propios.

Ahora veremos que el sistema cumple con la condición de transversalidad; esta

condición nos dice que el par de valores propios complejos conjugados cruzan el eje imaginario con velocidad distinta de cero. Usando la técnica de mínimos cuadrados y algunos valores de la parte real de los valores propios en una pequeña vecindad de I_0 , se encontró una aproximación de la función de la parte real de los valores propios en función de la corriente de estímulo. Así tenemos que $\mu(I) = 4.13929 + 0.00139676 I$ y por lo tanto $\mu'(I_0) = 0.00139676 \neq 0$, por lo tanto la condición de transversalidad se cumple (Figura 2.39).

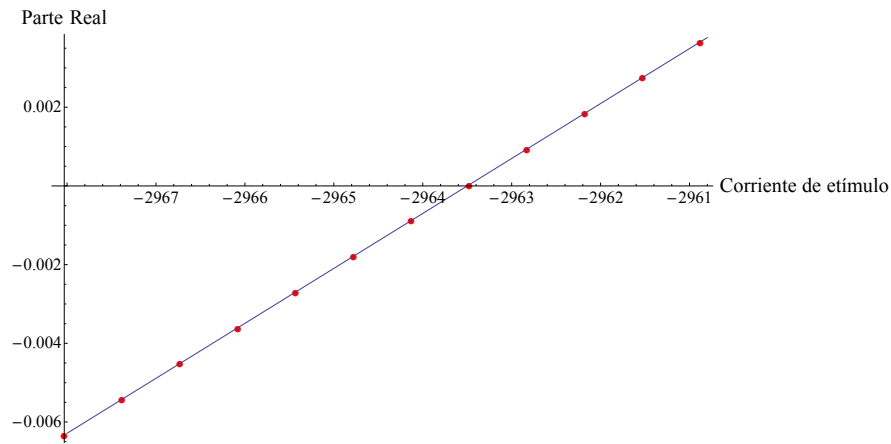


Figura 2.39: Ajuste de la parte real de los valores propios.

Mediante el mismo procedimiento que en el caso anterior calculamos el parámetro de no degeneración; este parámetro nos indica que cierta combinación de los coeficientes de Taylor del sistema no se anulan. En este caso este parámetro es $a = 0.137054$. Con esto demostramos la presencia de una bifurcación de Hopf subcrítica.

Ciclo límite en coexistencia con nodos inestables

Estudiaremos el comportamiento asintótico del sistema cuando existen nodos inestables. Tomamos como caso particular cuando $I_S = -186.889 \text{ pA}$. En este

caso el modelo tiene un único punto de equilibrio ($E = (-35, 0.0215331)$) con valores propios reales positivos ($\lambda_1 = 4.76248$ y $\lambda_2 = 0.0503904$), lo cual nos indica que es un nodo inestable. Las ceroquinas del sistema están determinadas por el sistema (2.3).

Consideremos las secciones sobre la ceroquina de v determinadas por el punto de equilibrio de la siguiente forma: $A = \{(v, vclina(v)) \mid v > -35\}$ y $B = \{(v, vclina(v)) \mid v < -35\}$. En estas dos secciones tenemos el siguiente comportamiento: en la sección A el cambio $\partial_t w$ es positivo, mientras que en la sección B el cambio $\partial_t w$ es negativo (Figura 2.40).

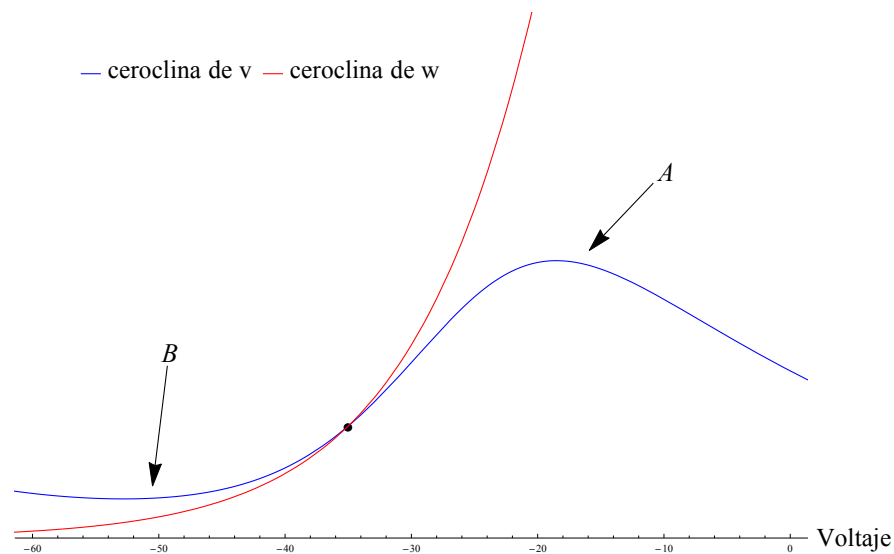


Figura 2.40: Secciones de la ceroquina de v .

Tomaremos el punto $E_1 = (-34.5, vclina(-34.5))$ sobre la ceroquina de v en la sección A . Numéricamente obtenemos el tiempo del primer retorno a la sección A de la curva solución con condición inicial E_1 ; este tiempo es $t = 7.401956$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_2 = (4.17039, 0.0271851)$. Denotaremos esta curva solución como C_1 . Dado que la primera coordenada del

punto de retorno es $4.17039 > -34.5$, tenemos que la curva solución se aleja cuando regresa a la ceroclina de v del punto de equilibrio (Figura 2.41).

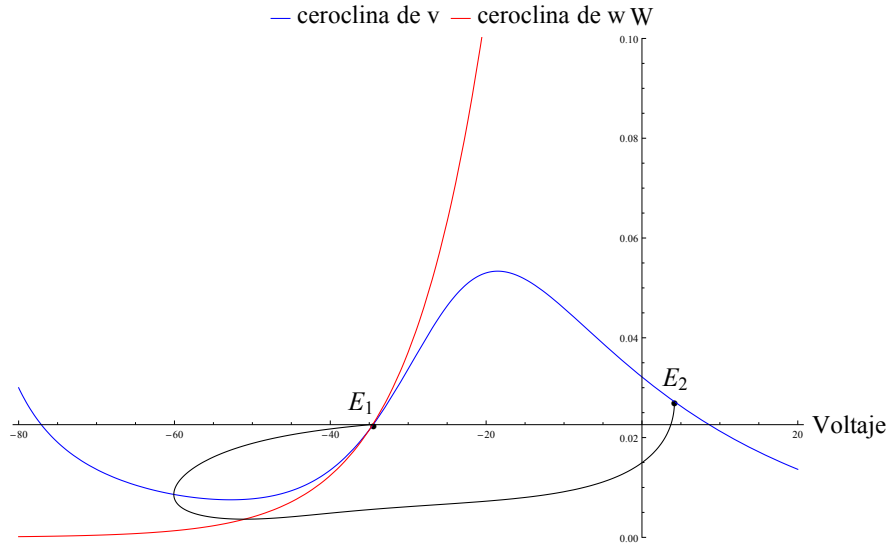


Figura 2.41: Curva solución que inicia en E_1 y termina en el punto del primer retorno E_2 (Curva color negro).

Ahora tomaremos como punto inicial $E_3 = (10, vclina(10))$ sobre la ceroclina de v en la sección A ; al igual que el caso anterior, obtenemos numéricamente el tiempo del primer retorno a esta sección de la curva solución con condición inicial E_3 , este tiempo es $t = 7.30301$ y el punto del primer retorno es $E_4 = (4.69485, 0.026606)$. Denotaremos esta curva solución como C_2 . Nótese que la primera coordenada de E_4 es $4.69485 < 10$, lo cual nos indica que la curva solución se acerca al punto de equilibrio sobre la ceroclina de v (Figura 2.42).

Consideremos la región R_1 delimitada por $C_1 \cup A_1$, donde $A_1 = \{(v, vclina(v)) \mid -34.5 \leq v \leq 4.17039\}$ es la sección de la ceroclina de v que está delimitada por E_1 y E_2 . Nótese que, por el teorema de existencia y unicidad de soluciones, ninguna curva solución puede atravesar la curva C_1 . De esta manera, R_1 es invariante

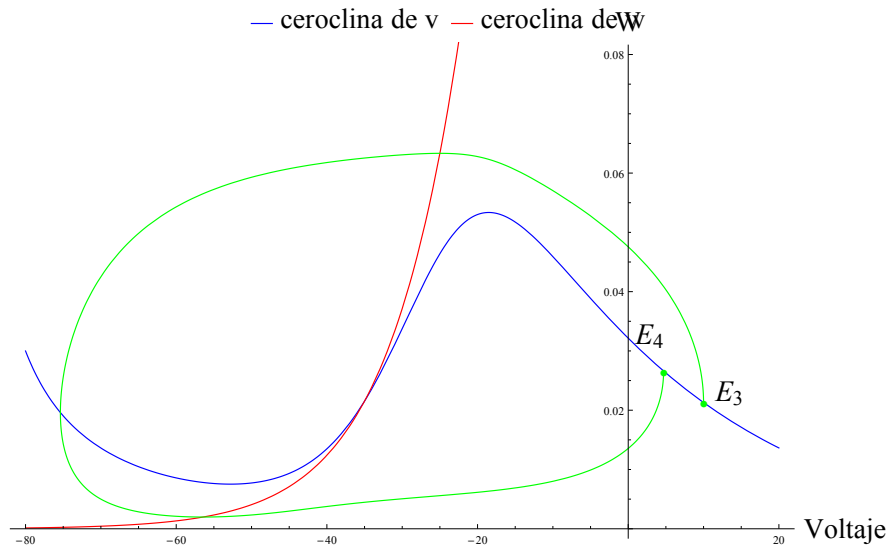


Figura 2.42: Curva solución que inicia en E_3 y termina en el punto del primer retorno E_4 (Curva color verde).

negativa y además contiene al punto de equilibrio (Figura 2.43).

Similarmente, consideremos la región R_2 delimitada por $C_2 \cup A_2$, donde $A_2 = \{(v, vclina(v)) \mid 4.69485 \leq v \leq 10\}$ es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_3 y E_4 . Así, la región R_2 es invariante positiva (Figura 2.44).

En este caso, por la elección de los puntos para la construcción de las regiones R_1 y R_2 , tenemos que la región R_2 contiene a la región R_1 , de esta forma consideremos la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$, esta región es invariante positiva por su construcción y no contiene ningún punto de equilibrio. Por el corolario del teorema de Poincaré-Bendixon, existe un ciclo límite en la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$ (Figura 2.45).

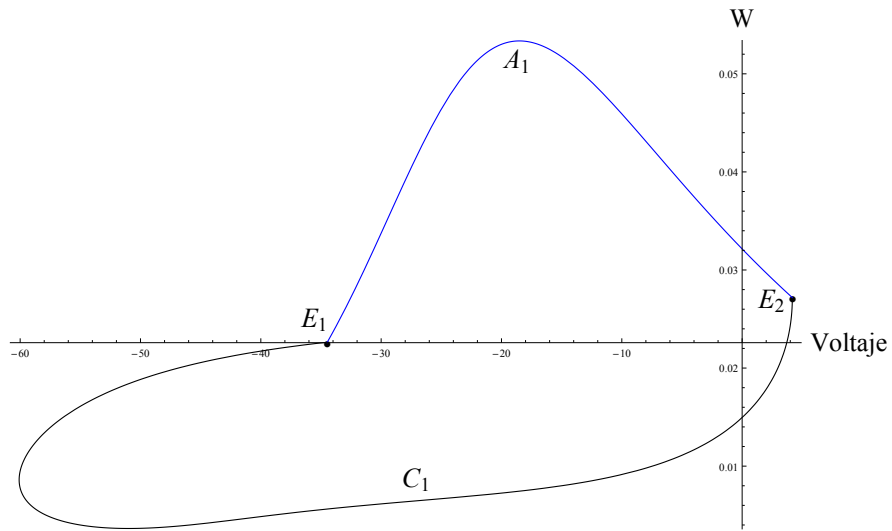


Figura 2.43: Región R_1 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_1 y E_2 .

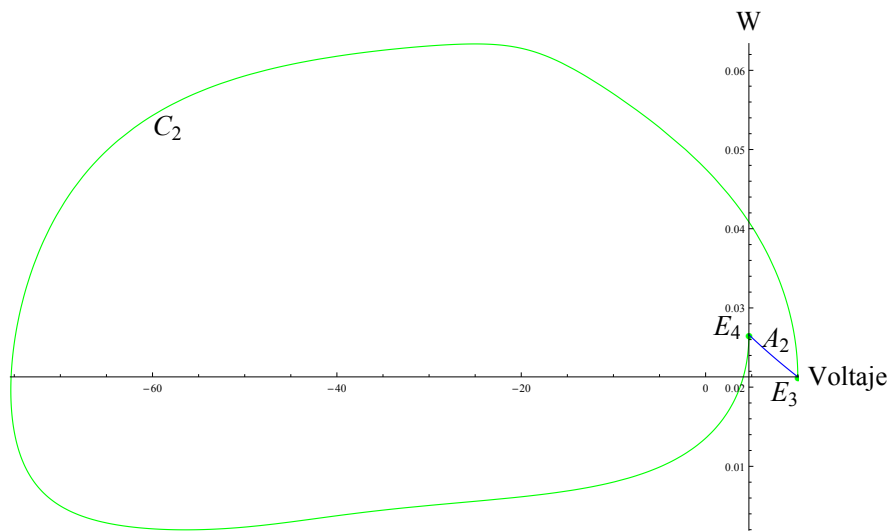


Figura 2.44: Región R_2 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_3 y E_4 .

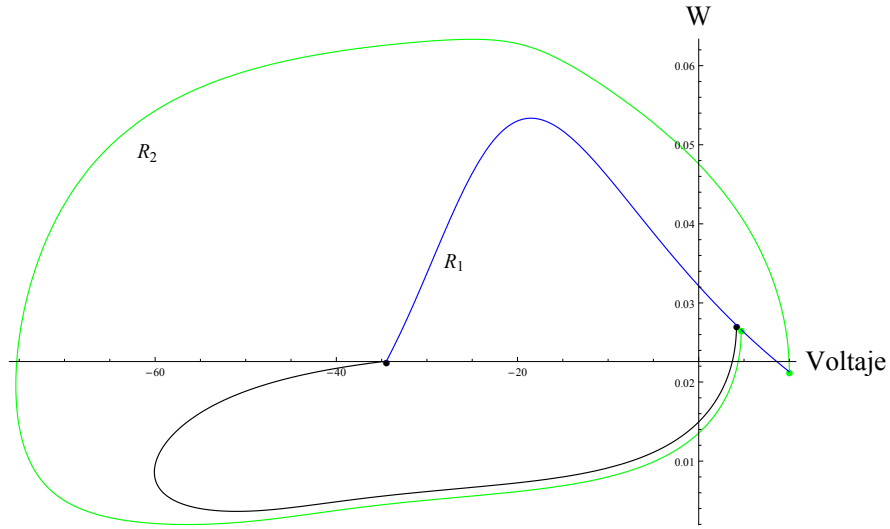


Figura 2.45: Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$.

Ciclo límite en coexistencia con focos inestables

De manera análoga al caso anterior, estudiaremos el comportamiento asintótico del sistema, pero cuando existen focos inestables. Tomamos como caso particular cuando $I_S = -2079.29 \text{ pA}$. En este caso particular el modelo tiene un único punto de equilibrio ($E = (-23, 0.0780291)$) con valores propios complejos con parte real positiva ($\lambda_{1,2} = 1.31098 \pm 1.9605i$), lo que nos indica que es un foco inestable.

Al igual que el caso anterior, consideraremos dos secciones de la ceroclina de v separadas por el punto de equilibrio, es decir, consideremos la sección $A = \{(v, vclina(v)) \mid v > -23\}$ y $B = \{(v, vclina(v)) \mid v < -23\}$, estas dos secciones se diferencian en que el cambio $\partial_t w$ en la sección A es positivo, mientras que en la sección B el cambio es negativo (Figura 2.46).

Estudiaremos el comportamiento asintótico del sistema tomando en cuenta el punto $E_1 = (-22.5, vclina(-22.5))$ en la sección A de la ceroclina de v . Numéricamente obtenemos el tiempo del primer retorno a esta sección de la curva solución

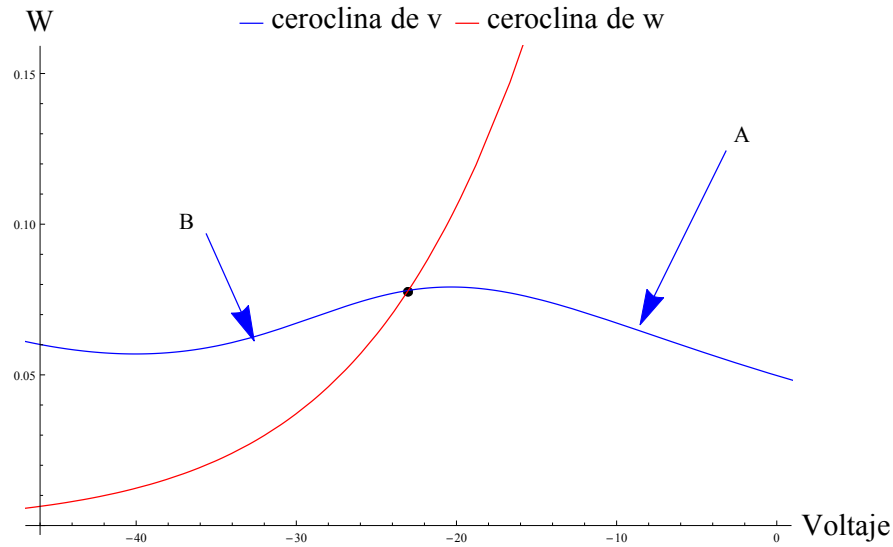


Figura 2.46: Secciones de la ceroclina de v .

con punto inicial E_1 , este tiempo es $t = 3.39173$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_2 = (-4.40573, 0.0571695)$. Denotaremos esta curva solución como C_1 . Nótese que la primera coordenada de E_2 es $-4.40573 > -22.5$, lo cual nos indica que la curva solución se aleja cuando regresa a la ceroclina de v del punto de equilibrio (Figura 2.47).

Ahora consideraremos el punto $E_3 = (4, vclina(4)) \in A$. El tiempo del primer retorno a esta sección de la curva solución con condición inicial E_3 , que se obtuvo numéricamente, es $t = 3.4633363$ y el punto del primer retorno es aproximadamente $E_4 = (-3.972494, 0.0564114)$, denotaremos esta curva solución como C_2 . Nótese que la primera coordenada de E_4 es $-3.972494 < 4$, lo cual indica que la curva solución se mueve sobre la ceroclina de v hacia el punto de equilibrio (Figura 2.48).

Consideremos la región R_1 delimitada por $C_1 \cup A_1$, donde $A_1 = \{(v, vclina(v)) \mid -22.5 \leq v \leq -4.40573\}$ es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_1 y E_2 .

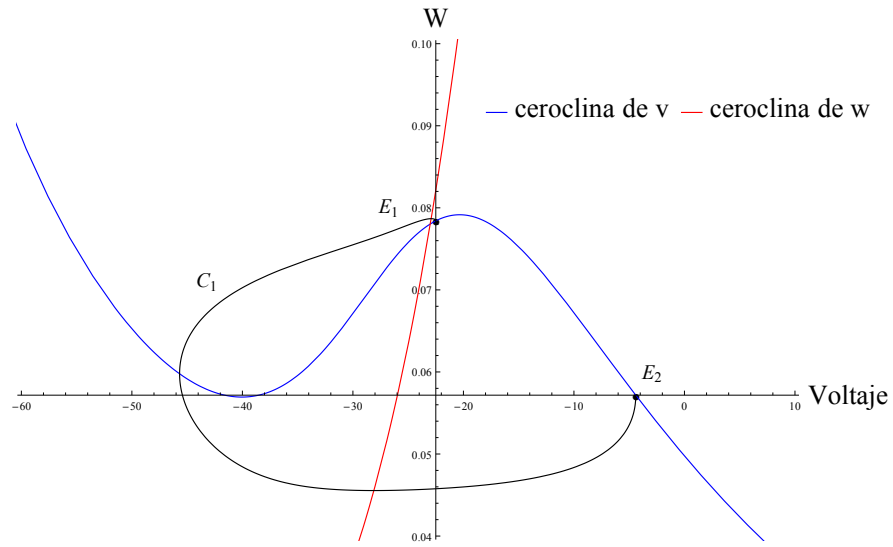


Figura 2.47: Curva solución que inicia en E_1 y termina en el punto del primer retorno E_2 (Curva color negro).

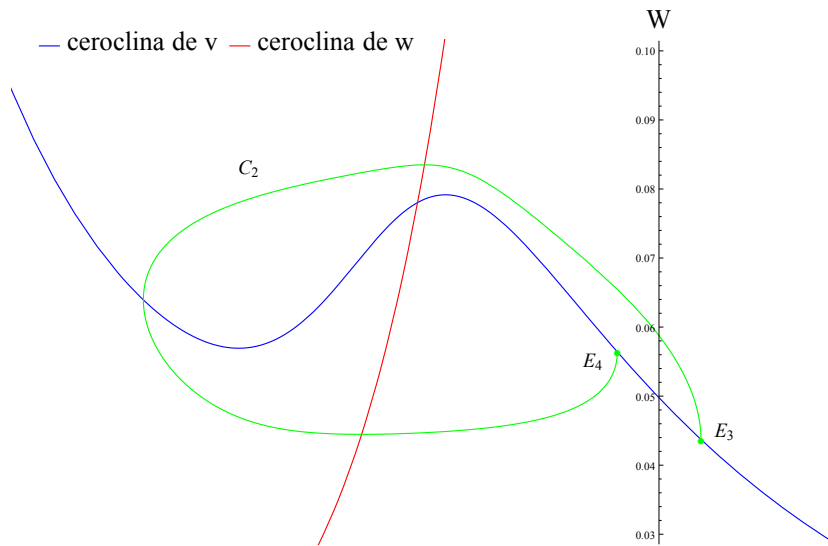


Figura 2.48: Curva solución que inicia en E_3 y termina en el punto del primer retorno E_4 (Curva color verde).

Nótese que, por el teorema de existencia y unicidad de soluciones, ninguna curva solución puede atravesar la curva C_1 . De esta manera, R_1 es invariante negativa y además contiene al punto de equilibrio (Figura 2.49).

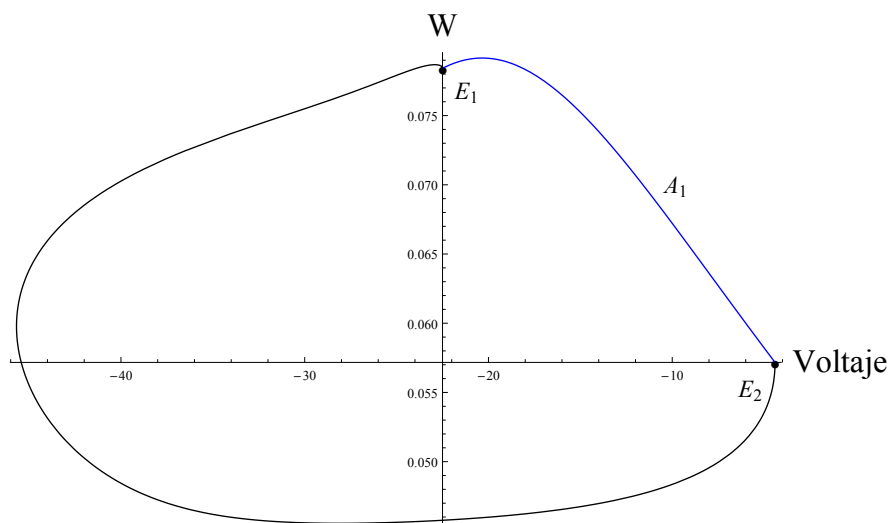


Figura 2.49: Región R_1 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_1 y E_2 .

Consideremos también la región R_2 delimitada por $C_2 \cup A_2$, donde $A_2 = \{(v, vclina(v)) \mid -3.972494 \leq v \leq 4\}$ es la sección de la ceroclina de v delimitada por E_3 y E_4 . Así, la región R_2 es invariante positiva (Figura 2.50).

Al igual que el caso anterior, por la elección de los puntos para la construcción de las regiones tenemos que $R_1 \subset R_2$, por lo tanto consideramos la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$, esta región es invariante positiva por su construcción y no contiene ningún punto de equilibrio. Por el corolario del teorema de Poincaré-Bendixon, existe un ciclo límite en la región $R = R_2 \setminus int(R_1)$ (Figura 2.51).

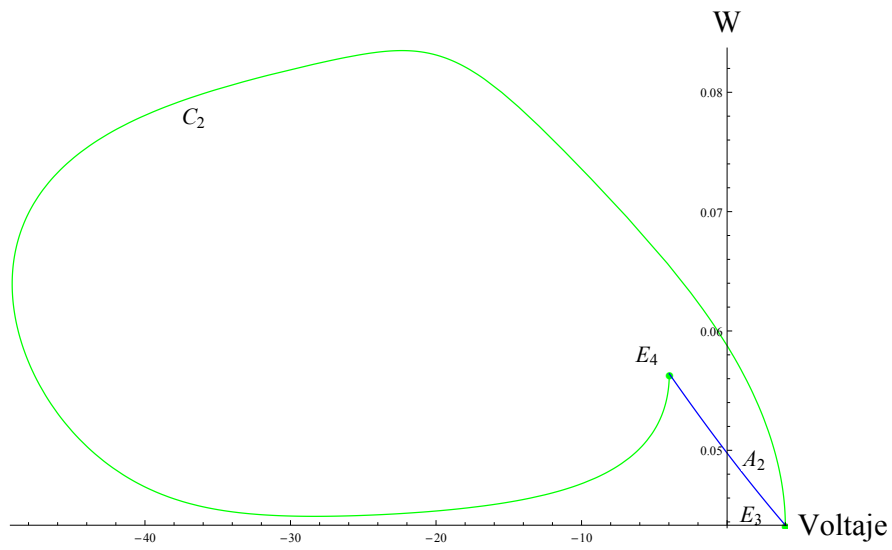


Figura 2.50: Región R_2 conformada por la curva solución y la sección de la ceroclina de v determinadas por E_3 y E_4 .

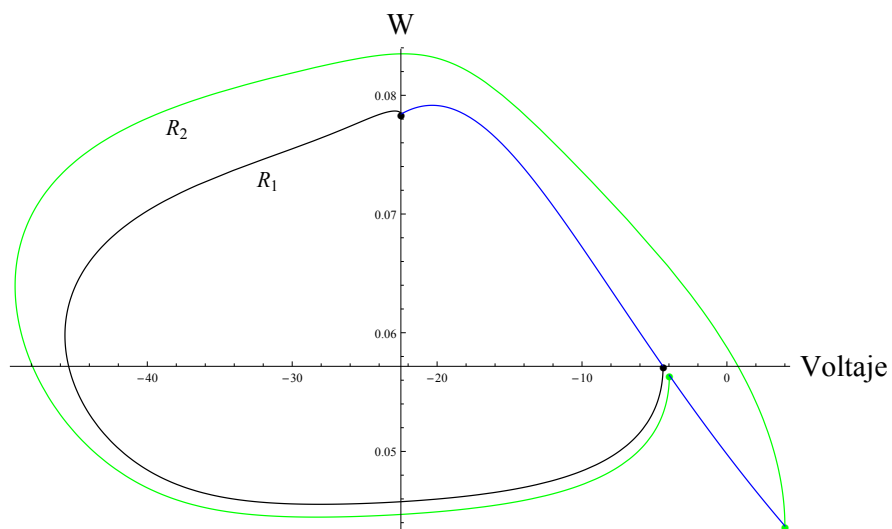


Figura 2.51: Región $R = R_2 \setminus \text{int}(R_1)$.

Bifurcación de Andronov-Hopf Hipercrítica

A medida que aumenta la corriente de estímulo, se observa la desaparición del ciclo límite estable y ganancia de estabilidad del punto fijo del sistema. A través de los siguientes párrafos mostraremos que el sistema cumple con las condiciones de una bifurcación de Andronov-Hopf. Comenzaremos encontrando el valor crítico en el cual el sistema tiene un punto fijo con valores propios complejos con parte real cero. Mediante simulaciones hemos encontrado que el valor crítico es $I_0 = -72.49179130 \text{ pA}$ y el punto de equilibrio correspondiente ($E = (-49.11800575, 0.004491369)$) tiene valores propios complejos con parte real cero. La matriz Jacobiana evaluada en este punto de equilibrio:

$$A = \begin{pmatrix} .507756 & -1688.15 \\ .000254831 & -.507756 \end{pmatrix},$$

tiene valores propios $\lambda_{1,2} = \pm 0.415185i$. En este caso la parte real de los valores propios pasa de positivo a negativo. (Figura 2.52).

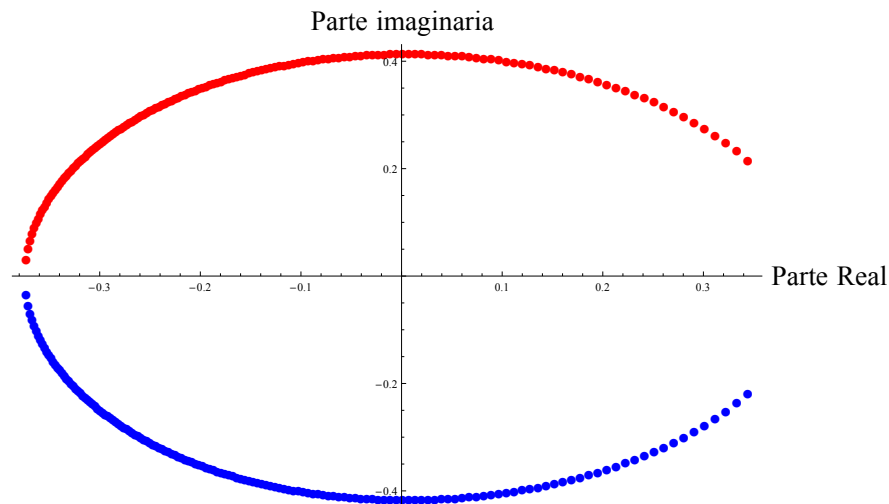


Figura 2.52: Comportamiento de los valores propios.

Ahora calcularemos la condición de transversalidad de la bifurcación de Andronov-Hopf. Dada la complejidad de las funciones involucradas, se obtuvieron numéricamente algunos valores de la parte real de los valores propios en una pequeña vecindad de I_0 y se utilizó el método de mínimos cuadrados para obtener una aproximación de la parte real de los valores propios de la matriz Jacobiana en función de la corriente de estímulo. Así, tenemos que $\mu(I) = -0.658935 - .00908979 I$ y por lo tanto $\mu'(I_0) = -.00908979 \neq 0$, por lo tanto la condición de transversalidad se cumple (Figura 2.53).

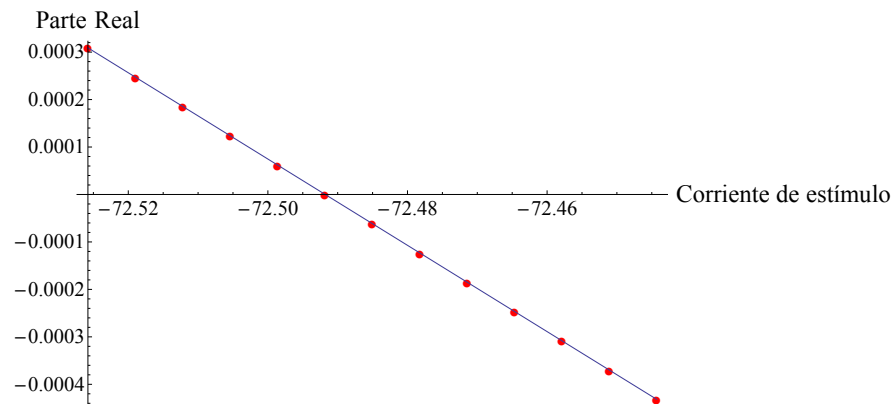


Figura 2.53: Ajuste de la parte real de los valores propios.

Realizando el mismo procedimiento que en los casos anteriores, calculamos el parámetro de no degeneración, que en este caso es $a = -0.0108955 \neq 0$. Con esto demostramos la presencia de una bifurcación de Andronov-Hopf hiper crítica.

Capítulo 3

Resultados obtenidos y conclusiones

Aportaciones y resultados obtenidos

El estudio de las bifurcaciones en modelos de excitabilidad celular es muy importante para entender los mecanismos subyacentes de la célula que rigen los distintos tipos de comportamiento de su actividad eléctrica. En [14] se propone un modelo de baja dimensión que se obtiene a partir de las leyes biofísicas que rigen la actividad eléctrica, el cual se obtuvo a partir de modelos de corrientes iónicas publicadas en [10]. En este trabajo estudiamos un caso particular del modelo propuesto en [14] con parámetros correspondientes a las neuronas corticales piramidales y se realizó un estudio de bifurcación tomando como parámetros de interés: la contribución relativa de los canales de potasio respecto a los canales de sodio, y la corriente de estímulo.

Se desarrolló un método para determinar las regiones donde se encuentran los ciclos límite estables e inestables; además, refinamos este método para poder encontrar de manera aproximada las regiones de atracción en el caso del régimen de biestabilidad. Este método sigue las ideas del primer retorno de Poincaré y está respaldado por el teorema de existencia y unicidad para la solución de ecuaciones

diferenciales y por las propiedades algebraicas del sistema.

Resultados obtenidos

I. Tomando en cuenta la contribución relativa de los canales de potasio respecto a los canales de sodio, encontramos los siguientes resultados matemáticos importantes:

- Para un valor de parámetro entre 1 y 3 se observa la presencia de un único punto de equilibrio que es un nodo estable.
- Para un valor de parámetro entre 4 y 7.65 se observa la presencia de un único punto de equilibrio estable que es un foco estable.
- Para el valor de 7.65 se observa una bifurcación de Hopf hipercrítica.
- Para un valor de parámetro entre 9 y 16 tenemos una coexistencia de tres puntos de equilibrio dos inestables y uno estable.
- Para un valor mayor que 16 tenemos la existencia de un solo punto de equilibrio estable.

Estos resultados sugieren que es posible transformar neuronas en neuronas marcapasos o que dejen de serlo modificando la expresión de los canales iónicos sin la necesidad de una corriente de estímulo.

II. Para el caso en que la corriente de estímulo se tomó como parámetro de interés, se fijó la expresión de canales iónicos en dos valores de tal forma que el diagrama de bifurcación mostrara una forma monótona y otra no monótona.

Para el caso no monótono tenemos los siguientes resultados:

- Para la corriente de estímulo en el intervalo $I_S \in [-208.7, -107.1416)$ se tiene un régimen de biestabilidad en la cual coexisten dos atractores del sistema: un punto de equilibrio estable y otro inestable.

- Para el valor de la corriente de estímulo $I_S = -107.1416 \text{ pA}$, una bifurcación de Hopf subcrítica.
- Para el valor del parámetro $I_S = 1.42 \text{ pA}$ se tiene una bifurcación silla-nodo, con lo cual desaparece el ciclo límite estable y coexisten tres puntos de equilibrio.
- Para el valor $I_S = 1065.03 \text{ pA}$ tenemos la anulación de dos puntos de equilibrio inestables.

Para el caso monótono tenemos los siguientes resultados:

- Para el valor de la corriente de estímulo en el intervalo $I_S \in [-2983, -2963.5)$ el modelo exhibe un régimen de biestabilidad, es decir, coexistencia de un ciclo límite estable, un punto de equilibrio estable y un ciclo límite inestable.
- Cuando la corriente de estímulo tiene un valor de $I_S = -2963.5 \text{ pA}$ tenemos una bifurcación de Hopf subcrítica.
- A partir del valor de la corriente de estímulo $I_S = -1277.81 \text{ pA}$ tenemos la coexistencia de un ciclo límite estable con un nodo inestable.
- Para un valor de la corriente de estímulo $I_S = -102.145 \text{ pA}$ tenemos un cambio del tipo de puntos de equilibrio: un foco inestable que coexiste con un ciclo límite estable.
- Para un valor de $I_S = -79.49 \text{ pA}$ tenemos una bifurcación de Hopf hipercrítica.

Como se puede observar, en este caso se llevó a la neurona de una actividad de reposo a un régimen de biestabilidad y de regreso a un estado de reposo que corresponde con el potencial de bloqueo. Sin embargo, también se transitó por una coexistencia de tres puntos de equilibrio: dos inestables y uno estable.

Conclusiones

El estudio aquí presentado nos permitió observar una sucesión de bifurcaciones al variar la contribución relativa de los canales de potasio respecto a los canales de sodio. Entre estas bifurcaciones se encuentran el cambio de tipo de los puntos fijos del sistema, una bifurcación silla-nodo y una bifurcación de Hopf. Estos resultados sugieren que es posible que una neurona se convierta en marcapasos o que deje de serlo a partir de cambios la expresión de los canales iónicos sin la necesidad de una corriente de estímulo. También es posible que cambie el tipo de convergencia hacia el punto fijo del sistema, es decir, una convergencia asintótica sin oscilaciones (correspondiente a nodos asintóticamente estables) o una convergencia con oscilaciones (correspondiente a puntos focos asintóticamente estables). Esta última bifurcación ocurre cuando los nodos asintóticamente estables se convierten en focos asintóticamente estables y tiene gran importancia porque cambia la manera en la que las entradas de información a una neurona son procesadas. Cuando el punto reposo de una célula está asociado a un nodo, la neurona integra información agregando estímulos. En cambio, cuando el reposo es un foco, la neurona integra información con respecto a la frecuencia de entrada de la información, además de su amplitud, y tiene capacidad de resonar con ciertas frecuencias de entrada y filtrar otras. Como consecuencia, una neurona puede tener varios modos de funcionamiento con respecto a cómo transforma la información que recibe en espigas.

Se hizo un análisis de bifurcación en dos diagramas de bifurcación que se obtienen al variar la corriente de estímulo y al fijar la contribución relativa de los canales de potasio respecto a los canales de sodio, un diagrama monótono y uno no. Se observa en este caso una sucesión de bifurcaciones entre las cuales se

encuentran el cambio del tipo de estabilidad de los puntos fijos del sistema, bifurcaciones de Hopf y silla-nodo. Observamos además un régimen de biestabilidad en ambos diagramas de bifurcación.

Una ventaja del modelo presentado en esta tesis consiste en que es de dos dimensiones e incluye parámetros fisiológicos. Una gran ventaja adicional es que tiene una gran riqueza en su comportamiento, ya que permitió reproducir diferentes tipos de comportamiento del voltaje al variar sólo la contribución relativa de los canales de potasio respecto a los canales de sodio y la corriente de estímulo, como por ejemplo oscilaciones subumbrales, convergencia asintótica, actividad marcapasos y regímenes de biestabilidad. Estos resultados coinciden con otros reportados en la literatura, lo que hace de este modelo una muy buena fuente de estudio para este tipos de fenómenos y una manera de entender mejor los mecanismos que difieren entre estos tipos de comportamiento. De esta forma, los principios de difusión, deriva y energía libre hacen del modelo genérico propuesto en [14] un modelo capaz de modelar fenómenos fisiológicos observados en experimentos.

Algunas alternativas interesantes para continuar con este tipo de trabajo consistirían en extender el modelo usando versiones no autónomas o estocásticas.

Apéndice

Apéndice A

Derivación del modelo

En esta sección aportamos un breve resumen de la derivación del modelo realizada en el trabajo de Herrera Valdez [14].

Consideremos un sistema que consta de moléculas de un solvente y un soluto, s , que es isotérmico y sujeto a una presión uniforme. Denotaremos la concentración de las moléculas en el soluto por $S = S(\vec{x}, t)$ y expresada en unidades de moles. La energía cinética térmica de las moléculas causan colisiones con las partículas en el medio y, como consecuencia, el movimiento de las moléculas en la solución es aleatorio y a su vez estas colisiones causan un flujo de partículas en favor de su gradiente de concentración, llamado *difusión*. La dinámica de este movimiento aleatorio se puede describir por la ley empírica de Fick:

$$\vec{\Phi}_R = -D_S \nabla S,$$

donde $\vec{\Phi}_R$ es el flujo iónico ($mols/m^2/sec$), D_S es el coeficiente de difusión (m^2/sec). El término ∇S es un vector que representa la tasa de cambio de la concentración respecto al espacio.

La deriva puede ser causada por una fuerza f (N/mol) en combinación con colisiones debidas a la energía cinética térmica. Supongamos que $f = -\nabla U$,

donde U es alguna función potencial y supongamos además que la densidad molar S está dada por la distribución de Boltzman, esto es, las moléculas se mueven de un estado de alta energía libre a estados de baja energía libre. Esto quiere decir que el cambio en el potencial respecto al espacio expresado en términos de moles está dado por

$$\nabla U = -RT \frac{\nabla S}{S},$$

si las partículas de soluto se mueven con una velocidad promedio proporcional a f , con constante de proporcionalidad u_s , el flujo resultante es

$$\vec{\Phi}_f = S\vec{v} = Su_s f \quad (\text{A.1})$$

$$= u_s RT \nabla S, \quad (\text{A.2})$$

donde R es la constante de los gases ideales, y T es la temperatura en K . La constante u_s es la movilidad mecánica molar de s ($mmols^{-1}N^{-1}$). Por la relación de Einstein sabemos que el coeficiente de difusión es

$$D_s = u_s RT.$$

El flujo de partículas en una solución está determinado por varios factores que incluyen temperatura, presión hidrostática, potenciales eléctricos y gradientes de concentración. Se puede obtener una descripción electroquímica macroscópica del movimiento de las moléculas a través de la membrana tomando en cuenta el flujo electrodifusivo, que se obtiene acoplado el movimiento aleatorio de las moléculas a lo largo de sus gradientes químicos con deriva eléctrica. Consideremos una molécula s con carga eléctrica y la fuerza f generada por un campo eléctrico con intensidad $-\nabla U$, donde $U = U(\vec{x}, t)$ es un potencial eléctrico. En este caso la fuerza eléctrica de un mol de s partículas es $f = -z_s F \nabla U$, donde z_s es la valencia de s y F es la constante de Faraday. Si el flujo debido a la deriva eléctrica se supone

como el producto de la densidad iónica y la velocidad promedio de las partículas, $S\vec{v}$, y que \vec{v} es proporcional a la fuerza en el campo, entonces

$$\vec{\Phi}_{drift} = -S(u_s z_s F \nabla U).$$

De esta forma, el flujo neto de partículas es la suma de los flujos producidos por deriva y difusión

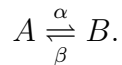
$$\begin{aligned} \vec{\Phi}_s &= -u_s(RT\nabla S + z_s F S \nabla U) \\ &= -u_s F S \nabla(v_T \log S + z_s U), \end{aligned}$$

donde $\vec{\Phi}_s$ es el flujo iónico (*moles/cm²*) y $v_T = \frac{k_B T}{q_e}$ es un potencial térmico (*mV*), también llamado potencial de Boltzmann. El flujo también se puede expresar en términos de densidad de corriente (*A/cm²*), para hacer esto es necesario multiplicar $\vec{\Phi}_s$ por $z_s F$:

$$\vec{J} = -u_s z_s F^2 S \nabla(v_T \log S + z_s U).$$

Es posible derivar una forma funcional general que unifique la descripción de la corriente mediada por transportadores electrogénicos o canales iónicos, para ello se requiere tomar en cuenta la energía y los cambios conformacionales de los canales iónicos y transportadores. Los parámetros involucrados se pueden obtener usualmente de los datos experimentales y se pueden escribir ecuaciones diferenciales que describen la cinética asociada.

Consideremos una reacción cinética reversible



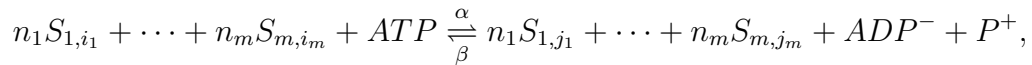
En equilibrio, la energía libre de la reacción satisface:

$$\frac{\alpha}{\beta} = \exp\left(-\frac{\Delta G}{k_b T}\right),$$

donde ΔG es el cambio en la energía libre de la reacción en el estado estacionario. Estas expresiones se pueden utilizar en diferentes situaciones, por ejemplo en el cambio conformacional *abierto* \rightarrow *cerrado* en una proteína o el intercambio de moléculas a través de la membrana mediado por un transportador. Las tasas α y β se pueden escribir como:

$$\alpha = r \exp\left(-\sigma \frac{\Delta G}{k_b T}\right) \text{ y } \beta = r \exp\left[\left(1 - \sigma\right) \frac{\Delta G}{k_b T}\right],$$

donde r se puede pensar como una tasa basal y σ (posiblemente entre 0 y 1) controla la simetría del tiempo constante de la reacción. Por ejemplo, consideremos dos compartimentos transmembranales etiquetados con 0 y 1 respectivamente. La membrana entre estos compartimentos puede ser la membrana plasmática o la membrana de un organelo. En general, si la membrana es la membrana plasmática, el compartimento 0 se ve como el compartimento extracelular. El flujo transmembranal de moléculas $S_1 \dots S_m$ transportadas por una bomba que requiere energía del *ATP* se puede pensar en términos de una reacción cinética como



con $i_k, j_k \in \mathbb{Z}_2$ y $j_k \equiv i_k + 1 \text{ mod } 2 \in \{0, 1\}$ representan los compartimentos en los que las moléculas se encuentran localizados y se translocan después, respectivamente. El cambio en la energía libre ΔG producido por los cambios conformacionales que translocan las moléculas se puede escribir como:

$$\Delta G = \Delta G_1 + \dots + \Delta G_m + \Delta G_{ATP},$$

donde ΔG_k denota el cambio en la energía causada por la k -ésima molécula.

El cambio en la energía libre producida por la conversión de *ATP* es

$$\Delta G_{ATP} = q_e v_{ATP},$$

donde $v_{ATP} \approx -450mV$. Nótese que $\Delta G_{ATP} < 0$. Por lo tanto la reacción $ATP \rightarrow ADP^- + P^+$ se puede pensar como una pérdida de energía.

El cambio en la energía libre producido por la translocación de un ion es

$$\Delta G_k = q_e z_k n_k (v - v_k) (j_k - i_k), \quad k = 1, \dots, m,$$

donde v_k y z_k son el potencial de Nernst y la valencia del k -ésimo ion.

Por lo tanto $\Delta G = q_e [v_{ATP} + \sum_{k=1}^m (j_k - i_k) n_k z_k (v - v_k)]$, de esta forma

$$\begin{aligned} \alpha &= r \exp \left[-\frac{\sigma}{v_T} \left(v_{ATP} + \sum_{k=1}^m (j_k - i_k) n_k z_k (v - v_k) \right) \right] \\ \beta &= r \exp \left[\frac{(1-\sigma)}{v_T} \left(v_{ATP} + \sum_{k=1}^m (j_k - i_k) n_k z_k (v - v_k) \right) \right]. \end{aligned}$$

El número total de cargas movidas por unidad de tiempo está dado por

$$i = q_e (\alpha - \beta),$$

con α y β como fueron descritos anteriormente. Entonces, si hay N transportadores en toda la membrana, la corriente macroscópica se puede escribir como

$$\begin{aligned} I &= N q_e r \left\{ \exp \left[-\frac{\sigma}{v_T} (v_{ATP} + \sum_{k=1}^m (j_k - i_k) n_k z_k (v - v_k)) \right] \right\} \\ &\quad - N q_e r \left\{ \exp \left[\frac{(1-\sigma)}{v_T} (v_{ATP} + \sum_{k=1}^m (j_k - i_k) n_k z_k (v - v_k)) \right] \right\}. \end{aligned}$$

En el caso especial cuando $\sigma = 1/2$ tenemos que

$$I = 2Nr q_e \sinh \left[-\frac{1}{2v_T} \left(v_{ATP} + \sum_{k=1}^m (j_k - i_k) n_k z_k (v - v_k) \right) \right].$$

De forma análoga y siguiendo el mismo proceso para canales iónicos podemos obtener la expresión de la corriente mediada por éstos.

Apéndice B

Resumen de resultados teóricos utilizados en el estudio de bifurcaciones

En este apéndice presentamos los teoremas importantes para el estudio de bifurcaciones realizado en esta tesis. Para una consulta más detallada sobre estos resultados a utilizar se puede consultar [25, 21].

Teorema de Hartman-Grobman

Consideremos el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\dot{x} = f(x), \tag{B.1}$$

donde $x = x(t)$ es una función vector valuada de una variable independiente t y $f : \Omega \mapsto \mathbb{R}^n$ es una función $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$, con $f \in C^1(\Omega)$. En lo que sigue vamos a considerar Ω un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n .

El Teorema de Hartman-Grobman es un resultado muy importante en la teoría cualitativa local. Este teorema muestra que cerca de un punto de equilibrio

hiperbólico x^* , el sistema no lineal

$$\dot{x} = f(x)$$

tiene la misma estructura cualitativa que el sistema lineal

$$\dot{x} = Ax \tag{B.2}$$

con $A = Df(x^*)$. En esta parte vamos a considerar que el punto de equilibrio ha sido trasladado al origen.

Definición B.0.1. Dos sistemas autónomos de ecuaciones diferenciales ordinarias tales como (B.1) y (B.2) son *topológicamente equivalentes* en una vecindad del origen si hay un homeomorfismo $H : U \mapsto V$, donde U y V son conjuntos abiertos que contienen al origen, y H envía trayectorias de (B.1) en U en trayectorias de (B.2) en V y preserva su orientación dada por el tiempo en el sentido de que si una trayectoria va de x_1 a x_2 en U , entonces su imagen va de $H(x_1)$ a $H(x_2)$ en V .

Teorema B.0.2. El Teorema de Hartman-Grobman. *Sea $f \in C^1(\Omega)$ y sea φ_t el flujo del sistema no lineal (B.1). Supongamos que $\mathbf{0}$ es punto de equilibrio hiperbólico. Entonces existe un homeomorfismo H de un conjunto abierto U que contiene al origen en un conjunto abierto V que contiene al origen, tal que para cada $x_0 \in U$ hay un intervalo abierto $I_0 \subset \mathbb{R}$ que contiene al cero, tal que para todo $x_0 \in U$ y $t \in I_0$*

$$H \circ \varphi_t(x_0) = e^{At}H(x_0),$$

es decir, H manda trayectorias de (B.1) cerca del origen en trayectorias de (B.2) cerca del origen y preserva la dirección determinada por la parametrización del tiempo.

Órbitas periódicas y ciclos límite

Vamos a presentar resultados sobre órbitas periódicas y ciclos límite de un sistema dinámico $\phi(t, x)$ definido por

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

Definición B.0.3. Un ciclo u órbita periódica de B es cualquier curva solución cerrada de B que no es un punto de equilibrio de B. Una órbita periódica Γ es estable si para todo $\epsilon > 0$ existe una vecindad U de Γ tal que para todo $x \in U$, $d(\Gamma_x^+, \Gamma) < \epsilon$, es decir, si para todo $x \in U$ y $t \geq 0$, $d(\phi(t, x), \Gamma) < \epsilon$. Una órbita periódica Γ es inestable si no es estable, y Γ es asintóticamente estable si es estable y si para todos los puntos x en alguna vecindad U de Γ

$$\lim_{t \rightarrow \infty} d(\phi(t, x), \Gamma) = 0.$$

Ciclos del sistema B corresponden a soluciones periódicas, puesto que $\phi(\cdot, x_0)$ define una curva solución cerrada si y solo si para todo $t \in \mathbb{R}$ $\phi(t + T, x_0) = \phi(t, x_0)$ para algún $T > 0$. El mínimo T para el cual la igualdad se cumple es el periodo de la órbita periódica $\phi(\cdot, x_0)$.

Ahora enunciaremos un resultado sobre existencia de ciclos límite. Primero recordaremos el teorema de Poincaré-Bendixon.

Teorema B.0.4. *Teorema de Poincaré-Bendixon. Supongamos que Γ^+ está contenida en una región acotada en la cual hay una cantidad finita de puntos críticos. Entonces $\omega(\gamma)$ es:*

- I. *Un punto crítico.*
- II. *Una órbita cerrada.*
- III. *Un gráfico - puntos críticos unidos por órbitas heteroclínicas.*

Como un corolario tenemos el siguiente resultado:

Corolario B.0.5. *Sea D un conjunto cerrado y acotado que no contiene puntos críticos y supongamos que D es invariante positivo. Entonces existe un ciclo límite contenido en D .*

Ahora mencionaremos algunos criterios que permiten establecer cuándo un sistema (B.1) no tiene ciclos límite. Comenzaremos con el criterio de Bendixon.

Teorema B.0.6. Criterio de Bendixon. *Sea Ω una región simplemente conexa y $f \in C^1(\Omega)$. Si la divergencia del campo vectorial f , $\nabla \cdot f$, no es idénticamente cero y no cambia de signo en Ω , entonces (B.1) no tiene ninguna órbita cerrada situada totalmente en Ω .*

Un resultado más general de este tipo, el cual se puede demostrar usando el Teorema de Green, es el criterio de Dulac.

Teorema B.0.7. Criterio de Dulac. *Sea Ω una región simplemente conexa y $f \in C^1(\Omega)$. Si existe una función $B \in C^1(\Omega)$ tal que $\nabla \cdot (Bf)$ no es idénticamente cero y no cambia de signo en Ω , entonces (B.1) no tiene ninguna órbita situada totalmente en Ω . Si A es una región anular contenida en Ω en la que $\nabla \cdot (Bf)$ no cambia de signo, entonces hay a lo más un ciclo límite de (B.1) en A .*

Bifurcación de Hopf

En esta sección enunciaremos las condiciones necesarias para demostrar la presencia de una bifurcación de Hopf en un sistema autónomo bidimensional dependiente de un parámetro. Consideremos el sistema

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, y, \mu) \\ \dot{y} &= G(x, y, \mu) \end{aligned} \tag{B.3}$$

y supongamos que $(x, y) = (0, 0)$ es un punto de equilibrio cuando el parámetro de bifurcación es $\mu = \mu_0$. Este sistema presenta una bifurcación Andronov-Hopf en el punto de equilibrio si se satisfacen las siguientes tres condiciones:

- No hiperbolicidad. La matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio

$$L = \begin{pmatrix} F_x & F_y \\ G_x & G_y \end{pmatrix}$$

tiene un par de valores propios imaginarios puros, $\pm i\omega \in \mathbb{C}$ con $\omega \neq 0$.

- No degeneración. El cambio lineal de variables

$$x = \xi \quad y = F_y y = -F_x \xi - \omega \eta$$

convierten el sistema B.4 en:

$$\begin{aligned} \dot{\xi} &= -\omega \eta + f(\xi, \eta) \\ \dot{\eta} &= \omega \xi + g(\xi, \eta), \end{aligned} \tag{B.4}$$

donde las funciones

$$f(\xi, \eta) = F(x, y) + \omega \eta \quad y \quad g(\xi, \eta) = \frac{-(F_x F(x, y) + F_y G(x, y))}{\omega - \omega \xi}$$

no tienen términos lineales en ξ y η . El parámetro

$$a = \frac{1}{16} (f_{xxx} + f_{xyy} + g_{yyy}) + \frac{1}{16\omega} (f_{xy} (f_{xx} + f_{yy})) \\ + \frac{1}{16\omega} (-g_{xy} (g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx} g_{xx} + f_{yy} g_{yy})$$

es distinto de cero.

- Transversalidad. Sea $c(\mu) \pm i\omega(\mu)$ los valores propios complejos conjugados de la matriz Jacobiana de B.4 para μ cerca de μ_0 , con $c(\mu_0) = 0$ y $\omega(\mu_0) = \omega$. La parte real, $c(b)$, debe ser no degenerada con respecto a μ , esto es, $c'(\mu_0) \neq 0$.

Bifurcación Silla-Nodo

Vamos a enunciar las condiciones suficientes y necesarias para determinar la presencia de una bifurcación silla-nodo. Un sistema

$$\dot{x} = f(x, \mu),$$

que tiene un punto de equilibrio x_0 para algún valor del parámetro μ_0 , exhibe una bifurcación silla-nodo si se cumplen las siguientes condiciones:

- No hiperbolicidad. La matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio tiene exactamente un valor propio cero y los otros valores propios tienen parte real diferente de cero.

Las siguientes condiciones se enunciarán solo para modelos neuronales donde el parámetro de interés es la corriente de estímulo, I_S , para propósitos de este trabajo.

Aprovechando que el parámetro de interés es la corriente de estímulo I_S en el modelo neuronal, podemos aprovechar las condiciones mencionadas en [16], que son más simples que las condiciones generales.

Sea $\mathbf{I}(v, I)$ la relación de estado estacionario $v - I$, por ejemplo $\mathbf{I}(v, I) = I - I_\infty(v)$. Supongamos que el modelo tiene un punto de equilibrio v_0 en el valor de parámetro I_0 y que la condición de no hiperbolicidad se cumple.

- No degeneración. La derivada de segundo orden de $\mathbf{I}(v, I_0)$ evaluada en v_0 es diferente de cero, es decir,

$$a = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \mathbf{I}(v, I_0)}{\partial v^2} \neq 0.$$

- Transversalidad. La función $\mathbf{I}(v, I)$ es no degenerada respecto al parámetro de bifurcación I , esto es,

$$c = \frac{\partial \mathbf{I}(v_0, I)}{\partial I} \neq 0$$

evaluada en $I = I_0$.

Referencias

- [1] Aleksandrov, V. V., Aleksandrova, T. B., Angeles Vaskes, A., Vega, R., Reies Romero, M., Soto, E., Thikhonova, K. V. y Shulenina, N. E., 2015, "An Output Signal Correction Algorithm for Vestibular Mechanoreceptors to Simulate Passive Turns". *Moscow University Mechanics Bulletin*. Vol. 70, págs. 130-134.
- [2] Aleksandrov, V. V., Reyes, M., Angeles, M. A. L., Aleksandrova, T. B., Thikhonova, K. V., Vega, R. y Soto, E., 2015, "The correction of the vestibular system inertial biosensors". *Congreso de Métodos Numéricos em Engenharia 2015*.
- [3] Aliev, R. R. y Panfilov, A. V., 1996, "A simple two-variable model of cardiac excitation". *Chaos, Solitons and Fractals*, 7(3). Págs. 293–301.
- [4] Av-Ron, E., Parnas, H. y Segel, L. A., 1991, "A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron". *Biological Cybernetics*, 65(6). Págs. 487–500.
- [5] Berger S. D., Crook S., Duch C., Herrera Valdez M. A., McKiernan E. C., Ryglewski S., 2013, "Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron". *Computational Neuroscience*, 34.

- [6] Bernus, O., Wilders, R., Zemlin, C., Vershelde, H. y Panfilov, A., 2002, "A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells". *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, 282(6). Págs. 2296–2308.
- [7] Chua L. O., Shilnikov A. L., Shilnikov L. P., Turaev D. V., 1998, *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics*. World Scientific.
- [8] Connor, J. A. y Stevens, C. F., 1971, "Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma". *The Journal of Physiology*, 213(1). Págs. 31–53.
- [9] Eisenberg B., 1998, "Ionic channels in biological membrane: natural nanotubes." *Accounts of chemical reserach* 31: págs. 117-123.
- [10] Endresen L. P., Hall H., Hoye J. S., Myrheim J., 2000, "A theory for the membrane potential of living cells", *European Journal of Biophysics*, volumen 29, págs. 90-103.
- [11] Fohlmeister, J. F. y Miller, R. F., 1997, "Impulse Encoding Mechanisms of Ganglion Cells in the Tiger Salamander Retina". *Journal of Neurophysiology*, 78(4). Págs. 1935– 1947.
- [12] Fitz Hugh, R., 1961, "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane". *Biophysical Journal*, 1. Págs. 445–466.
- [13] Herrera Valdez M. A., 2012, "Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities". *PLoS ONE* 7(4), e34636.
- [14] Herrera Valdez M. A., 2014, "Geometry and nonlinear dynamics underlying electrophysiological phenotypes in biophysical models of membrane potential". Dissertation PH.D in Mathematics. University Of Arizona.

- [15] Herrera Valdez, M. A., 2015, "A unifying theory to describe transmembrane transport derived from thermodynamic principles". *PeerJ PrePrints*.
- [16] Izhikevich, E. M., 2007, *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press.
- [17] Kuznetsov, Y. A., 1998, *Elements of Applied Bifurcation Theory*. Springer Verlag.
- [18] Lynch S., 2007 *Dynamical Systems with Applications using Mathematica*. Birkhäuser Boston.
- [19] Morris, C. y Lecar, H., 1981, "Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber". *Biophysical Journal*, 35. Págs. 193–213.
- [20] Nagumo, J., Arimoto, S. y Yoshizawa, S., 1962, "An active pulse transmission line simulating nerve axon". *Proceedings of the IRE*, 50(10). Págs. 2061–2070.
- [21] Perko L., 2001, *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer Verlag.
- [22] Priebe, L. y Beuckelmann, D. J., 1998, "Simulation study of cellular electric properties in heart failure". *Circulation Research*, 82(11). Págs. 1206–1223.
- [23] Rasmusson, R. L., Clark, J. W., Giles, W. R., Robinson, K., Clark, R. B., Shibata, E. F. y Campbell, D. L., 1990b, "A mathematical model of electrophysiological activity in the bullfrog atrial cell". *Am. J. Physiol.*, 259. Págs. H370–H389.
- [24] Rasmusson, R. L., Clark, J. W., Giles, W. R., Shibata, E. F. y Campbell, D. L., 1990c, "A mathematical model of bullfrog cardiac pacemaker cell". *Am. J. Physiol.*, 259. Págs. H352–H369.

- [25] Remedios Santiago, L., Ávila Pozos, R., Aleksandrov, V. V. y Cervantes Gómez, L., 2015, "Principales resultados de los sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos". *Modelización matemática. Principios y aplicaciones*. Colección de Textos Científicos, Fomento Editorial, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Págs. 27-65.
- [26] Ten Tusscher, K. y Panfilov, A., 2006, "Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions". *Physics in medicine and biology*, 51(23).
- [27] Ten Tusscher, Noble, K., D., Noble, P. y Panfilov, A., 2004, "A model for human ventricular tissue". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4), Págs. H1573–H1589.