



Trabajo Fin de Grado

Autoorganización en sistemas biológicos

Self-organization in biological systems

Juan Manuel Montes López

Alumno del Grado en Física. Curso 2021-22

Tutora:

Prof.^a Dra. M^a Carmen Lemos Fernández

Departamento de Física de la Materia Condensada
Facultad de Física

Sevilla, Junio de 2022

*A mis padres, por haber sido tan constantes conmigo
y haber estado siempre ahí cuando lo he necesitado.*

*A Mercedes por escucharme y socorrerme
y a Isa por hacerme reír cuando más falta hacía.*

*A mi segunda familia, por la ayuda y cariño
que me han brindado a lo largo de estos años.
En especial a Blanca y a Mateo por prestarse a leer
este trabajo casi tantas veces como lo he leído yo.*

*Y a María del Carmen Lemos, por tutorizar
este trabajo. Solo tengo palabras de agradecimiento
por la ayuda y libertad que me ha brindado.*

Índice general

Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	7
1.1. Autoorganización	7
1.2. Modelado de sistemas	9
1.3. Potencial de acción	11
2. Modelo de Hodgkin y Huxley	14
2.1. Presentación del modelo	14
2.2. Cálculos y resultados	17
3. Modelo Fitz-Hugh Nagumo (FHN)	22
3.1. Estudio de los parámetros	23
3.2. Comparación con el modelo de Hodgkin y Huxley	26
3.3. Estudio dinámico del sistema	30
3.4. Modelo FHN frente a forzamiento periódico	36
4. Conclusiones	47
Bibliografía	49

Resumen

En este trabajo estudiaremos el comportamiento del potencial de acción a lo largo de una membrana celular, como ejemplo de autoorganización temporal en un sistema vivo. Para comprender la fenomenología del potencial de acción, simularemos, en primer lugar, el modelo de Hodgkin y Huxley. Este modelo, pionero de los modelos biofísicos sobre membranas excitables, explica los cambios que causan en el potencial de acción del axón gigante de calamar, la aplicación de corrientes sobre la membrana. Hodgkin y Huxley proponen que el comportamiento del potencial se puede explicar en base a un circuito eléctrico equivalente de la membrana, donde las conductancias iónicas se determinan por la ley de Ohm, describiendo el sistema por medio de cuatro ecuaciones diferenciales acopladas.

En segundo lugar, estudiaremos el modelo de Fitz-Hugh Nagumo, que reduce las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley, con el fin de poder llevar a cabo un estudio analítico del sistema reducido.

En una tercera etapa, y sobre el modelo de Fitz-Hugh Nagumo, realizaremos perturbaciones periódicas a la corriente externa que regula el impulso nervioso y observaremos distintas respuestas en el sistema perturbado, desde desdoblamiento del periodo hasta acoplamiento con el sistema autónomo.

Todas las simulaciones y figuras recogidas en esta memoria se realizaron usando el software MATLAB.

Abstract

In this work, we will study the behavior of the action potential along a cell membrane, as an example of temporary self-organization in a living system. To understand the phenomenology of the action potential, we will simulate, in the first stage, Hodgkin and Huxley model. This model is the pioneer of biophysical models of excitable membranes and explains the changes caused in the action potential on the squid giant axon due to the application of currents to the membrane. Hodgkin and Huxley propose that the behavior of the potential can be explained using an equivalent electrical circuit of the membrane, where the ionic conductances are determined by Ohm's law, and the system is described by a system of four coupled differential equations.

Secondly, we will study the Fitz-Hugh Nagumo model, which reduces the equations of the Hodgkin and Huxley model, to be able to carry out an analytical study of the reduced system.

In the third stage, and based on the Fitz-Hugh Nagumo model, we will apply periodic perturbances on the external current that regulates the nervous impulse, and we will observe different responses in the disturbed system, from the unfolding of the period until coupling with the autonomous system.

All simulations and figures collected in this work were performed using the MATLAB software.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Autoorganización

A lo largo de la formación de un físico se estudia una infinidad de problemas, desde el átomo de hidrógeno hasta el campo eléctrico generado por esferas cargadas. Ahora puede uno preguntarse si las leyes y teorías formuladas para comprender los problemas anteriores están acotadas al estudio de sistemas físicos o si aquellas tienen validez a la hora de estudiar la **materia viva**. En este contexto aparece la biofísica [1], rama de la ciencia que tiene como labor el estudio de los seres vivos en el marco de la física.

La siguiente pregunta es conocer qué propiedades caracterizan un sistema biológico. Aunque el concepto de “sistema biológico” es muy amplio, existe una característica común a todos, la **autoorganización**, esto es la capacidad de un sistema de alcanzar un estado de mayor orden debido a la interacción de los elementos que lo componen.

La principal descripción de autoorganización fue presentada por el físico y químico ruso Ilya Prigogine en su teoría de “*estructuras disipativas*” [1]. En esta se expone que en sistemas abiertos la disipación de entropía se traduce en la aparición de orden. La existencia de estructuras disipativas es posible en unas condiciones específicas. Para ello es necesario que el sistema esté lejos del equilibrio termodinámico, junto con la existencia de fluctuaciones y mecanismos de interacción no lineal.

Una vez tenemos una idea somera sobre qué es la autoorganización, es interesante comentar los distintos tipos de orden que observamos en la naturaleza. Estos se pueden clasificar según el nivel en que aparecen.

- **Espacial.** Es muy común observar la formación de estructuras en el espacio que tienen un cierto orden, conocidas como *patrones*. Dichos patrones pueden ser observados en plantas como por ejemplo el romanesco que presenta una estructura que se repite a diferentes escalas (fractal).
- **Temporal.** Es bien sabido que los seres vivos presentan comportamientos rítmicos ya sean dictaminados por sí mismos (autónomos) o por agentes externos (no autónomos). Algunos ejemplos serían la formación de proteínas, el ciclo de vigilia-sueño o el *potencial de acción* en una membrana celular.
- **Espacio-temporal.** En este caso intervienen la variación temporal debida a las relaciones entre las componentes del sistema y la variación espacial como consecuencia de los procesos de difusión [1]. El problema más característico de este tipo de autoorganización es el de la diferenciación celular.

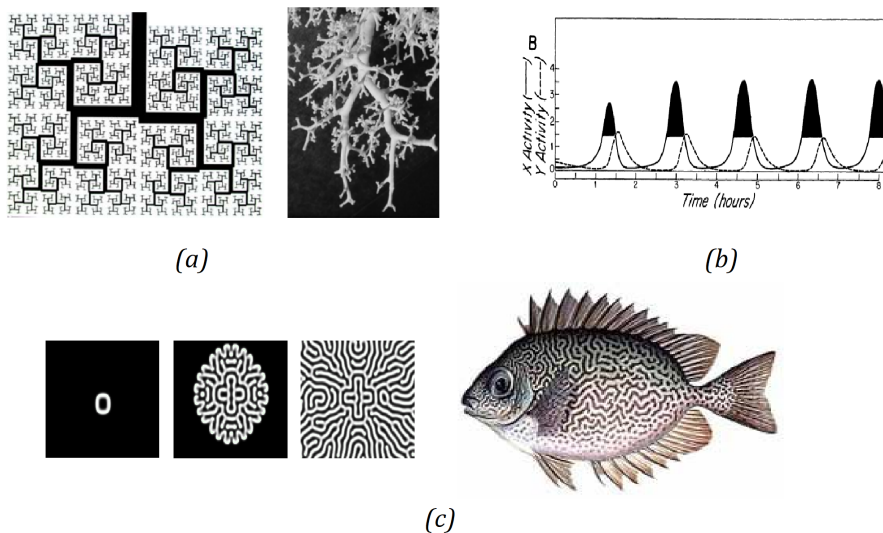


Figura 1.1: Autoorganización a distintos niveles. (a) Modelo del árbol de Koch de los bronquios comparado con unos bronquios reales [2]. (b) Activadores X y represores Y del estado de sueño REM, presentan un carácter periódico a lo largo de una noche de sueño [3]. (c) Formación de un patrón para distintos instantes de tiempo, usado en el estudio del moteado del pez globo [4].

1.2. Modelado de sistemas

Como comentamos en la sección anterior, los sistemas biológicos se muestran como ejemplo de sistema complejo y organizado. Complejo debido al gran número de elementos que lo constituyen y que son capaces de interactuar entre ellos, dando lugar a la aparición de fenómenos emergentes, como nuevas estructuras u oscilaciones temporales. Esta complejidad no se puede describir como la suma de los elementos, hay que entenderla cuando se estudia el sistema como un todo. Y organizado, por las características particulares que tienen las restricciones a las que se ven sometidos los elementos del sistema, tanto a nivel temporal como espacial.

En un estado de equilibrio, pequeñas perturbaciones sobre el sistema implican pequeñas modificaciones en la estructura del sistema para adaptarse a las restricciones externas. Pero, por ejemplo, si se tiene una membrana celular, esta puede excitarse mediante la apertura y el cierre de canales específicos para ciertos iones a través de la membrana, controlando así la permeabilidad de la membrana y generando un mecanismo de inestabilidades en la misma [5]. Por tanto, en el caso de una membrana excitable y en situación muy alejada del equilibrio termodinámico, una pequeña variación en el potencial de la membrana puede dar lugar, no al amortiguamiento de dicha señal como cabría esperar, sino a una amplificación, e incluso mantenimiento, de la señal y a la aparición de una fenomenología compleja como es el potencial de acción. Esta organización espontánea es lo que ya definimos como autoorganización [1].

Para poder abordar el estudio de procesos de autoorganización en sistemas biológicos, necesitamos determinadas herramientas matemáticas. Una forma de acercarnos a dicho estudio lo constituye el enfoque determinista. Las variables aquí consideradas son a nivel macroscópico y corresponden a los valores medios de las magnitudes que caracterizan el proceso, por lo tanto, no podemos obtener ningún tipo de información sobre las fluctuaciones que puedan surgir sobre dichos valores. Cuando el número de elementos, componentes o partículas del sistema es muy alto este tratamiento es válido, y generalmente las fluctuaciones son despreciables, coincidiendo entonces la descripción macroscópica y microscópica. Se dice entonces que el sistema está bajo el límite termodinámico. En esta aproximación, es posible llevar a cabo una descripción del sistema a través de un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas ordinarias o en derivadas parciales [1].

$$\frac{dX}{dt} = F_X(X, t, \lambda) \quad (1.1)$$

La ecuación anterior representa la evolución del sistema en función de la evolución temporal de los valores medios de las magnitudes estudiadas, donde X es el valor medio y λ el conjunto de parámetros de los que depende el sistema. Al variar el valor de los parámetros pueden llegar a observarse cambios en la fenomenología del sistema [1].

Sin embargo, las fluctuaciones sí pueden llegar a jugar un papel importante en los sistemas alejados del equilibrio termodinámico. En este caso, el enfoque estocástico, en el que las variables y parámetros del sistema se consideran como variables aleatorias, puede ampliar el enfoque determinista y aproximarlos, en lo posible, a la fenomenología real. La aproximación estocástica está regida por los procesos de Markov recogidos en la ecuación maestra:

$$\frac{dP(n, t)}{dt} = \sum_{i=1}^{\nu} \omega(n-i, t)P(n-i, t) - \omega(n, t)P(n, t) \quad (1.2)$$

En los procesos de Markov, la probabilidad de que el sistema se encuentre en el estado n en el tiempo t solo depende del estado anterior del sistema, es decir, de cuál sea el estado del sistema en el tiempo $t-1$, no importando la historia del proceso, o sea, el estado en el que haya estado el sistema en tiempos anteriores. El primer término del segundo miembro de la ecuación (1.2) es la probabilidad de que el sistema pase al estado n viniendo de un estado $n-i$ multiplicada por una función ($\omega(n-i, t)$) que cuantifica el peso de dicha transición; el segundo término es la probabilidad de que el sistema abandone el estado n multiplicada por la función peso ($\omega(n, t)$).

En este trabajo llevaremos a cabo un estudio del comportamiento del potencial de acción de una célula nerviosa reproduciendo los modelos de Hodgkin y Huxley, por un lado, y Fitz-Hugh Nagumo, por otro. Ambos modelos usan ecuaciones diferenciales para describir el fenómeno, utilizando, por tanto, un enfoque determinista.

1.3. Potencial de acción

Durante el trabajo nos centraremos en el estudio de la neurona; en concreto vamos a estudiar el potencial de acción que surge en la membrana de esta. Entender la dinámica y el mecanismo que genera dicha señal eléctrica es de suma importancia pues esta es la que hace posible el transporte de información interneuronal.

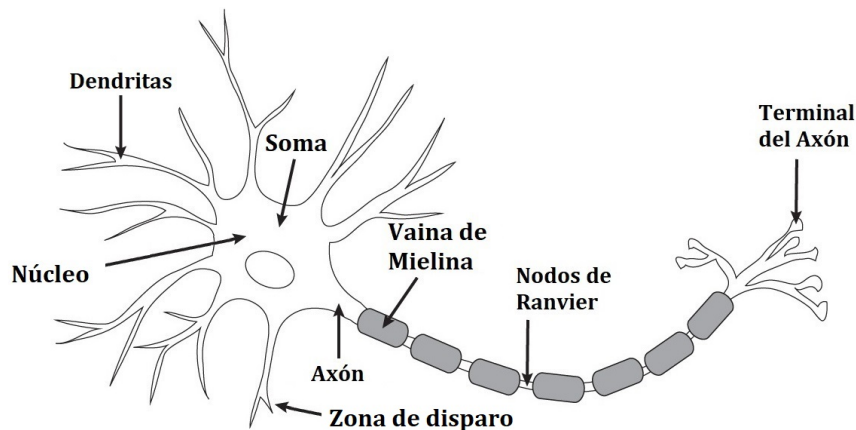


Figura 1.2: Neurona y sus elementos [6].

El soma es el cuerpo central de la célula, de él parten dos elementos. Las dendritas, ramificaciones encargadas de la recepción de información y el axón, una estructura alargada y de poco espesor encargada del transporte de información [7]. En algunos casos, como en los vertebrados, enrolladas alrededor del axón se encuentran vainas de mielina¹ que reducen la capacidad de la membrana y aumentan su resistencia (lo que mejora notablemente la conducción del potencial de acción).

Los nódulos de Ranvier son interrupciones periódicas de la vaina de mielina [8], dejando expuesta la membrana del axón al líquido extracelular. Estos elementos regeneran el potencial de acción en su avance por el axón.

Las neuronas, como cualquier otra célula, tienen membrana celular. Esta es una bicapa formada por lípidos que delimitan la célula [7]. Los dos iones principales que intervienen en el proceso de la estructura temporal del potencial de acción son el sodio y el potasio, localizados principalmente en el exterior e interior de la membrana respectivamente.

¹Capas formadas por células de Schwann.

La existencia de una diferencia de concentración entre el interior y exterior provoca la aparición de una diferencia de carga entre las superficies de la membrana. Dicha diferencia de carga genera una diferencia de potencial entre las superficies de la membrana que se mantiene gracias a los canales de sodio y potasio y a la bomba de sodio-potasio; este potencial se conoce como *potencial de reposo*.

Desde el punto de vista eléctrico la membrana puede considerarse como un condensador aproximadamente plano, ya que su espesor es mucho menor que las dimensiones celulares [7]. Por convenio se toma como el electrodo positivo el exterior y como el negativo el interior de la membrana. En estas condiciones podemos estimar el potencial en reposo, que toma un valor en torno a -70 mV .

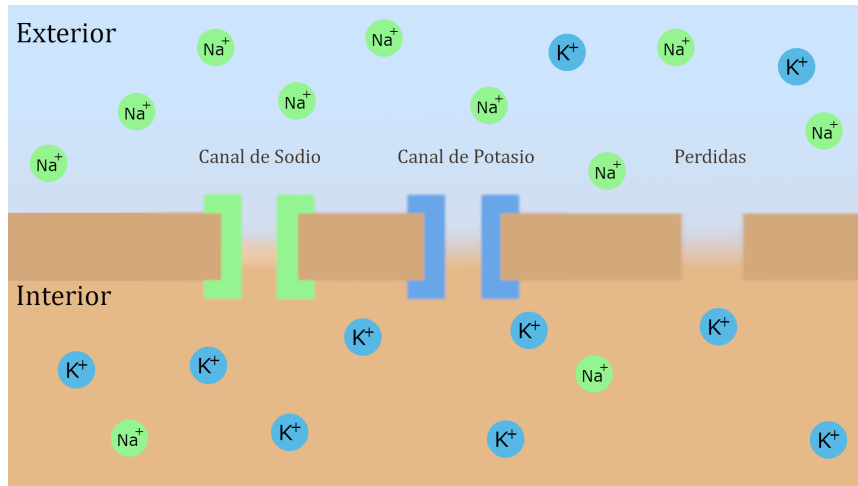


Figura 1.3: Membrana celular en una neurona.

La membrana incorpora canales iónicos excitables, estos son proteínas que permiten el flujo de un ion específico a través de ellas bajo la acción de una corriente externa. Destacan dos canales: el de sodio Na^+ y el de potasio K^+ , representados en la Figura 1.3. Los procesos implicados en el potencial de acción son [5]:

1. **Despolarización.** En un inicio la membrana se encuentra en reposo, aproximadamente a -70 mV . Al ser excitada por una corriente externa se abrirán los canales de sodio. Debido a la diferencia de concentración entre el interior y el exterior se generará una corriente de sodio hacia el interior de la neurona, es decir, la permeabilidad de la membrana para dicho ion aumenta.

2. **Repolarización;** En torno a -40 mV los canales de sodio se desactivan de forma gradual a medida que van activándose lentamente los canales de potasio, provocando una corriente hacia el exterior del ion de potasio que repolariza la membrana.
3. **Sobreexcitación.** Tras alcanzar el pico, los canales de sodio están completamente cerrados mientras que los de potasio siguen en proceso de cerrarse; esto hace que el potencial alcance valores más negativos que el del estado en reposo.
4. **Refractariedad.** Este periodo consta de dos fases, una primera en la que la célula no puede excitarse llamada refractariedad absoluta, seguida de la refractariedad relativa en la que puede ser estimulada bajo una señal externa grande.

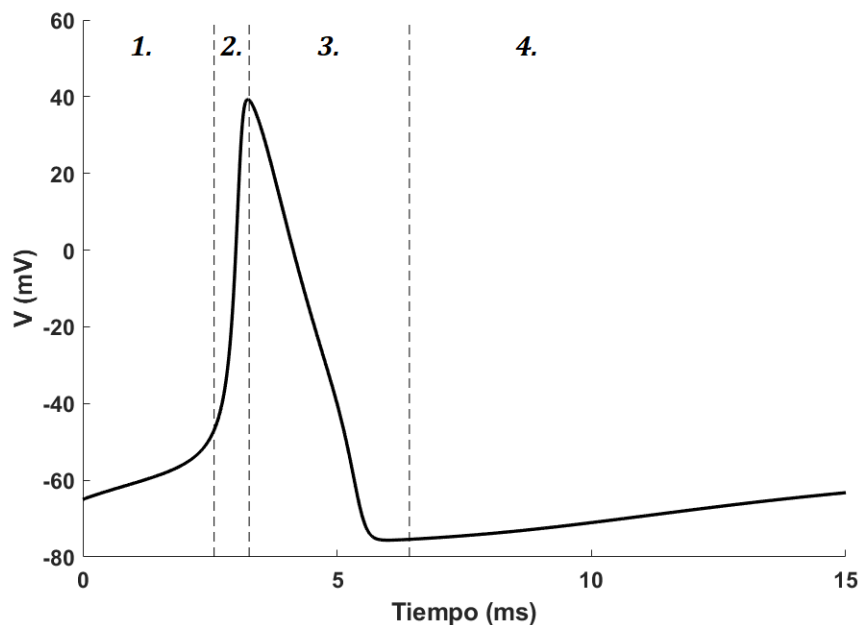


Figura 1.4: Potencial de acción y sus fases. Comportamiento obtenido mediante simulación con el modelo de Hodgkin y Huxley presentado en el siguiente capítulo.

Capítulo 2

Modelo de Hodgkin y Huxley

2.1. Presentación del modelo

En el año 1952 Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley propusieron el modelo homónimo. La finalidad del modelo era comprender los mecanismos que subyacen bajo la aparición del potencial de acción en el axón de calamar, por lo que recibieron el premio nobel en 1963. Estas investigaciones demostraron que los cambios en la conductancia de los canales de sodio y potasio debido a cambios en el voltaje de la membrana, eran los causantes del potencial de acción [8] como ya anticipamos en la sección 1.3.

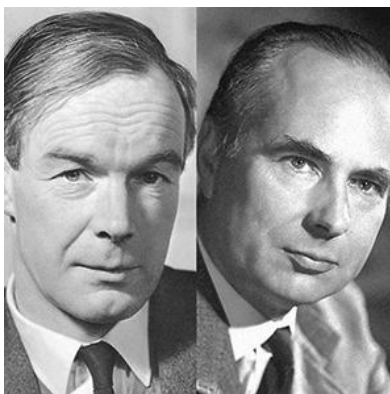


Figura 2.1: Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley [9].

Hodgkin y Huxley estudiaron el axón gigante de calamar (*Loligo pealei*), ya que este puede llegar a tener una longitud de 30 *cm* y un diámetro del orden de 1 *mm*, es decir, unas 100 veces mayor que el diámetro de un axón de mamífero, lo que facilita la colocación de electrodos sobre el axón que permitan medir el potencial [7].

En el modelo se propone la descripción del comportamiento eléctrico de la membrana mediante un modelo simplificado que asocie sus funciones a distintos elementos de un circuito. Obtener el potencial de acción implicaría resolver el circuito resultante.

Para empezar, podemos representar los canales como un pila y una conductancia¹ [5]. Por otro lado, la membrana puede describirse mediante un condensador ya que está formada por lípidos que la dotan con la capacidad de almacenar carga.

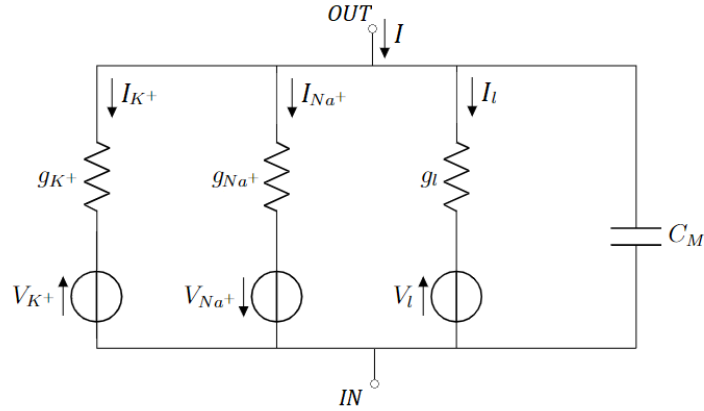


Figura 2.2: Circuito equivalente a la bicapa. Observamos la capacidad de la membrana (C_M) además de los canales iónicos de N_a^+ , K^+ y de otros iones (l) menos dominantes [10].

Observando el circuito de la Figura 2.2 y aplicando la ley de nodos sobre el nodo de salida se obtiene la ecuación:

$$C_M \frac{dV}{dt} = I - \sum_{ion} I_{ion} \quad (2.1)$$

donde C_M es la capacidad de la membrana, I es la intensidad externa impuesta sobre el circuito e I_{ion} es la corriente que circula por cada canal. Identificamos I_{ion} como $g_{ion}(V - V_{ion})$, siendo g_{ion} la conductancia del canal y V_{ion} el potencial umbral para la activación de dicho canal.

Reescribiendo la ecuación (2.1) usando el modelo del canal iónico como una conductancia y una pila tenemos la ecuación:

$$\begin{aligned} C_M \frac{dV}{dt} &= I - \sum_{ion} g_{ion}(V - V_{ion}) = \\ &= I + g_{Na^+}(V_{Na^+} - V) + g_{K^+}(V_{K^+} - V) + g_l(V_l - V) \end{aligned}$$

¹Da cuenta de la permeabilidad de la membrana a dicho ion. Se mide en milisiemens partido de centímetro al cuadrado ($\frac{mS}{cm^2}$)

Las conductancias nos son constantes, dependen del voltaje y del tiempo. Para modelarlas Hodgkin y Huxley introdujeron las variables m , n y h que dan cuenta de la cantidad de partículas activadoras de los canales de sodio, potasio y las represoras del canal de sodio, respectivamente [11]. Las tres variables son adimensionales y toman valores entre 0 y 1. Un análisis más exhaustivo sobre las variables se encuentra en la referencia [10].

La dependencia de g_{K^+} y de g_{Na^+} con estas nuevas variables fue obtenida de forma experimental para que así el modelo se ajustase lo mejor posible a los datos obtenidos sobre el axón de calamar.

ion	g_{ion}	$g_{ion}^{max} \left(\frac{mS}{cm^2} \right)$	$V_i(mV)$
Na^+	$g_{Na^+max} h m^3$	120	115
K^+	$g_{K^+max} n^4$	36	-12
pérdidas	g_l	0.3	10.6

Tabla 2.1: Conductancia asociada a cada canal [11].

En el modelo de Hodgkin y Huxley se proponen las siguientes ecuaciones diferenciales para la evolución temporal de cada variable m , n y h .

$$\frac{di}{dt} = \alpha_i(V)(1 - i) - \beta_i(V)i \quad \text{con } i = m, n, h \quad (2.2)$$

El primer término representa el incremento de la partícula i ; es proporcional al número de partículas susceptibles a entrar en la neurona $(1 - i)$ y a $(\alpha_i(V))$, una función fenomenológica dependiente del voltaje. De forma similar, el segundo término es la disminución de i ; esta depende de la cantidad de partículas susceptibles a salir de la neurona (i) y a $(\beta_i(V))$, una función fenomenológica dependiente del voltaje. La forma de dichas funciones fue estudiada por Hodgkin y Huxley mediante el procesamiento de datos experimentales sobre el axón de calamar, como se recoge en [10]. La forma de estas funciones es expuesta en la Tabla 2.2.

partícula	$\alpha_i(V)$	$\beta_i(V)$
m	$\frac{2.5-0.1(V-V_r)}{e^{2.5-0.1(V-V_r)}-1}$	$4e^{\frac{V_r-V}{18}}$
n	$\frac{0.1-0.01(V-V_r)}{e^{1-0.1(V-V_r)}-1}$	$0.125e^{\frac{V_r-V}{80}}$
h	$0.07e^{\frac{V_r-V}{20}}$	$\frac{1}{1+e^{3-0.1(V-V_r)}}$

Tabla 2.2: Funciones $\alpha_i(V)$ y $\beta_i(V)$ [11]. El término V_r se corresponde con el potencial en reposo de la membrana.

Por tanto, las ecuaciones que describen el modelo de Hodgkin y Huxley sobre el axón de calamar son:

$$C_M \frac{dV}{dt} = I + g_{Na^+_{max}} h m^3 (V_{Na^+} - V) + g_{K^+_{max}} n^4 (V_{K^+} - V) + g_l (V_l - V) \quad (2.3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (2.4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.5)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (2.6)$$

2.2. Cálculos y resultados

Para la resolución del sistema de ecuaciones diferenciales (2.3)-(2.6) hemos hecho uso de MATLAB aplicando el algoritmo de Euler. Antes de comenzar a analizar las soluciones obtenidas, comentemos acerca del parámetro externo y de las condiciones iniciales.

- Como ya se ha señalado antes, I es la intensidad con la que la membrana es excitada. Si aquella no es lo suficientemente grande no aparecerá el potencial de acción. Estudiaremos la dependencia del modelo de Hodgkin y Huxley con este parámetro.
- Al trabajar con un sistema de ecuaciones diferenciales es necesario imponer **condiciones iniciales**; estas vendrán dadas por el estado en equilibrio de la membrana:
 - El potencial de membrana en reposo puede ser calculado o medido de forma experimental; su valor es aproximadamente: $V_r = -65 \text{ mV}$

- Para las variables m_0 , n_0 y h_0 se hace uso de la ecuación (2.2), pero igualando a cero las variaciones temporales pues el sistema está en equilibrio [12].

$$\alpha_i(V_r)(1 - i_0) - \beta_i(V_r)i_0 = 0 \quad \text{con } i = m, n, h \quad (2.7)$$

$$i_0 = \frac{\alpha_i(V_r)}{\alpha_i(V_r) + \beta_i(V_r)} = \alpha_i(V_r) \cdot \tau_{Ai} \quad \text{con } i = m, n, h \quad (2.8)$$

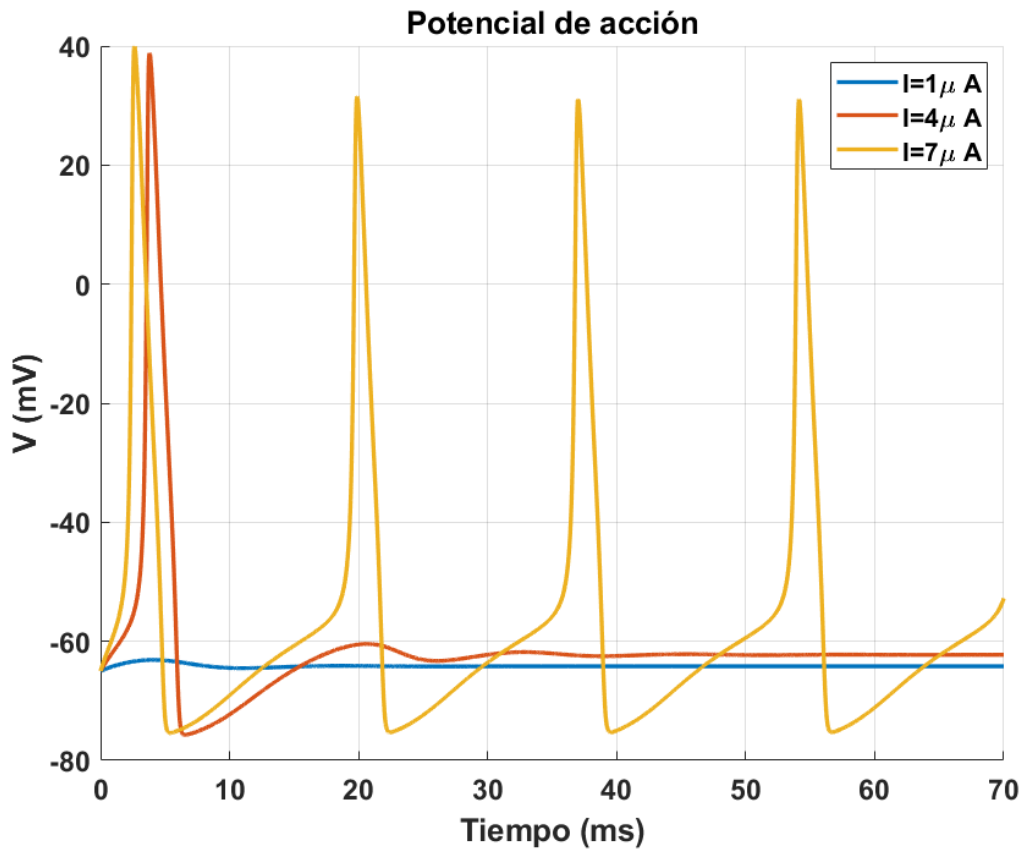


Figura 2.3: Simulación del potencial de acción (V) para distintos valores de la intensidad. La curva azul representa la excitación provocada por una corriente de $1 \mu A$. La naranja es la obtenida con una corriente de $4 \mu A$ y la amarilla a una corriente de $7 \mu A$.

En la figura 2.3 observamos el comportamiento del potencial de acción (V) con el parámetro I . Para diferentes valores del parámetro obtenemos fenomenologías totalmente distintas: para intensidades pequeñas (como en el caso de $I = 1 \mu A$), los canales controlados por voltaje no son excitados y el potencial permanece en reposo. Si la intensidad es lo suficientemente grande como para excitar los canales se dispara el potencial de acción.

Una vez estudiados la forma y el comportamiento del potencial de acción vamos a analizar los resultados obtenidos para las conductancias. Nos interesa estudiarlas para valores de I en los que aparece el potencial de acción por lo que excitaremos la membrana con una intensidad de $I = 4 \mu A$.

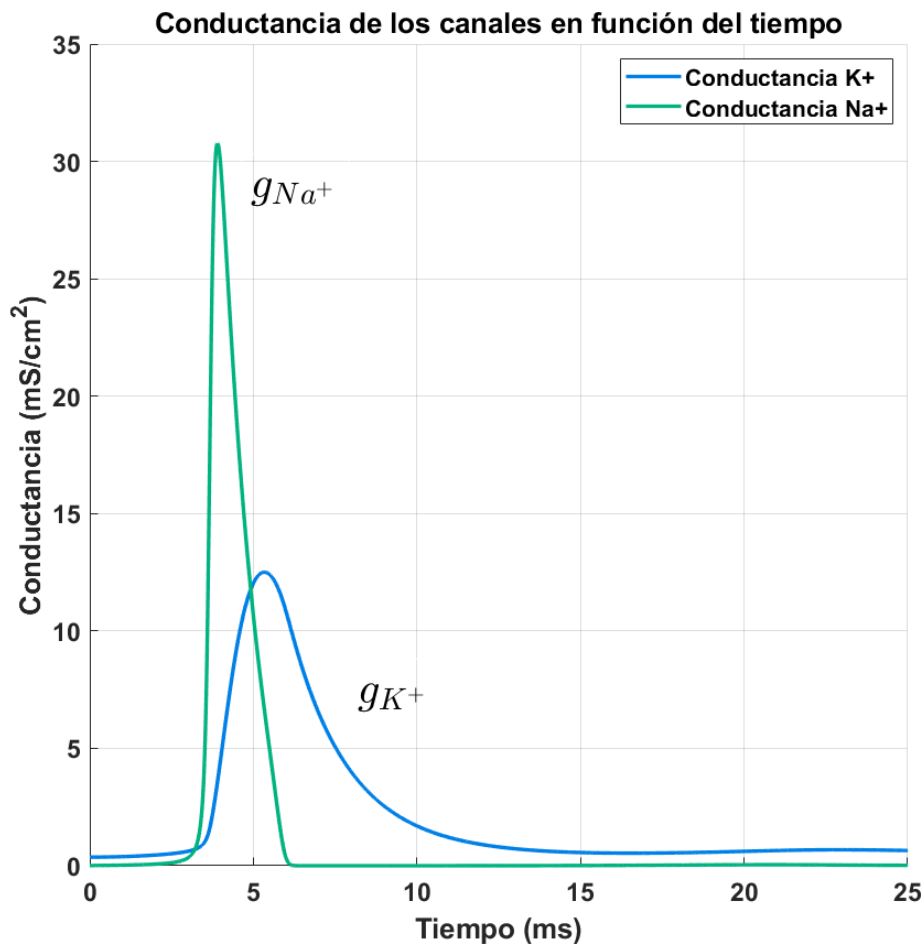


Figura 2.4: Conductancia de los canales de sodio y potasio para $I = 4 \mu A$

Representamos la evolución temporal de las conductancias del sodio y potasio usando las ecuaciones expuestas en la Tabla 2.1. Observamos el comportamiento ya mencionado en teoría. Se da un rápido crecimiento de la conductancia de Na^+ , mientras se enlentece el crecimiento de la conductancia de K^+ . Se puede observar que el máximo de conductancia del potasio se encuentra unos milisegundos después que el del sodio y como consecuencia de esto, aparece la zona de sobreexcitación.

Un efecto interesante es el observado para corrientes altas. Si las intensidades son suficientemente grandes como para volver a excitar los canales tras el periodo de refractariedad, se obtiene una solución periódica. Podemos introducir un concepto nuevo, el de *velocidad de disparo* (ν_d), que viene a dar cuenta del número de potenciales de acción por unidad de tiempo. Hemos contado el número de disparos que se producen para un valor de la intensidad y lo hemos dividido entre el tiempo total que dura la simulación. Para un valor de la intensidad de $7 \mu A$ observamos $\nu_d = 0.055 \frac{\text{picos}}{\text{ms}} \approx 60 \frac{\text{picos}}{\text{s}}$.

La velocidad de disparo ha sido calculada para un valor de $I = 7 \mu A$, pero hemos observado en la figura 2.3 que el número de potenciales de acción depende de la intensidad y por lo tanto, la velocidad de disparo depende también de la intensidad suministrada. Vamos entonces a calcular ν_d para simulaciones con una intensidad I en el intervalo $(0-300) \mu A$.

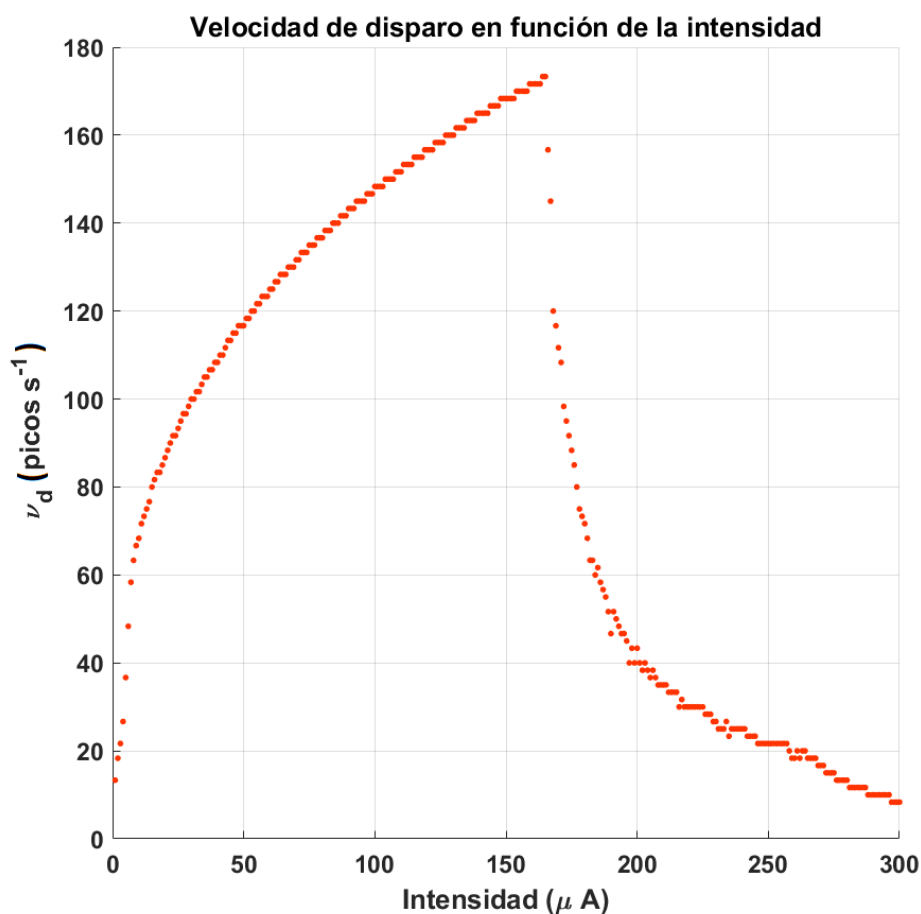


Figura 2.5: Velocidad de disparo en función de la intensidad.

En la Figura 2.5 se muestra la dependencia de la velocidad de disparo con la intensidad. Se observa que ν_d aumenta con la intensidad hasta que alcanza una velocidad de disparo máxima de $170 \frac{\text{picos}}{\text{s}}$ en torno a $160 \mu A$; a partir de dicha intensidad la velocidad de disparo decrece.

En esta sección se ha presentado el concepto de velocidad de disparo. Esta juega un papel fundamental en muchos procesos. Uno de ellos es la secreción de hormonas en el hipotálamo [13], donde se observa que un aumento en la velocidad de disparo se traduce en una mayor secreción de hormonas [14].

Capítulo 3

Modelo Fitz-Hugh Nagumo (FHN)

Hemos podido comprobar que el modelo propuesto por Hodgkin y Huxley (HH) resulta muy útil a la hora de describir la dinámica del potencial de acción en el axón de calamar y reproduce con suficiente aproximación lo observado en el laboratorio. Sin embargo, la complejidad del modelo HH hace interesante la búsqueda de un modelo simplificado cuya respuesta dinámica sea similar a la del modelo HH.

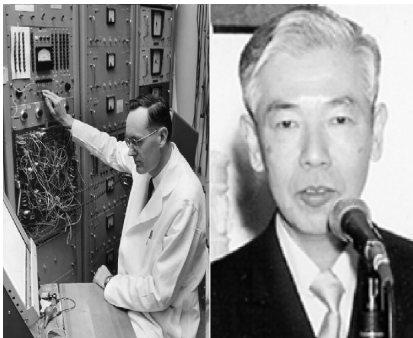


Figura 3.1: Richard FitzHugh [15] y Jin-Ichi Nagumo [16]

Trataremos por lo tanto de reproducir el comportamiento visto en el capítulo anterior: una corriente umbral conseguía excitar la membrana y si la corriente era suficientemente alta, se obtenía una señal periódica en el tiempo.

El modelo simplificado que usaremos para estudiar la excitabilidad será el propuesto por Fitz-Hugh y Nagumo (FHN) en 1962. Este es un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales de dos variables cuya forma es la siguiente [17]:

$$\dot{x} = f_x(x, y) = -x(x-1)(x-\alpha) - y + I \quad (3.1)$$

$$\dot{y} = f_y(x, y) = \frac{1}{\tau}(x + \gamma - \beta y) \quad (3.2)$$

La primera cuestión que debemos atender es la interpretación de los parámetros y variables. Gracias al estudio de la estabilidad del sistema entenderemos el papel de los parámetros α , β y γ . Comparando con el modelo HH veremos que x e y representan el potencial de acción y una variable de relajación, respectivamente, mientras que τ introduce distintas escalas de tiempo entre las variables.

3.1. Estudio de los parámetros

Está claro que el sistema a modelar es el mismo, el potencial de acción del axón de calamar; por lo tanto, las características vistas en la sección 1.3 no varían. Recordemos que la membrana se encuentra en reposo si los canales no están excitados por una corriente externa I . Podemos traducir esto como que la solución de las ecuaciones (3.1) y (3.2) para $I = 0$ sea única y estable. Para asegurar dicho comportamiento veremos qué condiciones deben cumplir los parámetros α y β , introducidos en el modelo justamente para asegurar la unicidad y estabilidad.

Vamos a empezar estudiando la condición de unicidad; para ello vamos a calcular las nulclinas del sistema, es decir, las funciones que caracterizan los estados estacionarios del sistema.

$$0 = -x(x-1)(x-\alpha) - y \longrightarrow y = -x(x-1)(x-\alpha) \quad (3.3)$$

$$0 = \frac{1}{\tau}(x + \gamma - \beta y) \longrightarrow y = \frac{\gamma + x}{\beta} \quad (3.4)$$

La intersección de ambas nulclinas nos da los estados estacionarios del sistema. Al ser dicha intersección un polinomio de tercer grado, obtendremos tres soluciones; podemos buscar las condiciones que deben satisfacer los parámetros para conseguir una única solución.

El polinomio intersección de las ecuaciones (3.3) y (3.4) tiene la siguiente forma:

$$f(x) = -x^3 + (1 + \alpha)x^2 - \left(\alpha + \frac{1}{\beta}\right)x - \frac{\gamma}{\beta}$$

Ahora bien, buscar las soluciones del polinomio puede ser laborioso por lo que calculando la derivada podremos obtener una condición de forma más sencilla; procedemos de la misma forma que en [17].

La ecuación $f'(x) = 0$ nos da los máximos y mínimos locales, es decir, los puntos de cambio de curvatura.

$$f'(x) = -3x^2 + 2(1 + \alpha)x - \left(\alpha + \frac{1}{\beta}\right) = 0 \quad (3.5)$$

Los extremos son entonces las soluciones de la ecuación de segundo grado (3.5):

$$x = \frac{-2(1 + \alpha) \pm \sqrt{4(1 + \alpha)^2 - 12\left(\alpha + \frac{1}{\beta}\right)}}{-6}$$

Si las soluciones del polinomio (3.5) son imaginarias, implica que $f(x)$ no cambia de curvatura. Esto significa que corta una única vez el eje x (solución única).

$$4(1 + \alpha)^2 - 12\left(\alpha + \frac{1}{\beta}\right) < 0 \quad \longrightarrow \quad (1 + \alpha)^2 < 3\left(\alpha + \frac{1}{\beta}\right) \quad (3.6)$$

Una vez estudiada la unicidad de la solución, vamos a analizar la estabilidad. Para ello realizaremos una perturbación $\delta\vec{X} = (\delta x, \delta y)$ en torno al estado estacionario obtenido, (x_0, y_0) [1]. Sustituyendo en el sistema de ecuaciones formado por (3.1) y (3.2), obtenemos:

$$\begin{cases} x \longrightarrow x_0 + \delta x \\ y \longrightarrow y_0 + \delta y \end{cases} \longrightarrow \begin{cases} \frac{d(x_0 + \delta x)}{dt} = \frac{df_x(x,y)}{dx} \delta x + \frac{df_x(x,y)}{dy} \delta y \\ \frac{d(y_0 + \delta y)}{dt} = \frac{df_y(x,y)}{dx} \delta x + \frac{df_y(x,y)}{dy} \delta y \end{cases} \quad (3.7)$$

En la ecuación (3.7) hemos utilizado el desarrollo en serie de Taylor en torno al estado estacionario [1]. Si escribimos la ecuación (3.7) en su forma matricial ($\delta\dot{\vec{X}} = J\delta\vec{X}$) obtenemos el *Jacobiano*, matriz 2×2 que contiene toda la información sobre la estabilidad del sistema.

$$J = \begin{pmatrix} \frac{df_x(x,y)}{dx} & \frac{df_x(x,y)}{dy} \\ \frac{df_y(x,y)}{dx} & \frac{df_y(x,y)}{dy} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -3x_0^2 + 2x_0(1 + \alpha) - \alpha & -1 \\ & \frac{1}{\tau} \end{pmatrix}$$

Conocer la estabilidad alrededor del punto de equilibrio no es más que resolver el sistema matricial de la ecuación (3.7). Proponemos una solución del tipo exponencial, $\delta\vec{X} = e^{\lambda t}$, donde λ son los autovalores de la matriz.

La estabilidad del estado dependerá de cómo son los autovalores. De forma general los autovalores son:

$$\lambda = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4\Delta}}{2}$$

Donde Δ y T son el determinante y la traza del Jacobiano respectivamente. Podemos estudiar todos los casos, pero el que nos interesa es en el que $\Delta > 0$ y $T < 0$ pues estos corresponden a soluciones estables [1].

$$T = -3x_0^2 + 2(1 + \alpha)x_0 - \alpha - \frac{\beta}{\tau} < 0 \quad (3.8)$$

$$\Delta = \frac{\beta}{\tau} \left(3x_0^2 - 2(1 + \alpha)x_0 + \alpha \right) + \frac{1}{\tau} > 0 \quad (3.9)$$

Hemos estudiado qué valores pueden tomar los parámetros α y β para que el modelo FHN se ajuste al comportamiento observado en el potencial de acción del axón de calamar. Faltaría por comentar las constantes τ y γ ; esta última carece de interés físico, aunque su función es desplazar el punto de corte con el eje x , como se puede observar en la ecuación (3.4).

El parámetro τ introduce distintas escalas de tiempo [17] entre las variables x e y . Esto significa que para valores de τ grandes observaremos una variación temporal de y pequeña (atendiendo a la ecuación 3.2); lo que nos quiere decir que x es una variable de evolución rápida e y cambia de forma más lenta.

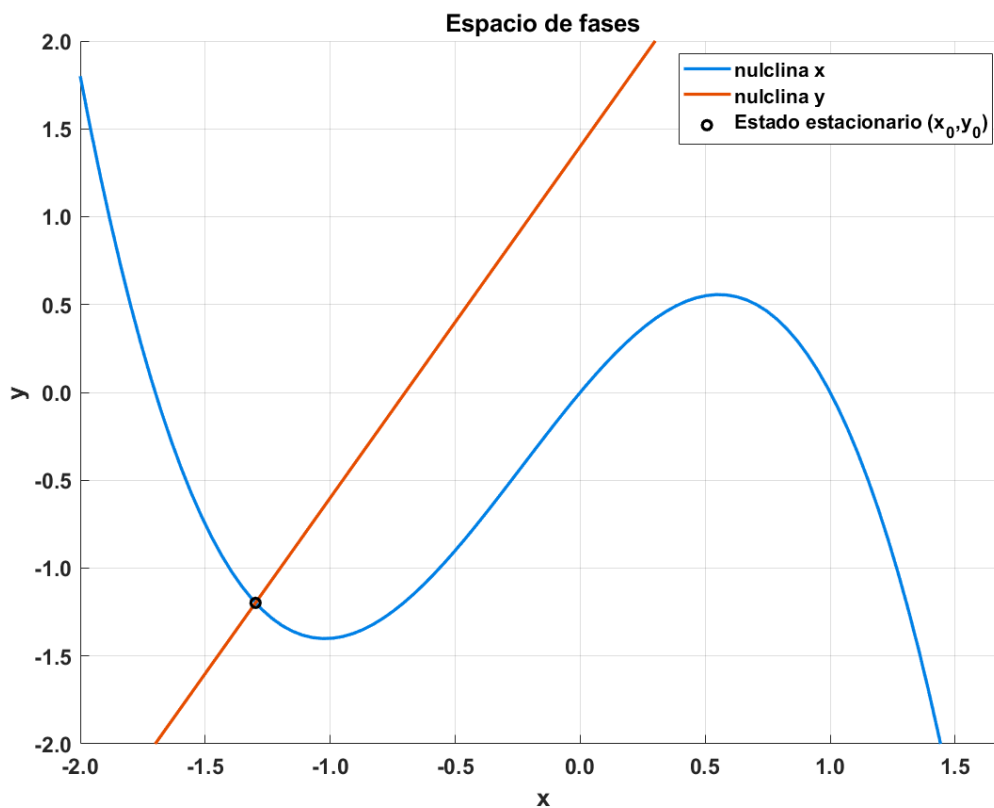


Figura 3.2: Espacio de fases para valores de parámetros que cumplen las condiciones de estabilidad. $\alpha = -1.7$, $\beta = 0.5$, $\gamma = 0.7$, $I = 0$

3.2. Comparación con el modelo de Hodgkin y Huxley

Para comprender el significado de las variables dependientes en el modelo de Fitz-Hugh Nagumo (FHN) nos vamos a apoyar en el modelo de Hodgkin y Huxley (HH), y buscaremos equivalencias entre las variables V , m , n , h del modelo HH y las x e y del modelo FHN. El primer problema con el que nos encontramos es que en el modelo HH trabajamos con cuatro variables, mientras que en el modelo FHN solo hay dos.

Podemos dividir el espacio de las fases del modelo HH en dos subespacios (V, m) y (h, n) . Al representar las variables V frente a m y h frente a n obtenemos los dos diagramas mostrados en la Figura 3.3.

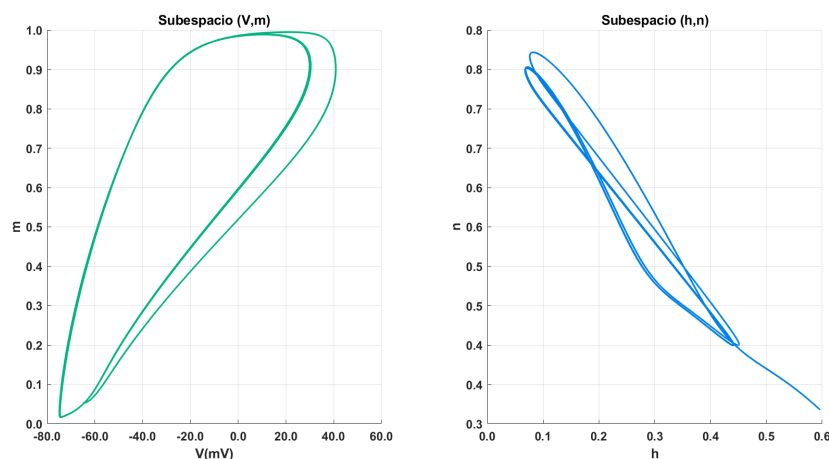


Figura 3.3: Subespacio de fases del modelo de Hodgkin y Huxley para los parámetros del capítulo anterior.

Si nos fijamos bien, la trayectoria en el subespacio (h, n) vista en la Figura 3.3 sufre pequeñas variaciones, h va entre 0.1 y 0.6 y n entre 0.3 y 0.8; en comparación con la del espacio (V, n) donde el ciclo abarca desde 0 hasta 1 para la variable m y -80 a 60 mV para V . Observando la Figura 3.4 podemos suponer que la evolución temporal de la suma de ambas variables, h y n , es prácticamente constante [12].

$$h + n \approx 0.8 \quad \forall t \quad (3.10)$$

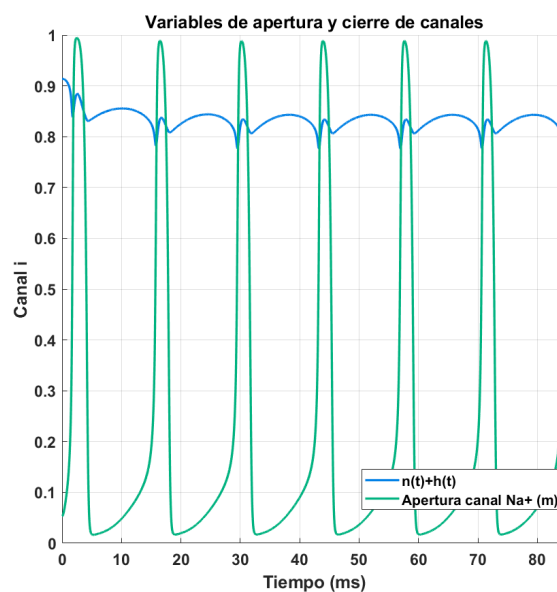


Figura 3.4: En la evolución temporal de $n+h$ se observa que la suma oscila ligeramente alrededor de 0.8.

Con esto, hemos pasado de un sistema de 4 a 3 variables. Pero es necesario reducir más el modelo por lo que debemos realizar otra aproximación, esta vez sobre la variable m [17]. Para esto, integramos las ecuaciones (2.2) para V constante, de donde obtendremos soluciones de la forma

$$i(t) = i_0(V) + (i_0(V) - i_0(V_r))e^{-\frac{t}{\tau_{Ai}}} \quad \text{con } i = m, n, h \quad (3.11)$$

Identificamos i_0 como la ecuación (2.8) solo que ahora está evaluada para cualquier valor de V , no solo para el potencial en reposo.

Nos interesa el término τ_{Ai} . Este vale $(\alpha_i(V) + \beta_i(V))^{-1}$ y es conocido como el **tiempo de activación** [12]. Para τ_{Ai} pequeños, la ecuación (3.11) decrece de forma *rápida* siendo $i(t)$ prácticamente constante. La dependencia de τ_{Ai} respecto de V se observa en la siguiente figura:

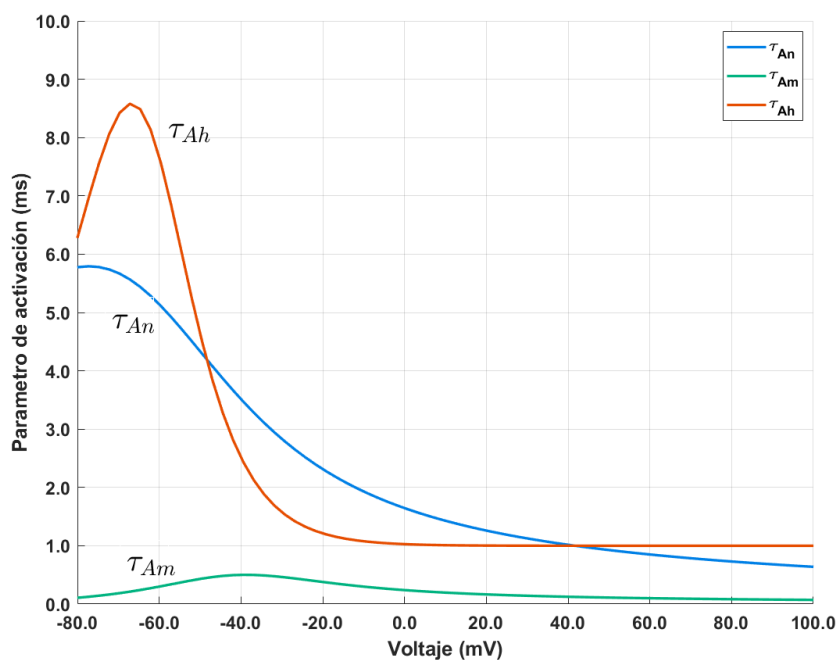


Figura 3.5: Dependencia del tiempo de activación con el voltaje

En la Figura 3.5 podemos comprobar que $\tau_{Am} \ll \tau_{Ah}, \tau_{An} \forall V$. Como comentamos antes, podemos aproximar el valor de m como:

$$m(V, t) = m_0(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \quad (3.12)$$

Usando las expresiones (3.10) y (3.12) obtenemos las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley reducido.

$$C_M \frac{dV}{dt} = I + g_{Na+max}(0,8 - n)m_0^3(V)(V_{Na+} - V) + g_{K+max}n^4(V_{K+} - V) + g_l(V_l - V)$$

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

Podemos obtener las nulclinas para este nuevo sistema igualando a cero las derivadas temporales. Tras hacer esto, podremos representar en el espacio de fases ambas nulclinas y estudiar su comportamiento.

$$0 = I + g_{Na+max}(0,8 - n)m_0^3(V)(V_{Na+} - V) + g_{K+max}n^4(V_{K+} - V) + g_l(V_l - V)$$

$$0 = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

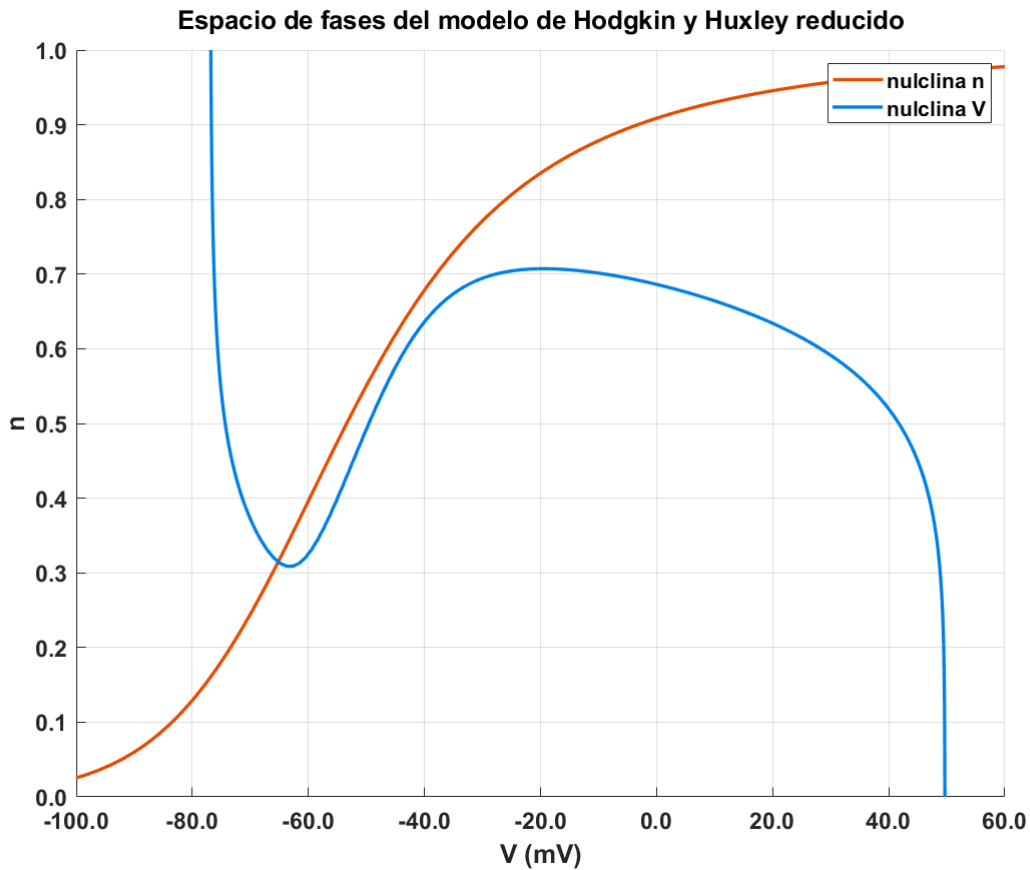


Figura 3.6: Nulclinas del modelo de Hodgkin y Huxley reducido con $I = 0 \mu A$, para los parámetros usados en el modelo HH sin reducir.

Tras la discusión hecha en esta sección podemos sacar algunas conclusiones relevantes sobre las variables del sistema Fitz-Hugh Nagumo:

- Al comparar el diagrama de fases del modelo HH reducido mostrado en la Figura 3.6 con el diagrama del modelo FHN visto en la Figura 3.2, observamos un comportamiento similar en ambos. Por lo tanto, podemos inferir que la variable x del modelo de FHN representa el potencial de acción (V) y la variable y representa la refractariedad¹ (n).
- Las variables V y m son rápidas; esto se observa en la Figura 3.5 ya que el tiempo de activación de m es muy corto. Siguiendo el mismo razonamiento podemos caracterizar n y h como variables lentas al tener tiempos de activación mayores.

Recordemos que en el modelo FHN se introdujo la variable τ que su función era justamente aportar distintas escalas de tiempo entre x e y , lo que es consistente con haber caracterizado dichas variables con las variables V y n del modelo HH, las cuales presentan distintas escalas de tiempo.

3.3. Estudio dinámico del sistema

Una vez caracterizado todos los elementos del modelo FHN, es hora de estudiar la respuesta de este. Nos vamos a centrar en el tipo de respuesta que da el sistema en función del parámetro externo I .

Lo primero es caracterizar el tipo de respuesta que tenemos. Para ver esto, volveremos a estudiar la estabilidad del sistema solo que ahora para valores de I distintos de cero; por lo tanto, las nulclinas tienen la forma:

$$y = -x(x-1)(x-\alpha) + I \quad (3.13)$$

$$y = \frac{\gamma + x}{\beta} \quad (3.14)$$

Una forma de estudiar las distintas fenomenologías del sistema es mediante los diagramas de bifurcación; estos estudian las soluciones y su estabilidad en función de un parámetro de control.

¹Caracterizamos n como la refractariedad ya que la apertura del canal de potasio era la causante de dicho efecto.

En la Figura 3.7 representamos el diagrama de bifurcación para el parámetro I . Se observa que existen dos bifurcaciones². En la Figura 3.7 se hace presente el hecho de que en el intervalo de intensidades entre 0.8 y 1.9 la solución es inestable.

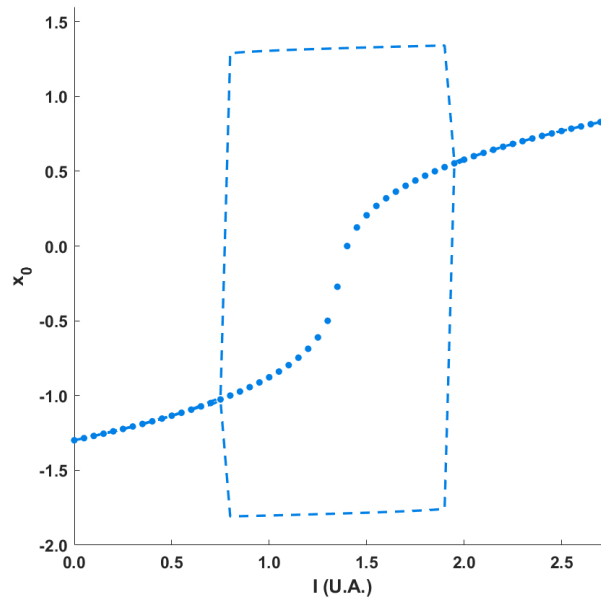


Figura 3.7: Diagrama de bifurcaciones en el espacio de parámetros. Los puntos en el diagrama representan el estado estacionario correspondiente x_0 a la intensidad del eje x , la línea discontinua representa la bifurcación.

Por otro lado, es claro que el estado estacionario del sistema dependerá ahora del valor de la intensidad externa. Recordemos también que la estabilidad de la solución del sistema dependía de tres parámetros: la traza, el determinante y el discriminante del Jacobiano; todos dependientes de x_0 por lo que es conveniente estudiar dichas variables en función de la intensidad.

En la figura 3.8 podemos observar que los signos del determinante (Δ), traza (T) y discriminante (D) varían en función de la intensidad. Para intensidades menores que 0.8 o mayores que 1.9 el determinante es positivo y la traza negativa. Mientras que para intensidades en el intervalo (0.8, 1.9) las soluciones presentan traza positiva y determinante positivo. En ambas situaciones el signo del discriminante caracterizará si se trata de un foco o un nodo [1].

²Puntos en el espacio de parámetros para los cuales las soluciones del sistema cambian de comportamiento [1].

En la Tabla 3.1 se recoge los distintos comportamientos en función de la intensidad I ; vemos que la información sobre el rango de intensidades en las que el sistema es inestable es consistente con lo obtenido en el diagrama de bifurcaciones de la Figura 3.7.

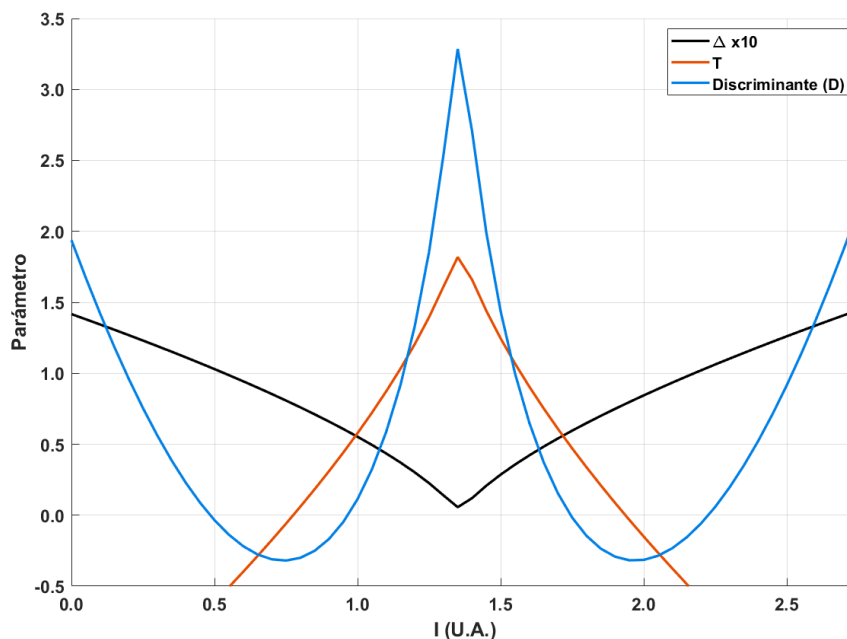


Figura 3.8: Determinante y traza del Jacobiano en función de la intensidad. El determinante lo hemos multiplicado por un factor 10 para visualizarlo mejor, lo que nos interesa ver es su signo, no su valor.

I (U.A.)	Δ	T	D	Tipo de solución
$I \in [-\infty, 0.5] \text{ o } [2.2, \infty]$	> 0	< 0	< 0	Nodo asintóticamente estable
$I \in [0.5, 0.8] \text{ o } [1.9, 2.2]$	> 0	< 0	> 0	Foco asintóticamente estable
$I \in [0.8, 0.9] \text{ o } [1.7, 1.9]$	> 0	> 0	> 0	Nodo inestable
$I \in [0.9, 1.7]$	> 0	> 0	< 0	Foco inestable

Tabla 3.1: Tipo de solución en función de la intensidad suministrada.

Una vez comentada la fenomenología, observemos la trayectoria que sigue el sistema en el espacio de las fases xy y la evolución del potencial de acción $x(t)$ para tres valores de la intensidad externa I .

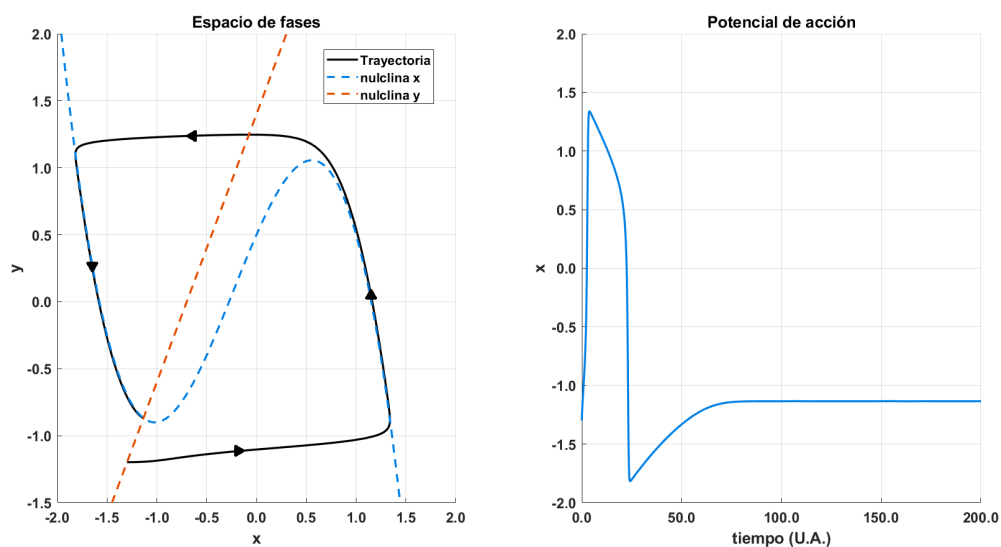


Figura 3.9: Diagrama de fases y evolución temporal de x para $I = 0.5 \text{ U.A.}$ Se observa que el sistema tiende a un estado estable.

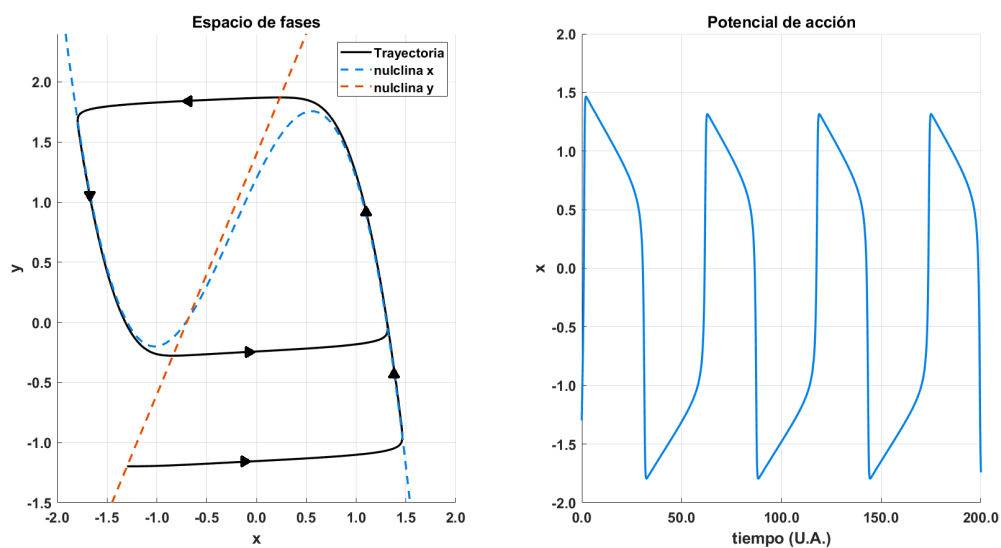


Figura 3.10: Diagrama de fases y evolución temporal de x para $I = 1.2 \text{ U.A.}$ El sistema es excitado con una corriente externa y logra una excitación de forma periódica.

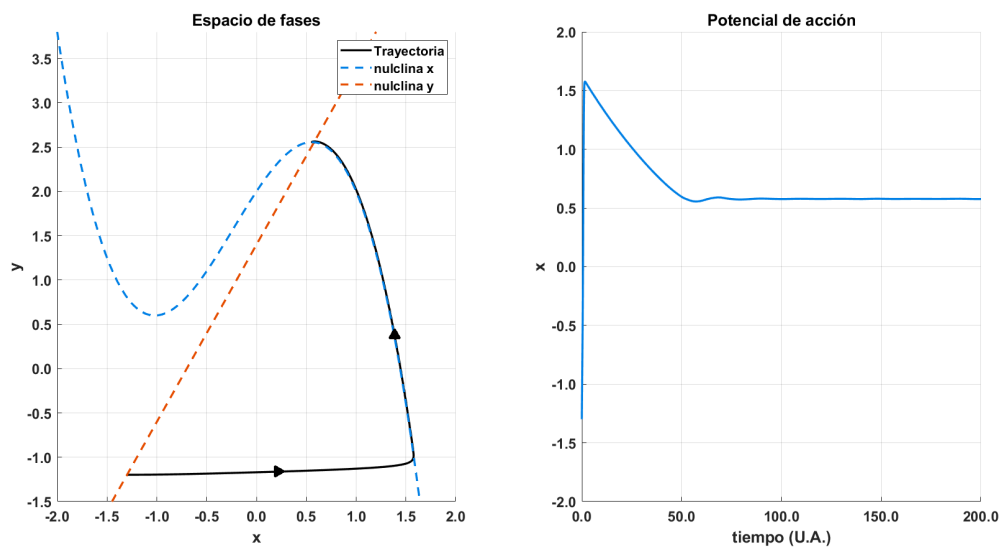


Figura 3.11: Diagrama de fases y evolución temporal de x para $I = 2 U.A.$ el resultado es similar al de la Figura 3.9.

Nos interesa la región en la que la respuesta del sistema es periódica. Antes de continuar, es conveniente comprobar que el modelo de Fitz-Hugh Nagumo es consistente con las etapas del potencial de acción expuestas en la sección 1.3.

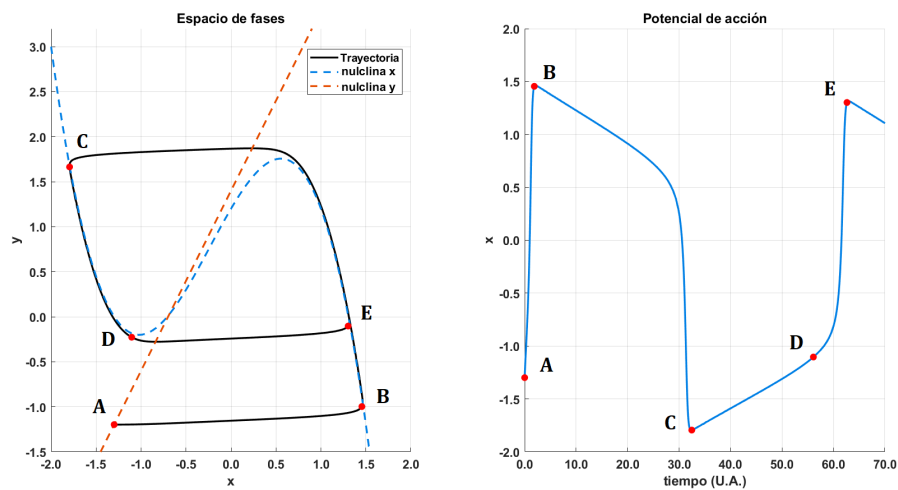


Figura 3.12: Etapas del potencial de acción en el espacio de fases y en la evolución temporal de x para un valor de la intensidad $I = 1.2 U.A.$

En la Figura 3.12 observamos paso a paso el proceso de formación del potencial de acción, partiendo del estado en reposo A .

- $A \rightarrow B$. Esta fase abarca la despolarización y repolarización de la membrana, el potencial pasa del estado en reposo a alcanzar un máximo.
- $B \rightarrow C$. Observamos la sobreexcitación; recordemos que en esta fase el potencial alcanza valores menores que el del estado en reposo.
- $C \rightarrow D$. Se corresponde con el periodo de refractariedad; la neurona no puede excitarse durante el inicio de esta etapa.
- $D \rightarrow E$. Finalmente, este tramo representa de nuevo la despolarización y repolarización. Al suministrarle una intensidad alta se obtiene una señal periódica.

Una vez alcanzado el punto E el sistema repite infinitamente los dos últimos pasos, es decir, $(E \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow \dots)$. Esto representa una trayectoria cerrada en el espacio de fases, conocida como *ciclo límite*.

Para terminar con esta sección vamos a calcular la frecuencia del potencial de acción. Para ello realizaremos la transformada de Fourier de la variable $x(t)$ [18] lo que descompondrá la señal en una suma de sinusoides de frecuencias nf_0 , donde n es un número positivo y f_0 la *frecuencia fundamental*.

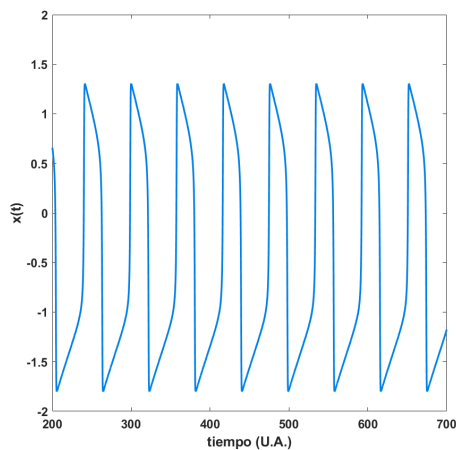


Figura 3.13: Evolución temporal del potencial de acción para una intensidad $I = 1 \text{ U.A.}$

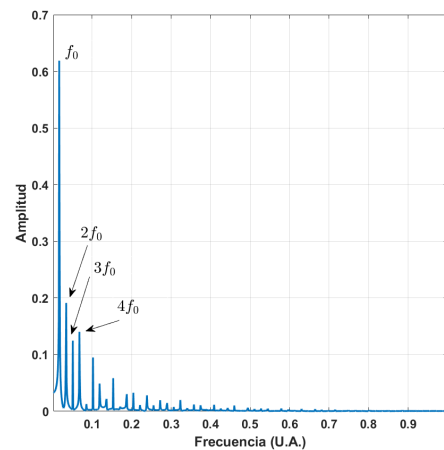


Figura 3.14: Transformada de Fourier de la serie temporal para el potencial de acción obtenido con $I = 1 \text{ U.A.}$

En la Figura 3.14 observamos un pico de mucha amplitud que se corresponde con la frecuencia fundamental que vale $f_0 = 0.016 \text{ U.A.}$ Los máximos que le siguen se corresponden con el segundo, tercer y cuarto armónico.

3.4. Modelo FHN frente a forzamiento periódico

Pasemos a estudiar ahora la respuesta que ofrece el sistema a una intensidad dependiente del tiempo; en nuestro caso, nos limitaremos a la perturbación periódica del parámetro externo I .

$$I(t) = I_0(1 + A \sin(2\pi f_{in}t))$$

La perturbación se hará en torno a $I_0 = 1 \text{ U.A.}$ Como vimos en la Figura 3.14 la respuesta para dicha intensidad es periódica, de periodo $f_0 = 0.016 \text{ U.A.}$ A es la amplitud normalizada de la perturbación, cuyo valor va entre 0 y 1, y f_{in} la frecuencia de la perturbación externa.

De la serie temporal del potencial de acción $x(t)$, que resulta de perturbar armónicamente la corriente de entrada de la membrana, descartamos los datos de los primeros 200 instantes de tiempo para eliminar el régimen transitorio, asegurándonos así que la serie restante tenga un comportamiento invariante. El resto de los datos $x'(t)$ los escribimos como $x'(t) = \overline{x'(t)} + \theta$, donde $\overline{x'(t)}$ es el promedio temporal de $x'(t)$, siendo θ la fluctuación, es decir, la desviación de $x'(t)$ respecto de $\overline{x'(t)}$. El análisis de la serie temporal lo hacemos considerando θ .

Las herramientas que usaremos en nuestro análisis son la *transformada rápida de Fourier* [19] y los *mapas de recurrencia* [1]. Estos métodos, típicos de dinámica no lineal, son útiles para clasificar el tipo de solución que obtenemos.

El mapa de Poincaré consiste en representar un máximo frente al máximo anterior; en nuestro caso el número de máximos serán N_{max} . En función del número de puntos de corte que se observen en la suma de estos planos, el sistema puede clasificarse como:

- Si obtenemos un **único punto** esto nos asegura la existencia de un ciclo límite y por lo tanto de una respuesta periódica.
- Observar **varios puntos** es indicativo de la aparición de un desdoblamiento en el periodo del sistema.

- Si estos desdoblamientos son continuados puede observarse una **curva continua**, lo que se traduce en una respuesta de periodo infinito y por lo tanto de un régimen caótico.

Una vez explicado esto, estudiaremos las respuestas que da el sistema al ser perturbado con distintas amplitudes (A) y frecuencias de entrada (f_{in}). Los valores de las amplitudes y frecuencias con los que se perturba el parámetro I vienen expuestos en la Tabla 3.2

Caso	A	f_{in}
$a.1$	0.2	$\frac{1}{4}f_0$
$a.2$	0.2	$\frac{1}{2}f_0$
$a.3$	0.2	$\frac{3}{2}f_0$
$a.4$	0.2	$2f_0$
$a.5$	0.2	$\frac{5}{2}f_0$
$a.6$	0.2	$\frac{7}{2}f_0$
$a.7$	0.2	$4f_0$

Tabla 3.2: Distintos casos de la perturbación de I

Comencemos analizando los casos correspondientes a una intensidad de baja amplitud (0.2). En la Figura 3.15 se observan dos comportamientos, uno periódico pues en el mapa de recurrencia aparecen puntos aislados y otro comportamiento son los desdoblamientos en el periodo; en el caso $a.1$ observamos 4 máximos, en el caso $a.2$ hay 2 y para el caso $a.3$, son 3 máximos.

Para los casos $a.1$ y $a.2$ el sistema presenta un comportamiento irregular. Esto se debe a que en los mapas de Poincaré se observan 4 y 2 puntos lo que implica desdoblamientos en el periodo del sistema, al estar muy concentrados los puntos, puede considerarse que la periodicidad del sistema es prácticamente pura (no presenta desdoblamientos). En contraposición a esto, el espectro de Fourier no presenta picos tan bien definidos, característico de sistemas caóticos, como se observa en [18].

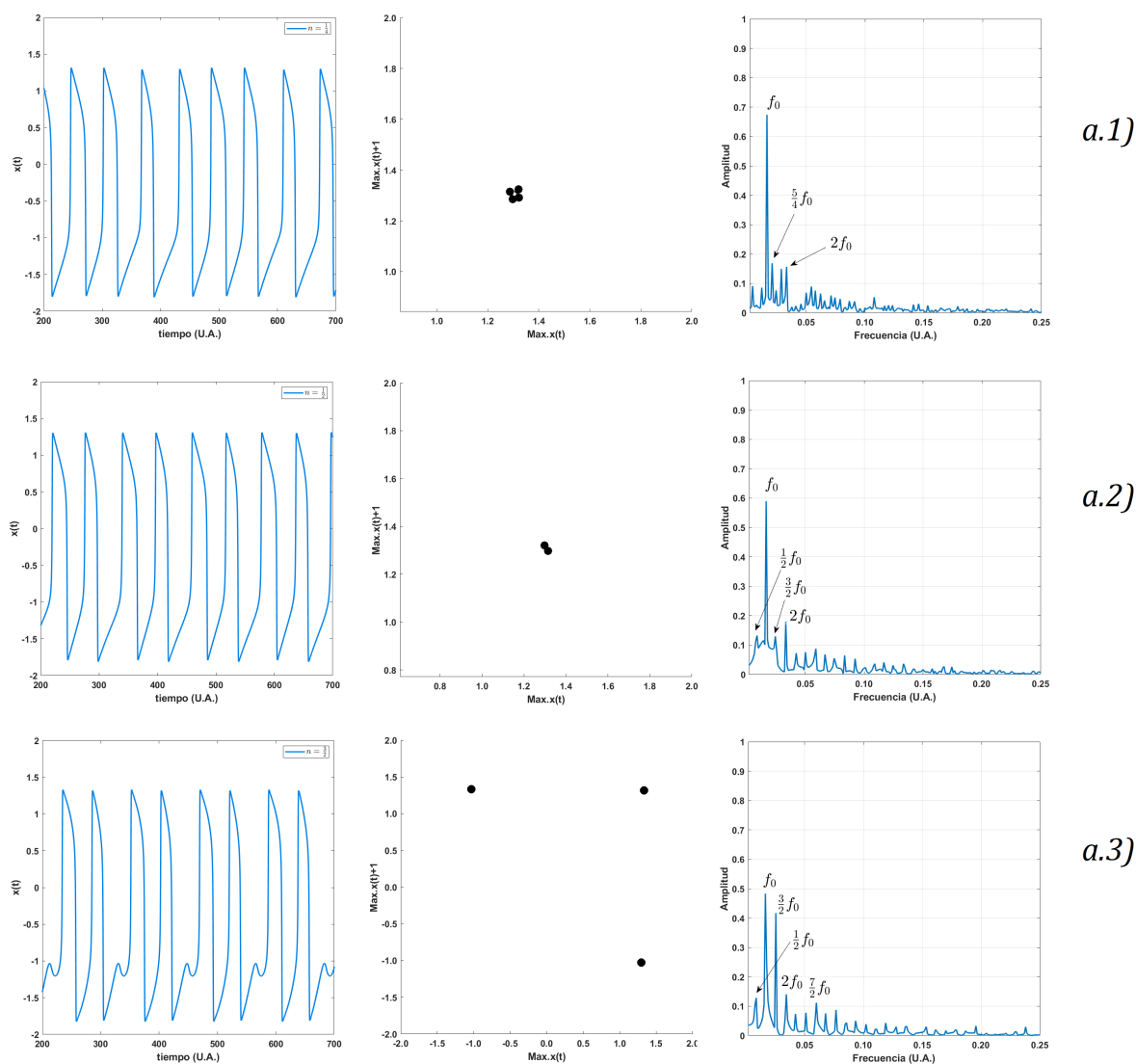


Figura 3.15: De izquierda a derecha: Evolución temporal, mapa de Poincaré y espectro de Fourier de los casos $a.1$ ($f_{in} = \frac{1}{4}f_0$), $a.2$ ($f_{in} = \frac{1}{2}f_0$) y $a.3$ ($f_{in} = \frac{3}{2}f_0$), para $A = 0.2$.

Al analizar las soluciones con la transformada de Fourier vemos que la frecuencia fundamental de salida del sistema coincide con la frecuencia fundamental sin perturbar. Por otro lado, la amplitud de picos en el espectro de Fourier correspondientes al armónico con que es perturbado el sistema se ve aumentada.

Observando las Figuras 3.15 y 3.16 podemos inferir que para valores pequeños de la amplitud A , obtenemos que la frecuencia fundamental de salida coincide con la frecuencia fundamental sin perturbar. Esto es que para la mayoría de los casos a amplitudes pequeñas, la frecuencia del sistema no se ve prácticamente afectada por la perturbación.

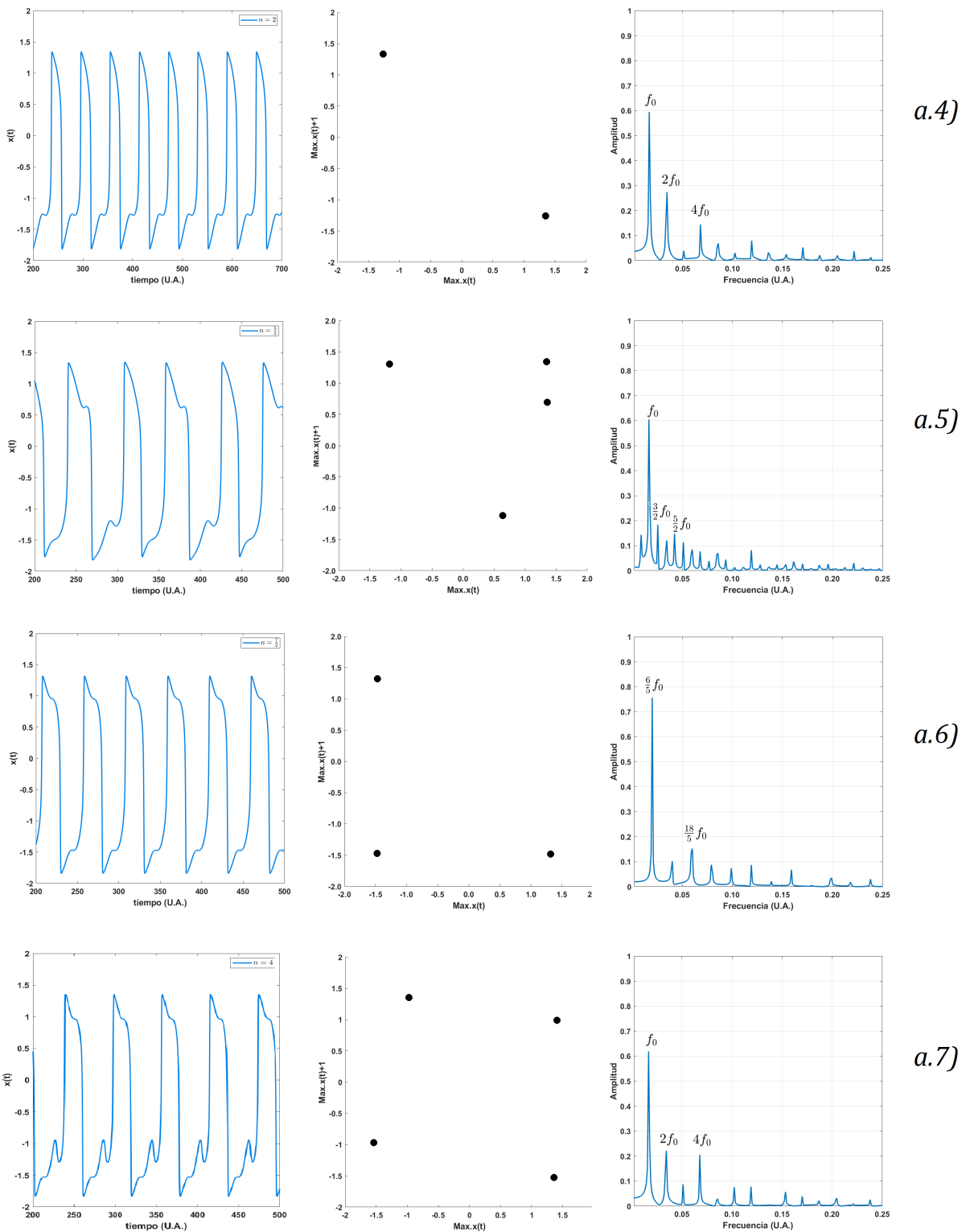


Figura 3.16: De izquierda a derecha: Evolución temporal, mapa de Poincaré y espectro de Fourier de los casos a.4 ($f_{in} = 2f_0$), a.5 ($f_{in} = \frac{5}{2}f_0$), a.6 ($f_{in} = \frac{7}{2}f_0$) y a.7 ($f_{in} = 4f_0$), para $A = 0.2$.

Realizaremos el mismo análisis para los casos en los que la perturbación tiene una mayor amplitud; estos son los casos de la Tabla 3.3.

Caso	A	f_{in}
$b.1$	0.8	$\frac{1}{4}f_0$
$b.2$	0.8	$\frac{1}{2}f_0$
$b.3$	0.8	$\frac{3}{2}f_0$
$b.4$	0.8	$\frac{5}{2}f_0$
$b.5$	0.8	$\frac{7}{2}f_0$
$b.6$	0.8	$\frac{9}{2}f_0$
$b.7$	0.8	$\frac{15}{2}f_0$
$b.8$	0.8	$\frac{17}{2}f_0$
$b.9$	0.8	$\frac{19}{2}f_0$

Tabla 3.3: Distintos casos de la perturbación de I

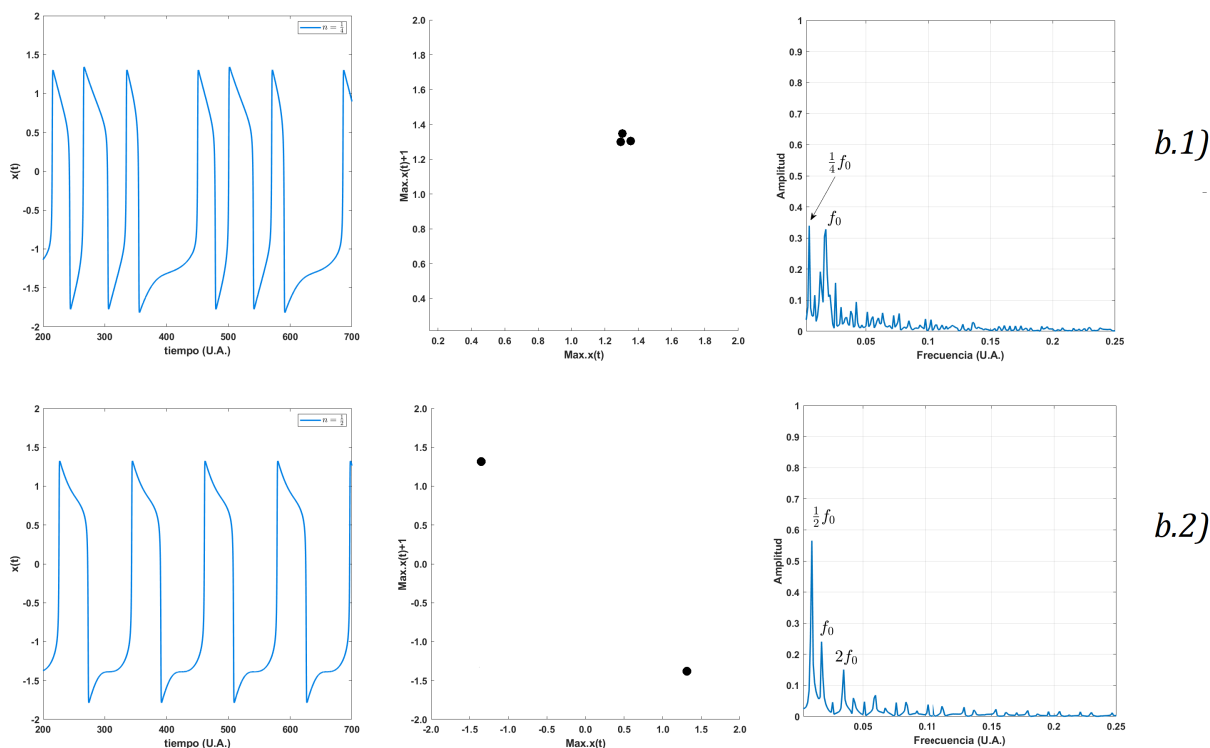


Figura 3.17: De izquierda a derecha: Evolución temporal, mapa de Poincaré y espectro de Fourier de los casos $b.1$ ($f_{in} = \frac{1}{4}f_0$) y $b.2$ ($f_{in} = \frac{1}{2}f_0$), para $A = 0.8$.

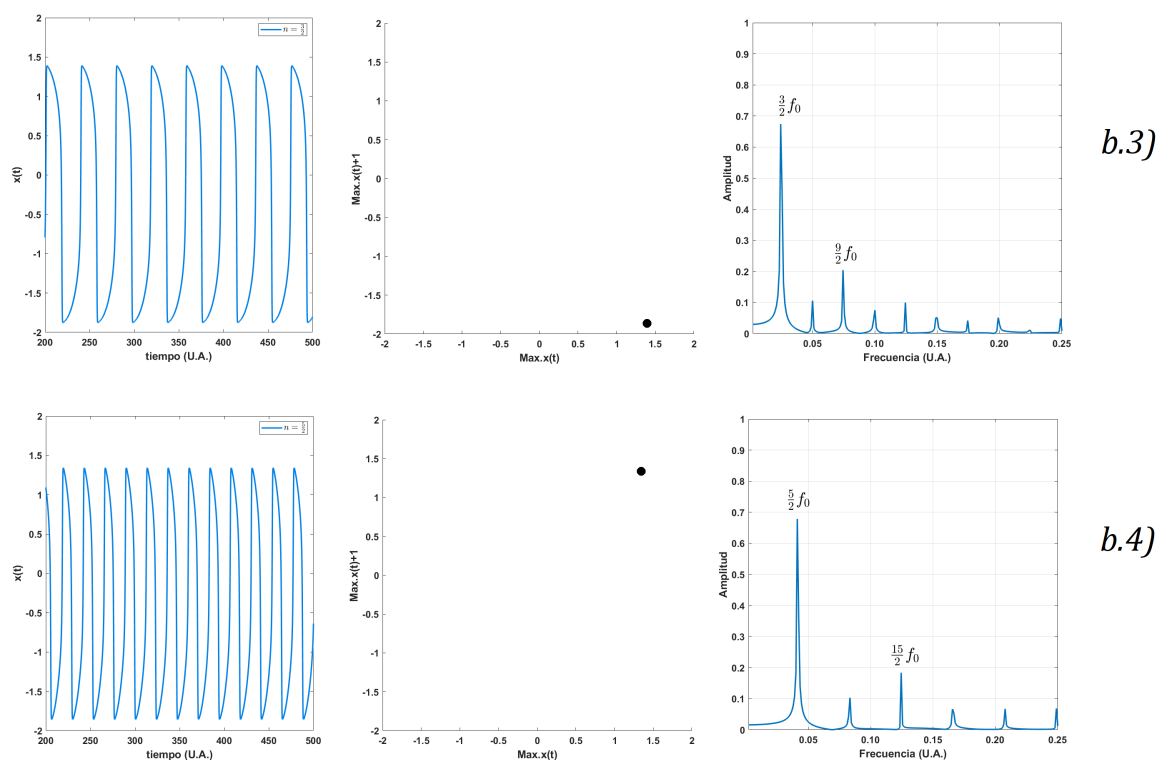


Figura 3.18: De izquierda a derecha: Evolución temporal, mapa de Poincaré y espectro de Fourier de los casos $b.3$ ($f_{in} = \frac{3}{2}f_0$) y $b.4$ ($f_{in} = \frac{5}{2}f_0$), para $A = 0.8$.

En las evoluciones temporales de $b.1$ y $b.2$ mostradas en la Figura 3.17 observamos desdoblamientos en el periodo. Cabe destacar que el caso $b.1$ presenta oscilaciones a ráfagas [1]. En la Figura 3.18 representamos los casos $b.3$ y $b.4$; observamos oscilaciones sin desdoblamientos. Atendiendo a los mapas de recurrencia de las Figuras 3.17 ambos casos presentan varios máximos por ciclo (3 y 2), mientras que en la Figura 3.18 se observa un solo punto, lo que se traduce en un solo máximo por ciclo.

Un comportamiento común a los casos anteriores se observa en el espectro de Fourier. Para los casos desde $b.1$ hasta $b.4$ observamos que las frecuencias de salida coinciden con las de entrada. Esto quiere decir que el sistema logra *acoplar* su oscilación a la impuesta por la perturbación.

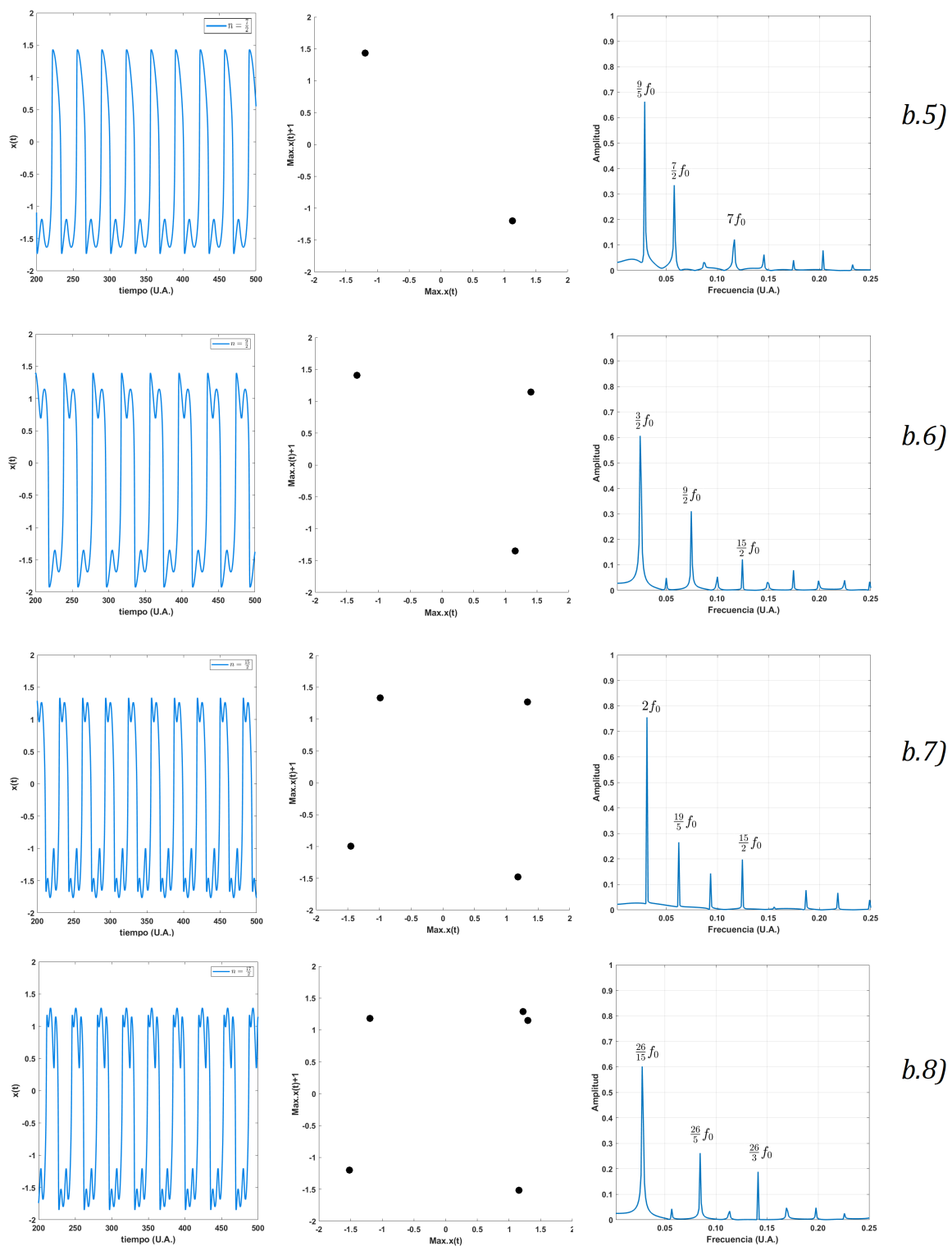
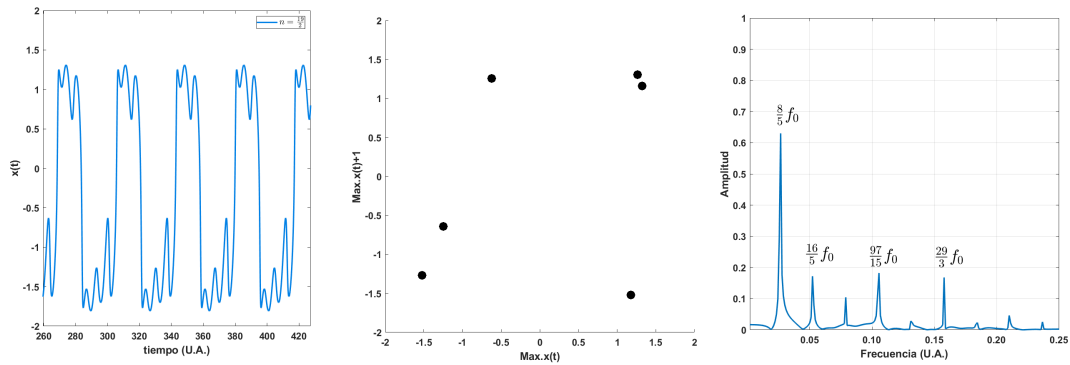


Figura 3.19: De izquierda a derecha: Evolución temporal, mapa de Poincaré y espectro de Fourier de los casos b.5 ($f_{in} = \frac{7}{2}f_0$), b.6 ($f_{in} = \frac{9}{2}f_0$), b.7 ($f_{in} = \frac{15}{2}f_0$) y b.8 ($f_{in} = \frac{17}{2}f_0$), para $A = 0.8$.



b.9)

Figura 3.20: De izquierda a derecha: Evolución temporal, mapa de Poincaré y espectro de Fourier del suceso *b.3* ($f_{in} = \frac{19}{2} f_0$), para $A = 0.8$.

En las Figuras 3.19 y 3.20 presentamos la evolución temporal, el mapa de recurrencia y la transformada de Fourier de los casos que faltaban por mostrar de la Tabla 3.3.

En la evolución temporal y el mapa de recurrencia observamos que a medida que aumentamos la frecuencia de la perturbación, surgen desdobles sucesivos en el periodo del potencial de acción, es decir, el número de máximos por ciclo aumentan. Por otro lado, a diferencia de los casos *b.1-b.4*, ahora no observamos el acoplo entre la señal de entrada y la del sistema. Es más, en los casos *b.5-b.9* la frecuencia de salida del sistema es menor que la frecuencia con la que es perturbada el sistema.

Tras haber analizado las soluciones de algunos estados perturbados del sistema, presentamos las siguientes tablas a modo de resumen. Estas recogen la amplitud y la frecuencia de la perturbación, el número de máximos por ciclo y la frecuencia de salida junto con alguno de sus armónicos.

Caso	A	f_{in}	N_{max}	f_{out} fundamental	f_{out} armónicos
$a.1$	0.2	$\frac{1}{4}f_0$	4*	f_0	$\frac{5}{4}f_0, 2f_0$
$a.2$	0.2	$\frac{1}{2}f_0$	2*	f_0	$\frac{1}{2}f_0, \frac{3}{2}f_0, 2f_0$
$a.3$	0.2	$\frac{3}{2}f_0$	3	f_0	$\frac{1}{2}f_0, \frac{3}{2}f_0, 2f_0, \frac{7}{2}f_0$
$a.4$	0.2	$2f_0$	2	f_0	$2f_0, 4f_0$
$a.5$	0.2	$\frac{5}{2}f_0$	4	f_0	$\frac{3}{2}f_0, \frac{5}{2}f_0$
$a.6$	0.2	$\frac{7}{2}f_0$	3	$\frac{6}{5}f_0$	$\frac{9}{2}f_0, \frac{18}{5}f_0$
$a.7$	0.2	$4f_0$	4	f_0	$2f_0, 4f_0$

Tabla 3.4: Resultados de las simulaciones para una amplitud de 0.2 del sistema perturbado.

Caso	A	f_{in}	N_{max}	f_{out} fundamental	f_{out} armónicos
$b.1$	0.8	$\frac{1}{4}f_0$	3	$\frac{1}{4}f_0$	f_0
$b.2$	0.8	$\frac{1}{2}f_0$	2	$\frac{1}{2}f_0$	$f_0, 2f_0$
$b.3$	0.8	$\frac{3}{2}f_0$	1	$\frac{3}{2}f_0$	$\frac{9}{2}f_0$
$b.4$	0.8	$\frac{5}{2}f_0$	1	$\frac{5}{2}f_0$	$\frac{15}{2}f_0$
$b.5$	0.8	$\frac{7}{2}f_0$	2	$\frac{9}{5}f_0$	$\frac{7}{2}f_0, 7f_0$
$b.6$	0.8	$\frac{9}{2}f_0$	3	$\frac{3}{2}f_0$	$\frac{9}{2}f_0, \frac{15}{2}f_0$
$b.7$	0.8	$\frac{15}{2}f_0$	4	$2f_0$	$\frac{19}{5}f_0, \frac{15}{2}f_0$
$b.8$	0.8	$\frac{17}{2}f_0$	5	$\frac{26}{15}f_0$	$\frac{26}{5}f_0, \frac{26}{3}f_0$
$b.9$	0.8	$\frac{19}{2}f_0$	6	$\frac{8}{5}f_0$	$\frac{16}{5}f_0, \frac{97}{15}f_0, \frac{29}{3}f_0$

Tabla 3.5: Resultados de las simulaciones para una amplitud de 0.8 del sistema perturbado.

Alrededor de 1985, K. Aihara, G. Matsumoto y M. Ichikawa estudiaron de forma experimental qué ocurría al estimular el axón gigante de calamar mediante oscilaciones periódicas [20]. Los resultados obtenidos en la investigación fueron desdoblamientos en el periodo del potencial de acción y la observación de caos para ciertas frecuencias de entrada. La respuesta que da el potencial de acción alterna entre sincronizada (como hemos observado en nuestro modelo FHN) y caótica como se observa en la Figura 3.21 extraída del trabajo [20]. Esto podría indicar que entre los valores de la frecuencia de entrada con los que hemos perturbado el sistema pueden existir frecuencias que lleven nuestro sistema a un régimen caótico.

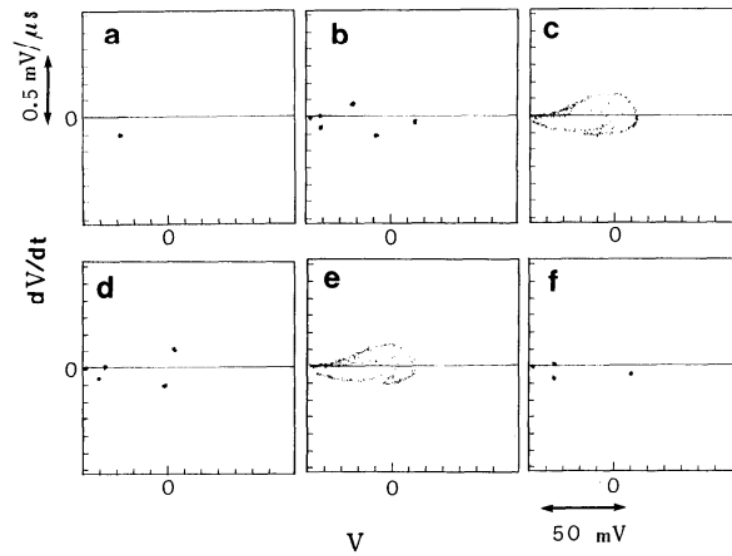


Figura 3.21: mapas de Poincaré experimentales a distintas frecuencias. (a) $f = 230 \text{ Hz}$, (b) $f = 245 \text{ Hz}$, (c) $f = 246 \text{ Hz}$, (d) $f = 247 \text{ Hz}$, (e) $f = 251.3 \text{ Hz}$, (f) $f = 254 \text{ Hz}$. [20].

Podemos finalmente calcular la frecuencia de salida frente a la de entrada a pasos de frecuencia de entrada pequeños; esto es representado en la Figura 3.22. Se puede observar que para frecuencias de entrada altas, la frecuencia de salida satura a un valor, este es el de la frecuencia fundamental del sistema $f_0 = 0.016 \text{ U.A.}$.

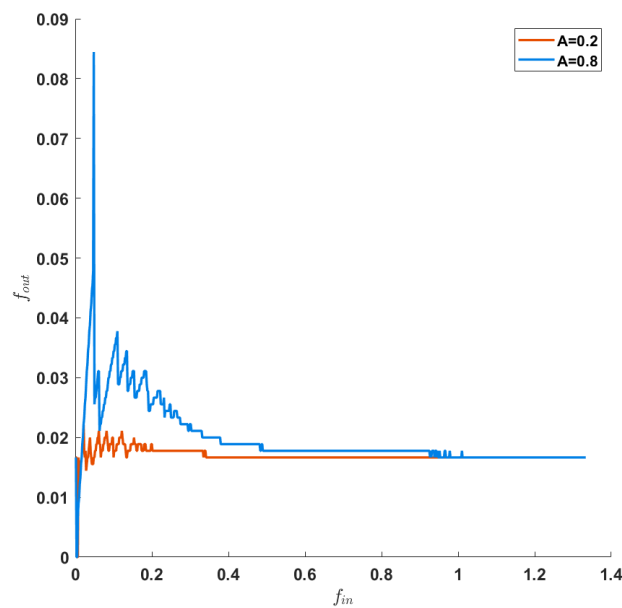


Figura 3.22: Frecuencia del potencial de acción en función de la frecuencia de perturbación del sistema.

Llegados aquí, existen dos vías para continuar con el estudio del sistema. Una sería mantenerse a un nivel temporal. Por ejemplo, analizar los patrones formados al acoplar dos sistemas descritos por el modelo Fitz-Hugh Nagumo [21] lo que resulta en un sistema del tipo:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_1(x_1 - 1)(x_1 - \alpha_1) - y_1 + I \\ \dot{y}_1 &= \frac{1}{\tau_1}(x_1 + \gamma_1 - \beta_1 y_1) \\ \dot{x}_2 &= -x_2(x_2 - 1)(x_2 - \alpha_2) - y_2 - \Theta(x_2 - x_1) \\ \dot{y}_2 &= \frac{1}{\tau_2}(x_2 + \gamma_2 - \beta_2 y_2) \end{aligned}$$

donde Θ es el término de acoplo entre ambos sistemas. En función de lo fuerte que sea el acoplamiento entre ambas neuronas, el sistema acoplado presentará distintas respuestas.

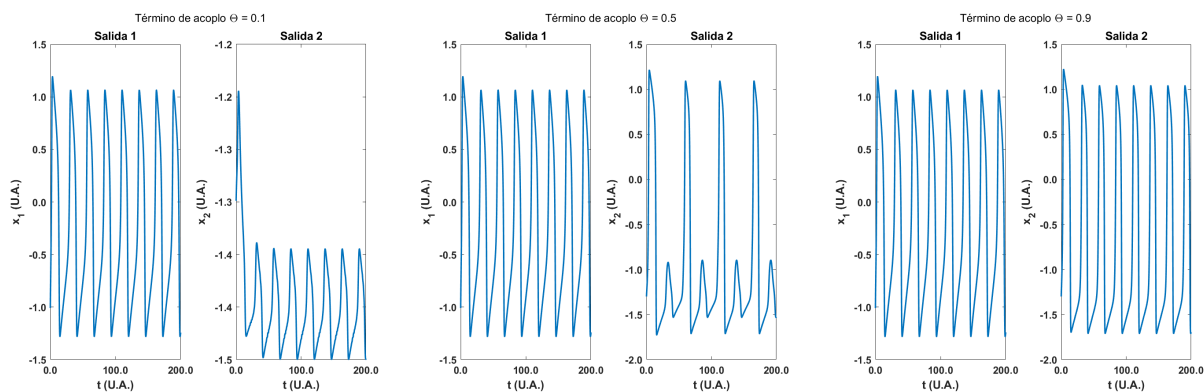


Figura 3.23: Respuesta temporal del potencial de acción en ambas neuronas para distintos valores de acoplo. Para $\alpha_1 = -1.2$, $\beta_1 = 0.8$, $\gamma_1 = 0.7$, $\tau_1 = 6$, $I = 0.7$ (U.A.) y $\alpha_2 = -1.7$, $\beta_2 = 0.5$, $\gamma_2 = 0.7$, $\tau_2 = 12.5$.

Es interesante el trabajo [17], donde se introduce y se estudia el concepto de neuronas acopladas. Se analiza no solo el acoplo entre dos neuronas, sino entre un anillo de neuronas acopladas de forma aleatoria, mediante el uso de las redes neuronales del tipo small-world.

Otra vía sería introducir un término de difusión en las ecuaciones del modelo, lo que significaría que tanto el potencial de acción como la variable de refractariedad dependerían de las coordenadas espaciales además del tiempo. Esto provocaría la aparición de patrones espaciales que evolucionarían con el tiempo, como es estudiado en [22].

Capítulo 4

Conclusiones

En este trabajo hemos hecho una introducción al estudio del comportamiento del potencial de acción a través de la membrana de una neurona. Elegimos dicho estudio como ejemplo de autoorganización en un sistema biológico.

Para llevar a cabo el estudio, hemos simulado el modelo clásico de Hodgkin y Huxley sobre el potencial de acción del axón gigante de calamar, reproduciendo sus resultados. Para ello, hemos integrado numéricamente las ecuaciones no lineales del modelo usando el algoritmo de Euler implementado en MATLAB. Los resultados muestran que el potencial de acción se dispara cuando la intensidad de corriente que atraviesa la membrana es suficientemente alta. Para intensidades pequeñas, los canales iónicos controlados por el voltaje no son excitados y el potencial permanece en reposo. Sin embargo, para intensidades más altas que un umbral aparece un comportamiento periódico del potencial de acción. Esto nos permite obtener la velocidad de disparo del potencial de acción en función de la corriente.

Posteriormente, hemos simulado el modelo de Fitz-Hugh Nagumo, que reduce las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley, con el fin de poder llevar a cabo un estudio analítico de la estabilidad del sistema reducido. Los resultados del modelo de Fitz-Hugh Nagumo reproducen los procesos de formación del potencial de acción: despolarización y repolarización de la membrana, sobreexcitación y refractariedad.

Por último, y sobre la base del modelo de Fitz-Hugh Nagumo, hemos realizado perturbaciones periódicas sobre la corriente externa que regula el potencial de acción y hemos

observado distintas respuestas en el sistema perturbado, desde desdoblamientos en el periodo hasta acoplamiento con el sistema autónomo, pasando por algún comportamiento irregular. Para distinguir los diferentes comportamientos que aparecen en el sistema perturbado hemos usado algunas de las herramientas típicas de la dinámica no lineal, como son el mapa de Poincaré y la transformada rápida de Fourier.

Bibliografía

- [1] F. Montero y F. Morán. *Biofísica. Procesos de autoorganización en Biología. EUDEMA, 1 ed.* Madrid, 1992.
- [2] E. Weibel G. Losa, D. Merlini y T. Nonnenmacher. *Fractals in Biology and Medicine Vol. 4. Birkhäuser, 1 ed.* 2005.
- [3] R. W. McCarley y S. G. Massaquoi. *A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology, Vol. 251, N°6. 1986.*
- [4] Y. Asgari. *Pattern Formation of the FitzHugh-Nagumo Model: Cellular Automata Approach. J. Chem. Eng, Vol. 30, N°1. 2011.*
- [5] E. R. Kandel. *Principles of neural science. McGraw-Hill, 5 ed.* 2012.
- [6] <https://caseyhenley.com/design/illustrations/neuron-illustrations/>. Visitado en 05/2022.
- [7] C. López y F. Cussó R. Villar. *Fundamentos físicos de los procesos biológicos. Volumen III : bioelectromagnetismo, ondas y radiación. ECU, 1 ed,* pp 71-134. Barcelona, 2000.
- [8] M. F. Bear. *Neurociencia : la exploración del cerebro. Wolters Kluwer, 4 ed.* Barcelona, 2016.
- [9] <https://www.pinterest.de/pin/45247171236836818/>. Visitado en 05/2022.
- [10] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of physiology, Vol. 117, N°1,* pp 25-71. 1952.

- [11] M. G. Johnson y S. Chartier. *Spike neural models (part I): The Hodgkin-Huxley model. The Quantitative Methods for Psychology, Vol. 13, N°2*, pp 105-119. 1952.
- [12] G. Castillo Quiroz. *Análisis cualitativo del modelo de FitzHugh-Nagumo. Revista electrónica de contenido matemático, Vol. 23, N°3*. 2007.
- [13] R. T. Faghieh. *The FitzHugh-Nagumo Model Dynamics with an Application to the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (MIT)*. 2008.
- [14] T. Ichikawa. *Activity patterns of neurosecretory cells releasing pheromoneotropic neuropeptides in the moth Bombyx mori. Physiology, Vol. 95*, pp 4055-4060. 1998.
- [15] <https://www.computerhistory.org/revolution/analog-computers/3/147/349>. Visitado en 05/2022.
- [16] <https://archive.siam.org/news/news.php?id=647>. Visitado en 05/2022.
- [17] G. Astapelco. *Estudio de la dinámica de neuronas FitzHugh-Nagumo en redes small-world*. Tesis, Universidad de la República, Uruguay, 2015.
- [18] F. Jiménez-Morales A. Córdoba y M. C. Lemos. *Periodical forcing for the control of chaos in a chemical reaction. Journal of Chemical Physics, Vol. 124, N°1*, pp 1-6. 2004.
- [19] *Fast Fourier Transform Matlab*. <https://es.mathworks.com/help/matlab/ref/fft.html>. Visitado en 05/2022.
- [20] M. Ichikawa K. Aihara y G. Matsumoto. *An alternating periodic-chaotic sequence observed in neural oscillators. Physics letters, Vol. 111A, N°5*, pp 251-255. 1985.
- [21] B. Dey E. N. Davison y Z. Aminzare. *Mixed mode oscillations and phase locking in coupled FitzHugh-Nagumo model neurons. Chaos, Vol. 29*. 2019.
- [22] B. Ambrosio y M. A. Aziz-Alaoui. *Synchronization and control of coupled reaction-diffusion systems of the FitzHugh-Nagumo type. Computers Mathematics with Applications, Vol. 64, N°5*. 2012.