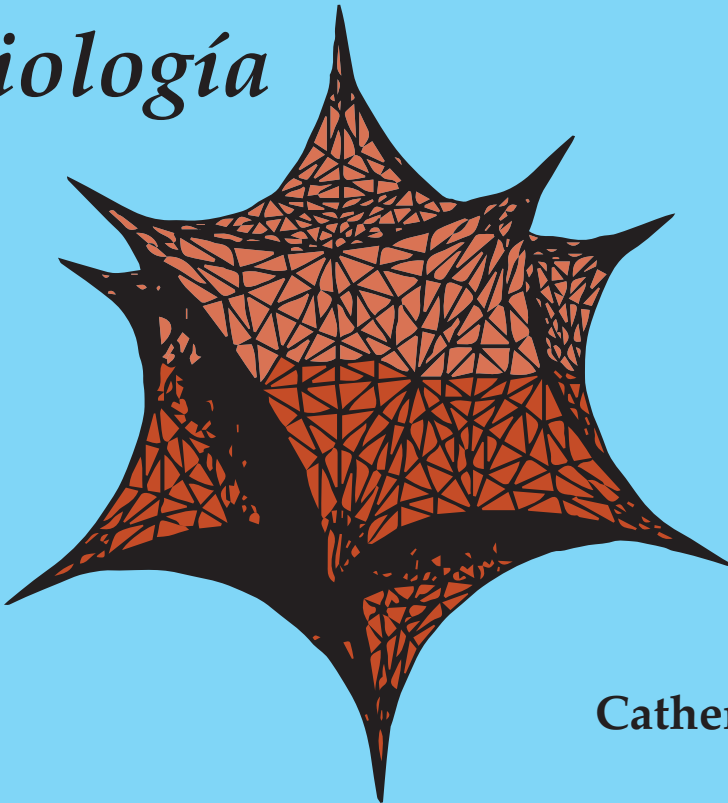


*VII Coloquio del Departamento
de Matemáticas*

29 de julio al 16 agosto de 1991
Realizado en : ESFM-IPN



*Aplicaciones de las
Matemáticas a la
Biología*



Catherine García
Reimbert



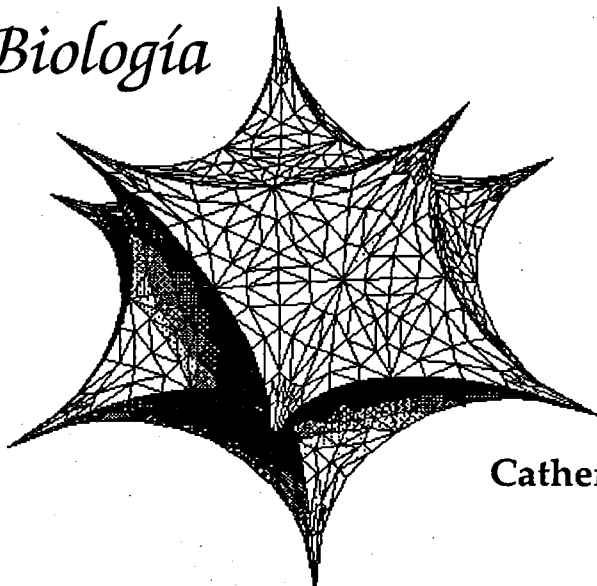
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N.

*VII Coloquio del Departamento
de Matemáticas*

29 de Julio al 16 de Agosto de 1991
E. S. F. M. del I. P. N.



*Aplicaciones de las
Matemáticas a la
Biología*

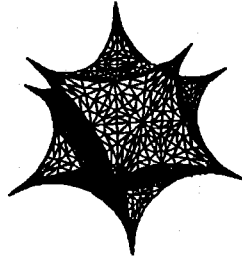


**Catherine García
Reimbert**



Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N.





Estas notas fueron expresamente preparadas para el VII Coloquio del Departamento de Matemáticas del CINVESTAV. La edición consta de 500 ejemplares.

Esperamos que estas notas cumplan los objetivos del Coloquio, los cuales son:

- Promover el desarrollo de la Matemática dentro de las Instituciones con necesidades e intereses en este campo.
- Promover la producción de textos de Matemáticas de nivel avanzado escritos en México.
- Promover la actualización y superación académica de los profesores de nivel superior, particularmente de las escuelas de ingeniería y ciencias.
- Promover la discusión interdisciplinaria entre ingeniería, ciencia, matemáticas y áreas afines.

Agradecemos el apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y de la Secretaría de Educación Pública (SEP), sin el cual este Coloquio no hubiera podido realizarse en las condiciones en que se llevó a cabo.

El Comité Organizador
Julio de 1991

A Arturo, Martín, Angélica y Sandra.

Para mis alumnos



Agradecimientos

Agradezco la invitación del Dr. Cristóbal Vargas y del Dr. Gabriel Villa a participar en el VII Coloquio del Departamento de Matemáticas del CINVESTAV. Doy las gracias a los Doctores Enrique Ramírez de Arellano, Michael Porter y Guillermo Moreno del Comité Coordinador por haberla reiterado.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos mis colegas del Departamento de Matemáticas y Mecánica del IIMAS por su siempre entusiasta apoyo, en particular a la Dra. M.C. Jorge por sus acertados comentarios, al Dr. A. Minzoni por sus valiosos sugerencias y correcciones y al Dr. C.A. Vargas por su paciencia, cuidadosa lectura y correcciones del manuscrito.

La Sra. Alma Rosa Rodríguez llevó a cabo el procesamiento de palabras para el texto en *TeX* con gran esmero y diligencia, a ella le expreso mi agradecimiento, así mismo al Arq. Gustavo Olvera por haber hecho todas las figuras.

Introducción

El propósito de estas notas es el de hacer un intento por llenar un hueco en la presentación del material de Matemáticas aplicables a problemas de Biología.

Para lograr esto he tratado de reducir los detalles de matemáticas y abundar en la formulación de los modelos así como en la descripción del tipo de resultados que son posibles obtener.

Estas notas deben de leerse teniendo cerca las referencias que se mencionan para poder consultar ahí los detalles y de ninguna manera son autocontenidas.

Espero que el lector se interese en esta perspectiva y pueda, después de leer estas notas interesarse a fondo por las ideas y tal vez por alguno de los problemas específicos que aquí se presentan.

APLICACIONES DE LAS MATEMATICAS A LA BIOLOGIA

I. Osciladores Biológicos no lineales

a) Generalidades sobre procesos oscilatorios	2
b) Osciladores de relajación: el oscilador de Van der Pol	7
c) La Teoría de Hodgkin-Huxley	20
d) El Modelo de FitzHugh-Nagumo	29
e) Un Modelo de control de Testosterona	34

II. Aplicaciones de las Ecuaciones Diferenciales Parciales

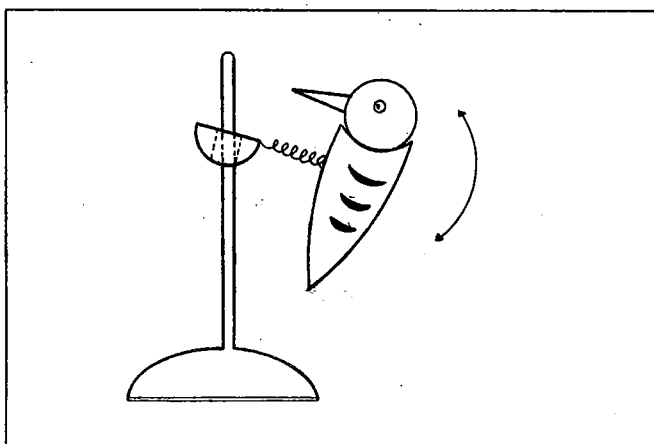
a) Generalidades y diferentes ejemplos clásicos	40
b) Ecuaciones de Reacción y difusión	42
c) Ondas Biológicas	53
d) La Ecuación de Fisher y solución de onda viajera	61
e) La reacción de Belousov y Zhabotinskii	64
Referencias	69

I. Osciladores Biológicos no lineales.

a) Generalidades sobre procesos oscilatorios

En éste capítulo se presentarán las ideas generales de procesos oscilatorios, con el propósito de entenderlos en el contexto Biológico. Sin embargo es conveniente iniciar esa descripción visualizando primero un oscilador primitivo, sencillo y que ha servido en numerosas situaciones para ilustrar este fenómeno:

Se piensa en una cuerda a la cual se le ata una pequeña piedra en un extremo. Se sostiene con una mano y con la otra se desplaza cierto angulo de la vertical y se suelta, este efectuará un movimiento de vaivén y la idea es encontrar una solución periódica que satisfaga la ecuación diferencial que describe dicho movimiento. Si el angulo formado con la vertical no es muy grande se podrá hablar del péndulo lineal, o de no ser así se tiene el péndulo no lineal. De la misma manera nos podemos imaginar columpios o también unos bonitos juguetes como son el pájaro carpintero y el pato que bebe agua. Las oscilaciones del pájaro carpintero las describe Howard [H], el juguete consta de una base a la que se fija una varilla vertical



a la cual está insertada una pieza móvil. El carpintero esta unido a esa pieza por un resorte. En primera aproximación se tiene el movimiento de un péndulo,

habría que añadir el movimiento lento de descenso de la "madera", y el movimiento del resorte, sin embargo esto es nada mas para visualizar las oscilaciones.

La ecuación lineal más sencilla que describe el movimiento oscilatorio es

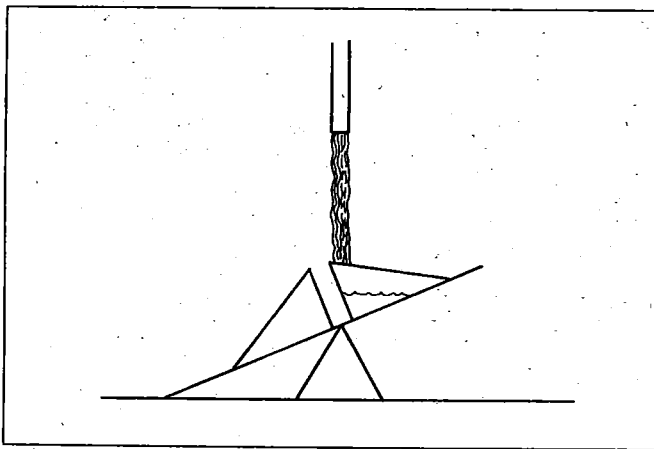
$$y'' + ky = 0$$

y la ecuación no lineal del péndulo

$$y'' + k \operatorname{sen} y = 0$$

esta segunda ecuación se reduce a la primera para oscilaciones pequeñas.

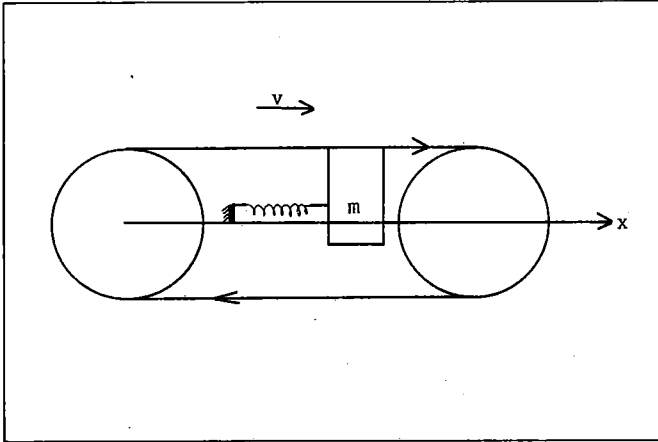
Otro ejemplo curioso de un juguete modelo de oscilador forzado consta de un "subibaja" con canastillas que se



llenan de agua en forma alterna, debido a que el centro de gravedad cambia y hace que el sistema oscile. Seguramente el lector tendrá también su ejemplo favorito de oscilador lineal o no lineal y lo que se describa aquí lo podrá interpretar en términos de cualquier modelo mecánico que prefiera o bien en términos de circuitos eléctricos.

Finalmente el ejemplo de la banda sinfin con un sistema masa-resorte [Ha] pag.

164, es el ejemplo más ilustrativo desde el punto de vista mecánico, de un oscilador de relajación, y se verá con gran detalle en la siguiente sección.



Desde el punto de vista biológico son muy numerosos los ejemplos que se tienen y muy variado su período de oscilación que va desde milisegundos, segundos, minutos, horas, días, semanas etc. Para mencionar algunos se tienen: la propagación de impulsos a lo largo de fibras nerviosas que depende de las corrientes a través de las membranas involucrando procesos que se llevan a cabo en milisegundos; la respiración, oscilador fisiológico con período de orden de segundos; el marcapaso en el corazón con período del orden de segundos también; variación en la concentración de sustancias químicas que influyen en el metabolismo celular puede tener período de minutos y variación de los niveles de testosterona en el hombre tiene una oscilación con períodos del orden de dos a tres horas.

Algunos de estos fenómenos biológicos oscilatorios serán motivo de análisis en las siguientes secciones. Se quiere mencionar aquí algunas observaciones generales que los hace "parecidos" desde el punto de vista matemático.

Existe una diferencia esencial entre los denominados relojes biológicos [Wi] y los fenómenos oscilatorios que son motivo de esta presentación. Los primeros dependen de el ritmo circadico, es decir, estan influenciados por agentes externos periódicos. Los segundos son sistemas abiertos desde el punto de vista

termodinámico y su periodicidad no se debe a ninguna fuerza externa periódica, son los llamados **osciladores del ciclo límite**.

Para describir estos osciladores del ciclo límite, se considera un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\frac{du}{dt} = f(u)$$

donde $u(t)$ es el vector de concentraciones o densidades y funciones $f(u)$ describen los términos del mecanismo cinético no lineal. El interés es el de encontrar soluciones periódicas de la forma

$$u(t + T) = u(t)$$

donde $T > 0$ es el periodo, ésta solución tiene la importante propiedad que vista en el espacio fase o en el plano fase [BD] (Pag. 443), su gráfica es una curva cerrada simple con determinada orientación, no debe contener puntos singulares y es lo que se conoce como **ciclo límite**.

Las preguntas desde el punto de vista matemático que responden a la descripción del fenómeno biológico son en primer lugar si **existe** o no ese ciclo límite y enseguida, de existir, saber si corresponde a una situación **estable** o **inestable**.

Cabe recordar que para analizar estos sistemas no lineales se necesita encontrar el **estado estacionario**, que son las soluciones de $f(u) = 0$. Si en general como cuando se quiere tener un modelo más "realista" éste involucra parámetros que se denominan por λ teniendo $u(t; \lambda)$, la estabilidad del estado estacionario dependerá de el valor de dicho parámetro: será estable a pequeñas perturbaciones si λ toma valores en determinada región y cambiará a ser **inestable** al pasar por un valor crítico λ_c , este valor se conoce como punto de bifurcación.

Esta transición es estudiada con el Teorema de Bifurcación de Hopf [G H] que bajo determinadas condiciones predice la aparición de un ciclo límite.

Este resultado es local, válido unicamente para valores de los parámetros λ cer-

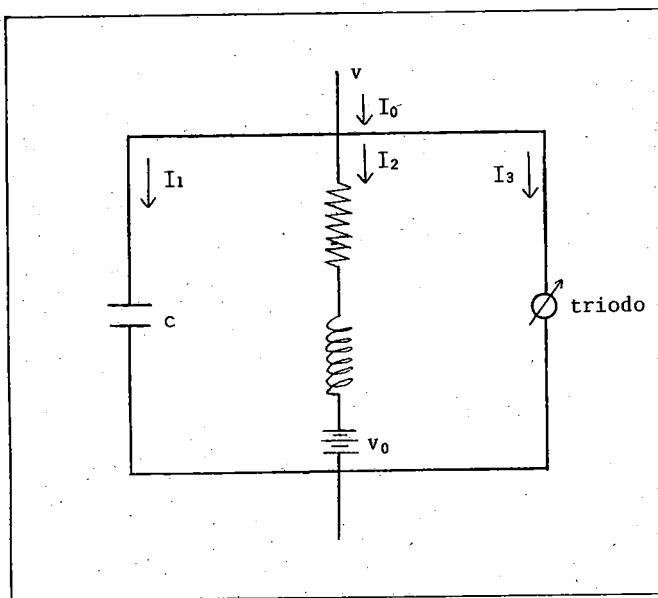
canos al valor λ_c y el ciclo límite que predice es de amplitud pequeña y tampoco explicita su estabilidad. Sin embargo es muy importante porque se usa para sistemas con un número grande de ecuaciones.

Para el caso en que se tengan unicamente dos ecuaciones la Teoría de Poincaré-Bendixon es suficiente para establecer la existencia de las órbitas periódicas en el plano fase, se recomienda ver por ejemplo [Ha].

b) Osciladores de relajación: el oscilador de Van der Pol

Uno de los osciladores más versátiles que existe y sobre el cual se han hecho numerosos estudios es el oscilador de Van der Pol. Alrededor de los años 1926-1930, los ingenieros holandeses Van der Pol y Van der Mark estudiaron los osciladores de relajación y encontraron o más bien dicho construyeron un circuito eléctrico que presenta oscilaciones periódicas. Para cierto valor de los parámetros esas oscilaciones son de relajación, al final de esta sección se dará una versión del modelo que ellos proponían como marcapaso de las oscilaciones cardiacas. Es increíble la cantidad de literatura sobre los trabajos que hay, tanto del punto de vista matemático que va desde muy teórico hasta numerosas y valiosas aplicaciones. Aquí se pretende unicamente dar un panorama general y algunos detalles que ilustran el fenómeno en cuestión.

El diagrama para el circuito eléctrico se muestra a continuación:



Se tienen tres circuitos en paralelo, uno con un capacitador C , otro con una resistencia, un inductor y una fuente de voltaje en serie y el tercero con un

elemento no lineal como lo es el triodo o "bulbo" cuya resistencia depende de la corriente aplicada; el elemento no lineal se podría pensar actualmente como algo obsoleto, no obstante es una herramienta conceptual muy útil, así lo presentan Horowitz y Hill en *El Arte de la Electrónica* [H Hi]. Para fines prácticos de poder construir el oscilador como elemento no lineal se usa un amplificador operacional; al lector interesado en la parte electrónica se le recomienda consultar [H Hi] las páginas 162 a 164 donde se ilustran algunos osciladores de relajación con aditamentos modernos.

De la Ley de Ohm y de la Ley de Kirchhoff se tiene para cada parte del circuito:

$$\begin{aligned} I_1 &= C \frac{dv}{dt}, \\ RI_2 + L \frac{dI_2}{dt} &= v + v_0, \\ I_3 &= f(v), \end{aligned}$$

donde:

v es la caída de voltaje a través del circuito

I_0 es la corriente que entra

I_1, I_2, I_3 la corriente en cada una de las ramas

$f(v)$ es la respuesta del elemento no lineal

Una característica importante del elemento no lineal es que tiene una función de respuesta corriente-voltaje con una región de resistencia negativa.

Con éstas consideraciones se tiene que:

$$\begin{aligned} C \frac{dv}{dt} &= I_0 - I_2 - f(v), \\ L \frac{dI_2}{dt} &= v + v_0 - RI_2. \end{aligned}$$

Si se toma $R = 0$ en el segundo circuito, la ecuación correspondiente queda como:

$$\frac{dI_0}{dt} = C \frac{d^2v}{dt^2} + f'(v) \frac{dv}{dt} + v + \frac{v_0}{L},$$

donde,

$$f(v) = Av\left(\frac{v^2}{3} - (v_1 + v_2)\frac{v}{2} + v_1v_2\right),$$

pudiéndose sintonizar la fuente de voltaje de tal manera que,

$$v_0 = -(v_1 + v_2)/2,$$

se hace un cambio de variables y se escala el tiempo:

$$v = \frac{1}{2}(v_2 - v_1)u + (v_1 + v_2)/2,$$

$$\tau = \sqrt{LC}t$$

quedando finalmente:

$$\ddot{u} - \eta(1 - u^2)\dot{u} + u = 0 \quad (PM)$$

donde $\eta = A(v_2 - v_1)^2(L/C)^{1/2}/4$ es un parámetro adimensional positivo

Esta es la famosa ecuación de Van der Pol, aquí se siguió la deducción de J. Keener, otra obtención análoga se puede encontrar en el libro de J. Kevorkian [K C] y por supuesto en los artículos originales de Van der Pol y Van der Mark [PM].

Consideración del parámetro η pequeño. Este es el caso más sencillo y de menor interés desde el punto de vista de las aplicaciones biológicas pero se presenta aquí para tener el estudio de la ecuación de Van der Pol en todos aspectos. Se buscar soluciones para $\eta > 0$ y pequeña $0 < \eta \ll 1$. Haciendo un cambio de variable, $\tilde{t} = w\tau$, la ecuación (PM) se reescribe como:

$$w^2 \frac{d^2u}{d\tilde{t}^2} - \eta w(1 - u^2) \frac{du}{d\tilde{t}} + u = 0$$

A continuación se calculará la solución usando series de potencias, si el lector es versado en teoría de perturbaciones puede omitir este párrafo, si no, sirve como un ejemplo introductorio sencillo.

Se propone buscar soluciones de la forma:

$$u = u_0 + \eta u_1 + \eta^2 u_2 + \dots,$$

$$w = 1 + \eta w_1 + \eta^2 w_2 + \dots,$$

estas series de potencias se substituyen en la ecuación anterior y se agrupan términos de potencias iguales de η con lo que se obtienen las diferentes ecuaciones que deben satisfacer u_0 , u_1 y u_2 , así:

$$u_0'' + u_0 = 0$$

$$u_1'' + u_1 = -u_0'(u_0^2 - 1) - 2w_1 u_0''$$

$$u_2'' + u_2 = -w_1^2 u_0'' - w_1(u_0^2 - 1) - 2w_1 u_1'' \\ - (u_0^2 - 1)u_1' - 2u_0 u_0' u_1 - 2w_2 u_0''.$$

La solución de la primera ecuación como era de esperarse es

$$u_0 = A \cos(\tilde{t} + \phi)$$

el corrimiento de fase ϕ se puede hacer cero y escribir

$$u_0 = A_0(e^{i\tilde{t}} + e^{-i\tilde{t}}) = 2A \cos \tilde{t}$$

Para la ecuación en u_1 se tiene:

$$u_1'' + u_1 = A_0^3 i e^{3i\tilde{t}} - (A_0^3 i - A_0 i + 2A_0 w_1) e^{i\tilde{t}} + c.c.,$$

la ecuación homogénea correspondiente tiene como soluciones $\sin \tilde{t}$ y $\cos \tilde{t}$, por lo que el lado derecho de la ecuación para u_1 debe ser ortogonal a esas funciones (alternativa de Fredholm), sin evaluar las integrales esta condición es equivalente a considerar que los coeficientes de los términos $e^{i\tilde{t}}$ y $e^{-i\tilde{t}}$ sean cero, por lo que

$$A_0^3 - A_0 = 0 \quad \text{y} \quad A_0 w_1 = 0, \quad \text{que} \quad A_0 = 0 \quad \text{no es}$$

de interés por lo que $A_0 = 1$ y $w_1 = 0$ de donde resolviendo la ecuación para u_1 se obtiene

$$u_1 = \frac{1}{8} i e^{3i\tilde{t}} - \frac{1}{8} i e^{-3i\tilde{t}} + 2A_1 \cos \tilde{t}$$

Análogamente para u_2 , el coeficiente del término en e^{it} debe ser cero,

$$2A_1 i + 2w_2 + \frac{1}{8} = 0,$$

de donde, $A_1 = 0$ y $w_2 = -1/16$,

que finalmente en la solución propuesta queda,

$$u = 2 \cos \tilde{t} + \frac{1}{4} \eta \sin 3\tilde{t} + \theta(\eta^2),$$

recordando que $\tilde{t} = w\tau$, ($\tau = (LC)^{1/2}t$)

$$u(\tau) = 2 \cos w\tau + \frac{1}{4} \eta \sin 3w\tau + \theta(\eta^2),$$

$$w = 1 - \frac{\eta^2}{16} + O(\eta^3),$$

Esta solución representa una pequeña corrección del problema lineal con una ligera disminución en la frecuencia.

Consideraciones del parámetro η grande. El caso para el cual se tiene interés por las aplicaciones fisiológicas es cuando $\eta > 0$ es grande, $\eta \gg 1$, la ecuación de Van der Pol (PE) se puede escribir haciendo el cambio $\epsilon = \frac{1}{\eta^2} \ll 1$,

$$\epsilon \ddot{u} - (1 - u^2)\dot{u} + u = 0,$$

para la cual se deben buscar soluciones periódicas que correspondan al ciclo límite y se necesita estudiar el comportamiento del límite cuando $\epsilon \rightarrow 0$, es decir la **oscilación de relajación**. Se necesitan varios desarrollos asintóticos, con una capa límite de transición interna, para construir una aproximación a la solución periódica que sea uniformemente válida para todo el ciclo, esto se lleva catorce páginas de cálculos en el libro de J. Kevorkian y J. Cole por lo que no se explicarán aquí [K C] (pag. 67 a 82). El período de la oscilación que obtienen es de $T(\epsilon) = 3 - 2\ln 2 + 3t_0\epsilon^{2/3} + O(\epsilon \ln \epsilon)$, que coincide con el resultado de Dorodnitzyn (1947). El estudio riguroso de Dorodnitzyn se encuentra detallado en [M R] donde se dan los teoremas que respaldan la validez de los desarrollos asintóticos.

Análisis del problema en el plano fase. Para poder probar la existencia de la solución periódica en el caso de $\eta > 0$ grande se escribe la ecuación (PM) como un sistema de dos ecuaciones de primer orden:

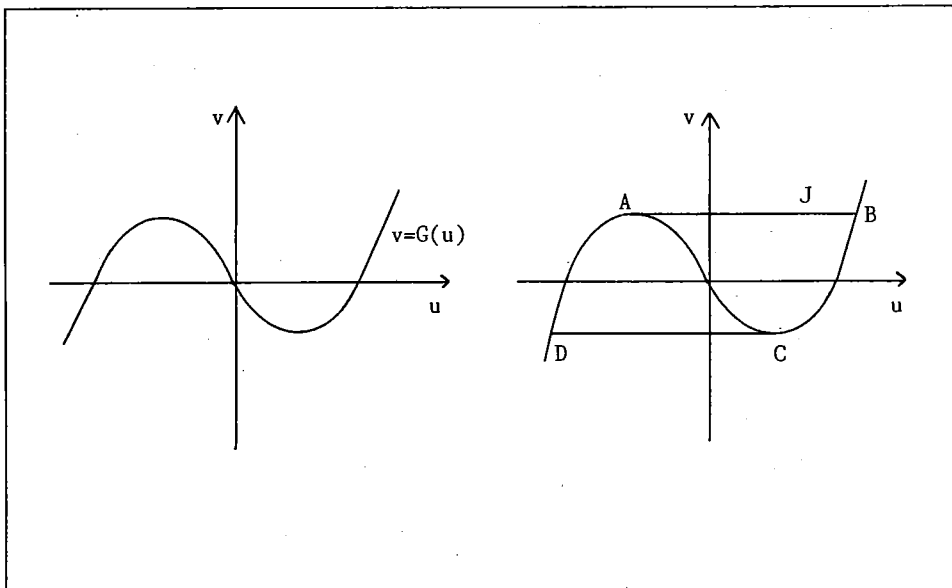
$$\begin{aligned} \epsilon \dot{u} &= v - G(u) & (S) \\ \dot{v} &= -\epsilon u \quad \text{con} \quad G(u) = \frac{u^3}{3} - u \quad \text{y} \quad \epsilon = \frac{1}{\eta}. \end{aligned}$$

las isoclinas nulas o críticas para el sistema sin parámetro pequeño:

$$v = G(u),$$

$$u = 0,$$

se grafica $G(u)$, que es una función cúbica, impar $G(u) = -G(-u)$, simétrica con respecto al origen, $G(u) \rightarrow \infty$ cuando $u \rightarrow \infty$. A continuación se muestra la figura de $v = G(u)$ y la de una curva construída por dos arcos de dicha curva y dos segmentos horizontales:

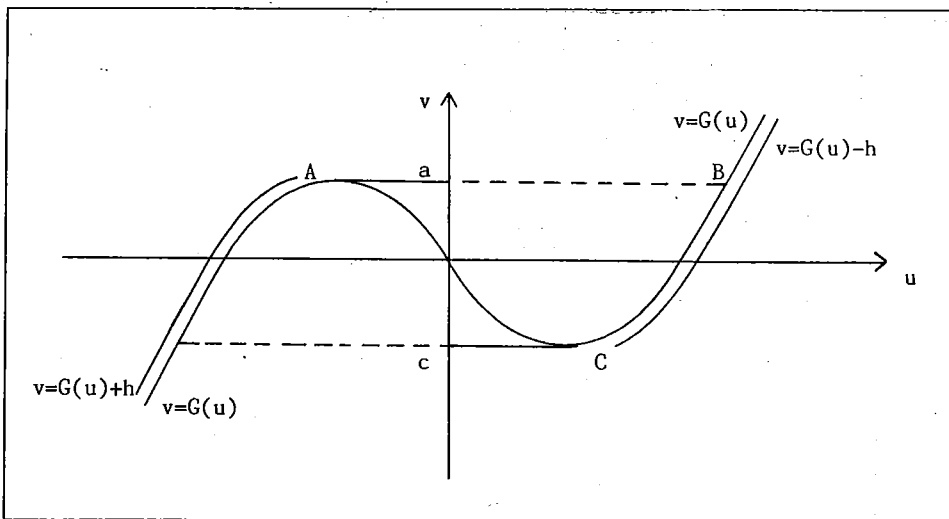


La idea es construir una región anular R , que contenga a J de tal manera que la distancia entre R y J sea prescrita y que para ϵ suficientemente pequeña o que

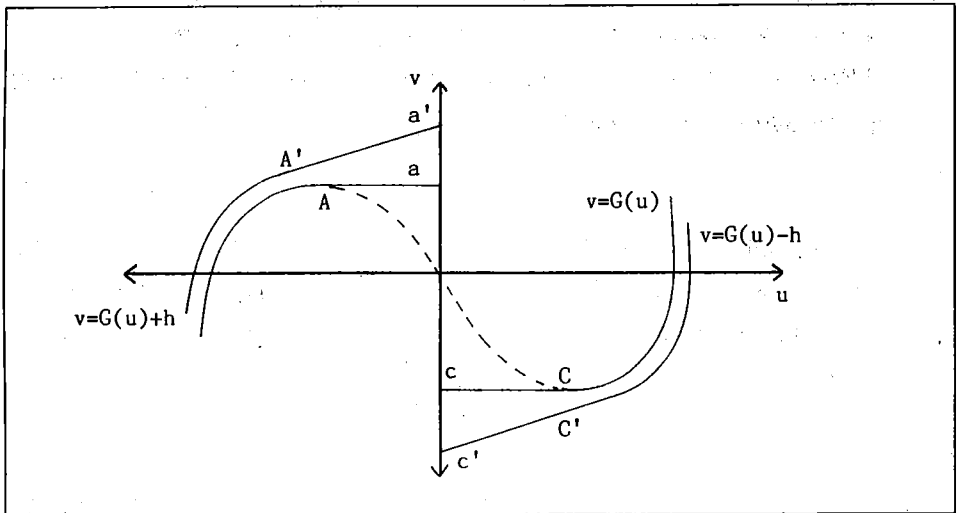
es lo mismo cuando el parámetro η es muy grande, todas las trayectorias que crucen la frontera de R lo hagan con dirección hacia adentro. Esto permite usar el Teorema de Poincaré-Bendixon y probar la existencia de un ciclo límite $\Gamma(\epsilon)$ que cuando $\epsilon \rightarrow 0$, este tiende a J .

Se consideró interesante escribir aquí la versión que tiene Hale ([Ha] pag. 57-63) sobre la construcción de dicha región R , ya que en la mayoría de las referencias sobre todo en los libros de aplicaciones de Matemáticas a Biología no se dan los detalles.

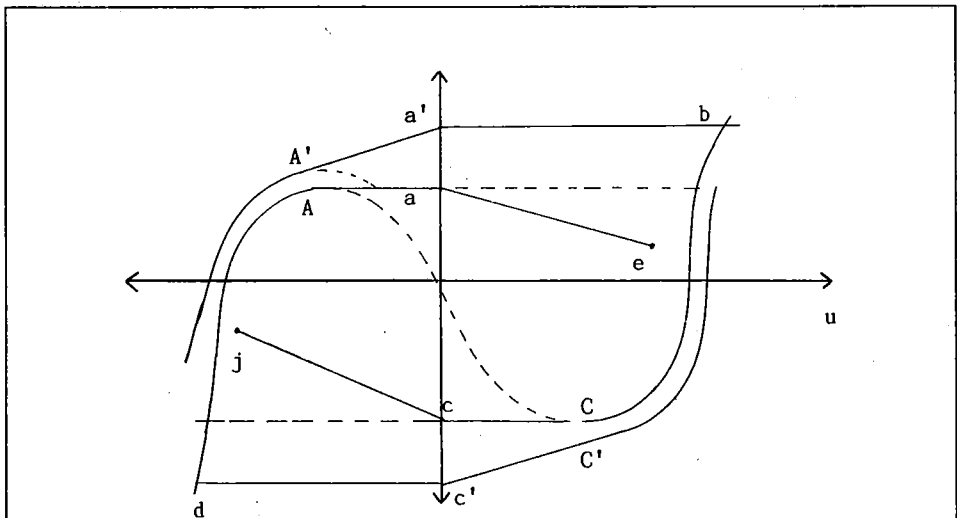
Primero, después de trazada la cúbica $v = G(u)$ se construyen los segmentos de curva $v = G(u) + h$ y $v = G(u) - h$, donde h es una constante positiva, así como los segmentos de recta $A - a$ y $C - c$ que son paralelos al Eje u .



Los segmentos $A' - a'$ y $C' - c'$ son tangentes a las curvas $v = G(u) + h$ y $v = G(u) - h$ respectivamente y cortan al eje v en a' y c' ,



Del punto a' se traza un segmento paralelo al eje u que corte a $v = G(u)$ en b y lo mismo de c' que la corte en d . Enseguida desde a se traza un segmento de curva hasta e y de c a j hasta llegar a una pequeña distancia antes de $v = G(u)$.



Finalmente se trazan los segmentos de recta verticales $e - E$, de $b - b'$, $j - J$ y $d - d'$. Los segmentos $e - E$ y $j - J$ son de longitud K .

$$|v - G(u)| > h, |dv/du| = |-\epsilon^2 u / (v - G(u))| < \epsilon^2 u(C')/h$$

el valor absoluto de la pendiente de la línea de flujo tiende a cero cuando $\epsilon \rightarrow 0$, que además con ϵ suficientemente pequeña es menor que $g(C')$. Como $\dot{v} < 0$, la línea de flujo nuevamente entra a R .

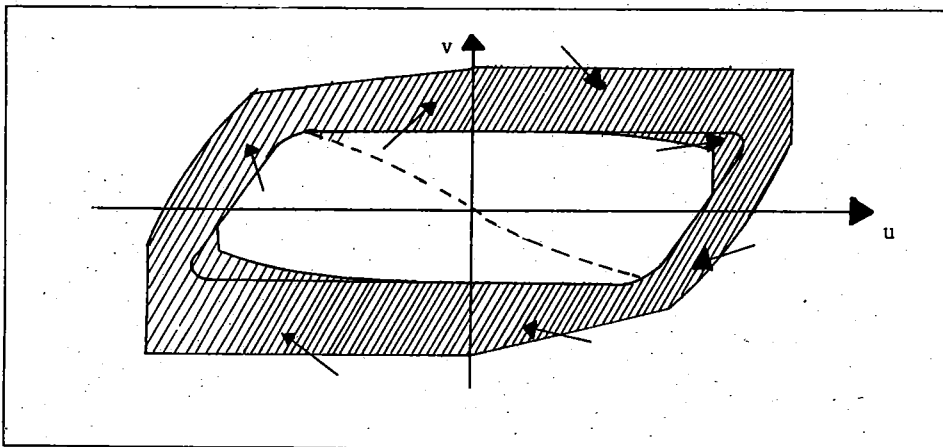
Falta ver lo que sucede en el arco $a - e$, con ayuda del segmento vertical $e - E$ de tamaño K . Si ahora se considera K suficientemente pequeña, se tendrá:

$$|v - G(u)| > K$$

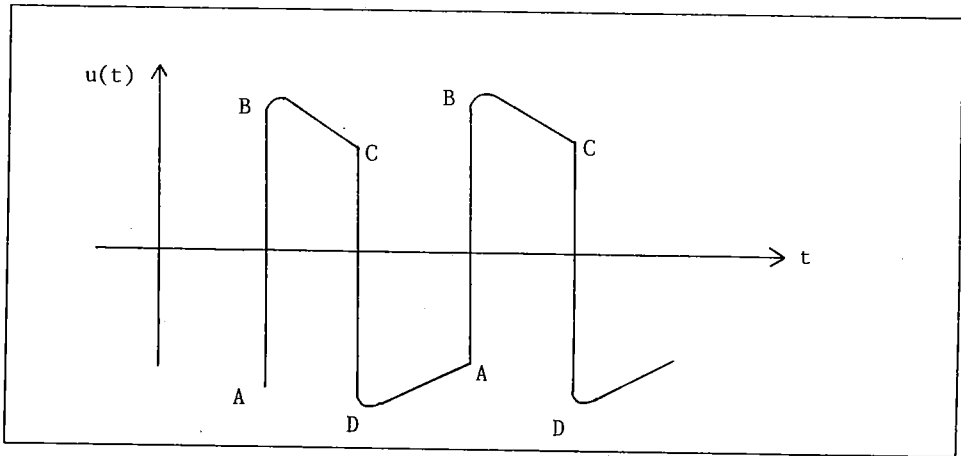
a lo largo del arco en cuestión; la pendiente de las líneas de flujo es:

$$\left| \frac{dv}{du} \right| < \frac{\epsilon^2 u}{K} < \frac{\epsilon^2 u(e)}{K},$$

que tiende a cero cuando $\epsilon \rightarrow 0$. Como $\dot{u} > 0$ en esa región, las líneas entran a R . Todo es análogo para la región $u < 0$. Esto muestra que todas las líneas de flujo entran a R y que se puede usar el Teorema de Poincaré-Bendixon por lo que se tiene la existencia del ciclo límite.



La solución $u(t)$ correspondiente al ciclo límite tiene la forma:



donde las porciones correspondientes a las partes horizontales de la trayectoria son recorridas muy rápidamente y la parte de la curva $v = G(u)$ correspondiente se recorre muy lentamente por lo que este tipo de oscilación es sugerido en fenómenos con diferentes escalas de tiempo.

Un modelo del bombeo del corazón. Las oscilaciones cardíacas se llevan a cabo de un estado de contracción muscular o *sístole* a un estado relajado, de reposo o *diástole*. Este "latir" produce una onda de presión que viaja por la sangre y que es lo que se conoce como *pulso*, "el pulso que se siente en la muñeca del brazo, este fenómeno será estudiado en el siguiente capítulo. Aquí únicamente se quiere agregar algunos detalles y comentarios sobre el sistema de la ecuación (PM) para la cual se encontró la existencia del ciclo límite que para valores grandes del parámetro η o lo que es lo mismo cuando $\epsilon \rightarrow 0$, tiende a la curva J . Se hizo la observación de que cuando v está cerca de $G(u)$, \dot{u} y \dot{v} cambian **lentamente** y **muy rápido** cuando está en la curva J . Esto no es coincidencia ya que ésta ecuación fué precisamente construída para modelar la acción del bombeo del corazón. En varias partes del músculo cardíaco se tiene susceptibilidad de tener autoexcitación pero en particular una región que se encuentra en la pared auricular derecha cerca de la entrada de la vena cava superior.

E. Beltrani discute el modelo y hace ver que se pueden agregar un parámetro α

que incluye el efecto de tensión, y un mecanismo de retroalimentación. Así, con u la elongación de una fibra y β los estímulos electroquímicos, el sistema para (PM) con $\beta = -v$ queda como

$$\begin{aligned}\epsilon \dot{u} &= -\beta - \left(\frac{u^3}{3} - \alpha u \right) \\ \dot{\beta} &= \epsilon u.\end{aligned}$$

incluyendo el hecho experimental de que la fibra ya está ligeramente elongada cuando se inicia el ciclo del latido. Para el mecanismo de retroalimentación sugiere que $\dot{\beta} = \epsilon(u - u_m)$, donde u_m es la máxima elongación correspondiente a un valor β_d en diástole, también se tiene un valor β_s máximo para sístole. Para seguir el análisis que considere los efectos electroquímicos externos, es decir el oscilador forzado se recomienda al lector ver [GH].

Como comentario final a éste tema cardiaco se quiere agregar que en el corazón existen otros tipos de vibraciones, como lo son "el segundo sonido del corazón" provenientes de las válvulas aórticas entre otras posibilidades. Un estudio detallado se puede ver en [P]. Un modelo muy sencillo de válvula aórtica se puede dar como una membrana circular de radio r cuyo movimiento se describe por una ecuación diferencial de segundo orden con coeficientes constantes, para vibraciones amortiguadas y forzadas dada por

$$\ddot{u} + a\dot{u} + ku = \pi r^2 p(t),$$

donde u es el desplazamiento de la membrana, a es el coeficiente de amortiguamiento k el parámetro de rigidez de la membrana, $p(t)$ es la diferencia de presión. La influencia de k en la vibración de la válvula y el sonido que produce puede explicar la disminución del "segundo sonido" en estenosis por calcificación de la aorta, [M], se recomienda como ejercicio resolver la ecuación diferencial y discutir el fenómeno incluyendo la velocidad de la línea central de deflexión de la válvula para $t < t_1$, en el intervalo $0 \leq t < t_1$, la válvula permanece cerrada y este modelo es aplicable.

c) La Teoría de Hodgkin-Huxley

El calamar gigante tiene el privilegio de tener fibras nerviosas muy grandes, con neuronas que tienen un axón de hasta 1 mm de diámetro.

Esto permitió a los científicos A.L. Hodgkin y A.F. Huxley [HH] realizar investigaciones en dichas fibras encontrando resultados relevantes de importancia en otros tejidos excitables como fibras nerviosas en vertebrados y aun en el músculo del corazón [Kel]. El propósito aquí es el de dar a conocer a partir del comportamiento en la membrana del axón del calamar, de las corrientes de iones de sodio (Na^+), potasio (K^+) y cloro (Cl^-), el modelo matemático que propusieron Hodgkin y Huxley que les permitió entender y cuantificar la corriente a través de la membrana. Esta idea explica la propagación no dispersiva del potencial de acción que es el fenómeno más notable de la propagación de pulsos en fibras nerviosas.

Para el lector interesado en los numerosos detalles y explicaciones fisiológicas se le recomienda el libro de Kuffler [KNM] donde hay capítulos dedicados a explicar el potencial de acción, el control de la permeabilidad de la membrana, el flujo de corriente en células nerviosas.

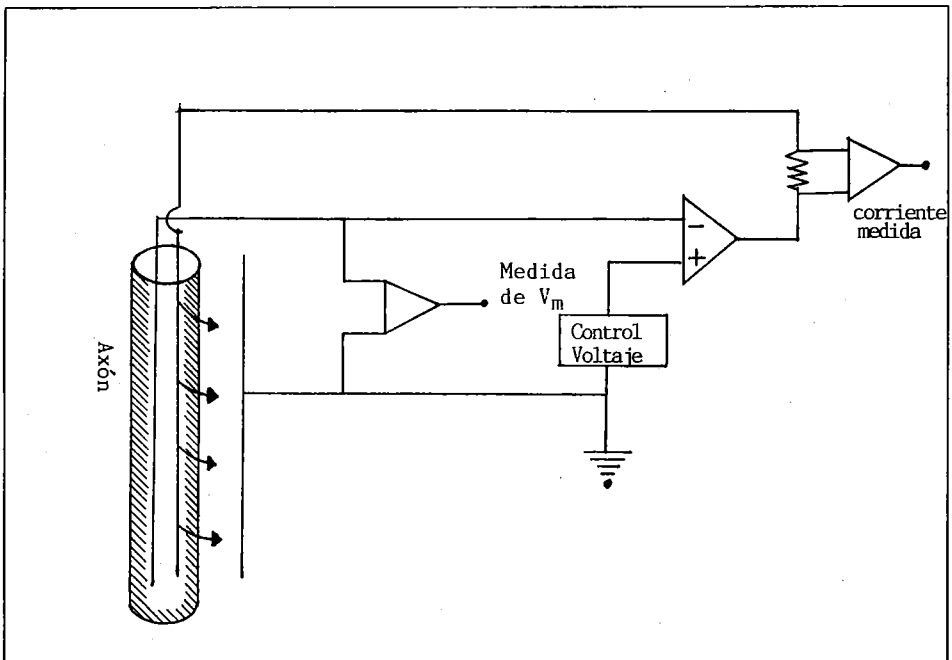
Si además se desea saber la reseña histórica relacionada con dichas investigaciones hay una revisión y resumen hecha por Rinzel en [Ri2] páginas 1-23, donde se reproduce dicho artículo.

Un desarrollo comprensivo del modelo lo presenta exhaustivamente FitzHugh en [Ft1] que lo llevó a proponer el modelo que ahora se conoce como de FitzHugh-Nagumo, este se planteará en la siguiente sección.

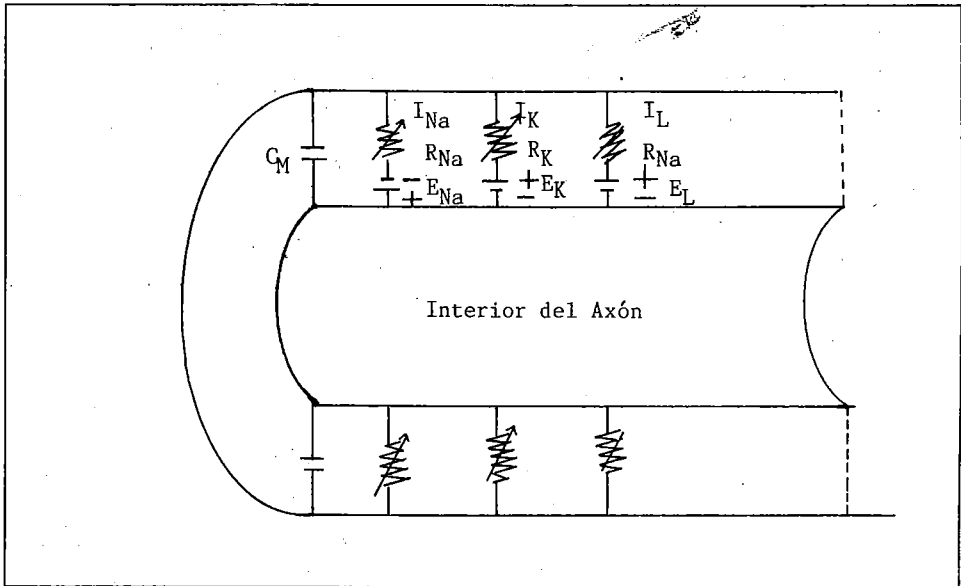
Recordemos aquí que el axón neuronal es una prolongación cilíndrica delgada, larga de las neuronas, y por él se propagan señales eléctricas en forma de pulsos. Estos pulsos se originan debido a las corrientes locales en una sección de membrana que a su vez estimula las secciones adyacentes produciendo una onda de actividad eléctrica que se propaga y que es a la que se le denomina *poten-*

cial de acción. En esta sección lo que se describe es el mecanismo de corriente transversal, *el flujo iónico* a través de la membrana del axón.

Un hecho clave para los experimentos de Hodgkin, Huxley y Kath fué el desarrollo de la técnica llamada "voltage clamp", con el que se logra mantener el potencial de la membrana fijo para poder medir el flujo de corriente de los diferentes iones, así como los cambios en permeabilidad de la membrana a dichos iones como función del potencial, ([KNM] páginas 136-189) a continuación se muestra el esquema del circuito que ilustra esa técnica,



y el circuito eléctrico equivalente que modela la membrana, ver también [Ri2] (pag. 11) y [Ed] pag. 322.



Usando un circuito eléctrico equivalente pudieron Hodgkin y colaboradores escribir su modelo matemático. Se considera la dirección positiva para la corriente de la membrana de dentro del axón hacia afuera y se denota por $I(t)$, ésta consta de las corrientes de las contribuciones de los diferentes iones así como de la que se origina debido al cambio del potencial de la membrana $\frac{dV}{dt}$ por su capacitación C_m , es decir:

$$I(t) = C_m \frac{dV}{dt} + I_i$$

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

De acuerdo a la Ley de Ohm, las corrientes de los iones de sodio y de potasio están dadas por las siguientes relaciones

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}),$$

$$I_K = g_K(V - V_K),$$

además se consideran las contribuciones de otros iones con

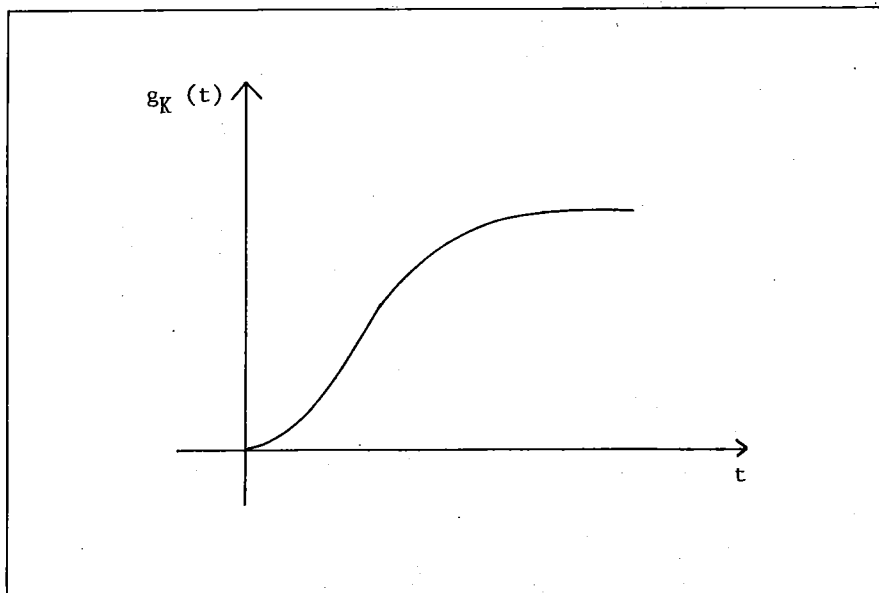
$$I_L = g_L(V - V_L)$$

de donde:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} [g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L)] \quad (HH)$$

Las conductividades de los iones o conductancias g_K , g_{Na} y g_L las encontraron como funciones del voltaje V . Fueron capaces de describir la permeabilidad de la membrana a través de las conductancias que dependen de las concentraciones iónicas y del potencial de membrana en la interpretación de ésta como un circuito eléctrico equivalente.

Conductancia del potasio. De los datos obtenidos por numerosos experimentos les fué posible graficar las curvas del aumento de la conductancia en el tiempo y para diferentes voltajes de depolarización, a continuación se da un dibujo que nos permite apreciar la forma de la conductancia como función del tiempo (el tiempo es del orden de milisegundos)



Suponiendo

$$g_K(t) = g_{K_{max}} n(t)^4.$$

Esto lo propusieron al considerar que los iones de potasio pueden cruzar la membrana unicamente cuando se tienen 4 partículas ocupando una cierta región de la membrana y n representa la proporción de partículas en cierta posición.

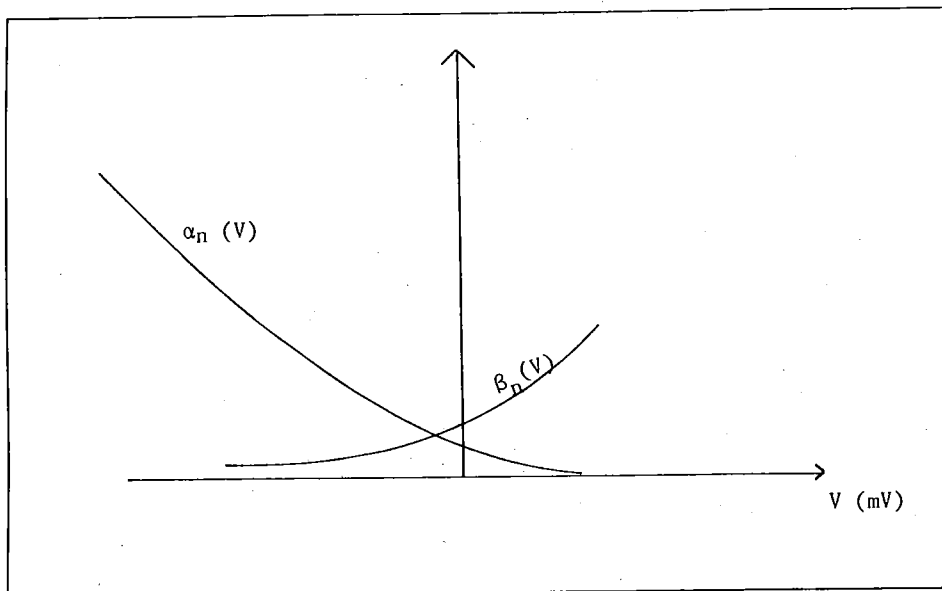
La variable dinámica $n(t)$ satisface la Ley de acción de masas, es adimensional y varía entre 0 y 1,

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

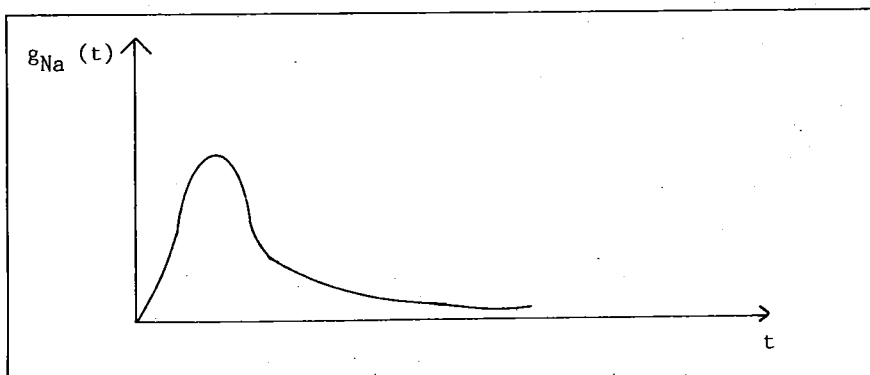
donde las constantes de proporcionalidad o razones de transferencia de afuera hacia adentro o dentro hacia afuera respectivamente, α_n y β_n son constantes en tiempo pero varían con el voltaje. Esta ecuación se resuelve para la condición inicial $n(0) = n_0$

donde $n_0 = \frac{\alpha_{n_0}}{\alpha_{n_0} + \beta_{n_0}}$ que corresponde a $V = 0$, $n = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp(-t/\tau_n)$ con $n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$ y $\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$

lo que les permitió graficar la curva arriba dibujada, que se ajusta a los valores experimentales que obtuvieron para $g_K(t)$, con un determinado voltaje. Lo siguiente fué encontrar las α_n y β_n en función del voltaje $\alpha_n(V)$ y $\beta_n(V)$ como se ve en la siguiente figura de las curvas que se ajustaron a los datos experimentales [HH].



Conductancia del Sodio. La gráfica que obtuvieron para los cambios en g_{Na} como función del tiempo y para numerosos valores del voltaje tienen la forma siguiente



Es notable el aumento en g_{Na} seguido de una caída. Lo que supusieron en este caso fué

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

nuevamente cuatro partículas en consideración en un sitio dado pero esta vez 3 que activan el proceso y una que lo va a desactivar pero no lo bloquea.

Así considerando a $m(t)$ que represente la proporción de moléculas activadoras dentro de la membrana y $(1 - m)$ fuera proponen nuevamente para esta variable dinámica que satisfaga

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) + \beta_m m$$

Análogamente para $h(t)$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) + \beta_h h$$

con las condiciones iniciales

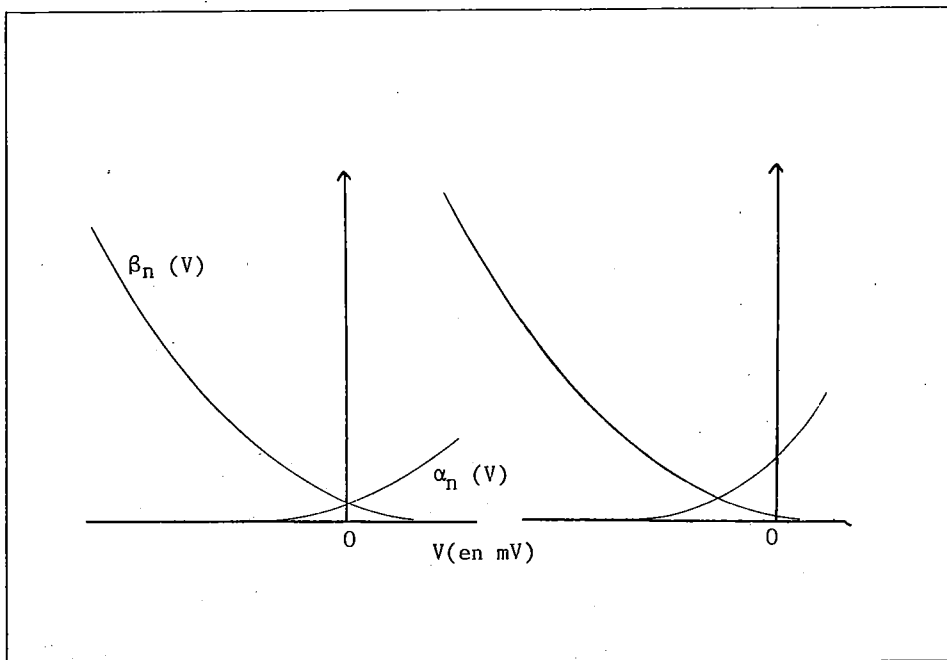
$$\begin{aligned} m(0) &= m_0, h(0) = h_0, \\ m &= m_\infty - (m_\infty - m_0) \exp(-t/\tau_m) \\ h &= h_\infty - h_0 \exp(-t/\tau_h) \end{aligned}$$

donde $m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$, $h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$

y los tiempos de relajación

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

Las curvas de variación de los parámetros α_m y β_m así como de α_h y β_h en función del voltaje se muestran a continuación.

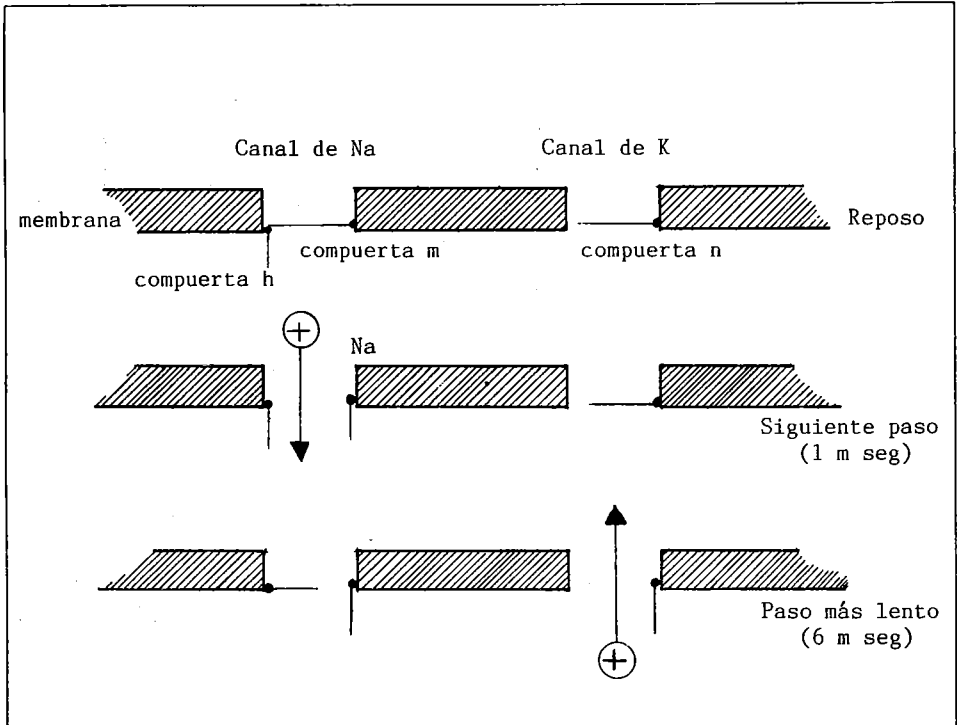


La ecuación (HH) junto las ecuaciones para las conductancias forman el modelo de Hodgkin-Huxley, un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales acopladas y altamente no lineales. Ellos las resolvieron numéricamente, al lector interesado en las gráficas, en los resultados numéricos y experimentales se le recomienda ver [HH] ó [Ri1].

Cabe señalar que en este sistema tan complicado, cuando se le aplica una corriente externa I_a , se presentan para cierto rango de parámetros descargas repetitivas que presentan las características de *ciclo límite* en el plano fase, motivo de interés de este capítulo, sin embargo, fué FitzHugh [Ft1] quien al reconocer las diferentes escalas de tiempo para las funciones $m(t)$, $n(t)$ y $h(t)$ los reduce a uno más sencillo y fácil de entender que conserva las características relevantes del modelo de Hodgkin y Huxley.

Canales y compuertas. Como una manera de sintetizar la teoría de Hodgkin

y Huxley que explica sus numerosos resultados sobre el comportamiento de la membrana nerviosa se presenta aquí [KNM] la idea de canales y compuertas ya a la luz de conocimientos actuales, sin entrar en los detalles. El esquema ilustra las diferentes escalas de tiempo:



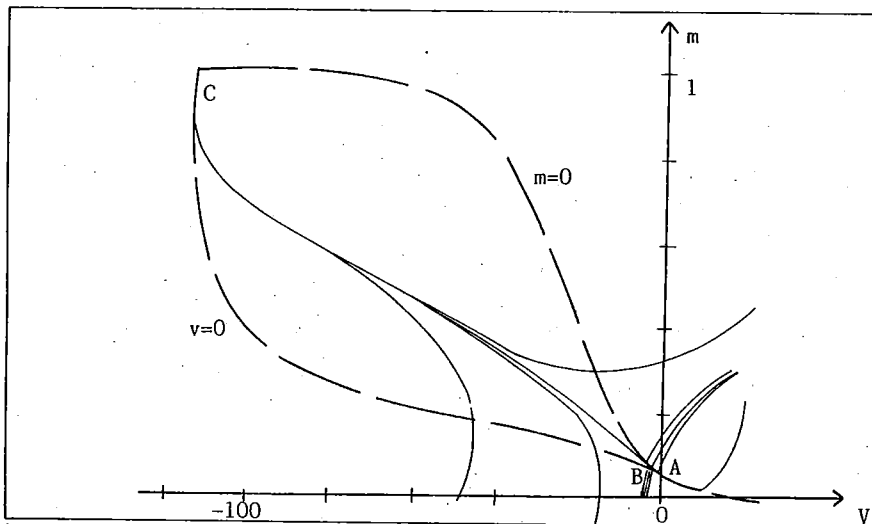
El proceso de activación del mecanismo de conductancia del Na , la subsecuente inactivación del Na y la activación del mecanismo de conductancia del K a través de la membrana están controlados por "compuertas" sensitivas al voltaje. El canal del Na tiene dos compuertas, una de las cuales, la compuerta *m* está cerrada en reposo y se abre con la depolarización. La otra, la compuerta *h* se cierra con la depolarización y es la responsable de desactivar al sodio. El canal de potasio como no desactiva tiene únicamente una compuerta *n* que se abre con la depolarización. Las compuertas *n*, *m* y *h* son las variables dinámicas del modelo de Hudgkin y Huxley.

Como respuesta a un pulso de depolarización la compuerta m se abre rápidamente permitiendo que entre el sodio, mientras que la compuerta h responde más lentamente, cerrando mucho después (del orden de 6 m seg).

d) El modelo de FitzHugh-Nagumo

El modelo descrito en la sección c) resulta sumamente complicado y difícil de resolver en forma analítica por lo que se presenta ahora un modelo reducido del anterior que conserva lo esencial del primero siendo analíticamente más accesible y sobre el cual hay excelentes trabajos matemáticos.

R. FitzHugh utilizó métodos cualitativos de plano fase para entender las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley pasando de un sistema de cuatro ecuaciones acopladas a uno de dos. Esto lo logra al tomar en consideración las variables que cambian rápidamente que son $V(t)$ y $m(t)$; las variables lentas las trata como parámetros de un sistema que varía lentamente pudiendo hacer $h = cte.$ y $n = cte.$ al menos durante cierto intervalo de tiempo [Ft1]. FitzHugh entonces asignó para el voltaje: $V = v_{\text{exterior}} - v_{\text{interior}}$ opuesto a lo que sería más adelante la costumbre en la literatura científica, se sigue aquí esa convención por lo que el plano fase queda en el segundo cuadrante como se ve a continuación:



Reproducción del plano fase para el sistema reducido obtenido por FitzHugh [Ft2]

En el plano fase (V, m) se grafican las isoclinas nulas o críticas, $\dot{V} = 0, \dot{m} = 0$ y los puntos estacionarios son A, B, C , donde A, C son estables y B es un punto silla. De la dirección del flujo se observa que si se tiene un pequeño desplazamiento desde A se regresa a ese punto, sin embargo, para un valor ligeramente mayor en V (en $-V$) y $m = 0$, la trayectoria se aleja y llega al punto atractor C . [Ft2].

Otra observación muy importante que hizo fue de ver que la intersección de las isoclinas nulas en A y en B es con ángulos muy pequeños, por lo que se tiene una gran sensibilidad a cambios en los parámetros que tienden a producir pequeños desplazamientos en esas curvas. ([Ed] pag. 323-327).

El comportamiento dinámico obtenido al hacer cambios críticos en los parámetros fue la coalescencia de los puntos A y B que desaparecen quedando, al separarse las isoclinas críticas, únicamente el punto estable C , esto correspondería a una estimulación mayor que cierto valor umbral.

Este tipo de estudio del plano fase para las ecuaciones (HH) reducido fue lo que llevó a FitzHugh a darse cuenta que el fenómeno podía modelarse con una ecuación de Van der Pol como la que se trabajó en la sección Ib), (PM), con algunas modificaciones, es así que propuso al siguiente sistema:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= c(v + u - \frac{u^3}{3} + w(t)), \\ \frac{dv}{dt} &= -(u - a + bv)/C. \end{aligned} \quad (FN)$$

Se tiene un término adicional $w(t)$ correspondiente a un estímulo externo, que puede ser una corriente dada como función del tiempo ya sea una función escalón, un pulso rectangular o un pulso instantáneo. La función $u(t)$ corresponde al potencial de la membrana del axón y la función $v(t)$ es una variable de recuperación que hace que la membrana regrese a su estado de reposo, incluyendo un término $(a - bv)/c$. Este modelo no hace una referencia directa a las variables fisiológicas sino que reproduce las propiedades de excitabilidad y de oscilaciones. En forma independiente Nagumo y asociados en 1962 desarrollaron un modelo similar de ahí que a las ecuaciones se les haya dado también su nombre. Aquí se sigue la versión de FitzHugh [Ft 2].

Como ya se había dicho anteriormente la idea es estudiar el comportamiento del sistema en el plano fase. Las isoclinas nulas o isoclinas críticas están dadas para

$$\dot{u} = 0 \quad v = \frac{u^3}{3} - u,$$

para

$$\dot{v} = 0 \quad v = (a - u)/b,$$

la isoclina para u es la cúbica con máximo y mínimo relativos en $x_{\max} = 1$ y $x_{\max} = -1$ y la pendiente en el origen es -1 ; la isoclina en v es la recta con pendiente $-1/b$, que corta al eje u en a . Se calcula el estado estacionario del sistema (u_e, v_e) y se buscan las condiciones para que se tenga una sola raíz real. Este satisface la ecuación cúbica.

$$\frac{1}{3}u^3 + \left(\frac{1}{b} - 1\right)u - \frac{a}{b} = 0.$$

El Jacobiano del sistema está dado por:

$$J = \begin{pmatrix} c(1 - u_e^2) & c \\ -\frac{1}{c} & -\frac{b}{c} \end{pmatrix}$$

y calculando $\det(J - \lambda I) = 0$ se obtiene la ecuación característica

$$\lambda^2 + \left(\frac{b}{c} - c(1 - u_e)^2\right)\lambda - b(1 - u_e)^2 + 1 = 0.$$

Una condición para que λ_1 y λ_2 sean negativas y se tenga estabilidad

$$\lambda^2 - (\lambda_1 + \lambda_2)\lambda + \lambda_1\lambda_2 = 0,$$

$$\lambda_1 + \lambda_2 < 0, \text{ y } \lambda_1\lambda_2 > 0$$

de donde,

$$\frac{b}{c} - c(1 - x_e)^2 > 0$$

$$b(1 - x_e)^2 + 1 > 0$$

de donde:

$$\frac{b}{c} - c > 0 \text{ es decir } b < c^2$$

$$1 - b > 0 \text{ por lo que } 0 < b < 1.$$

El estado estacionario será estable siempre y cuando u_e no tome valores entre $-R$ y R con $R = (1 - b/c)^{1/2}$, $0 < R < 1$. De no ser así se tiene el estado estacionario inestable que da origen al desarrollo de oscilación como se vió en el estudio del oscilador de Van der Pol.

Lo que falta por considerar es lo que pasa si $w(t) \neq 0$, que es cuando se estimula a la neurona, quedando

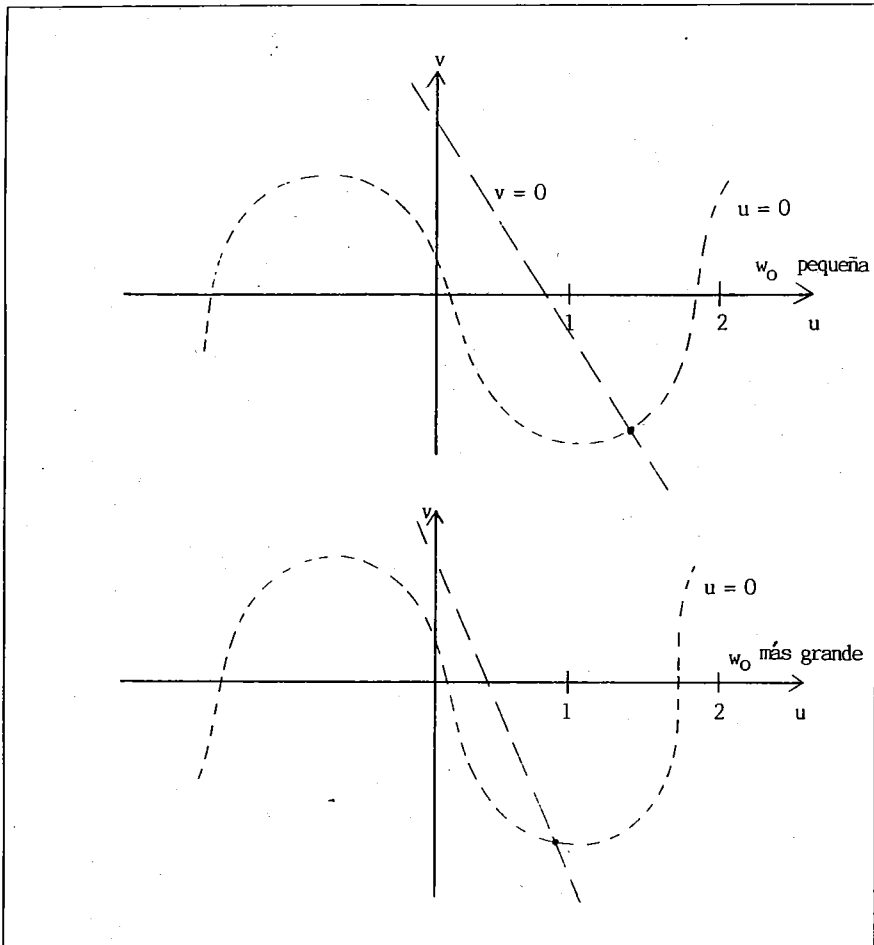
$$v = \frac{u^3}{3} - u + w.$$

Se puede tomar un ejemplo con w una función escalón, así, $w = w_0$; la isoclina crítica será trasladada en la dirección v positiva o negativa dependiendo del signo de w_0 . Considerando w_0 muy pequeña, la intersección de las isoclinas nulas estara muy cercana a la intersección w_0 y en la región de la cúbica para la cual se tiene estado estacionario estable. Si w_0 es algo más grande, la intersección aun está en la región de estado estacionario pero el estado del sistema puede efectuar una "excursión" en el plano $u - v$ antes de llegar al estado estacionario. Esta situación corresponde a una excitabilidad del sistema (de hecho se presenta en todos los sistemas que tienen isoclina crítica en forma de S) y una respuesta única del **potencial de acción**.

Para valores todavía mas grandes de w_0 , la intersección de las isoclinas críticas ya no cae en la región de estabilidad, se cortan en la rama media de la cúbica, esto da origen a la creación de una trayectoria periódica que tiende al **ciclo límite estable**. Este comportamiento corresponde a descargas repetitivas del axón.

Si el estímulo w_0 se retira el estado excitado regresa al estado de reposo. Este modelo ha servido para estudiar el comportamiento de sistemas excitables [Ke], y seguir estudios mas complicados como modelos del potencial de acción que incluyen efectos espaciales.

Las figuras en el plano fase ilustran el fenómeno:



e) Un modelo de control de Testosterona

En esta sección se describe un ejemplo más de osciladores biológicos que corresponde a un fenómeno completamente diferente a los anteriores tanto en su mecanismo fisiológico como en el planteamiento de este. Se trata de describir las oscilaciones del nivel de la hormona testosterona en la sangre de mamíferos masculinos. Se tiene evidencia experimental de que en el hombre estas oscilaciones tienen un período de dos a tres horas.

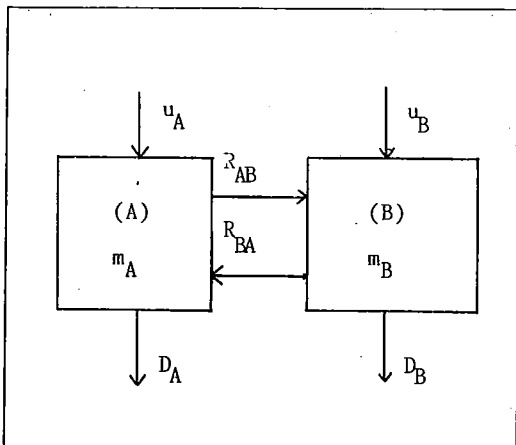
En esta presentación se sigue de cerca la de J.D. Murray [Mu] (Pag. 166-175) que plantea el problema a partir de un análisis de compartimentos, concretamente un modelo de retroalimentación negativa. Cabe mencionar que, éste tipo de planteamientos es usual en problemas de sistemas bioquímicos [Se2] ya sea de retroalimentación positiva o negativa, que responden a preguntas como con qué razón de cambio cierta substancia es extraída de añadida a un tejido o cuál es la razón a la que se elimina de la circulación sanguínea, ya sea por los riñones o por degradación bioquímica.

Para presentar el proceso del análisis compartimental se da a continuación el modelo más sencillo, [Ad], que consta de dos compartimentos que corresponden a:

(A) el sistema sanguíneo circulatorio sobre el cual se pueden efectuar las medidas de concentraciones de diferentes substancias en cuestión.

(B) todo tejido relevante al modelo que influya en el proceso estudiado y, que no necesariamente es un único órgano o entidad fisiológica.

A continuación se muestra el esquema de los dos compartimentos:



Donde R_{AB} y R_{BA} son las razones de intercambio, con la idea de usar la información en (A) para saber la magnitud del intercambio y de las disposiciones D_A y D_B . Además las razones a las que se añade las sustancias son U_A y U_B en unidades de masa sobre tiempo y m_A y m_B la masa en los compartimentos respectivos. Tomando en consideración la Ley de Acción de masas se tiene:

$$\frac{dm_A}{dt} = R_{AB}m_B + R_{BA}m_A - D_A m_A + u_A$$

$$\frac{dm_B}{dt} = R_{AB}m_A - R_{BA}m_B - D_B m_B + u_B$$

que puede reescribirse como

$$\dot{v} = -k_A v + k_{BA} w + z_A$$

$$\dot{w} = k_{AB} v - k_B w + z_B$$

con:

$$k_A = R_{AB} + D_A,$$

$$k_B = R_{BA} + D_B,$$

$$k_{AB} = R_{AB}V_A/V_B,$$

$$k_{BA} = R_{BA}V_B/V_A,$$

$$z_A = M_A/V_A$$

$$z_B = M_B/V_B$$

donde V_A y V_B corresponden al volumen de cada compartimiento.

Este es un modelo lineal, con condiciones iniciales

$$m_A(0) = m_0 \quad \text{y} \quad m_B(0) = 0, \quad u_A = u_B = 0$$

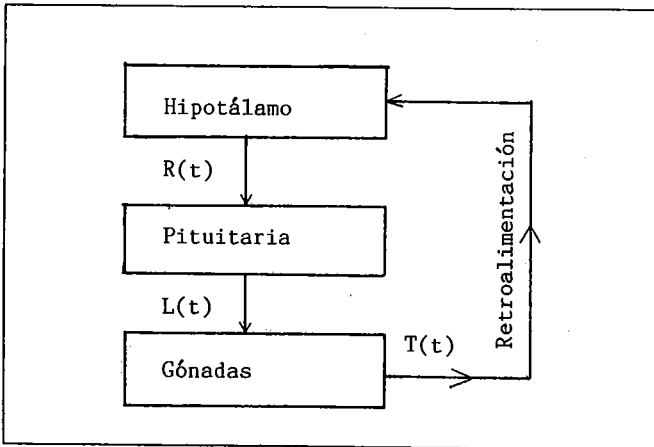
es decir toda la substancia se agrega a la sangre el tiempo $t = 0$, cuya solución es de la forma

$$\begin{pmatrix} v \\ w \end{pmatrix} = A e^{\lambda t}$$

ese deja al lector como ejercicio los detalles.

Ejemplos como éste y referencias adicionales se encuentran en [Le] dando las bases para el análisis de compartimentos y en [Ad] para problemas no lineales.

En el problema de control de Testosterona se tienen tres compartimentos a saber: uno correspondiente al hipotálamo, otro a la glándula pituitaria y un tercero a las gonadas. El hipotálamo segrega una hormona, la hormona liberadora de la hormona luteinizante, H L H L, cuya concentración se denomina $R(t)$, ésta controla la liberación de la hormona luteinizante, H L, de concentración $L(t)$ en la glándula pituitaria y ésta a su vez controla la producción de testosterona por los grados, su concentración es $T(t)$. El esquema de compartimentos se ve así:



Como un primer intento de modelos este fenómeno se propone el modelo regulador con retroalimentación negativa:

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= f(T) - k_1 R \\ \frac{dL}{dt} &= a_1 R - k_2 L \\ \frac{dT}{dt} &= a_2 L - k_3 T\end{aligned}$$

donde a_1, a_2, k_1, k_2 y k_3 son parámetros positivos y $f(T)$ es la función de retroalimentación o inhibición que para éste caso es una función positiva, monótona decreciente que se toma de la forma:

$$f(t) = \frac{A}{K + T^m}$$

Este sistema se debe a Godwin, [Mu] pag. 143, que con algunas modificaciones sirve para modelar cadenas de reacciones en secuencia, sin embargo para que existan oscilaciones de ciclo límite se requiere que $m \geq 8$ en el caso de tres compartimentos, una prueba rigurosa se encuentra en [T y].

Para el ejemplo de control de testosterona lo que propone J. Murray es considerar el sistema anterior con $m = 1$ y agregar un retardo en la producción de testosterona, haciendo notas que también a la producción de $H L H L$ y $H L$ se debiera incluir un retardo, sin embargo solo se considera por sencillez en la ecuación para $T(t)$, de esta manera el sistema queda como:

$$\begin{aligned}\dot{R}(t) &= f(T) - k_1 R(t) \\ \dot{L}(t) &= a_1 R(t) - k_2 L(t) \\ \dot{T}(t) &= a_2 L(t - \tau) - k_3 T(t)\end{aligned}$$

donde el retardo τ corresponde al tiempo que tarda la circulación sanguínea del organismo en llevar la hormona $H L$ hasta las gonadas. Para hacer el estudio de estabilidad y establecer la existencia de soluciones periódicas de ciclo límite, se considera el estado estacionario:

$$f(T) = k_1 R_0 \quad , \quad R_0 = \frac{k_2 L_0}{a_1} \quad , \quad L_0 = \frac{k_3 T_0}{a_2}$$

por lo que

$$R_0 = k_2 k_3 T_0 / a_1 a_2,$$

$$f(T_0) = k_1 k_2 k_3 T_0 / a_1 a_2.$$

El sistema se linealiza, quedando

$$\frac{dx}{dt} = f'(T_0)z - k_1 x$$

$$\frac{dy}{dt} = a_1 x - k_2 y$$

$$\frac{dz}{dt} = a_2 y(t - \tau) - k_3 z$$

donde se tomó $x = R - R_0$, $y = L - L_0$, $z = T - T_0$

y se quieren determinar las condiciones en los parámetros para que el estado estacionario sea linealmente inestable y de origen a **oscilaciones**.

Se buscan soluciones en la forma $\underline{U} = \underline{A}e^{\lambda t}$ que sustituyendo en el sistema linealizado se obtiene para λ la siguiente ecuación cúbica:

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b(\lambda + c + de^{-\lambda\tau}) = 0$$

donde

$$a = k_1 + k_2 + k_3, \quad b = k_1 K_2 + k_2 k_3 + k_3 k_1,$$

$$c = k_1 k_2 k_3, \quad d = -a_1 a_2 f'(T_0) > 0,$$

(recordemos que $f'(T_0) < 0$).

En el libro de Murray se presenta el análisis detallado para encontrar el valor crítico del retardo τ_C , a partir de un problema de mapeo en el plano complejo, aquí simplemente se mencionan algunas generalidades sin hacer los detalles para encontrar las condiciones que permitan tener $Re \lambda > 0$.

Se observa primero que cuando no hay retardo, $\tau = 0$, se tiene que el estado estacionario (R_0, L_0, T_0) es estable, lo que va a desestabilizar el estado estacionario es precisamente ese retraso, dando origen a las oscilaciones periódicas como se había sugerido anteriormente. Para el caso en que el retardo es pequeño $0 < \tau \ll 1$

no se encuentran soluciones con $Re \lambda > 0$, en cambio si $\tau \gg 1$ lo que obtienen es que con $0 < \tau_C < \tau$ existe una solución λ , tal que $Re \lambda > 0$ siempre y cuando $d > c$.

Como una aplicación de este modelo, está la del desarrollo de una vacuna que inhibe la producción de HL en la pituitaria, correspondiendo a $a_1 = 0$ en el modelo descrito, con lo que la ecuación para $L(t)$ se desacopla de las otras y $L(t)$ tiende a cero para tiempos grandes, ya que:

$$\frac{dL}{dt} = -k_2 L$$

además de la ecuación para $T(t)$

$$\frac{dT}{dt} = -k_3 T$$

también $T(t)$ tiende a cero implicando una castración temporal que puede reemplazar procesos de cirugía en animales de granja por ejemplo.

Aplicaciones de las Ecuaciones Diferenciales Parciales

a) Generalidades y diferentes ejemplos clásicos

La idea de poder explicar fenómenos tan complicados como lo son los fenómenos Biológicos, Fisiológicos o Químicos, no es de dar un modelo terriblemente difícil sino el de apreciar, considerar o saber juzgar cuales son las simplificaciones adecuadas que deben hacerse para que el modelo sea tratable desde el punto de vista matemático tomando en cuenta pocos factores pero los más relevantes y se puedan así dar resultados cuantitativos o descripciones cualitativas sencillas.

Un ejemplo clásico muy representativo de estas ideas es sin duda alguna el modelo de Hodgkin y Huxley para la propagación de potencial de acción a lo largo del axon del calamar gigante. En la primera parte de este escrito se estudió el caso con voltaje fijo (pinza de voltaje), realmente cuando no se está en esa situación experimental, se tienen cambios espaciales del voltaje como lo describen [HH] y existe un pulso que se propaga desde el cuerpo de la célula por todo el axón hasta las sinapsis.

Además de los trabajos originales se recomienda ver los libros de Introducción a Neurobiología Teórica, [Tu 1,2]. Es importante hacer notar que el sistema completo de ecuaciones de Hodgkin y Huxley es de la forma de un sistema de reacción y difusión, a continuación se reescriben las ecuaciones incluyendo el término V_{xx} :

$$\begin{aligned}V_t &= KV_{xx} - \frac{1}{C_m} [g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L)], \\n_t &= \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \\m_t &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \\h_t &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h.\end{aligned}$$

Los subíndices t, x , indican derivadas parciales con respecto a dicha variable, la constante K está dada en términos de la capacitancia de la membrana C_m , la resistencia intracelular R y el radio del axón a , $K = a/2RC_m$.

El mecanismo descrito por A.M. Turin en 1952 ([Mu] pag. 375)(en [Ri2] se

encuentra una transcripción de su artículo) en el que propone y explica como ciertas concentraciones de sustancias químicas o morfógenos se difunden y reaccionan para producir patrones espaciales heterogéneos en el estado estacionario, es otro de los trabajos clásicos en Biología Teórica. Lo que propone es un sistema de reacción y difusión, por ejemplo si son dos morfógenos, con $u(\underline{r}, t)$, $v(\underline{r}, t)$ las concentraciones de estos, se tiene:

$$u_t(\underline{r}, t) = D_1 \Delta u + F(u, v)$$

$$v_t(\underline{r}, t) = D_2 \Delta v + G(u, v),$$

las funciones $F(u, v)$, $G(u, v)$ describen la cinética del fenómeno y son no lineales.

En el libro de Murray [Mu] se encuentran numerosos ejemplos que van desde la explicación de los dibujos en las alas de las mariposas, hasta la formación de rayas en las cebras y manchas en los leopardos por mencionar algunos. Se hace notar que dentro de las contribuciones de A.M. Turin fué la de darse cuenta que el proceso difusivo que normalmente estabiliza puede también desestabilizar, con $D_1 \neq D_2$, dando lugar a los patrones espaciales mencionados.

El modelo que para describir los patrones en los caracoles (esos dibujos bonitos, de triángulos o líneas oscuras y claras) fue propuesto por G.B. Ermentrout, se inicia con un modelo de la actividad neuronal que finalmente haciendo varias aproximaciones se llega nuevamente a un sistema de reacción y difusión.

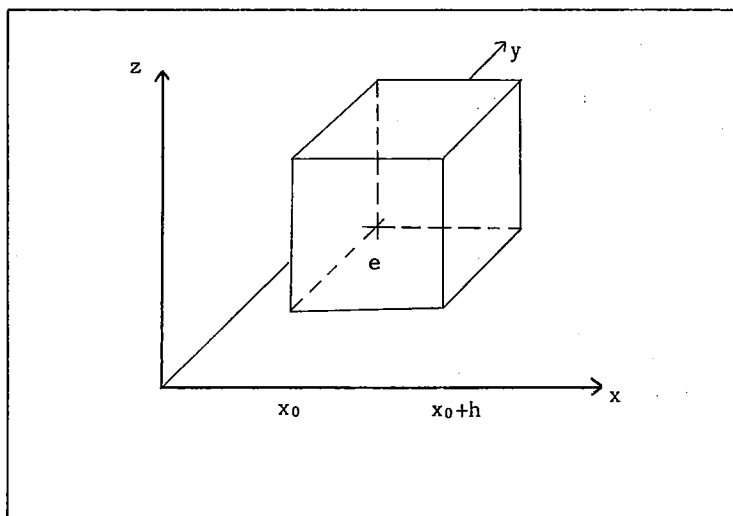
Los modelos anteriores involucran sistemas de reacción y difusión, J.D. Murray y G.F. Oster propusieron que la formación de patrones y la morfogénesis se podía explicar con un enfoque quimicomecánico. Se basan en hechos experimentales con cierto tipo de células que migran sobre un sustrato formado por la matriz extracelular, MEC. El mecanismo que modelan es el de la interacción entre las células motiles y el sustrato viscoelástico sobre el que se mueven, obtienen un sistema de tres ecuaciones diferenciales parciales, una para describir la densidad de población de las células, otra que da el balance de fuerzas entre las células y la MEC, una tercera que es la ley de conservación para MEC. Las ecuaciones en su forma adimensional y con algunas simplificaciones son:

ciones se tratarán detalles de su obtención o del tipo de solución que puedan presentar algunos de ellos.

b) Ecuaciones de Reacción y Difusión

El proceso de difusión. Cuando se trata de entender el comportamiento **macroscópico** del movimiento de partículas que pueden ser desde moléculas hasta bacterias, el movimiento de cada uno de los individuos va a contribuir a un movimiento del "grupo" y a ese resultado regular se le denomina difusión. Si $u(x, t)$ es la función de concentración de las partículas o individuos en cuestión, se trata de saber como cambia esta función de acuerdo a leyes preestablecidas a partir de las cuales se establece un modelo continuo.

Ley de Balance, o ecuación de conservación, describe los cambios en la distribución espacial de la función $u(x, t)$, que es una función continua que varía suavemente en x . Si u es el número de partículas por unidad de volumen en una pequeña región centrada en x , es útil pensar en una cajita e , cuyos lados en $x = x_0$ y $x = x_0 + h$ son de área unitaria:



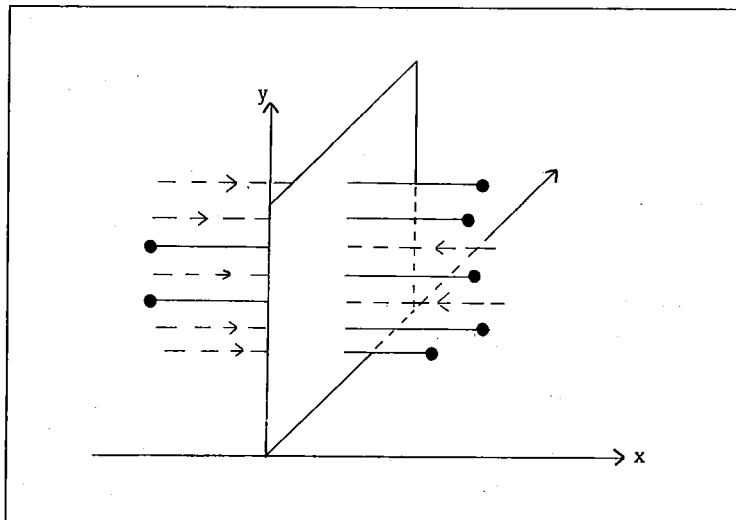
Se tendrá que:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{La razón de cambio} \\ \text{de partículas en } c \end{array} \right\} \text{ es igual a } \left\{ \begin{array}{l} \text{la razón neta a la} \\ \text{cual las partículas} \\ \text{fluyen através de} \\ \text{las fronteras de } e \end{array} \right\}$$

mas

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{la razón neta de} \\ \text{creación de partí-} \\ \text{culas} \end{array} \right\}$$

esta última parte de creación corresponde a nacimientos y muertos en caso de bacterias por ejemplo y arecombinaciones o rompimientos de moléculas en el caso de sustancias químicas. A éste término se le denomina $Q(x,t)$ ([Se 1] pag. 440-450). Además, se define la densidad de flujo o corriente, $J(x,t)$ como la razón neta a la que las partículas atraviesan una unidad de área en el plano perpendicular al plano $(x-y)$, las partículas que atraviesan en la dirección en que x decrece por unidad de tiempo, ejemplo cinco hacia la derecha menos dos hacia la izquierda, efecto neto de tres



$$\begin{aligned}n_t + (nu_t)_x &= 0 \\ \mu u_{xxt} + u_{xx} + [\tau n(\rho + \gamma \rho_{xx})]_x &= S\rho u \\ \rho_t + (\rho u_t)_x &= 0\end{aligned}$$

donde

$n(x, t)$ representa la densidad de células

$u(x, t)$ la densidad de MEC,

μ, τ y S son constantes positivas. ([Mu] pag. 545).

Otro tipo de aplicaciones se tiene para la hemodinámica que toma las ecuaciones de la dinámica de fluidos. Contribuciones importantes fueron hechas por el médico francés Poiseuille en 1840, que estudió el comportamiento de la sangre en vasos capilares, sus resultados actualmente no representan el entendimiento del sistema cardiovascular sin embargo su contribución a la dinámica de fluidos fué valiosa e inclusive se conocen como el flujo de Poiseuille.

En la sección c), se obtendrá la ecuación de onda $u_{tt} = c^2 u_{xx}$ cuya solución describe un pulso que viaja por un tubo elástico en el que fluye supuestamente la sangre. El entendimiento del sistema arterial en circunstancias normales permite determinar anomalías cuando estas se presentan como por ejemplo estenosis, [Ma], [Fu].

También proveniente de la mecánica de fluidos está la ecuación de Burges que en el contexto de fenómenos químicos se obtiene como la ecuación que satisface la fase. Esto es en un sistema de reacción y difusión cuando el término cinético esta descrito por un oscilador de ciclo límite. La ecuación de Burges es

$$u_t + ku_x = u_{xx}$$

que tiene la propiedad de que si se hace un cambio de variables se resuelve en forma exacta ya que se transforma en una ecuación de difusión lineal, si $\Psi = \frac{2}{k} \ln w$, con $\Psi_x = u(x, t)$, se obtiene $w_t = w_{xx}$.

Estos fueron modelos que ilustran la idea de la aplicabilidad de las ecuaciones diferenciales parciales en diferentes contextos biológicos. En las siguientes sec-

De esta manera se puede escribir la ecuación de conservación como:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{x_0}^{x_0+h} u(x,t) dx = \int_{x_0}^{x_0+h} Q(x,t) dx + J(x_0,t) - J(x_0+h,t)$$

donde x_0 y h son constantes y se ha considerado el paso de partículas únicamente por los lados de área unitaria indicados anteriormente. Usando el Teorema del valor medio para integrales queda,

$$\frac{\partial}{\partial t} u(\xi_1, t) h = Q(\xi_2, t) h + J(x_0, t) - J(x_0 + h, t)$$

como ξ_1 y ξ_2 tales que $x_0 \leq \xi_1, \xi_2 \leq x_0 + h$.

Esta ecuación es válida para cualquier $h > 0$, así es que si se divide todo entre h y se toma el límite cuando $h \rightarrow 0$, los puntos ξ_1 y ξ_2 se forzan a estar cada vez más cercanos a x_0 , además se supuso que $u(x,t)$ es una función continua, queda que:

$$\frac{\partial u(x_0, t)}{\partial t} = Q(x_0, t) - \frac{\partial J(x_0, t)}{\partial x},$$

esto fué planteado para x_0 arbitraria, es decir vale para cualquier x , por lo que finalmente queda:

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = Q(x, t) - \frac{\partial J(x, t)}{\partial x}$$

que es la Ley de Balance en una dimensión.

El siguiente paso es el de encontrar la relación entre el flujo y la concentración. Esta es dada por la Ley de Fick, que establece que el flujo es proporcional localmente al gradiente de la concentración. Una forma aproximada de obtenerla es considerando el desarrollo en serie de Taylor de la concentración:

$$u(x+h, t) = u(x, t) + h \frac{\partial u(x, t)}{\partial x} + \frac{h^2}{2!} \frac{\partial^2 u(\xi, t)}{\partial x^2}$$

$$0 < x < \xi < x + h$$

de donde la razón de cambio de las concentraciones es:

$$[u(x+h, t) - u(x, t)]/h = \frac{\partial u(x, t)}{\partial x} + \frac{h}{2} \frac{\partial^2 u(x, t)}{\partial x^2}$$

como el flujo es proporcional a esta razón de cambio se tiene,

$$J(x, t) = -D \frac{\partial u(x, t)}{\partial x} + O(h), \quad \text{donde}$$

D es la constante de proporcionalidad y los términos $O(h)$ para h suficientemente pequeña se desprecian. En general $D = D(u)$ es una cantidad positiva diferente para cada concentración, que para variaciones pequeñas se considera constante.

Con estas suposiciones se obtiene directamente la ecuación de difusión, que de sustituir esta aproximación para $J(x, t)$ en la ecuación de Balance se obtiene:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D(u) \frac{\partial u}{\partial x} \right] + Q(x, t),$$

si D es constante y $Q(x, t) = 0$, queda

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

Es útil escribirla en una notación simplificada, indicando las derivadas parciales con un subíndice así:

$$u_t = D u_{xx}.$$

Si se considera el caso de tres dimensiones, se tienen tres componentes para el flujo:

$$J_1 = -D u_x, \quad J_2 = -D u_y, \quad J_3 = -D u_z,$$

en general la constante de proporcionalidad D sería diferente para cada una de las direcciones sin embargo si el medio es homogéneo esta es la misma para cada una de ellas por lo que se tiene, de la ecuación de Balance:

$$u_t = D(u_{xx} + u_{yy} + u_{zz}).$$

El mecanismo de reacción. El término $Q(x, t)$, en general depende de la función de concentración de partículas, $Q = Q(x, t, u(x, t))$, si se considera a $q(x, t, \Delta t)$ la densidad de partículas o individuos creados en el intervalo de tiempo $t, t + \Delta t$, la función Q está definida por:

$$Q(x, t, u(x, t)) \equiv \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} q(x, t, \Delta t)$$

y se denomina la razón de producción originada por una reacción o una función fuente. Es usual que se modele un mecanismo de reacción en el caso apropiado ([Fi] págs. 24–28).

Dicho mecanismo se representa simbólicamente por flechas que indican eventos que conducen a la creación o desaparición de los “individuos”, la idea fué tomada de las reacciones químicas propiamente dichas aunque es usual en otros contextos, como en ecología representando nacimientos y muertes o en morfogénesis donde se modela la cinética asociada con el mecanismo de reacción o la degradación de un morfógeno.

Las reacciones que se representan por dos flechas en diferente sentido indican que son reversibles, así el esquema $A_1 + A_2 \rightleftharpoons A_3$ indica que A_1 se combina con A_2 , para dar origen a A_3 , a su vez A_3 se descompone (o disocia) en las dos primeras. Aquí los símbolos A_1, A_2 , etc, representan especies en general o individuos, o moléculas, y si las recombinaciones, interacciones o transformaciones son únicamente entre especies del sistema a este se le denomina sistema cerrado.

Así pues, un proceso de evolución queda descrito en general por:

$$u_t = (D(x, t)u_x)_x + Q(x, t, u)$$

denominada la ecuación de reacción y difusión, con $D(x, t)$ la difusividad o coeficiente de difusión. En el caso en que se tengan varias sustancias o especies interaccionando se tiene el vector \underline{u} , la matriz de difusión D , y la expresión anterior queda:

$$\underline{u}_t = \nabla \cdot (D\nabla \underline{u}) + \underline{Q}.$$

Difusividad de bacterias. Un ejemplo sencillo que ilustra la aplicación de la ecuación de difusión está dado por la motilidad de unas bacterias [Se 1]. Se considera que en un recipiente se tiene una determinada concentración de bacterias de las cuales se quiere saber que tanto se movilizan. Para ello se introduce un tubo capilar muy largo y en el cual se contarán las bacterias al cabo de cierto tiempo T . Aunque la población de bacterias a la entrada del tubo varía radialmente para los propósitos de este ejemplo se considera constante y la difusión será únicamente en la dirección x a lo largo del tubo.

La concentración de bacterias es $u(x, t)$ regida por la ecuación

$$u_t = Du_{xx} \quad \text{en } 0 < x < \infty, \quad t > 0$$

la condición de frontera es que a la entrada del tubo

$$u(0, t) = u_0, \quad t > 0$$

Al iniciarse el experimento en tubo no contiene bacteria alguna, entonces

$$u(x, 0) = 0, \quad x > 0.$$

La solución para este problema en una región seminfinita está dada por,

$$u(x, t) = 2u_0 \left[1 - \frac{1}{(2\pi)^{1/2}} \int_{-\infty}^w \exp(-s^2/2) ds \right]$$

donde

$$w = x/(2Dt)^{1/2}, \quad t > 0$$

Se recomienda al lector que obtenga este resultado [Hb] o bien que lo compruebe usando la regla de la cadena y el teorema fundamental del cálculo.

Para calcular el número de individuos N que están en el tubo al transcurrir un tiempo T

$$N = A \int_0^{\infty} u(x, t) dx$$

donde A es la sección transversal del tubo capilar, si se tiene que

$Z(w) = 2[1 - \frac{1}{(2\pi)^{1/2}} \int_{-\infty}^w \exp(-s^2/2) ds]$, la integral se calcula por partes:

$$\int_0^{\infty} Z(w) dw = wZ(w)|_0^{\infty} + \frac{2}{(2\pi)^{1/2}} \int_0^{\infty} w \exp(-w^2/2) dw$$

el primer término no contribuye ya que $wZ(w)$ es cero cuando $w = 0$ y $\lim_{w \rightarrow \infty} wZ(w) = 0$ esto se puede deducir a partir de que el decaimiento de $Z(w)$ a cero es más rápido que el crecimiento mismo de w . Por otra parte, se tiene

$$\frac{d}{dw} \left[-\frac{2}{(2\pi)^{1/2}} \exp(-w^2/2) \right] = \frac{2w}{(2\pi)^{1/2}} \exp(-w^2/2)$$

quedando la integral de $Z(w)$:

$$\int_0^{\infty} Z(w) dw = \left[-\frac{2}{(2\pi)^{1/2}} \exp(-w^2/2) \right]_0^{\infty} = \frac{2}{(2\pi)^{1/2}}$$

finalmente, al tiempo T ,

$$N = 2u_0 A (DT/\pi)^{1/2}$$

de donde ya se puede calcular D ,

$$D = \pi N^2 / 2u_0^2 A^2 T,$$

por supuesto para un mismo organismo debe obtenerse la misma D sin importar como se escogen u_0 , A y T . Para que se tenga idea de las dimensiones en el ejemplo estudiado por Segel ([Sel] pág. 139) se indica lo siguiente:

la concentración de bacterias en el recipiente fué de $u_0 = 7 \times 10^7$ bacterias/ml. el tubo capilar tenía una longitud de 32 mm. y capacidad de $1 \mu l$.

Tiempo T (en minutos)	Número de bacterias N
2	1800
5	3700
10	4800
12.5	5500
15	6700
20	8000

Para tiempo fijo $T = 10$ min., variando la concentración inicial:

u_0 ($\times 10^7$) bacterias/ml	Número de bacterias N
2.5	1350
4.6	2300
5.0	3400
12.0	6200

Con estos datos experimentales Segel obtuvo que para una población de determinada bacteria, su motilidad (que corresponde al coeficiente de difusión) está dada por $D = 0.25 \text{ cm}^2/h$.

Otro valor que se obtiene para este ejemplo de difusión en un tubo semi infinito con condición de frontera fijo en un extremo, es que se puede determinar aproximadamente para un tiempo T , el orden de magnitud de la distancia a la que llegaron las bacterias (o partículas en otro caso), $L \approx (DT)^{1/2}$, se deja al lector hacer algunas estimaciones. (Un tipo de bacterias que consideraron fue *Escherichia Coli*).

Estado estacionario. Es interesante saber en este tipo de problemas lo que pasa para "tiempos largos", de la experiencia se sabe que bajo las mismas condiciones del fenómeno en cuestión la función $u(x, t)$ no variará en el tiempo. Esto se indica así

$$\lim_{t \rightarrow \infty} u(x, t) = v(x)$$

además (EE)

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = 0$$

donde $v(x)$ es la distribución de u en el estado estacionario, (que puede ser la distribución de bacterias en el caso del problema anterior) y debe satisfacer las condiciones de frontera del problema original, a continuación se ilustra con un ejemplo clásico:

$$(E) \quad u_t = Du_{xx} \quad \text{en } 0 < x < L, \quad t > 0$$

$$(CF) \quad u(0, t) = u_0 \quad t > 0$$

$$u(L, t) = u_1$$

$$(CI) \quad u(x, 0) = f(x)$$

la función $v(x)$ debe satisfacer (E) y (CF) :

$$\frac{d^2 v}{dx^2} = 0 \quad \text{en } 0 < x < L$$

$$v(0) = u_0$$

$$v(L) = u_1$$

integrando dos veces $v(x) = Ax + B$, las constantes A y B se determinan de forma tal que se satisface (CF), $v(0) = B = u_0$, $v(L) = AL + u_0 = u_1$, por lo que se obtiene que el estado estacionario está dado por

$$v(x) = \frac{1}{L}(u_1 - u_0)x + u_0.$$

Otro aspecto interesante es el de calcular la función transitoria definida por:

$$w(x, t) = u(x, t) - v(x)$$

donde

$$\lim_{t \rightarrow \infty} w(x, t) = 0.$$

esta función satisface las condiciones de frontera homogéneas $w(0, t) = 0, w(L, t) = 0, t > 0$ mas la condición inicial $w(x, 0) = f(x) - \left(\frac{u_1 - u_0}{L}\right)x - u_0$ en $0 < x < L$.

En numerosos ejemplos se calcula la solución estacionaria, la solución transiente y así se obtiene la solución al problema para $u(x, t)$

$$u(x, t) = w(x, t) + v(x),$$

se recomienda ver el libro de Ecuaciones Diferenciales Parciales de Haberman a quien se interese en ejemplos de este estilo.

Otro ejemplo en el que se desea encontrar el estado estacionario, cuando el problema ya no es tan sencillo, como es el caso de dispersión de una población cuando se tiene dependencia de la densidad ([Ed] pag. 443, 449). Se tienen dos poblaciones con densidades distintas el movimiento de los individuos depende de la población total y está descrito por un modelo propuesto por Bertsch en 1985, es el sistema:

$$u_t = D_1[u(u + v)]_x$$

$$v_t = D_2[v(u + v)]_x$$

el estado estacionario se determina de

$$[u(u + v)]_x = 0$$

$$[v(u + v)]_x = 0$$

estas ecuaciones se pueden integrar

$$u(u + v)_x = C_1$$

$$v(u + v)_x = C_2$$

si las constantes son cero se tienen tres posibilidades o $u = 0$ y v es constante, o $v = 0$ y u es constante o bien si ni u ni v son cero, $u = K - v$ donde la constante $K > 0$.

para el caso en que $C_1 \neq C_2 \neq 0$, u y v nunca pueden ser cero:

$$(u + v)_x = C_1 \left(\frac{1}{u} \right) = C_2 \left(\frac{1}{v} \right)$$

de donde se obtiene que los valores estacionarios para u y v son

$$u = (C_1/C_2)v$$

$$v = \left[K + \left(\frac{C_2}{1 + C_1/C_2} \right) 2x \right]^{1/2}$$

c) Ondas Biológicas

En el estudio de procesos Físicos, Químicos y Biológicos, son innumerables las situaciones en las que lo que se quiere describir o explicar es **algo** que se propaga, a ese resultado del fenómeno es a lo que se le atribuye el nombre de **onda**. La intención de esta sección no es la de dar una clasificación general de **Ondas Biológicas** sino la de dar ejemplos donde se presentan. Podrá ser, ya que hay tantos que como en el caso de los osciladores falte aquí el ejemplo predilecto del lector o del que se esperaba tener mas información, en el libro de J. Murray [Mu] al cual se han apegado estas notas se describen muchas mas y por supuesto en las referencias ahí mencionadas; también en el libro de L. Segel [Se2] hay un capítulo dedicado a "patrón coherente que se mueve en el espacio", describiendo así en buena parte lo que se quiere entender por Onda Biológica. Un ejemplo desarrollado con todo detalle sobre ondas viajeras se encuentra en [Mn] pag. 45.

Al buscar soluciones de tipo de onda viajera se propone una solución de la forma

$$u(x, t) = U(Z) \quad , \quad Z = x - ct$$

$U(Z)$ debe ser acotada, i.e. $|U(Z)| < M$ para todo valor de Z , $-\infty < Z < \infty$, c es la velocidad de propagación de la onda, esta solución se sustituye en la ecuación de reacción y difusión o en el sistema de reacción y difusión en su caso,

$$\underline{u}_t = D\Delta\underline{u} + Q(\underline{u})$$

D es la matriz de coeficientes de difusión no negativos, constantes y se pide que $Q(\underline{u})$ no tenga dependencia explícita en (x, t) .

Estas ondas viajeras serán **soluciones estacionarias** si la velocidad $c = 0$, u es independiente de tiempo.

Se tendrán **trenes de onda** si $U(Z)$ es periódica, se le llama **frente de onda** si $U(Z)$ es monótona y acotada, finalmente se dice que se tiene un **pulso** si $U(-\infty) = U(\infty)$ y además $U(Z)$ no es constante.

También se pueden tener soluciones periódicas en t , como son **patrones concéntricos** $u(x, t) = U(|v|, t)$ o bien, **ondas espirales** para las cuales $x = r(\cos \theta, \text{sen } \theta)$, $u(x, t) = U(r, \theta - ct)$ y U periódica en el segundo argumento.

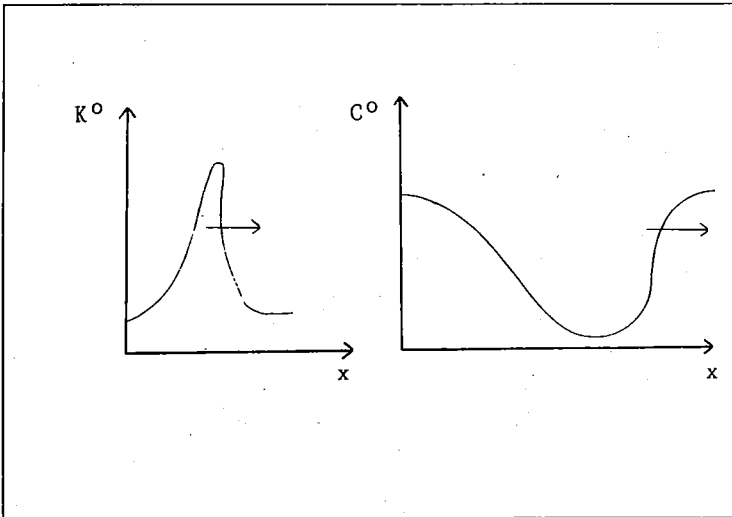
Ondas de Depresión Cortical. Es interesante estudiar las ondas según el medio donde se presentan, como ejemplo, están las ondas no lineales en la corteza cerebral; fueron descubiertas por Leao en 1944 en estudios experimentales sobre epilepsia, descritas en 1974 por Shibata y Bures en ratas, el modelo matemático fué propuesto por R.L. Miura [Mr], donde hace notar que fué con una comunicación privada de Hodgkin a Grafstein que se inició el planteamiento del modelo, ver [Mr] y las referencias que ahí se dan.

Estas ondas se les llama de depresión simplemente porque en el electrocefalograma aparecen como una marcada disminución de la actividad eléctrica del cerebro, se sabe que se propaga lentamente, variando desde .5 mm/min en ciertos peces hasta 15 mm/min en cerebelo de rata. La manera de generarlas es aplicar un estímulo que puede ser químico (cloruro de potasio por ejemplo), mecánico cuando una herida en la corteza, eléctrico etc., la propagación de la onda es independiente del tipo de estímulo, y se registra como círculos concéntricos alrededor de éste. (En los experimentos tienen colocados electrodos para determinar la actividad).

El modelo propuesto es:

$$\begin{aligned}\frac{\partial K^0}{\partial t} &= D_K \frac{\partial^2 K^0}{\partial x^2} + \rho_K g_C(V)(V - V_C)(V - V_K) + P_K, \\ \frac{\partial K^i}{\partial t} &= -\frac{\alpha}{1 - \alpha} [\rho_K g_C(V)(V - V_C)(V - V_K) + P_K], \\ \frac{\partial C^0}{\partial t} &= D_C \frac{\partial^2 C^0}{\partial x^2} + \rho_C g_C(V)(V - V_C) + P_C, \\ \frac{\partial C^i}{\partial t} &= -\frac{\alpha}{1 - \alpha} [\rho_C g_C(V)(V - V_C) + P_C],\end{aligned}$$

son dos ecuaciones de reacción y difusión acopladas con dos ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales [Mr] pag. 394, K^0 , K^i , C^0 , C^i son las concentraciones de potasio y de calcio fuera y dentro de las células, $g_C(V)$ es la conductancia del calcio dado en términos del potencial de la membrana, ρ_K y ρ_C son constantes. Los resultados numéricos muestran pulsos de concentraciones que se propagan:



Las simulaciones numéricas en dos dimensiones muestran efectivamente una propagación radial, concéntrica alrededor del estímulo, tienen además la simulación de una **onda espiral**, que se produce cuando se tiene una pequeña lesión, se provoca el estímulo, la onda de depresión pasa y "rodea" la lesión, enseguida se perturba nuevamente en una región donde acaba de pasar la primera onda, esta

segunda perturbación crea una onda que se propaga en dirección opuesta a la primera y que rota alrededor de la lesión (se conocen de resultados experimentales que indican que la onda espiral así generada logra dar hasta 55 revoluciones antes de desintegrarse). En este problema existen numerosas preguntas abiertas por investigar, entre ellas la estabilidad de cualquiera de las soluciones.

Ondas en medios excitables. El ejemplo anterior, así como el modelo de Hodgkin y Huxley, el de FitzHugh-Nagumo, los estudios de J. Keerner en ondas cardiacas anómalas [Ke], todos ellos reflejan el comportamiento de la propagación de la onda en un medio excitable de ahí que ahora se engloba su estudio en este contexto. Un estudio amplio y muy completo se da en el libro de V.A. Vasiliev y colaboradores [VR], ellos abarcan todos los ejemplos bajo el nombre de **procesos de auto onda** (autowave processes), procesos de onda auto sostenida, (¿onda propia?), es decir son ondas viajeras en un medio activo no lineal, que sostienen sus características a un nivel constante a expensas de la energía del medio en que se propagan. Una vez mas se puede decir que estos fenómenos son los descritos por sistemas de reacción y difusión, que van desde la ecuación de Fisher bien estudiada (se dan algunos detalles en la siguiente sección) hasta la reacción de Belousov y Zhabotinski (en la última sección), motivo de numerosos estudios en las últimas décadas, y en los diferentes modelos de estructuras embrionales, morfogénesis, movimientos peristálticos de paredes en intestino, en vasos sanguíneos, retina del ojo, etc. por mencionar algunos.

A continuación se describe brevemente la presentación sencilla que tiene J. Murray en su libro ([Mu] pag. 328-335), que es el sistema de FitzHugh-Nagumo, para la que se encuentra la onda viajera o pulso:

$$u_t = Du_{xx} + f(u)$$

$$v_t = bu - \gamma v$$

$$f(u) = u(a - u)(u - 1)$$

se buscan soluciones de la forma

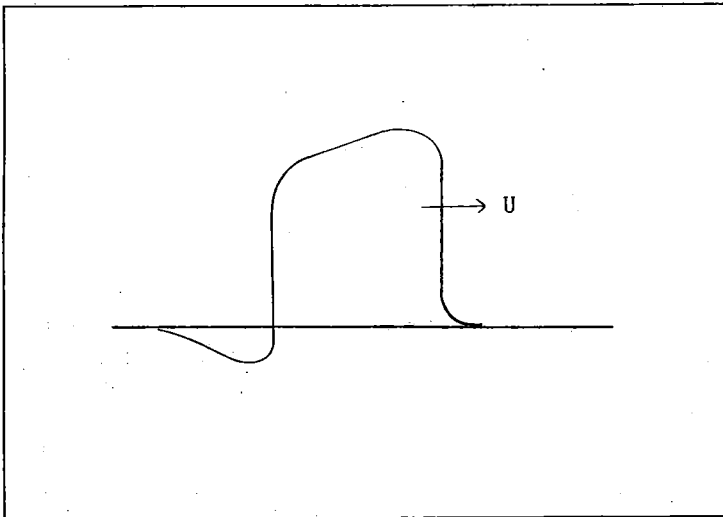
$$u(x, t) = U(Z)$$

$$v(x, t) = V(Z)$$

las condiciones para el pulso son

$$U(Z) \rightarrow 0$$

$$V'(Z) \rightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad |Z| \rightarrow \infty$$



y esta es la forma usual del pulso, la ecuación se estudia en el plano fase. Si se quiere profundizar en este tema el lector puede acudir a los trabajos de G. Flores donde hace un estudio riguroso de este sistema, sus soluciones y donde se encuentran mas referencias al problema [F1].

Otro enfoque sería el de considerar algunos parámetros pequeños para tener idea del comportamiento analítico, se hace

$$b = \epsilon \tilde{b} \quad , \quad \gamma = \epsilon \tilde{\gamma} \quad , \quad 0 < \epsilon \ll 1$$

con lo que el sistema se transforma a

$$u_t = Du_{xx} + f(u) - v$$

$$v_t = \epsilon(\tilde{b}u - \tilde{\gamma}v)$$

En el límite $\epsilon \rightarrow 0$, v es constante y se considera cero, de esta manera, con $f(u) = u(a - u)(u - 1)$ en el plano fase esta ecuación cúbica determina tres estados estacionarios $u = 0$, $u = a$, $u = 1$, si no se considera la difusión se tienen $u = 0, u = 1$ linealmente estables y $u = a$ inestable, teniendo una onda viajera que une el punto $u = 0$ con $u = 1$, y la velocidad es

$$c = \left(\frac{1}{2}D\right)^{1/2} (1 - 2a)$$

esto fué en el límite $\epsilon \rightarrow 0$, pero ¿Qué pasa si $v_t = 0(\epsilon)$?

Estas fueron únicamente unas indicaciones iniciales para estudiar el problema, hay numerosa literatura donde se encuentran las diferentes posibilidades y enfoques, ver también [Ke].

Pulso de Presión. Este es un ejemplo de naturaleza completamente diferente a lo arriba mencionado, aquí se obtendrá una ecuación de onda propiamente dicha, cuya solución será un pulso de presión que viaja. El flujo de sangre en la aorta es pulsátil ya que el corazón la bombea en forma de oscilación de relajación como fué descrito en la primera parte de estas notas. Al final de la diástole el fluido se puede considerar en reposo y se inicia el ciclo, durante la sístole la sangre es bombeada. "Es el pulso que se siente en la muñeca".

El modelo de arteria que se considera es el de un tubo elástico cilíndrico, por el que fluye la sangre cuyo movimiento es descrito por las ecuaciones de continuidad y las ecuaciones de momento para fluido inviscido e incompresible [LS]. Las velocidades axial y radial se denotan por el u y v respectivamente, ρ la densidad y se define el flujo de velocidad axial promedio $\bar{u}(x, t)$ [Ma].

La ecuación de continuidad es:

$$u_x = -\frac{1}{r}(rv)_r,$$

y la \bar{u} promedio:

$$\bar{u}(x, t) = \frac{1}{\pi a^2} \int_0^a u(x, r, t) 2\pi r dr$$

para radio de la arteria se usa el valor a que es el que alcanza en la diástole.

Las condiciones de frontera usuales son para flujo con simetría axial:

$$v(x, 0, t) = 0$$

$$v(x, a, t) = w$$

donde w es la velocidad de la pared del tubo, sustituyendo estas expresiones en la ecuación de continuidad se obtiene:

$$w(x, t) = -\frac{1}{2} a \bar{u}(x, t)_x$$

Las ecuaciones para los momentos axial y radial son

$$\rho \bar{u}_t = -p_x \quad , \quad p_r = 0$$

habiendo despreciado los términos pequeños en las expresiones completas al considerar que tanto la velocidad radial como la aceleración convectiva contribuyen muy poco al movimiento al ser de un orden de magnitud menos que los otros términos.

Además hay que tomar en consideración que el tubo es elástico, su modulo elástico es μ , el grueso de la arteria es de h , y su desplazamiento es $\eta(x, t)$, de la condición para equilibrio dinámico

$$p a d\theta dx = (\sigma h dx) d\theta$$

donde $\sigma = \mu(\eta/a)$ es la ecuación de estado para las arterias (Ley de Hooke) ([LS] pag. 364), con μ el modulo de Young,

$$\eta = a^2 p(x, t) / \mu h$$

como la velocidad del fluido w en la pared debe ser igual a $\dot{\eta}$ la velocidad de la pared, nuevamente no tomando en consideración desplazamientos en la dirección axial, se tiene:

$$w(x, t) = \dot{\eta}(x, t),$$

que finalmente junto con la ecuación de continuidad, la ecuación de conservación de momento lineal, el desplazamiento de la pared se obtiene

$$\bar{u}_{tt} = c^2 \bar{u}_{xx}$$

$$p_{tt} = c^2 p_{xx}$$

que es la ecuación de onda, con velocidad de propagación de la onda:

$$c = (\mu h / 2a\rho)^{1/2}$$

las soluciones se escriben con la fórmula de d'Alambert,

$$\bar{u} = g(x + ct) + f(x - ct)$$

si se desprecia la onda reflejada (como una aproximación)

$$\bar{u} = f(x - ct)$$

$$\text{y de } \rho \bar{u}_t = -p_x \text{ se obtiene}$$

$$p = \rho c f(x - ct)$$

la presión p arterial y la velocidad promedio \bar{u} del fluido son proporcionales y tienen forma parecida. El análisis de la forma de la onda de presión o pulso puede ayudar a determinar anomalías, comparando con parámetros de la onda en diferentes circunstancias. Es sabido que el "sentir" el pulso se reconoce o se tienen indicaciones sintomatológicas, ver [Fu] pag. 193, [Ma] pag. 153, donde se dan más referencias, un ejemplo sencillo para detectar estenosis (placas intravasculares que angostan la arteria) así como el planteamiento de problemas interesantes.

d) La Ecuación de Fisher

La idea de propagación de ondas en fenómenos descritos por ecuaciones de reacción y difusión, data de principios de siglo (1906) cuando R.L. Luther descubrió la existencia de ondas químicas que se propagan con cierta velocidad dependiente de los parámetros de la reacción estudiada, ([Mu] pag. 277). Posteriormente (1937), R.A. Fisher estudió la distribución espacial de un "gene ventajoso" a través del modelo de ecuación de difusión no lineal que lleva su nombre, a continuación se darán los detalles; se quiere enfatizar que en esa misma época también la estudiaron Kolmogoroff, Petrovsky y Piscounoff, probando la existencia de un continuo de ondas, todas con diferentes velocidades y en forma de "frentes viajeras" ([Ho] pag. 179); se recomienda al lector interesado ver el libro de P. Fife y las referencias que ahí se encuentran [Fi].

Para plantear la ecuación apropiada, se considera una distribución de población de genes $\tilde{u}(\tilde{x}, \tilde{t})$ con una densidad de flujo

$$J = -D\tilde{u}_x,$$

y una razón de densidad de reproducción logística

$$Q = \alpha\tilde{u}(\beta - \tilde{u}),$$

que en la ecuación de la ley de balance o de conservación vista en la sección anterior se tiene

$$\tilde{u}_t = D\tilde{u}_{xx} + \alpha\tilde{u}(\beta - \tilde{u}).$$

Es conveniente escribirla en términos de variables adimensionales, reescalando:

$$\tilde{u}(\tilde{x}, \tilde{t}) = \mu u(x, t), \quad \tilde{x} = Lx, \quad \tilde{t} = Tx,$$

se escoge

$$\mu = \beta, T = \frac{1}{\alpha\beta}, \quad L^2 = D/\alpha\beta,$$

quedando así la ecuación de Fisher:

$$u_t = u_{xx} + u(1 - u) \quad (F)$$

Lo que se quiere saber es si tiene solución de onda viajera correspondiente a una distribución de población de forma fija que se propaga en un "Universo unidimensional", se propone buscar una solución de la forma

$$u(x, t) = U(Z), \quad Z = x - ct$$

se sustituye en (F) obteniéndose que $U(Z)$ satisface la ecuación diferencial ordinaria

$$U'' + cU' + U(1 - U) = 0$$

Se quieren determinar los valores posibles de c tales que se tenga una solución no negativa de U puesto que se trata de una densidad de población,

$$\lim_{Z \rightarrow -\infty} U(Z) = 0, \quad \lim_{Z \rightarrow \infty} U(Z) = 1$$

Para analizar la ecuación ordinaria en el plano fase se escribe como un sistema,

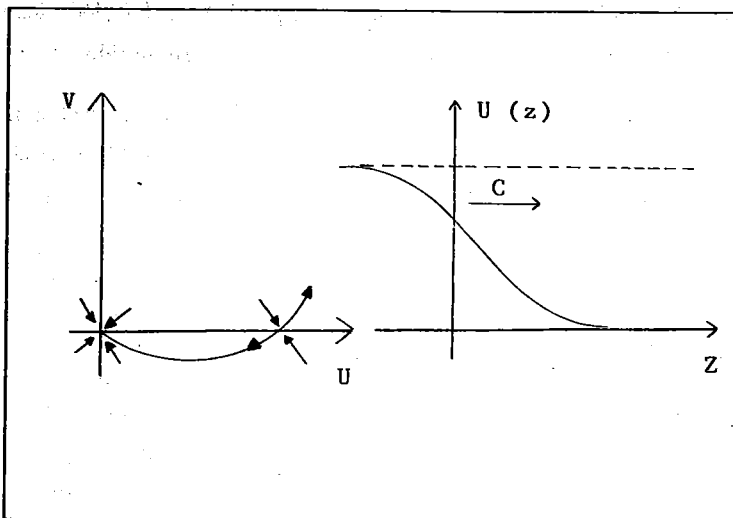
$$U' = V$$

$$V' = -U(1 - U) - cV$$

las isoclinas nulas con $V = 0, V = U(1 - U)/c$, los puntos correspondientes a los estados estacionarios son:

$$(U_1, V_1) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (U_2, V_2) = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Se hace el análisis de estabilidad del sistema linealizado encontrando que (U_1, V_1) es un nodo estable si $C \geq C_{mim} = 2$ y (U_2, V_2) es un punto silla, el plano fase y la onda viajera se dibujan a continuación:



Se hace notar que si $C < 2$, se tendrían valores negativos de la órbita violando el requerimiento de que $U(z) \geq 0$.

Para mostrar que efectivamente la onda viajera $U(z)$ correspondiente a la órbita en el plano fase que une el punto silla (U_2, V_2) con el nodo estable (U_1, V_1) , se sigue aquí la presentación de [Be] (pag. 145). Se considera una región triangular R en el plano $U - V$, dos de sus catetos son las líneas horizontal $V = 0$, la línea vertical $U = 1$ y el tercero es la recta l , definida por $V = -mU$ con $m > 0$. La normal a ésta última línea está dada por el vector $\hat{n} = \begin{pmatrix} m \\ 1 \end{pmatrix}$, cuya dirección se determina de $\hat{n} \cdot \begin{pmatrix} U' \\ V' \end{pmatrix} = mU' + V' = mV - CV - U(1 - U) > 0$

luego

$$(-m^2 + mc - (1 - U))U > 0$$

$$m^2 - mc + (1 - U) < 0$$

$$m^2 - mc + 1 < 0 \quad , \quad m = (c \pm \sqrt{c^2 - 4})/2$$

como $c^2 > 4$, $m_1, m_2 > 0$,

análogamente se ve que en los otros dos lados de R todas las líneas de flujo entran al triángulo, siendo así este una región invariante al flujo, tampoco hay ciclos límites en R , ya que tendrán que encerrar un punto crítico y solo hay los dos

arriba indicados, de donde se ve que una órbita que se inicia en (U_2, V_2) tiene que llegar a (U_1, V_1) y $U(-\infty) = 1, V(\infty) = 0$ estableciendo lo requerido.

Al lector interesado en profundizar en los aspectos teóricos tanto de existencia como de estabilidad de soluciones de ecuaciones no lineales de difusión además de las referencias antes mencionadas, se recomienda el trabajo de D.G. Aronson y H.F. Weinberger [AW].

e) La reacción de Belousov y Zhabotinskii.

De todas las formas de ondas que se conocen, una que llama fuertemente la atención es la onda espiral por su hermosura intrínseca, por su presencia pasiva, la vemos en las flores, en los caracoles, en las conchas, hacia cualquier lado que uno se detenga a mirar ahí está una onda espiral.

Una espiral simple, rotando se describe como una función periódica de la fase:

$$u(r, \theta, t) = F(\phi),$$

$$\phi = wt \pm m\theta + \psi(r),$$

w es la frecuencia, m el número de brazos de la espiral, $\psi(r)$ es una función que describe el tipo de espiral y el signo más o el menos indican el sentido de la rotación. Si $\psi = 0$ se ve el estado estacionario, una espiral de un brazo, es $\theta = \psi(r)$, $\theta = ar$ es la espiral de Arquímedes, $\theta = a \ln r$ es una espiral logarítmica. Si la espiral se forma alrededor de un núcleo central,

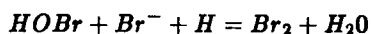
$$\theta = a(r - r_0), \quad \theta = a \ln(r - r_0).$$

Proponer soluciones con ésta forma ha sido el interés en numerosos trabajos que describen mecanismos como en Biología la propagación de un moho (*Dictyostelium discoideum*), en Fisiología las ondas espirales en el cerebro y en el corazón [Ke] y en Química en reacciones como es la de Belousov - Zhabotinskii y variaciones de la misma [Wi].

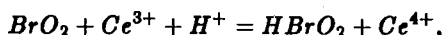
La reacción de Belousov y Zhabotinskii, BZ, ha sido ampliamente estudiada ya

que es relativamente menos complicada u obviamente mas accesible que las otras dos.

Esta reacción, *BZ*, consiste en la oxidación por iones de bromato en un medio ácido de cierto material orgánico, catalizado por iones oxidantes de un metal [F B]. Un ejemplo de la reacción es



o bien,



el elemento indispensable es el bromo, el metal *Ce, Mn, Fe*, el sustrato orgánico puede ser ácido cítrico, ácido malónico, ácido bromomalónico, o ácido málico, [FB], se recomiendan los libros de Winfree [Wi] para una descripción histórica de los descubrimientos de las reacciones químicas así como interesantes fotografías, gráficas de soluciones numéricas y dibujos. (Ademas [Mu] pag. 179, 322, 340, 343).

Hay numerosos resultados teóricos entre los más conocidos están el de D. Cohen, J. New y R. Rosales (1978) [CN], N. Kopell y L.N. Howard (1973) y 1981, [KH], P. Hagan (1982) [Hg], S. Koga 1982 [Ko], J. Keener y J. Tyson (1986), [KT] por mencionar algunos de los que son considerados ahora como clásicos en este campo.

Es interesante hacer notar que bajo ciertas aproximaciones para la reacción *BZ* se tiene el modelo de Field-Noyes, FN, con un sistema de ecuaciones ordinarias que presentan oscilaciones de relajación como las que se estudiaron en la primera parte de este escrito.

Si se toman en consideración dos reactantes, el mecanismo de reacción y difusión que se va a considerar aquí es uno llamado sistema $\lambda - w$, propuesto por N. Kapell y L. Howard, y estudiado también en [CN], así:

$$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}_t = D\Delta \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \lambda(R) & -w(R) \\ w(R) & \lambda(R) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$$

donde $R = u^2 + v^2$, $\lambda(R)$ es una función decreciente que pasa por cero cuando $R = 1$, de manera tal que la parte cinética sostenga oscilaciones de ciclo límite, es decir, con $D = 0$, $R_0 = u^2 + v^2$, con frecuencia $w(R_0)$. Si se considera

$$w = u + iv$$

el sistema se puede escribir como una ecuación compleja:

$$w_t = D\Delta w + (\lambda + iw)w$$

de ahí que se busquen soluciones de la forma

$$w = Re^{i\phi}$$

donde R es la amplitud, y ϕ la fase, que sustituyendo en la ecuación de arriba se obtienen las ecuaciones que R y ϕ deben satisfacer

$$R_t = D\Delta R + R\lambda(R) - DR|\nabla\phi|^2$$

$$\phi_t = D\Delta\phi + w(R) + 2D(\nabla R \cdot \nabla\phi)/R$$

conocida como la forma polar del sistema $\lambda - w$, que tendrá soluciones en coordenadas polares:

$$R = R(r)$$

$$\phi = \Omega t + m\theta + \psi(r)$$

en este caso Ω es la frecuencia que se quiere determinar, las funciones R y ϕ satisfacen el sistema de ecuaciones ordinarias:

$$DR'' + \frac{1}{r}R' - \left(D\psi'^2 + \frac{1}{r^2}\right)R + R\lambda(R) = 0$$

$$(SR) \quad D\psi'' + D\left(\frac{1}{r} + \frac{2R'}{R}\right)\psi' = \Omega - w(R)$$

con condiciones de frontera:

$$(CF) \quad R(0) = 0, \psi'(0) = 0 \quad , \quad R \rightarrow R(\infty) \text{ cuando } r \rightarrow \infty$$

donde $R(\infty)$ y Ω se relacionan por

$$w(R(\infty)) = \Omega$$

en [CN] prueban que:

$$u \sim R(\infty) \cos(\Omega t + \theta + c \ln r)$$

$$v \sim R(\infty) \sin(\Omega t + \theta + c \ln r);$$

estas ecuaciones representan una onda espiral que rota, con u y v constantes a lo largo de las **espirales logarítmicas**

$$\Omega t + \theta + c \ln r = cte.$$

Siguiendo la aproximación que presenta S. Murray ([Mu] pag. 352), multiplicando la primera ec. en (SR) por rR^2 e integrando:

$$\psi'(r) = \frac{1}{rDR^2(r)} \int_0^r SR^2(s)[\Omega - w(R(s))]ds,$$

para satisfacer (CF), esta integral se puede aproximar,

$$\begin{aligned} \psi'(r) &\sim \frac{1}{rDR^2(\infty)} \int_0^r sR^2(\infty)[\Omega - w(R(\infty))]ds \\ &= \frac{1}{2D}[\Omega - w(R(\infty))]r \quad \text{cuando } r \rightarrow \infty \end{aligned}$$

de donde se ve que ψ' estará acotada si

$$\Omega = w(R(\infty))$$

y

$$\psi'(\infty) = \left[\frac{1}{D} \lambda(R(\infty)) \right]^{1/2}$$

es la relación de dispersión que muestra la dependencia de la frecuencia Ω de la amplitud $R(\infty)$.

Para obtener el comportamiento de la solución u, v cercano a $r = 0$, haciendo una aproximación, se propone

$$R(r) \sim r^c \sum_{n=0}^{\infty} a_n r^n \quad \text{cuando } r \rightarrow 0$$

$a_0 \neq 0$, que sustituyendo en la primera ecuación en (SR) a primer orden se obtiene:

$$c(c-1) + c - m^2 = 0$$

de donde $c = \pm m$, es decir para que $R(r)$ no sea singular cuando $r \rightarrow 0$ se debe escoger

$$R(r) \sim a_0 r^m$$

pudiendo obtener:

$$u \sim r^m \cos(\Omega t + m\theta + \psi(0))$$

$$v \sim r^m \text{sen}(\Omega t + m\theta + \psi(0))$$

siempre y cuando $R(r)$ y $\psi'(r)$ estén acotados cuando $r \rightarrow \infty$.

Este ejemplo es por supuesto un caso especial pero ilustra muy bien la idea de las soluciones en forma espiral. Estudios más detallados y completos para la solución a las ecuaciones que modelan la reacción de Belousov Zhabotinskii y problemas relacionados los podrá encontrar el lector en las referencias antes mencionadas así como en [SK].

Referencias

- [AW] Aronson D.G. and Weinberger H.F. *Nonlinear Diffusion in Population Genetics, Combustion, and Nerve Pulse Propagation*. En: Lectures Notes in Mathematics 446 Dold A. y Eckmann B Editors Springer-Verlag. 1975
- [Be] Beltrami E.: *Mathematics for Dynamic Modeling*. Academic Press, Inc. 1987.
- [BD] Boyce W.E. and DiPrima R.C. *Elementary Differential Equations*. Wiley, New York (1977) 3a. Ed.
- [Bu] Burton T.A. *Stability and Periodic Solutions of Ordinary and Functional Differential Equations*. Mathematics in Science and Engineering. Vol. 178. Academic Press, Inc., 1985.
- [CN] Cohen, D.S., Neu J.C. and Rosales. *Rotating spiral wave solutions of reaction diffusion equations*, SIAM J. Appl. Math. Vol. 35, págs. 536-547, 1978.
- [Ed] Edelstein-Keshet L. *Mathematical Models in Biology*. New York. Random House 1988.
- [FB] Field, R.J., Burger, M. *Oscillations and Travelling Waves in Chemical Systems*. Editores John Wiley and Sons 1985.
- [Fl] Flores G. *Stability Analysis for the Slow Travelling Pulse of the FitzHugh-Nagumo System*, SIAM Journal on Mathematical Analysis, Vol. 22, No. 2, 1991, págs. 392-399.
- [Ft1] FitzHugh R. *Mathematical Models of Excitation and Propagation in Nerve*. En: Biological Engineering. H.P. Schwan, Editor. Inter-University, Electronic Series. Vol. 9. McGraw Hill Book Company 1969.
- [Ft2] FitzHugh R. *Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane*. Biophysical Journal. Vol. 1. 1961.
- [GH] Guckenheimer, J. and Holmes P. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Sys-*

tems, and Bifurcations of Vector Fields. Springer - Verlag, New York 1983.

- [Ha] Hagg J. *Oscillatory Motions.* Wadsworth Publishing Company, Inc. 1962.
(Traducción de la 1a. Edición en Francés, Vol. I (1952) Vol. II (1955).
- [Hg] Hagan, P. *Spiral Waves in reaccion-diffusion system.* SIAM J. App. Math.,
Vol. 42, No. 4, 1982
- [Hl] Hale, J.K. *Ordinary Differential Equations.* Krieger, Huntington, New York
1980.
- [Ho] Hoppensteadt F.C. *Mathematical Methods of Population Biology* Cambridge
Studies in Mathematical Biology: 4 Cambridge University Press 1982.
- [HK] Hassard, B.D., Kazarinoff, N.D. *Theory and Application of Hopf Bifurcation.*
Cambridge University Press 1981.
- [HH] Hodgkin A.L. and Huxley A.F. *A quantitative description of membrane
current and its application to conduction and excitation in nerve.* Journal of
Physiology (London) 117, 500-544, 1952.
- [HHi] P. Horowitz and W. Hill *The Art of Electronics.* Cambridge University
Press, 1980 reimpresión 1988.
- [KC] J. Kevorkian and J.D. Cole *Perturbation Methods in Applied Mathematics.*
Applied Mathematical Science 34 Springer-Verlag, N.Y. Heidelberg-Berlin 1968.
- [Ko] Koga, S. *Rotating Spiral Waves in Reaccion-Diffusion Systems.* Progress in
Theoretical Physics, Vol. 67, 1, 1982.
- [KT] Keener J.P., Tyson, J.J. *Spiral Waves in the Belousov-Zhabotinskii reaction.*
Physica 21 D, 307-324 (1986)
- [Mk] Mickens R.E. *An Introduction to Nonlinear Oscillations.* Cambridge Uni-
versity Press 1981.
- [Mi] Minorsky N.: *Nonlinear oscillations* Litton Educational Publishing, Inc. 1962
R.E. Krieger Publishing Company, Inc. 1983 (Reprint).

- [Mn] Minzoni, A. *Métodos de las Matemáticas Aplicadas*. IV Coloquio del Depto. de Matemáticas. Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N. Taxco, Gro. Agosto 1985
- [MR] Mishchenko E.F. and Rozov N. Kh. *Differential Equations with Small Parameters and Relaxation Oscillations*. Translated from Russian by F.M. Good speed Plenum Press - New York and London 1980.
- [Mr] Miura, R.M. *Nonlinear Waves in Neuronal Cortical Structures*. En: *Nonlinear Phenomena in Physics and Biology* Plenum Publishing Corp., 1981.
- [Mu] Murray J.D.: *Mathematical Biology*. Berlin Heidelberg New York. Springer-Verlag 1989.
- [P] Ch. Peskin. *Lectures on Mathematical Aspects of Physiology*. F. Hoppensteadt Editor. *Lectures in Applied Mathematics*, Vol. 19, 1981
- [Ri1] Rinsel J. *Models in Neurobiology in "Mathematical Aspects of Physiology"*. *Lectures in Applied Mathematics*. Vol. 19, pag. 281-297. 1981
- [Ri2] Rinsel J. *Electrical excitability of cells, Theory and experiment: Review of the Hodgkin-Huzley Foundation and an update*. *Bulletin of Mathematical Biology*. Vol. 52, No. 1/2, pag. 5-23, 1990.
- [Se1] Segel L.A.: *Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology*. Cambridge University Press, Cambridge 1980.
- [Se2] Segel L.A.: *Modeling dynamic phenomena in molecular and cellular biology*. Cambridge University Press 1984.
- [SK] Swinney H.L., Frinsky V.I. *Waves and Patterns in Chemical and Biological Media*. *Physica D. Nonlinear Phenomena*. Vol. 49, No. 1 y 2, Abril 1991
- [Tu1] Tuckwell H.C. *Introduction to theoretical neurobiology: volume 1 Linear Cable Theory and Dendritic Structure*. Cambridge University Press. Cambridge, New York, New Rochelle. Melbourne, Sydney. 1988.
- [Tu2] Tuckwell H.C. *Introduction to theoretical neurobiology: volume 2 Nonlinear*

and Stochastic Theories. Cambridge University Press. 1988.

[VR] Vasiliev V.A., Romanovskii M., Chernauskii D.S., Yakhno V.G. *Autowave Processes in Kinetic Systems Spatial and Temporal Self-Organization in Physics, Chemistry, Biology and Medicine*. Mathematics and Its Applications (MIA Sovietic Series) D. Reidel Publishing Company (1987).

[Wi] Winfree, A.T. *The Geometry of Biological Time*. Springer - Verlag, New York (1980).

[Wi] Winfree, A.T. *Stable Particle-like Solutions to the nonlinear wave equations of three-dimensional excitable media*. SIAM Review, Vol. 32, No. 1, págs. 1-53, 1990