

FENÓMENOS DE SINCRONIZACIÓN Y MODELOS MATEMÁTICOS

Presenta:

Jesús Enrique Escalante Martínez

Se presenta este documento
como parte de los requisitos para
obtener el grado de:
DOCTOR EN MATEMÁTICAS
en la
FACULTAD DE MATEMÁTICAS
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
XALAPA DE ENRÍQUEZ, VER. MÉXICO
FEBRERO 2012

UNIVERSIDAD VERACRUZANA
FACULTAD DE MATEMÁTICAS

Los que aquí firman recomiendan a la Facultad de Matemáticas de la Universidad Veracruzana aceptar la tesis doctoral titulada “**Fenómenos de Sincronización y Modelos Matemáticos**” presentada por **Jesús Enrique Escalante Martínez** en cumplimiento de los requisitos para obtener el grado de **Doctor en Matemáticas**.

Fecha: Febrero 2012

Asesor de Tesis:

Dr. Pablo Padilla Longoria

Asesor Interno:

Dr. Raquiel Rufino López Martínez

Comité de Posgrado:

Dr. Francisco Gabriel Hernández Zamora

Dr. Evodio Muñoz Aguirre

UNIVERSIDAD VERACRUZANA

Fecha: **Febrero 2012**

Autor: **Jesús Enrique Escalante Martínez**

Título: **Fenómenos de Sincronización y Modelos Matemáticos**

Departamento: **Facultad de Matemáticas**

Grado: **Doctor en Matemáticas** Año: **2012**

Se permite la reproducción parcial o total de esta obra por individuos o instituciones siempre que queden excluidos los propósitos comerciales.

Firma del Autor

EL AUTOR RESPETA LOS DERECHOS DE OTRAS PUBLICACIONES. EL USO CON FINES COMERCIALES DE LA OBRA COMPLETA O EXTRACTOS DE ELLA DEBE SER AUTORIZADA POR EL AUTOR POR MEDIO ESCRITO.

*A mis padres
Juanita y Enrique,
a mi hermana
Denisse
y a mi esposa
Marisol,
por todas sus enseñanzas
ellos son mis más grandes maestros.*

Índice

Índice	v
Agradecimientos	vii
Introducción	1
I Sincronización y Ecuaciones Diferenciales Ordinarias	4
1. Sincronización y Luciérnagas	5
1.1. Introducción	5
1.2. Descripción del Modelo	7
1.3. Condiciones sobre los Valores Propios	9
1.4. Conclusiones e Interpretación Biológica	15
2. Ritmos Circadianos	18
2.1. Introducción	18
2.2. Sincronización de Ritmos Ultradianos Mediante Difusión y un Parámetro de Acoplamiento	20
2.3. Simulación Numérica	22
2.4. Conclusiones	22
3. La Sincronización de dos Metrónomos vista como un Problema de Control de Tiempo Libre	25
3.1. Introducción	25
3.2. Descripción del Modelo de los Metrónomos	27
3.3. Problema de Tiempo Óptimo	31
3.4. Gráficas y Conclusiones	34

II Sincronización y Ecuaciones Diferenciales Parciales	39
4. Sincronización en un Modelo Multiescala	40
4.1. El Fenómeno de la Animación Suspendida	40
4.2. Hechos Biológicos y Fundamentos Matemáticos	41
4.3. Ecuación de Difusión acoplada a un Autómata Celular	44
4.4. Conclusiones	47
5. Frentes de Sincronización sobre Medios Excitables	48
5.1. Introducción	48
5.2. El Modelo de Hodgkin-Huxley	49
5.3. El Modelo de FitzHugh-Nagumo	50
5.4. Dinámica Química de Osciladores Sincronizados	56
5.5. Órbita Heteroclínica	57
5.6. Conclusiones	61
Conclusiones y Perspectivas	62
Apéndices	64
A. Teoría de Control	65
A.1. Teoremas de Análisis Funcional	65
A.2. Funcional de Pago	66
A.3. Hamiltoniano	67
A.4. Principio del Máximo de Pontryagin	69
B. Scripts de las Simulaciones Numéricas	70
B.1. Luciérnagas	70
B.2. Ritmos Circadianos	72
B.3. Metrónomos	73
B.4. Ceroclinas y Soluciones de FitzHugh-Nagumo	74
B.5. Órbita Heteroclínica	75
Bibliografía	76

Agradecimientos

“EL ESPÍRITU GOBIERNA EL UNIVERSO”

Anaxágoras. (500 A.C.-428 A.C.)

Gracias al apoyo económico brindado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca no. 19456.

Gracias a DIOS por darme la vida y llenarme de bendiciones.

Gracias al incondicional amor de mi familia, mis padres, mi hermana, mi esposa, gracias por compartir conmigo la aventura de vivir.

Gracias al Dr. Pablo Padilla Longoria por su amistad y sus enseñanzas.

Gracias a la Dra. Carolina Barriga Montoya, a la Dra. Beatriz Fuentes Pardo y al Mat. Miguel Lara Aparicio por recibirme en su equipo de investigación y permitirme aprender con ellos.

Gracias a los revisores que hicieron posible esta tesis, leyendo, opinando, aconsejando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dándome ánimo. Todos los comentarios están tomados en cuenta, atender cada uno de ellos precisó mi mejor esfuerzo.

Xalapa de Enríquez, Ver. México
Febrero 2012.

Jesús Enrique Escalante Martínez

Introducción

La sincronización es una profunda tendencia hacia el orden, es el fenómeno más dominante en la naturaleza por su enorme rango de ejemplos, que se extiende desde los átomos a los animales, de las personas a los planetas.

Con frecuencia estudiada como la manifestación de una fuerza universal al parecer complementaria a la entropía.

La sincronización se presenta en ejemplos fascinantes. Los cardúmenes, las parvadas, las audiencias aplaudiendo, algunos ciclos hormonales, todos son ejemplos del mismo fenómeno. En algunos casos la sincronización es perniciosa, es el caso de la epilepsia en la cual millones de células cerebrales descargan al mismo tiempo un pulso patológico, causando las convulsiones rítmicas asociadas con ésta enfermedad. Incluso objetos inanimados pueden sincronizarse. La coherencia asombrosa de un rayo láser proviene de trillones de átomos emitiendo fotones en la misma fase y frecuencia. Nuestro planeta y su satélite en el transcurso de los milenios, los efectos de la incesante marea han impedido el libre giro rotacional de la luna en su órbita, de manera que ahora gira sobre su eje exactamente a la misma tasa que circunda la tierra, por lo que siempre vemos el conejo en la luna y no su lado oscuro. Ya sea a nivel atómico o planetario los ejemplos de sincronización abundan a todas las escalas. De forma somera, estos fenómenos pueden parecer no relacionados. Después de todo, las fuerzas que sincronizan un láser no tienen nada que ver con las células del cerebro. Pero en un nivel más profundo, hay una conexión, que trasciende los detalles de cualquier mecanismo en particular. Esa relación es matemática. Todos los ejemplos son variaciones sobre el mismo tema: la aparición espontánea de orden. Mediante el estudio de modelos simples de luciérnagas y otros ejemplos de auto-organización de sistemas complejos, los científicos están empezando a descubrir los secretos de este tipo de orden en el universo.

¿Cuáles son los requerimientos mínimos para sincronizarse? Acaso ¿ser inteligente? podría ser ¿tener sistema nervioso central? si quiera ¿estar vivo? La naturaleza nos muestra que se necesita muy poco para tender a este tipo de orden, pues existen ejemplos en todos

los niveles físicos. Pese a que la sincronización parece la voluntad colectiva de un equipo de individuos o elementos, frecuentemente emerge de un comportamiento claramente egoísta entre los individuos pues cada uno de ellos busca lo mejor para sí, en el caso de las parvadas el comportamiento individual obedece a principios básicos de sobrevivencia, cada individuo quiere escapar de su depredador y sin embargo el resultado es el movimiento coherente de la parvada. En otros casos, la sincronización entre objetos inanimados como relojes de péndulo o metrónomos es producto de la comunicación mecánica.

Los esfuerzos de investigación dedicados a este fenómeno son una síntesis de un vasto cuerpo de conocimientos creado por científicos de distintas disciplinas. La ciencia necesaria para entender la sincronización tiene base en el trabajo de algunas de las mentes más brillantes del siglo XX, los físicos Albert Einstein [12], Richard Feynman [17], [18], Brian Josephson [34], y Yoshiki Kuramoto [37], [39], los matemáticos Norbert Wiener [70] y Paul Erdos [14], el psicólogo social Stanley Milgram [45], el químico Boris Belousov, el teórico del caos de Edward Lorenz [43], y los biólogos Charles Czeisler [9] y Arthur Winfree [73].

El psicólogo Carl Gustav Jung [35] planteó el principio de sincronicidad en el sentido especial de una coincidencia temporal de dos o más sucesos relacionados entre sí de una manera no causal. Las sincronías no surgen de la acumulación estadística de hechos corrientes, son “conexiones acausales” que tienen lugar por medio del significado que revisten al sujeto que las experimenta. Jung demostró que el significado inherente es lo que realmente diferencia una sincronicidad de una mera coincidencia, pues la esencia de una sincronicidad es que un patrón determinado tiene un significado o valor para la persona que lo experimenta.

Jung explicó la existencia de las sincronicidades gracias al trabajo del físico vienés Wolfgang Pauli [51], “el principio de exclusión”, que aportó a la física el descubrimiento de un patrón abstracto que se oculta debajo de la superficie de la materia atómica y que determina su comportamiento de una manera acausal. Es decir, todo lo que sucede en el universo es causado, de hecho, por todo lo demás.

El objetivo general de esta tesis es disertar detenida y metódicamente sobre algunos fenómenos de sincronización desde el marco que proveen los modelos matemáticos, principalmente las ecuaciones diferenciales. Esta tesis presenta los resultados de una investigación que aborda la sincronización como la emergencia espontánea de orden en un sistema dinámico.

La parte uno aborda el estudio de la sincronización a través de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. El capítulo uno presenta el fenómeno de la sincronización de la bioluminiscencia de las luciérnagas. El modelo propuesto es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, que utiliza un oscilador de Van der Pol para recuperar la periodicidad con la que emiten destellos. Se presentan condiciones sobre los valores en los parámetros biológicos y se da una interpretación de los resultados. En el capítulo dos se modela la actividad metabólica de un acocil (especie de langostino), que cambia de ritmos ultradianos a un ritmo circadiano durante su ciclo de vida. El modelo propuesto introduce un parámetro que da peso al acoplamiento entre osciladores, es decir, que simula la calidad de la comunicación entre ritmos. El capítulo tres presenta la sincronización desde la perspectiva de la teoría de control de un fenómeno mecánico. Se modela un experimento donde un par de metrónomos terminan moviéndose en fase. En particular se aborda el problema de tiempo libre, esto es, se busca el control tal que la sincronización de los metrónomos suceda en el menor tiempo posible.

La parte dos está dedicada al estudio de la sincronización en fenómenos modelados por ecuaciones diferenciales parciales. El capítulo cuatro presenta un modelo que utiliza la ecuación de difusión acoplada a un autómata celular para simular dos escalas espaciales del mismo fenómeno. Se toma por ejemplo, el desarrollo de un embrión de pez cebra (escala “grande”) bajo las condiciones que le impone la difusión de oxígeno (escala “pequeña”). El objetivo de este modelo es presentar un ejemplo donde la difusión de algún agente determina la sincronización del conjunto de entes individuales. El capítulo cinco se dedica al estudio de medios excitables, haciendo un repaso por los modelos pioneros de Hodgkin-Huxley y FitzHugh-Nagumo para proponer un modelo capaz de reproducir la sincronización de un cúmulo de bacterias mediante un tipo particular de solución (onda viajera) en una ecuación diferencial parcial de onda no lineal, para ello se prueba la existencia de una órbita heteroclínica.

Parte I

**Sincronización y Ecuaciones
Diferenciales Ordinarias**

Capítulo 1

Sincronización y Luciérnagas

1.1. Introducción

En este capítulo se presenta un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineal que modela el comportamiento sincronizado de bioluminiscencia de un conjunto de luciérnagas puestas en dos arreglos espaciales. El objetivo del modelo es recuperar cualitativamente la sincronización y mostrar que es persistente. Se muestra que el esfuerzo que cada luciérnaga hace por brillar cambia con respecto al número de machos competidores y de la distancia que hay entre ellos. Se interpretan las condiciones sobre los parámetros biológicos.

En el sudeste asiático, en lugares como Tailandia, Malasia o Borneo, se pueden ver enjambres de luciérnagas, sobre los mangles a orilla de los ríos que iluminan perfectamente al mismo tiempo [41].

Estas luciérnagas (“fireflies” en inglés, lo que significa “mosca de fuego”) deberían ser llamados más precisamente “escarabajos relampagueantes” (en inglés, “lightningbugs”) porque no son ni moscas (Diptera), ni chinches (Hemiptera), pertenecen al orden de los Coleópteros. Las luciérnagas adultas, *Photinus sp.*, ver Figura 1.1, son largas y estrechas, alrededor de 1/2 pulgada de largo con una cabeza negra, una sección de color rojizo detrás de la cabeza, con marcado (protórax) y alas flexibles de color marrón oscuro con bordes amarillos. Su característica más notable es la parte inferior del abdomen con el último número de segmentos de color amarillo-verdoso, formando una “cola luminosa” capaz de producir destellos de luz. La luciérnaga pasa el invierno en la fase larvaria en cámaras formadas en el suelo. En la primavera pupan y emergen a principios de verano. Después del apareamiento las hembras ponen huevos esféricos solos o en grupos en el suelo húmedo. Las larvas eclosionan de los huevos en aproximadamente 4 semanas y se desarrollan a través de varias etapas (estadios) antes de convertirse en pupas. El ciclo de vida de la



Figura 1.1: Foto de una Luciérnaga. Luciérnaga, *Photinus sp.* (Coleóptera: Lampyridae).

mayoría de las especies es de dos años.

La sincronización de poblaciones de luciérnagas ha sido estudiada desde 1970 en artículos como [6], [7], [29], [41], [57]. La investigación más reciente en esta dirección busca aproximarse desde diversos enfoques, por ejemplo, Goel y Ermentrout en [28] estudian la sincronización de osciladores acoplados débilmente (combinaciones lineales de osciladores). Tyrrell *et. al.* en [68] utilizan ecuaciones diferenciales ordinarias con retraso. Bojic en [4], [67] y sus referencias la estudian como una red.

Evidentemente las luciérnagas se sincronizan, basta ver un árbol lleno de ellas y una noche oscura para notar como emerge un patrón aparentemente ordenado de flashes debido a la acción colectiva de muchos individuos [55]. Se cree que los destellos sirven como señales de comunicación para el apareamiento. Este fenómeno es la consecuencia de que los machos se sincronizan con sus vecinos compitiendo en pequeños grupos por las hembras en un nivel muy localizado [41], la razón aparente que los impulsa a sincronizarse es que las hembras sólo pueden ver al macho que brilla, desde luego que el macho está interesado en ser visto, al menos no estar apagado cuando algún otro está brillando, pues sus posibilidades de aparearse se reducen, de manera que modifica su ritmo y su luminosidad en vista de los competidores [58]; dicho de otra forma, a ninguno le conviene estar apagado cuando algún otro está encendido, por lo tanto se sincronizan [41]. Aquí vamos a considerar que dichos grupos pequeños son apenas de cuatro individuos, pues es el menor número para el cual se tienen diferencias dignas de análisis entre los arreglos espaciales que se pueden formar.

Siguiendo el consejo de Einstein “Se debe hacer todo tan sencillo como sea posible, pero no más sencillo”. Pensemos que sólo consideramos dos luciérnagas, entonces sólo

se puede construir un arreglo espacial donde éstas son colineales. Para tres luciérnagas formando un triángulo equilátero no hay diferencia entre este arreglo y un arreglo lineal pues las tres estarán a la misma distancia.

El modelo aquí propuesto no distingue geometría entre los conjuntos de individuos, tan sólo distancias entre luciérnagas. Aun así un conjunto de cuatro luciérnagas asegura tener por lo menos dos arreglos espaciales con diferencias susceptibles de análisis. Considerando cuatro luciérnagas, se pueden construir dos arreglos espaciales, uno lineal y uno cuadrado. Ver Figura 1.2. Si bien la modelación sólo permitirá tomar en cuenta la distancia, la geometría servirá para simular el número de luciérnagas que cada una puede ver. En el arreglo lineal se propone que las luciérnagas de las orillas sólo ven una luciérnaga mientras que las del centro ven a las dos que están a sus lados. En el arreglo cuadrado se supondrá que todas se pueden ver, es decir, que cada una ve a las otras tres. Se harán dos experimentos en esta disposición espacial, uno donde las luciérnagas forman un cuadrado de lado 1 y otro donde la diagonal mide 1, de manera que el lado mide $1/\sqrt{2}$.

El objetivo es mostrar que el esfuerzo que cada luciérnaga hace por brillar aumenta con el número de machos competidores y la distancia que hay entre ellos. Strogatz en [58] mostró una ecuación, la cual simulaba la actividad lumínica de una luciérnaga, capaz de modificar su ritmo para sincronizarse con un estímulo exterior, pero en este modelo, se va más allá, dilucidando cómo cambia el ritmo natural de la luciérnaga en vista de sus competidores, ésta es una aportación del modelo que aquí se presenta. Además se mostrará que tal sincronización es persistente, es decir, si alguna luciérnaga hiciera caso omiso del ritmo natural de sus competidores entonces los individuos restantes entran en sincronización. Esto ya fue observado por Ermentrout [15] quien escribe: "... el marcapasos (refiriéndose a la luciérnaga) es extraordinariamente robusto, con una variación en los intervalos de interflash de menos de 3 %... ", al referirse a la forma en que una sola luciérnaga se sincroniza con más de un forzamiento luminoso. El modelo que aquí se presenta recupera este comportamiento en términos de la influencia de sus competidores, lo cual es una aportación a la investigación en esta área.

1.2. Descripción del Modelo

Se sabe que la luminosidad (nivel de iluminación) es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que separa la superficie iluminada de la fuente. Es decir, la luminosidad producida sobre una superficie por una fuente de luz puntual es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre la superficie y la fuente. Se denomina fuente puntual a aquella que emite la misma intensidad luminosa en todas las direcciones consideradas, por eso, cada luciérnaga se considera una fuente puntual. Las unidades en el

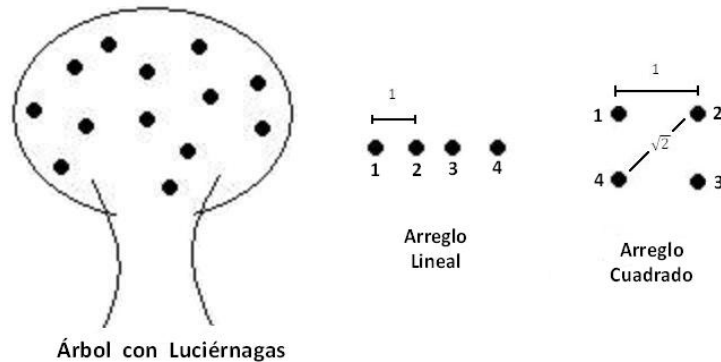


Figura 1.2: Modelo gráfico de las luciérnagas. El dibujo representa un árbol lleno de luciérnagas, las cuales se agrupan en pequeños conjuntos para competir por las hembras. En el arreglo lineal y cuadrado (a la derecha) se indica la forma en que se numeran las luciérnagas y un ejemplo de la distancia que las separa.

sistema internacional son el lux que es equivalente a un lumen por metro cuadrado. Intuitivamente, es fácil imaginar que mientras se esté más cerca de la fuente la intensidad lumínica será mayor y viceversa. La luminosidad de cada luciérnaga será representada por x_i , con $i = 1, \dots, 4$. La influencia luminosa que recibe, la luciérnaga i , de sus vecinas está medida por la ley del recíproco cuadrado y será representada por los coeficientes a_{rl} con $1 \leq r, l \leq 4$. Donde los subíndices de cada coeficiente deben interpretarse como la influencia de la luciérnaga l sobre la luciérnaga r , medidos por la ley del recíproco cuadrado antes mencionada.

El modelo que proponemos supone que la luminosidad de cada luciérnaga tiene por sí mismo un ritmo natural de encendido y apagado, pero que dicho ritmo se ajusta en función de la luminosidad de los competidores y de la distancia a ellos. Éste ritmo será modelado mediante un oscilador tipo Van der Pol y la influencia de los competidores estará determinada por la distancia entre ellos. El oscilador de Van der Pol modela adecuadamente sistemas que presentan oscilaciones periódicas, por ejemplo circuitos eléctricos en los que se tiene un elemento no lineal, el latido del corazón, etc. [71]. Por tanto el modelo que proponemos para la luminosidad de un conjunto de luciérnagas, se puede escribir como el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de segundo orden

$$\begin{aligned}
\ddot{x}_1 &= f_1(x_1, \dot{x}_1) + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + a_{14}x_4 \\
\ddot{x}_2 &= f_2(x_2, \dot{x}_2) + a_{21}x_1 + a_{23}x_3 + a_{24}x_4 \\
\ddot{x}_3 &= f_3(x_3, \dot{x}_3) + a_{31}x_1 + a_{32}x_2 + a_{34}x_4 \\
\ddot{x}_4 &= f_4(x_4, \dot{x}_4) + a_{41}x_1 + a_{42}x_2 + a_{43}x_3
\end{aligned} \tag{1.2.1}$$

Donde $x_i(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, dos veces diferenciable; es decir, $x_i \in \mathbb{C}^2$. La actividad de cada luciérnaga está modelada por la siguiente función $f_i(\cdot, \cdot) : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, con $f_i(x_i, \dot{x}_i) = \mu(1 - x_i^2)\dot{x}_i - a_{ii}x_i$. El parámetro a_{ii} es en términos de lo antes dicho, la influencia que la luciérnaga i experimenta debido a la luminosidad de la competidora i ; esto puede ser interpretado como el esfuerzo que la luciérnaga se exige a sí misma para ajustar su ritmo y sincronizarse con el resto. El objetivo ahora será mostrar que este parámetro a_{ii} , el cual vamos a renombrar desde este momento como k , cambia en vista del número de competidores y de la distancia a los mismos.

1.3. Condiciones sobre los Valores Propios

Los parámetros de f son μ y $a_{ii} = k$ para $i = 1, \dots, 4$ diferente en cada arreglo. En cuanto a μ es un parámetro intrínseco al oscilador de Van der pol, el cual tomaremos como $\mu = 1$. Los coeficientes a_{rl} dependen de la posición espacial de las luciérnagas.

Supóngase que tenemos un arreglo lineal de luciérnagas donde cada una sólo puede ver o bien una (si es la luciérnaga numerada con el 1 o 4, las de las orillas del arreglo), o dos competidores (si es alguna del centro del arreglo numerada con el 2 o 3). Ver Figura 1.2. Se tiene entonces que a_{ij} es igual a

$$\begin{aligned}
a_{12} &= 1, & a_{13} &= 0, & a_{14} &= 0, & a_{21} &= 1, & a_{23} &= 1, & a_{24} &= 0, \\
a_{31} &= 0, & a_{32} &= 1, & a_{34} &= 1, & a_{41} &= 0, & a_{42} &= 0, & a_{43} &= 1.
\end{aligned}$$

Haciendo un cambio de variables $x_1 = y_1$, $\dot{y}_1 = y_2, \dots$ etc., se puede escribir (1.2.1) con los coeficientes a_{ij} , definidos arriba, como el siguiente sistema de orden uno. En lo sucesivo $a_{ii} = k$, una constante

$$\dot{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} y_2 \\ -ky_1 + y_3 + \mu(1 - y_1^2)y_2 \\ y_4 \\ y_1 - ky_3 + y_5 + \mu(1 - y_3^2)y_4 \\ y_6 \\ y_3 - ky_5 + y_7 + \mu(1 - y_5^2)y_6 \\ y_8 \\ y_5 - ky_7 + \mu(1 - y_7^2)y_8 \end{bmatrix}. \quad (1.3.1)$$

Este sistema tiene un punto de equilibrio $0 \in \mathbb{R}^8$. La linealización del sistema (1.3.1) alrededor del punto de equilibrio $0 \in \mathbb{R}^8$ en términos de los parámetros k, μ está denotada por M_1

$$M_1 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -k & \mu & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -k & \mu & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & -k & \mu & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -k & \mu \end{bmatrix}.$$

Los valores propios de M_1 son $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{\pm 2 \pm \sqrt{5} - 4k + \mu^2})$. En vista de que modelamos un fenómeno periódico se necesitan valores propios complejos y por lo tanto

$$k > \max \left\{ \frac{1}{4}(\mu^2 \pm 2 \pm 2\sqrt{5}) \right\} = \frac{1}{4}(\mu^2 + 2 + 2\sqrt{5}) \approx 1.868033989 \quad (1.3.2)$$

El objetivo es mostrar que la luciérnaga modifica su desempeño en el nivel de luminosidad en vista del número de competidores, es decir, si aumenta el número de competidores aumenta el valor de k . Si el número de competidores es el mismo el valor de k aumenta si la distancia a sus competidores aumenta. Esto es congruente con lo reportado por los entomólogos [41].

Ahora vamos a suponer que las luciérnagas están en un arreglo cuadrado donde cada lado mide 1 y por lo tanto cada una es capaz de ver a las tres restantes. Por la ley del

recíproco cuadrado la luminosidad de cada luciérnaga está afectada por la influencia de sus vecinos competidores como el recíproco del cuadrado de la distancia a cada uno. Ver Figura 1.2. Por lo tanto, para el arreglo cuadrado con lado 1, se tiene

$$\begin{aligned} a_{12} = 1, \quad a_{13} = 1/2, \quad a_{14} = 1, \quad a_{21} = 1, \quad a_{23} = 1, \quad a_{24} = 1/2, \\ a_{31} = 1/2, \quad a_{32} = 1, \quad a_{34} = 1, \quad a_{41} = 1, \quad a_{42} = 1/2, \quad a_{43} = 1. \end{aligned}$$

De la misma manera que antes (haciendo un cambio de variables), el sistema de orden 1 es

$$\dot{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} y_2 \\ -ky_1 + y_3 + \frac{1}{2}y_5 + y_7 + \mu(1 - y_1^2)y_2 \\ y_4 \\ y_1 - ky_3 + y_5 + \frac{1}{2}y_7 + \mu(1 - y_3^2)y_4 \\ y_6 \\ \frac{1}{2}y_1 + y_3 - ky_5 + y_7 + \mu(1 - y_5^2)y_6 \\ y_8 \\ y_1 + \frac{1}{2}y_3 + y_5 - ky_7 + \mu(1 - y_7^2)y_8 \end{bmatrix}. \quad (1.3.3)$$

La linealización del sistema (1.3.3) alrededor del punto de equilibrio $0 \in \mathbb{R}^8$ en términos de los parámetros k, μ está denotada por M_2

$$M_2 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -k & \mu & 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -k & \mu & 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \frac{1}{2} & 0 & 1 & 0 & -k & \mu & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 1 & 0 & -k & \mu \end{bmatrix}.$$

Los valores propios de M_2 son $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{-6 - 4k + \mu^2})$, $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{10 - 4k + \mu^2})$ y $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{-2 - 4k + \mu^2})$ de multiplicidad algebraica 2. Por lo tanto

$$k > \max \left\{ \frac{1}{4}(\mu^2 - 6), \frac{1}{4}(\mu^2 + 10), \frac{1}{4}(\mu^2 - 2) \right\} = \frac{1}{4}(\mu^2 + 10) = 2.75 \quad (1.3.4)$$

Lo cual muestra que el valor de k ; es decir el esfuerzo que cada luciérnaga se exige para sincronizarse con el grupo, aumentó dado que el número de competidores aumentó. Dispuestas en el arreglo lineal se supuso que a lo más podían ver a dos competidores, pero en este caso cada una ve a tres.

Ahora vamos a explorar de qué forma varía el valor de k si mantenemos constante el número de competidores pero cambiamos la distancia a la que se encuentran, supóngase que las luciérnagas están dispuestas una vez más en un arreglo cuadrado pero que ahora las diagonales miden 1, luego cada lado mide $1/\sqrt{2}$. Entonces, utilizando la ley del recíproco cuadrado, se tiene que la influencia de la luciérnaga j hace sobre la luciérnaga i

$$a_{12} = 1/2, \quad a_{13} = 1, \quad a_{14} = 1/2, \quad a_{21} = 1/2, \quad a_{23} = 1/2, \quad a_{24} = 1, \\ a_{31} = 1, \quad a_{32} = 1/2, \quad a_{34} = 1/2, \quad a_{41} = 1/2, \quad a_{42} = 1, \quad a_{43} = 1/2.$$

De aquí que el sistema de orden 1 se vea como

$$\dot{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} y_2 \\ -ky_1 + \frac{1}{2}y_3 + y_5 + \frac{1}{2}y_7 + \mu(1 - y_1^2)y_2 \\ y_4 \\ \frac{1}{2}y_1 - ky_3 + \frac{1}{2}y_5 + y_7 + \mu(1 - y_3^2)y_4 \\ y_6 \\ y_1 + \frac{1}{2}y_3 - ky_5 + \frac{1}{2}y_7 + \mu(1 - y_5^2)y_6 \\ y_8 \\ \frac{1}{2}y_1 + y_3 + \frac{1}{2}y_5 - ky_7 + \mu(1 - y_7^2)y_8 \end{bmatrix}. \quad (1.3.5)$$

La linealización del sistema (1.3.5) alrededor del punto de equilibrio $0 \in \mathbb{R}^8$ en términos de los parámetros k, μ está denotada por M_3

$$M_3 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -k & \mu & \frac{1}{2} & 0 & 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{2} & 0 & -k & \mu & \frac{1}{2} & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & -k & \mu & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{1}{2} & 0 & 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & -k & \mu \end{bmatrix}.$$

Los valores propios de M_3 son $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{-4 - 4k + \mu^2})$ de multiplicidad 2, $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{-4k + \mu^2})$ y $\frac{1}{2}(\mu \pm \sqrt{8 - 4k + \mu^2})$. Por lo tanto

$$k > \max \left\{ \frac{1}{4}(\mu^2 - 4), \frac{1}{4}\mu^2, \frac{1}{4}(\mu^2 + 8) \right\} = \frac{1}{4}(\mu^2 + 8) = 2.25$$

Tal como esperábamos, el valor de $k = 2.25$ es menor respecto al anterior ($k = 2.75$, cuadrado de lado 1), debido a que la distancia promedio a sus competidores es menor en el caso del cuadrado con diagonal 1.

La pregunta natural es sí este comportamiento también sucede para el arreglo lineal. Analizándolo una vez más podemos suponer que cada luciérnaga es capaz de ver a las tres restantes, entonces se tiene que

$$\begin{aligned} a_{12} = 1, \quad a_{13} = 1/4, \quad a_{14} = 1/9, \quad a_{21} = 1, \quad a_{23} = 1, \quad a_{24} = 1/4, \\ a_{31} = 1/4, \quad a_{32} = 1, \quad a_{34} = 1, \quad a_{41} = 1/9, \quad a_{42} = 1/4, \quad a_{43} = 1. \end{aligned}$$

Luego el sistema de orden 1 se puede escribir como

$$\dot{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} y_2 \\ -ky_1 + y_3 + \frac{1}{4}y_5 + \frac{1}{9}y_7 + \mu(1 - y_1^2)y_2 \\ y_4 \\ y_1 - ky_3 + y_5 + \frac{1}{4}y_7 + \mu(1 - y_3^2)y_4 \\ y_6 \\ \frac{1}{4}y_1 + y_3 - ky_5 + y_7 + \mu(1 - y_5^2)y_6 \\ y_8 \\ \frac{1}{9}y_1 + \frac{1}{4}y_3 + y_5 - ky_7 + \mu(1 - y_7^2)y_8 \end{bmatrix}. \quad (1.3.6)$$

Sea M_4 la linealización de (1.3.6), con los coeficientes a_{kl} respectivos

$$M_4 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -k & \mu & 1 & 0 & \frac{1}{4} & 0 & \frac{1}{9} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & -k & \mu & 1 & 0 & \frac{1}{4} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \frac{1}{4} & 0 & 1 & 0 & -k & \mu & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{1}{9} & 0 & \frac{1}{4} & 0 & 1 & 0 & -k & \mu \end{bmatrix}.$$

Entonces los valores propios de M_4 son $\frac{1}{6} \left(3\mu \pm \sqrt{-20 \pm \sqrt{985 - 36k + 9\mu^2}} \right)$,
 $\frac{1}{6} \left(3\mu \pm \sqrt{-20 \pm \sqrt{2281 - 36k + 9\mu^2}} \right)$.

Por lo tanto

$$\begin{aligned} k &> \text{máx} \left\{ \frac{1}{36} (9\mu^2 - 20 \pm \sqrt{985}), \frac{1}{36} (9\mu^2 + 20 \pm \sqrt{2281}) \right\} \\ &= \frac{1}{36} (9\mu^2 + 20 + \sqrt{2281}) = 2.1322 \end{aligned} \quad (1.3.7)$$

Este valor es mayor en comparación al valor obtenido cuando en el arreglo lineal se propuso que cada luciérnaga podía ver a lo más dos luciérnagas, este resultado apoya nuestra postura sobre la forma en que el valor de k varía en dependencia al número de competidores y a la distancia entre ellos. k , puede ser comprendida como el esfuerzo que cada luciérnaga se exige por sincronizarse con sus vecinos competidores. En resumen:

- Para el arreglo lineal, donde las luciérnagas sólo ven a una o dos luciérnagas, el valor de $k = 1.868033989$
- Para el arreglo lineal, donde cada una percibe tres, $k = 2.1322$
- Para el arreglo cuadrado con lado 1, $k = 2.75$
- Para el arreglo cuadrado con diagonal 1, $k = 2.25$

Sí una luciérnaga hiciera caso omiso del ritmo natural de sus competidores para aumentar su esfuerzo con respecto a los demás, el resto del grupo termina sincronizándose sin importar el desempeño del disidente. Esto muestra que la sincronización es de hecho un fenómeno persistente, en la Figura 1.3 se muestra de color rojo la actividad lumínica de una luciérnaga que decide ser indiferente a sus competidores y aumenta su desempeño por brillar (aumenta su valor de k) y en color azul se muestra la dinámica de la luminosidad de las tres luciérnagas que encienden y apagan a ritmo natural que las condiciones del grupo les

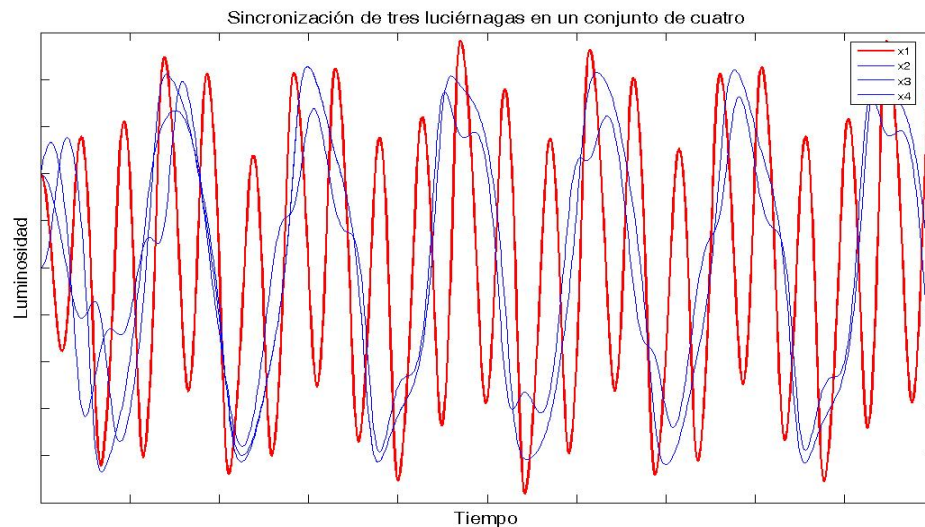


Figura 1.3: Actividad luminosa de un conjunto de 4 luciérnagas. Las curvas azules muestran la luminosidad de tres luciérnagas que brillan al ritmo natural que les impone las condiciones del conjunto, mientras que la curva roja muestra la luminosidad de una luciérnaga que hace caso omiso del ritmo natural. Observe que la actividad luminosa en las tres luciérnagas es sincronizada pero en la roja no. Las curvas mostradas son la solución numérica del sistema (1.2.1) para el arreglo cuadrado (con diagonal 1) de luciérnagas.

impone. Observe que dicha luminosidad termina sincronizada en las tres luciérnagas, mientras que la curva roja no tiene un comportamiento similar con el resto. Las simulaciones numéricas se detallan en el Apéndice B.1.

1.4. Conclusiones e Interpretación Biológica

El análisis de estabilidad y los valores de k nos permiten concluir que, en efecto, el esfuerzo que la luciérnaga se exige a sí misma es mayor cuando el número de competidores es mayor, cuando se comparó el arreglo lineal donde las luciérnagas sólo veían una o dos luciérnagas, el valor de k fue menor en comparación del arreglo lineal cuando todas podían verse; es decir, aumentó dado que el número de competidores aumentó.

El valor de k también aumentó cuando la distancia promedio a sus competidores aumentó, en los experimentos donde se supuso un arreglo cuadrado (el mismo número de competidores en los dos casos) el valor de k fue mayor para el cuadrado más grande (lado 1) en comparación al valor de k en el cuadrado más pequeño (diagonal 1). Estos resultados

dejan satisfechos los objetivos propuestos en la introducción, además la interpretación biológica que se hace a lo largo del análisis del parámetro k es congruente con lo observado por los entomólogos [41].

Para observar la sincronización basta mostrar las soluciones del sistema (1.2.1) con condiciones iniciales escogidas al azar, para simular que cada luciérnaga podría empezar o bien encendida o apagada. Se muestra en la figura 1.4 el arreglo lineal donde cada luciérnaga ve a lo más dos competidores. En la figura 1.5 se observa el arreglo cuadrado con lado 1. Observe que después de un lapso de tiempo la actividad lumínica de las luciérnagas se lleva a cabo de forma sincronizada en ambos casos. Sin embargo, el valor de k es diferente en cada arreglo, k puede ser interpretado como el esfuerzo que cada luciérnaga hace para brillar en presencia de las otras. Ver Apéndice B.1 para consultar las líneas de código que generan las Figuras 1.4 y 1.5.

La sincronización es causada por la competencia por las hembras, ya que a ningún macho le conviene estar apagado mientras los demás están encendidos, ya que las hembras no lo verían, entonces la estrategia más exitosa es encender antes que el resto o por lo menos no estar apagado cuando los otros están brillando de manera que eventualmente todos los machos buscan estar encendidos o apagados al mismo tiempo, lo que hace que la sincronización sea inevitable. Parece curioso que este comportamiento egoísta, sea la causa de la sincronización, sin embargo, las luciérnagas no son la única especie que se sincroniza para obtener cierta igualdad competitiva de reproducción. En el humano el sexo femenino es otro ejemplo pues se ha encontrado que bajo ciertas condiciones sincronizan su menstruación [53], obteniendo así las mismas oportunidades reproductivas.

La sincronización es robusta en nuestro modelo, basta ver la Figura 1.3 donde un grupo de cuatro luciérnagas con una indiferente termina con la sincronización de las tres que brillan a ritmo natural. Sin embargo, la influencia de la geometría hace que emerjan patrones de sincronización, se encontró que en los arreglos lineales se sincronizan las luciérnagas del centro y las de las orillas, mientras que en los arreglos cuadrados parece que dicha sincronización se da por lados del cuadrado; es decir, ver Figura 1.2, las luciérnagas 1 y 4 tienen la misma actividad luminosa y ésta es ligeramente diferente a la actividad de 2 y 3 las cuales terminan sincronizadas. Para un trabajo futuro será interesante estudiar la forma en que la geometría influye en los patrones de sincronización.

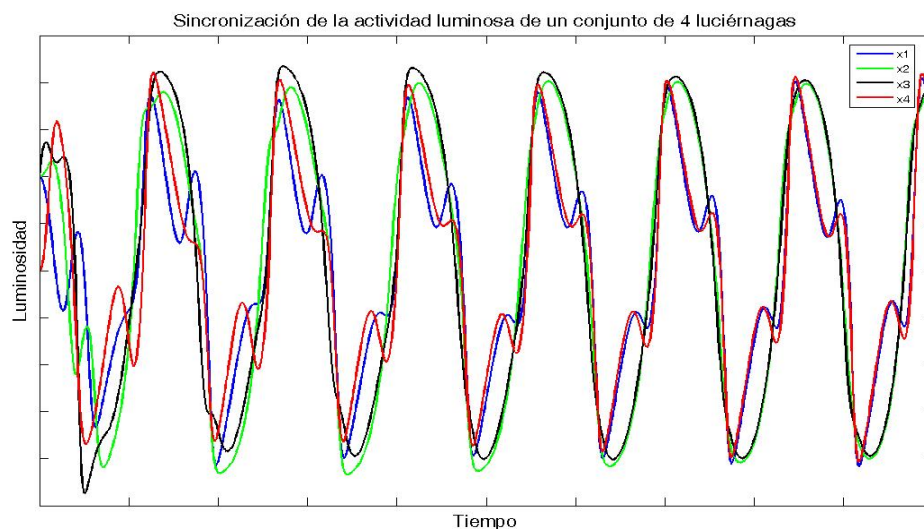


Figura 1.4: Arreglo Lineal de Luciérnagas. Solución numérica del sistema (1.2.1) para el arreglo lineal de luciérnagas. Cada curva representa la luminosidad de una luciérnaga. Observe que la actividad lumínica termina siendo similar en las cuatro, lo cual muestra la sincronización.

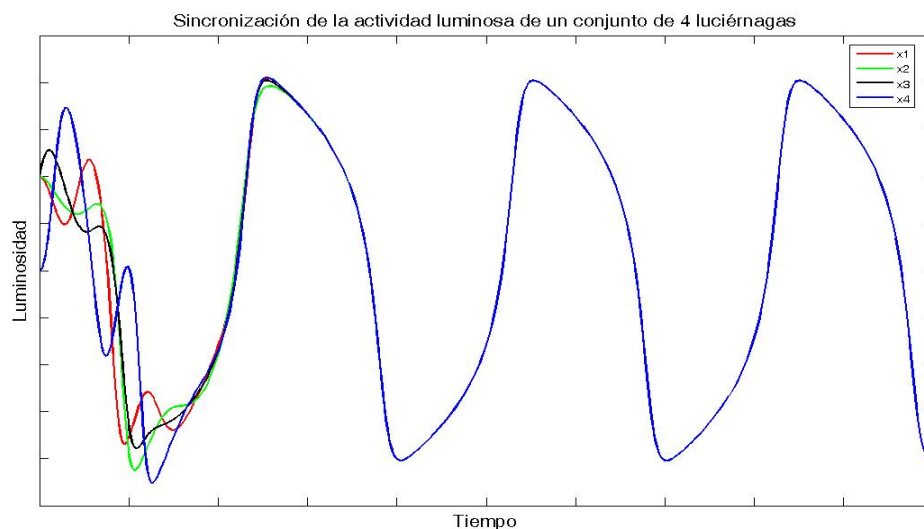


Figura 1.5: Arreglo Cuadrado de Luciérnagas. Solución numérica del sistema (1.2.1) para el arreglo cuadrado de luciérnagas. Cada curva representa la luminosidad de una luciérnaga.

Capítulo 2

Ritmos Circadianos

2.1. Introducción

Este capítulo tiene por objetivo mostrar un sistema de ecuaciones diferenciales que recupere cualitativamente el comportamiento del ritmo biológico de un acocil durante su transición de etapa juvenil a adulto. El modelo se concentra en la interacción de cuatro osciladores celulares acoplados por la difusión de una hormona. Será utilizado un parámetro, μ , para simular la calidad en la comunicación entre osciladores, en términos biológicos, será una medida de la maduración del acocil. La simulación numérica de las ecuaciones refleja la sincronización de ritmos ultradianos en un ritmo circadiano.

Los ritmos biológicos han sido reconocidos como un aspecto fundamental de la organización de los sistemas vivos han sido estudiados con mayor empeño desde la década de 1960 en artículos como [2], [36],[65]. Estos ritmos rigen la mayoría de las actividades no conscientes de todos los seres vivos, por ejemplo, la secreción de hormonas en los mamíferos, los movimientos de las plantas para captar la luz, ambos son ejemplos de fenómenos periódicos. Estos ritmos biológicos son clasificados en función de su periodo. Circamareal: aprox. 12 hrs.; Circadiano: aprox. 24 hrs.; Circalunar: aprox. 28 días; Circanual: aprox. 365 días. Es común utilizar sub unidades mediante el empleo de prefijos, como “ultra” para identificar algún ritmo con periodo menor a los antes mencionados, entonces puede recurrirse al nombre de “ultradiano” para un ritmo con periodo menor a 24 hrs. El periodo de un ritmo circadiano es innato; es decir, que está impreso en el genoma [30]. Los ritmos circadianos son capaces de sincronizarse con estímulos externos, la frecuencia, amplitud y nivel de excitación dependen de la cantidad de estímulo (generalmente luz) que reciba el sistema (regla de Aschoff) [36].

En particular en este capítulo se está interesado en la transición de los ritmos ultradianos, presentes en la etapa juvenil del acocil, *Cambarellus zempoalensis*, a un ritmo circadiano en su etapa adulta. Un acocil es un tipo de langostino fácil de mantener en cautiverio y comúnmente utilizado en laboratorios como modelo biológico experimental. Durante su etapa juvenil, desde horas hasta días después de eclosionado, el acocil presenta varios ritmos ultradianos y durante su crecimiento, debido a su maduración, estos ritmos se van sincronizando hasta dar paso a uno circadiano [21]. Se ha determinado que los principales elementos que participan en la generación y expresión de los ritmos son el marcapaso, el sistema eferente y el mecanismo de sincronización. Investigaciones previas sobre los ritmos circadianos en el acocil han estudiado la amplitud de la respuesta eléctrica de los fotorreceptores visuales a la luz (mediante el electroretinograma, ERG) y el ritmo de la actividad locomotora espontánea, con énfasis en el fenómeno de la ontogenia de los sistemas circadianos, durante diferentes etapas de desarrollo [25].

Durante la etapa más temprana del acocil (los primeros cuatro días después de eclosionar aprox.), incluso si se graba el ERG por varios días consecutivos no hay ritmo circadiano. Lo que se observa entonces son varias oscilaciones irregulares de alta frecuencia, con periodos que van desde los 15 min. hasta 4 hrs. después de esto un ritmo de 4 hrs. se hace muy regular hasta 20 días de edad. En acociles de más edad (alrededor de 28 días de eclosionados) la amplitud del ERG comienza a mostrar una oscilación circadiana irregular con ciclos de alta frecuencia superpuestos. Cuando el acocil tiene entre 2 y 3 meses de edad la actividad circadiana es evidente aunque los ciclos de alta frecuencia no han desaparecido, en esta etapa los animales comienzan a tener mayor actividad por la noche. En acociles de 6 meses y más viejos tienen bien definida la oscilación circadiana y la actividad ultradiana está muy disminuida, para esta edad el acocil ya presenta hábitos nocturnos típicos de su especie.

Cuando el acocil está recién eclosionado, etapa 0-1 (ver Figura 2.1), se observan únicamente oscilaciones de alta frecuencia (el periodo está entre 4 y 6 hrs.); entre la etapa 1-2 cuando el acocil es adolescente, aún son observables las oscilaciones de alta frecuencia pero superpuestas en una oscilación de baja frecuencia, que es la circadiana (su periodo es cercano a 24 horas); entre la etapa 2-3 cuando el acocil ya es adulto sólo se observan las oscilaciones circadianas [40]. Ver Figura 2.1. (Esta figura aparece como Figura 6.1 en [21]).

El modelo que aquí se presenta está construido sobre los trabajos del grupo de investigación de ritmos biológicos del Departamento de Matemáticas de la Facultad de Ciencias de la UNAM¹. El trabajo experimental realizado en el laboratorio, se remonta a más de tres décadas de trabajo [3], [22], [24], [25], [40], [44], se ha dedicado, entre otras cosas, a

¹Miguel Lara Aparicio, Beatriz Fuentes Pardo, Santiago López de Medrano, Carolina Barriga Montoya, Pablo Padilla Longoria, por mencionar sólo algunos miembros del colectivo de trabajo. Ver referencias de los artículos citados.

Ontogenia del ritmo circadiano del ERG

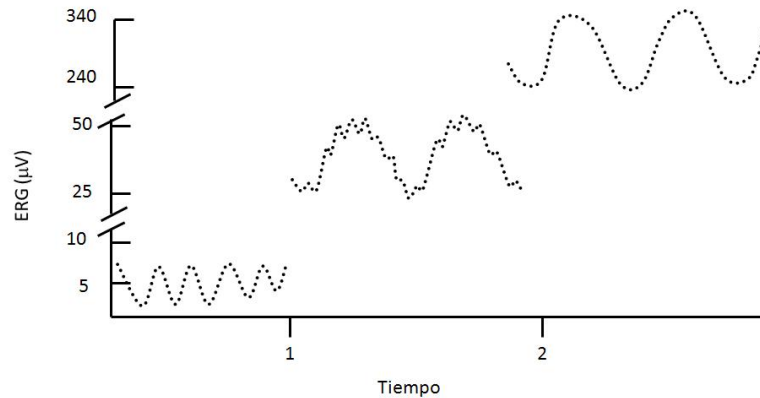


Figura 2.1: Electrorretinograma (ERG) vs Etapas del Acocil. En la primera 0-1 se tienen ritmos ultradianos que en la etapa 1-2 se superponen en un ritmo de baja frecuencia y en la etapa 2 sólo se tiene este ritmo de baja frecuencia identificado como un ritmo circadiano.

estudiar el ritmo del electrorretinograma (ERG) en varias etapas de la vida del acocil.

2.2. Sincronización de Ritmos Ultradianos Mediante

Difusión y un Parámetro de Acoplamiento

En este modelo se consideran cuatro osciladores celulares cada uno con un ritmo ultradiano, acoplados por la difusión de una hormona, además se simula la maduración del acocil utilizando un parámetro μ . Este parámetro tiene el papel de la calidad en la comunicación entre los ritmos ultradianos, se sabe que durante las etapas de vida del acocil ésta comunicación es deficiente pero mejora cuando madura [21]. El grado de comunicación entre los elementos de un sistema complejo determina la dinámica del mismo [1]. Este parámetro no se ha considerado explícitamente en otras investigaciones como en este modelo por lo que es una aportación en el estudio de ritmos biológicos.

De acuerdo con una larga tradición de investigación acerca del tema (desde los modelos matemáticos pioneros de Pavlidis [65] de relojes biológicos), se representa el ritmo circadiano mediante un oscilador no lineal de tipo Van der Pol, para simular los ritmos ultradianos de cada célula. La variable de estado x_i , con $i = 1, \dots, 4$, representa la dinámica del ritmo ultradiano que subyace en la i -ésima célula. Entonces, $\ddot{x}_i = \nu(1 - x_i^2)\dot{x}_i - kx_i$.

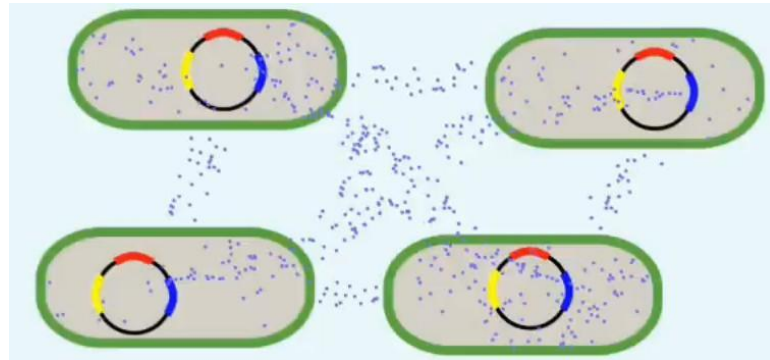


Figura 2.2: Modelo de los Ritmos Ultradianos. En la figura se observa el modelo de cuatro células; entre ellas hay hormonas difundiéndose, actuando como señales de comunicación (puntos azules); la membrana celular (en verde) tiene receptores de estas células, los cuales son poco eficientes en etapas juveniles pero mejoran cuando el acocil madura; las células tienen un oscilador que es un ritmo ultradiano (amarillo, rojo, azul en un círculo negro) cada uno de estos se sincroniza con el resto para dar paso a un ritmo circadiano.

Los receptores celulares son proteínas que se extienden por todo el espesor de la membrana plasmática de la célula, son capaces de reconocer una hormona e introducirla a la célula. Las células se comunican, normalmente por difusión de señales confiriéndole a las células vecinas una nueva acción. Los receptores nucleares son activadores de la transcripción activados por hormonas, que pasan a través de la membrana nuclear al interior del núcleo celular y activan la transcripción de ciertos genes [10]. Durante la etapa juvenil los receptores celulares del acocil son deficientes pero mejoran cuando madura [23]. Para tener en cuenta este efecto, se incluye un parámetro, $\mu \in (0, 1]$, el cual será el coeficiente de la suma de acoplamiento entre los ritmos.

Se considera un arreglo cuadrado, de lado uno, de cuatro células, tal como en el modelo de Jeff Hasty [10], donde cada célula envía señales a otras tres, para sincronizarse. Ver Figura 2.2. Con el fin de construir un modelo cualitativo se supone que la concentración de la hormona difundiéndose está en régimen estacionario, es decir, el flujo de partículas es constante entre todas las células del sistema a lo largo del tiempo y que no hay saturación. Entonces la difusión sólo depende de la distancia entre células, es decir, que a mayor distancia el efecto de la hormona difundiéndose es menor y a menor distancia el efecto de la señal es mayor. En el modelo se supone que tal variación es como el recíproco de la raíz cuadrada de la distancia entre las células. Diferentes hormonas se difunden por las células, como por ejemplo feromonas [21], la concentración relativa está en función de la distancia recorrida por las moléculas. Por lo tanto, el efecto que producen las señales difundiéndose será 1 para las células adyacentes y de $1/\sqrt{\sqrt{2}} = 1/\sqrt[4]{2}$ para las opuestas por la diagonal. Entonces, el coeficiente a_{ij} es el efecto de la célula j en la célula i . De lo anterior, se tiene

el siguiente sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned}
 \ddot{x}_1 &= \nu(1 - x_1^2)\dot{x}_1 - kx_1 + \mu(a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + a_{14}x_4) \\
 \ddot{x}_2 &= \nu(1 - x_2^2)\dot{x}_2 - kx_2 + \mu(a_{21}x_1 + a_{23}x_3 + a_{24}x_4) \\
 \ddot{x}_3 &= \nu(1 - x_3^2)\dot{x}_3 - kx_3 + \mu(a_{31}x_1 + a_{32}x_2 + a_{34}x_4) \\
 \ddot{x}_4 &= \nu(1 - x_4^2)\dot{x}_4 - kx_4 + \mu(a_{41}x_1 + a_{42}x_2 + a_{43}x_3)
 \end{aligned} \tag{2.2.1}$$

Los coeficientes $a_{ij} : i, j = 1, 2, 3, 4$ en (2.2.1) están dados por la siguiente matriz

$$\begin{bmatrix}
 -k & 1 & \sqrt[4]{2} & 1 \\
 1 & -k & 1 & \sqrt[4]{2} \\
 \sqrt[4]{2} & 1 & -k & 1 \\
 1 & \sqrt[4]{2} & 1 & -k
 \end{bmatrix}.$$

2.3. Simulación Numérica

Se presentan algunas simulaciones numéricas para diferentes valores de μ . Fijos k y ν , se tiene que para los valores de $0 < \mu < 0.7$ los ritmos a lo largo del tiempo presentan altas frecuencias lo cual se corresponde a los ritmos ultradianos propios de la etapa 0-1. Para valores de $0.7 \leq \mu < 1$ se reproducen los ritmos ultradianos superpuestos en un ritmo de menor frecuencia, el cual se corresponde con el ritmo circadiano, propio de la etapa 1-2. Cuando $\mu = 1$ se tiene la sincronización de los cuatro ritmos ultradianos en una curva de baja frecuencia, un ritmo circadiano, lo cual corresponde a lo observado en el ERG estudiado en el laboratorio. Ver figuras 2.3, 2.4, 2.5. En todas la simulaciones numéricas se toma el valor de $k = 2.9$ y $\nu = 0.2$. Ver Apéndice B.2.

2.4. Conclusiones

El sistema de ecuaciones (2.2.1), reproduce cualitativamente el comportamiento del ERG (Figura 2.1) observado en el laboratorio a lo largo de las etapas de vida del acocil. Los ritmos ultradianos de la etapa 0-1. La aparición de un ritmo de baja de frecuencia sobre la cual se montan los ritmos ultradianos en la etapa 1-2. La sincronización de los ritmos ultradianos en un ritmo circadiano en la etapa 2.

Los coeficientes a_{ij} en el sistema (2.2.1), modelan el efecto de la difusión de hormonas, cómo señales de comunicación entre las células, el parámetro de maduración μ pondera el

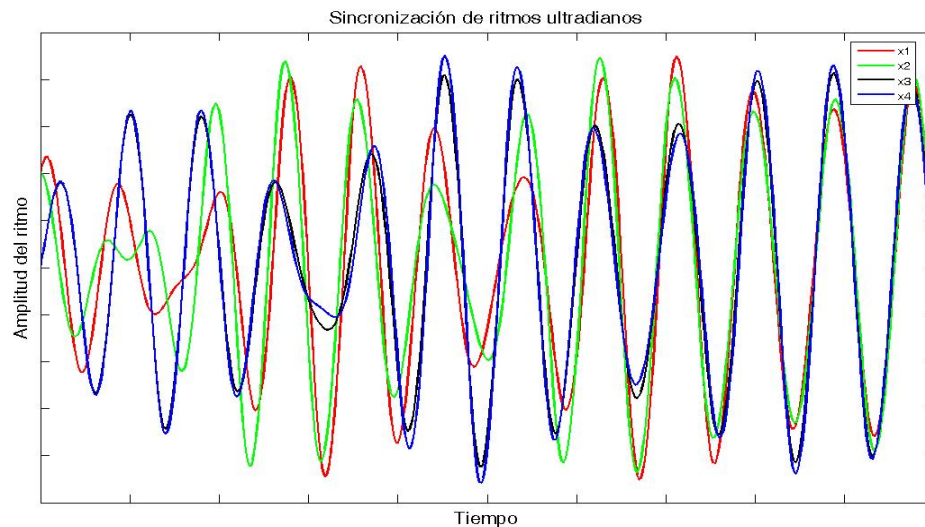


Figura 2.3: Etapa 0-1 del ERG. Simulación numérica de (2.2.1) con $\mu = 0.3$. En la figura se observan los ritmos ultradianos, cuando la comunicación entre células es poco eficiente, propios de la etapa 0-1 del ERG del acocil (Fig. 2.1). Lo mismo que en la etapa 0-1 de la Fig. 2.1 en esta simulación los ritmos están desincronizados.

acoplamiento entre los cuatro osciladores, al variar $\mu \in (0, 1]$ se recuperan las etapas del ERG.

Cuando la comunicación es de mejor calidad ($\mu = 1$), es decir, cuando el acocil es maduro, el ritmo circadiano es cada vez más notable con respecto a los ultradianos. De hecho, son los ritmos ultradianos sincronizados en un sólo ritmo circadiano responsable de gobernar el metabolismo del acocil adulto.

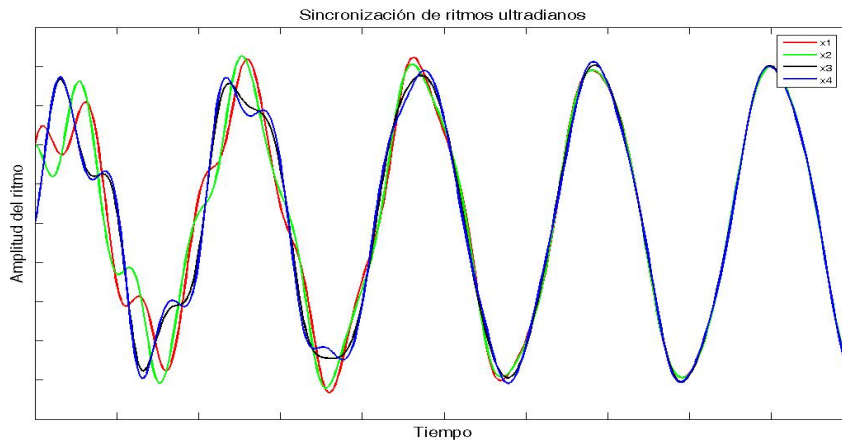


Figura 2.4: Etapa 1-2 del ERG. Simulación numérica de (2.2.1) con $\mu = 0.9$. En la figura se puede observar como los ritmos ultradianos se van montando en un ritmo de baja frecuencia, el cual se asocia al ritmo circadiano, este comportamiento corresponde a la etapa 1-2 del ERG del acocil. Durante esta etapa la calidad en la comunicación mejora con respecto a la etapa anterior pero aún no es la mejor posible.

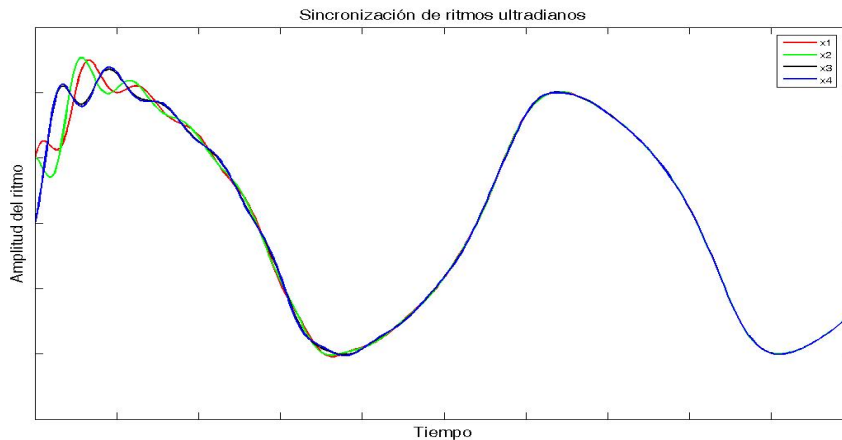


Figura 2.5: Etapa 2 del ERG. Simulación numérica de (2.2.1) con $\mu = 1$. En esta figura se pueden observar la sincronización de los ritmos ultradianos en un ritmo circadiano, esto corresponde a la etapa 2 de la fig 2.1. En esta etapa se tiene la mejor comunicación entre células debido a la maduración del acocil.

Capítulo 3

La Sincronización de dos Metrónomos vista como un Problema de Control de Tiempo Libre

3.1. Introducción

En este capítulo se presenta la sincronización de un par de osciladores como un problema de teoría de control en un sentido clásico. Mediante el Principio del Máximo de Pontryagin se resolverá el problema de tiempo óptimo, es decir, se encontrará el control para el cual se alcanza un estado sincronizado en el menor tiempo posible.

La sincronización es un fenómeno universal. Se presenta en la naturaleza y va desde la producción coordinada de hormonas por las células de un tejido (hígado, páncreas, etc.), a la respiración de mamíferos corriendo juntos, hasta el comportamiento coherente en los insectos sociales, hasta dispositivos mecánicos, circuitos electrónicos, etc., [52], [56], [57], [59], [60]. Por otra parte, cabe mencionar como ejemplo una de las aplicaciones prácticas de este tipo de estudios a las nuevas tecnologías, en Inglaterra se han comenzado a utilizar las emisiones otoacústicas como una identificación biométrica tan fiable como las huellas digitales [75], esto podría favorecer los sistemas de seguridad, en el uso del banco por teléfono o el uso exclusivo de un teléfono celular.

El estudio de la sincronización tiene una larga historia, y las observaciones sistemáticas se remontan por lo menos al matemático holandés Cristian Huygens a mediados del siglo XVII, con la observación de relojes de péndulo. Desde el punto de vista de las matemáticas y la modelación, la sincronización ha sido estudiada tradicionalmente por medio de sistemas dinámicos.

En este capítulo se aborda el fenómeno de la sincronización mediante el planteamiento

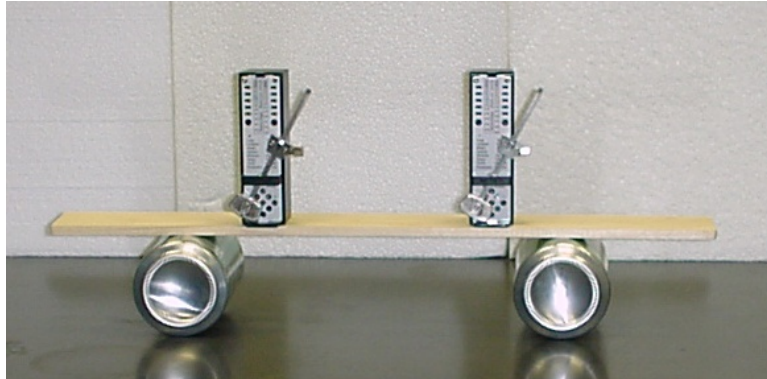


Figura 3.1: Ejemplo mecánico de sincronización. Un par de metrónomos comunicados mediante una base móvil.

de un problema de control, a saber un problema de tiempo libre, se considera un sistema dinámico determinado por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias y se investiga el control óptimo con el que se consigue la sincronización en el menor tiempo posible. El capítulo se organiza de la siguiente manera. Primero, se presentan los preliminares matemáticos necesarios para formular la sincronización como un problema de control. Segundo, se describe el sistema de los metrónomos, se escriben las ecuaciones correspondientes tal como se presentan en la ecuación 1 de [50] y se reescriben en una forma adecuada (3.2.10). Tercero, se mostrará la teoría de control básica necesaria para resolver el problema planteado. En particular, se aplicará el principio del máximo de Pontryagin y se mostrará el control óptimo. Finalmente, serán presentadas algunas simulaciones numéricas. Para obtener una descripción detallada del experimento con los metrónomos observe el artículo de James Pantaleone [50]. Ver Figura 3.1 y el video de la liga en [66].

Sean $n, m \in \mathbb{N}$, considere nm funciones, $x_i^j(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, ($1 \leq i \leq n$, $1 \leq j \leq m$). La posición del objeto X_i está descrita por m funciones x_i^j , ($1 \leq j \leq m$). Dado un $\epsilon > 0$ y $\tau > 0$, decimos que los n objetos, X_1, X_2, \dots, X_n , están ϵ -sincronizados al tiempo τ si para cada $j \in \{1, \dots, m\}$, se tiene que

$$\|x_p^j(t) - x_q^j(t)\| \leq \epsilon, \quad \forall t \geq \tau; \quad (1 \leq p, q \leq n, p \neq q).$$

Para mantenerlo simple, supongamos que cada objeto está gobernado por una función, con lo cual $m = 1$ y se puede omitir del superíndice

$$x_i(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}, \quad (1 \leq i \leq n). \quad (3.1.1)$$

En la literatura científica existen muchas definiciones de sincronización en sistemas dinámicos, sin embargo en este momento no existe una definición de la sincronización que cubra todos los ejemplos conocidos de este fenómeno, el artículo [5] intenta unificar tal

definición. La que a continuación se presenta es análoga a la propuesta por Brown en [5] pero más adecuada para los objetivos de este capítulo.

Definición 3.1.1 (ϵ -sincronizados). Dado $\epsilon > 0$, decimos que los n objetos de (3.1.1) están ϵ -sincronizados al tiempo $\tau > 0$, sí

$$\|x_i(t) - x_j(t)\| \leq \epsilon, \quad \forall t \geq \tau; \quad (1 \leq i, j \leq n, i \neq j).$$

Si una colección de objetos están ϵ -sincronizados con $\epsilon = 0$, decimos que están *sincronizados*.

3.2. Descripción del Modelo de los Metrónomos

Ahora se abordará el fenómeno de la sincronización como un problema de control, en particular uno de tiempo libre. Se sabe que en ausencia de control, los metrónomos comunicados mecánicamente en una base móvil siempre se sincronizan, aunque a veces es necesario esperar algún tiempo. Entonces surge una pregunta, ¿qué control (fuerza externa) conduce a los metrónomos hacia la sincronización en el menor tiempo posible?

Sobre los metrónomos podemos conocer la posición angular medida desde la vertical y la velocidad angular de cada uno, la sincronización de estos metrónomos se puede caracterizar mediante la diferencia entre sus posiciones y velocidades, sí estas se hacen cero los metrónomos estarán sincronizados, o podemos hablar de una ϵ -sincronización sí éstas diferencias están en una vecindad de cero. Hasta ahora sólo se tiene en mente que la sincronización se lleva a cabo en fase, es decir, que después de un tiempo ambos metrónomos se mueven en dirección idéntica con prácticamente la misma velocidad. Pero también se puede pensar en la sincronización anti-fase, es decir, que ambos metrónomos se muevan a ritmo pero en direcciones opuestas, en este caso, la suma de sus posiciones y velocidades sería cercana a cero debido a que en magnitud serán muy parecidas pero de signo opuesto. De estos razonamientos podemos traducir la sincronización como un problema de control de tiempo libre, ya que se puede construir un sistema que tenga por variables la suma y la diferencia de posiciones y velocidades entre metrónomos y buscar un control que conduzca en el menor tiempo posible hacia un conjunto objetivo, en específico, un conjunto que contenga una vecindad del cero para lograr la sincronización.

Comenzaremos por escribir el sistema que gobierna el movimiento de los metrónomos (Ver Figura 3.2). En el artículo [50] James Pantaleone encontró que la ecuación para un metrónomo puesto en una base móvil es

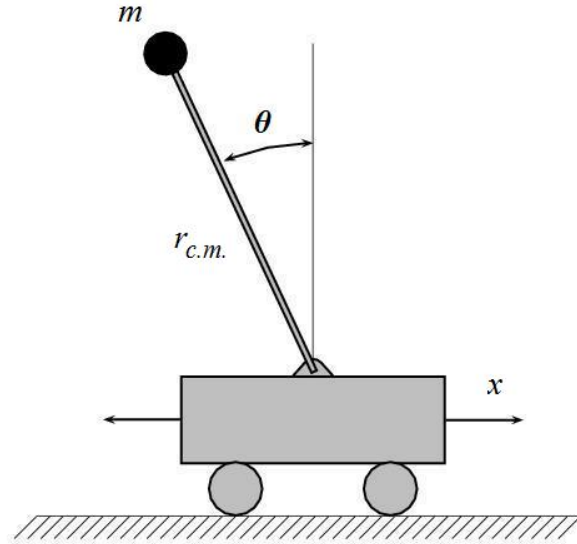


Figura 3.2: Péndulo invertido sobre una base móvil. La ecuación de movimiento del pedulo invertido (3.2.1) sirve de base para la construcción del modelo en este capítulo.

$$\frac{d^2\theta}{dt^2} + \frac{r_{c.m.}mg}{I} \sin \theta + \epsilon \left[\left(\frac{\theta}{\theta_0} \right)^2 - 1 \right] \frac{d\theta}{dt} + \left(\frac{r_{c.m.}m \cos \theta}{I} \right) \frac{dx^2}{dt^2} = 0. \quad (3.2.1)$$

Donde $\theta \in (-\pi/2, \pi/2)$ es el ángulo formado entre el péndulo y la vertical, I es el momento de inercia del péndulo, m es la masa del péndulo, $r_{c.m.}$ es la distancia del centro de masa del péndulo al punto pivote, g es la aceleración provocada por la gravedad, x es la posición horizontal de la base.

Los dos primeros términos de la ecuación (3.2.1) son los habituales que describen el movimiento de un péndulo (en este caso del metrónomo), es decir, la aceleración angular y la torque gravitacional. El tercer término de la ecuación (3.2.1) modela la energía de reposición almacenada en la cuerda del metrónomo y también se incluye en este término cualquier amortiguación del movimiento del péndulo por la resistencia del aire. Este término es del tipo Van der Pol y aumenta la velocidad angular para $\theta < \theta_0$ y la disminuye para $\theta > \theta_0$. Para ϵ pequeño, este término se producen oscilaciones estables, con una amplitud de aproximadamente $2\theta_0$ en el oscilador aislado véase, por ejemplo [58].

El último término de la ecuación (3.2.1) es la torque producida por la fuerza de inercia, describe el efecto del movimiento de la base en el metrónomo. Debido a los movimientos de base, el metrónomo está en un marco de referencia no inercial y por lo tanto experimenta

una fuerza de inercia $F_{inercial} = -m d^2x/dt^2$ véase, por ejemplo, [20]. El centro de masa del sistema de dos péndulos es dada por

$$x_{c.m.} = \frac{Mx + mx_1 + mx_2}{M + 2m}, \quad (3.2.2)$$

donde M es la masa de la base, y

$$x_i = x + a_i + r_{c.m.} \sin \theta_i, \quad (3.2.3)$$

indica la posición horizontal del i -ésimo péndulo. Aquí a_i denota la diferencia entre la posición constante del metrónomo i y la base. La masa de las latas se desprecia en la ecuación (3.2.2). Si se omiten todas las fuerzas externas en el sistema, la ecuación de movimiento de la base se encuentra como

$$\frac{d^2x_{c.m.}}{dt^2} = 0. \quad (3.2.4)$$

La ecuación (3.2.4) desprecia la amortiguación del movimiento de la base, porque el mecanismo de amortiguación del péndulo está contenida en el término de tipo Van der Pol, por lo que no es una fuerza externa. Esta aproximación parece razonable, porque el movimiento de la base es menor y más lenta que la de un péndulo, por lo que el efecto de la resistencia del aire sobre la base debe ser relativamente poco importante. Entonces $x_{c.m.}$ y a_i son constantes de posición que son irrelevantes para las ecuaciones de movimiento y pueden ser eliminados por una elección apropiada de origen del sistema de coordenadas. Por lo tanto, la posición de la base está dada por

$$x = -\frac{m}{M + 2m} r_{c.m.} (\sin \theta_1 + \sin \theta_2), \quad (3.2.5)$$

donde x, θ_1 y θ_2 son variables dependientes del tiempo. La ecuación (3.2.5) describe el acoplamiento entre los metrónomos.

$\Delta := \frac{\omega_1 - \omega_2}{\omega}$ es la diferencia en las frecuencias relativas entre los osciladores, $\mu = 0.010$ es el parámetro de amortiguamiento del oscilador de Van der Pol, y $\alpha_1 := 1 + \Delta$, $\alpha_2 := 1 - \Delta$. Finalmente, sea $M : (-\pi/2, \pi/2) \rightarrow \mathbb{R}$, la función asociada al término tipo Van der Pol

$$M(\theta_i) = \mu \left[\left(\frac{\theta_i}{\theta_0} \right)^2 - 1 \right], \quad (i = 1, 2). \quad (3.2.6)$$

Sea $\alpha(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow A$, con $A := \{-1, 1\}$. Sea $\tau = \omega t$, donde $\omega = \frac{r_{c.m.} mg}{I}$, esto permite cambiar las variables a una variable de tiempo adimensional τ . Entonces las ecuaciones que describen el movimiento de un par de metrónomos sobre una base móvil sujeta a una fuerza externa son (ecuaciones (6a) y (6b) en [50])

$$\begin{aligned} \frac{d^2\theta_1}{d\tau^2} + \alpha_1 \sin \theta_1 + M(\theta_1) \frac{d\theta_1}{d\tau} - \beta \cos \theta_1 \frac{d^2}{d\tau^2} (\sin \theta_1 + \sin \theta_2) &= \alpha(\tau), \\ \frac{d^2\theta_2}{d\tau^2} + \alpha_2 \sin \theta_2 + M(\theta_2) \frac{d\theta_2}{d\tau} - \beta \cos \theta_2 \frac{d^2}{d\tau^2} (\sin \theta_1 + \sin \theta_2) &= \alpha(\tau). \end{aligned} \quad (3.2.7)$$

El parámetro de acoplamiento sin dimensiones β es

$$\beta = \left(\frac{mr_{c.m.}}{M + 2m} \right) \left(\frac{r_{c.m.}m}{I} \right), \quad (3.2.8)$$

donde el primer factor viene del movimiento de la base, la ecuación (3.2.5) y el segundo factor de la torque de inercia, la ecuación (3.2.1).

El objetivo es encontrar el control óptimo en tiempo, que conduzca en el menor tiempo posible a la sincronización, para esto hacemos un cambio de variables en (3.2.7) para escribirlo como un sistema de ecuaciones de orden uno. Sea

$$x_1 = \theta_1, \quad x_2 = \dot{x}_1 = \dot{\theta}_1, \quad \dot{x}_2 = \ddot{\theta}_1, \quad x_3 = \theta_2, \quad x_4 = \dot{x}_3 = \dot{\theta}_2, \quad \dot{x}_4 = \ddot{\theta}_2$$

Sea $\gamma = \frac{\beta}{2}$, recuerde que $\beta x_2 \cos x_1 \cos x_3 = \gamma x_2 (\cos(x_1 + x_3) + \cos(x_1 - x_3))$. Sea $\mathbf{x} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$, una función; donde x_1, x_3 son las posiciones de los metrónomos y x_2, x_4 son las velocidades, respectivamente. Sea $\mathbf{f} : \mathbb{R}^4 \times A \rightarrow \mathbb{R}^4$, una función.

Entonces (3.2.7) se transforma en un sistema

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \end{bmatrix} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \alpha). \quad (3.2.9)$$

y

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}, \alpha) = \begin{bmatrix} x_2 \\ -M(x_1)x_2 + \gamma x_2 (\cos(x_1 + x_3) + \cos(x_1 - x_3)) + \beta x_4 \cos^2 x_3 - \alpha_1 \sin x_1 + \alpha \\ x_4 \\ -M(x_3)x_4 + \gamma x_2 (\cos(x_1 + x_3) + \cos(x_1 - x_3)) + \beta x_4 \cos^2 x_3 - \alpha_2 \sin x_3 + \alpha \end{bmatrix}.$$

Ahora se hace un nuevo cambio de variables para tener un problema de control de tiempo libre. Sea

$$y_1 = x_1 - x_3, \quad y_2 = x_2 - x_4, \quad y_3 = x_1 + x_3, \quad y_4 = x_2 + x_4.$$

Por lo tanto

$$\begin{aligned}
\dot{y}_1 &= y_2, \\
\dot{y}_2 &= \frac{1}{2} \left[(y_4 - y_2) M\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - (y_2 + y_4) M\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) \right] + \\
&\quad \alpha_2 \sin\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - \alpha_1 \sin\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right), \\
\dot{y}_3 &= y_4, \\
\dot{y}_4 &= (y_2 + y_4) \left[\gamma(\cos y_1 + \cos y_3) - \frac{1}{2} M\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) \right] + \\
&\quad (y_4 - y_2) \left[\beta \cos^2\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - \frac{1}{2} M\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) \right] \\
&\quad - \alpha_1 \sin\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) - \alpha_2 \sin\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) + 2\alpha.
\end{aligned} \tag{3.2.10}$$

Entonces

$$\dot{\mathbf{y}} = \begin{bmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \\ \dot{y}_3 \\ \dot{y}_4 \end{bmatrix} = \mathbf{g}(\mathbf{y}, \alpha). \tag{3.2.11}$$

Donde $\mathbf{y} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$, $\mathbf{g} : \mathbb{R}^4 \times A \rightarrow \mathbb{R}^4$, $\mathbf{g}(\mathbf{y}, \alpha)$ es la parte derecha de (3.2.10). Definimos el conjunto objetivo F y el conjunto de controles admisibles \mathcal{A} .

$$F := \{(0, 0, \varphi_3, \varphi_4) \in \mathbb{R}^4 \mid -\pi < \varphi_k < \pi, k = 3, 4\}. \tag{3.2.12}$$

$$\mathcal{A} = \{\alpha : [0, \infty) \rightarrow A \mid \alpha(\cdot) \text{ medible}\}. \tag{3.2.13}$$

Con lo anterior hemos escrito el sistema (3.2.7) como un problema de control. Ver Apéndice A.1.

3.3. Problema de Tiempo Óptimo

Ahora escribiremos el problema de tiempo óptimo. Sea

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{y}}(t) = \mathbf{g}(\mathbf{y}(t), \alpha(t)), & (t \geq 0) \\ \mathbf{y}(0) = \mathbf{y}^0. \end{cases} \quad (\text{EDO})$$

Aquí $\mathbf{y}^0 \in \mathbb{R}^4$, $\mathbf{g} : \mathbb{R}^4 \times A \rightarrow \mathbb{R}^4$, $\alpha \in \mathcal{A}$, es el control y $\mathbf{y} : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$, es la respuesta del sistema.

Introducimos el funcional de pago, ver Apéndice A.2.

$$P[\alpha(\cdot)] := - \int_0^\tau 1 \, ds = -\tau, \quad (3.3.1)$$

donde $\tau = \tau(\alpha(\cdot))$ denota el primer tiempo para el cual la solución del sistema (EDO) golpea el conjunto objetivo F (ver ecuación (3.2.12)), esto significa sincronización en fase.

El problema de tiempo-libre análogo a la sincronización es encontrar un control óptimo $\alpha^*(\cdot)$ tal que

$$P[\alpha^*(\cdot)] = \max_{\alpha(\cdot) \in \mathcal{A}} P[\alpha(\cdot)]. \quad (\text{P})$$

La siguiente definición y el siguiente teorema están tomados de [16], ver Apéndice A.3.

Definición 3.3.1. El *Hamiltoniano* adecuado de teoría de control para este problema es la función

$$H(y, p, \alpha) := \mathbf{g}(y, \alpha) \cdot p - 1. \quad (3.3.2)$$

Donde $p(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$, se le llama *coestado*.

Teorema 3.3.1 (Principio del Máximo de Pontryagin). *Suponga que $\alpha^*(\cdot)$ es óptimo para (EDO), (P) y $\mathbf{y}^*(\cdot)$ es la trayectoria correspondiente. Entonces existe una función $\mathbf{p}^* : [0, \tau^*] \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que*

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{y}}^*(t) = \nabla_p H(\mathbf{y}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)), \\ \dot{\mathbf{p}}^*(t) = -\nabla_y H(\mathbf{y}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)). \end{cases} \quad (\text{Sis-Ham})$$

y

$$H(\mathbf{y}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)) = \max_{\alpha \in \mathcal{A}} H(\mathbf{y}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha) \quad (0 \leq t \leq \tau^*). \quad (\text{PMP})$$

Además,

$$H(\mathbf{y}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)) \equiv 0 \quad (0 \leq t \leq \tau^*).$$

Aquí τ^* denota el primer tiempo en que la trayectoria $\mathbf{y}^*(\cdot)$ golpea el conjunto objetivo F . Este teorema está tomado de [16], ver Apéndice A.4.

Por construcción (ver la definición de H en la ecuación (3.3.2)) el sistema para \mathbf{y} y \mathbf{p} es un sistema Hamiltoniano:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{y}} = \nabla_{\mathbf{p}} H \\ \dot{\mathbf{p}} = -\nabla_{\mathbf{y}} H \end{cases} \quad (\text{H})$$

Entonces, para encontrar \mathbf{y} hay que resolver la ecuación (3.2.11); $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{g}(\mathbf{y}, \alpha)$, y para \mathbf{p} se debe resolver el siguiente sistema

$$\begin{aligned} \dot{p}_1 &= \frac{1}{2} p_2 \left(\alpha_1 \cos\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) + \alpha_2 \cos\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) + \frac{\mu}{\theta_0^2}(y_1 y_2 + y_3 y_4) \right) - \\ & p_4 \left(\beta - \frac{1}{2}(y_4 - y_2) \sin(y_1 - y_3) - \gamma(y_2 + y_4) \sin y_1 - \frac{1}{2} \alpha_1 \cos\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) \right. \\ & \left. + \frac{1}{2} \alpha_2 \cos\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - \frac{\mu}{2\theta_0^2}(y_2 y_3 + y_1 y_4) \right), \\ \dot{p}_2 &= -p_1 + \frac{1}{2} p_2 \left(\frac{\mu}{2\theta_0^2}(y_1^2 + y_3^2 - 4\theta_0^2) \right) - \\ & p_4 \left(\gamma(\cos y_1 + \cos y_3) - \beta \cos^2\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - \frac{\mu}{2\theta_0^2} y_1 y_3 \right), \\ \dot{p}_3 &= p_2 \left(\frac{1}{2} \alpha_1 \cos\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) - \frac{1}{2} \alpha_2 \cos\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) + \frac{\mu}{2\theta_0^2}(y_2 y_3 + y_1 y_4) \right) - \\ & p_4 \left(-\beta - \frac{1}{2}(y_4 - y_2) \sin(y_1 - y_3) - \gamma(y_2 + y_4) \sin y_3 - \frac{1}{2} \alpha_1 \cos\left(\frac{1}{2}(y_1 + y_3)\right) - \right. \\ & \left. \frac{1}{2} \alpha_2 \cos\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - \frac{\mu}{2\theta_0^2}(y_1 y_2 + y_3 y_4) \right), \\ \dot{p}_4 &= \frac{\mu}{2\theta_0^2} p_2 y_1 y_3 - p_3 - p_4 \left(\gamma(\cos y_1 + \cos y_3) + \beta \cos^2\left(\frac{1}{2}(y_3 - y_1)\right) - \right. \\ & \left. \frac{\mu}{2\theta_0^2}(y_1^2 + y_3^2 - 4\theta_0^2) \right). \end{aligned}$$

Este sistema para $\mathbf{p}(\cdot)$ se obtiene de la definición del hamiltoniano (3.3.2), para resolver el sistema se tomaron condiciones iniciales $p_1(0), \dots, p_4(0)$ al azar entre -1 y 1, ver Apéndice B.3. Una vez resuelto, se puede encontrar el control óptimo mediante el Principio del Máximo de Pontryagin (PMP), se tiene que

$$\begin{aligned} H(y^*, p^*, \alpha^*) &= \max_{\alpha \in \mathcal{A}} H(y^*, p^*, \alpha) \\ &= \max_{\alpha \in \mathcal{A}} \{2\alpha p_4 - 1\} + \dot{y}_1 p_1 + \dot{y}_2 p_2 + \dot{y}_3 p_3 + p_4(\dots) \end{aligned} \quad (3.3.3)$$

Después de hacer algunos cálculos se observa que hay un término con α y un término independiente, el resto de los términos no aportan directamente a la elección de α . Por lo tanto, el control óptimo en tiempo $\alpha^*(\cdot)$ es

$$\alpha^*(t) = \begin{cases} 1, & p_4 \geq 0 \\ -1, & p_4 < 0 \end{cases} \quad (3.3.4)$$

Entonces $\alpha^*(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow A := \{1, -1\}$, es el control óptimo y queda definido por

$$\alpha^*(t) = \begin{cases} 1, & 0 \leq t \leq t_1 \\ -1, & t_1 < t \leq t_2 \\ 1, & t_2 < t \leq t_3, \text{ etc.} \end{cases} \quad (3.3.5)$$

El control cambia de dirección en los tiempos t_1, t_2, t_3, \dots estos tiempos miden cuando p_4 pasa de positivo a negativo. Con esto se ha encontrado un control capaz de sincronizar los metrónomos en el menor tiempo posible. Es decir; una fuerza externa aplicada sobre la base en dirección derecha o izquierda en los tiempos precisos capaz de sincronizar los metrónomos en el menor tiempo posible. El control así obtenido es resultado propio de esta investigación.

3.4. Gráficas y Conclusiones

En este capítulo se describe el fenómeno de la sincronización de un par de metrónomos sobre una base móvil como un problema de control óptimo en tiempo. Se utilizó el *principio del máximo de pontryagin*, teorema 3.3.1, para encontrar el control que sincroniza los metrónomos en el menor tiempo posible.

El sistema de los metrónomos exhibe sincronización incluso sin control (sin fuerza externa), es decir, para cualquier condición inicial en posición y velocidad de los metrónomos, sin fuerza externa, los metrónomos se sincronizan en fase. Un video de esta sincronización

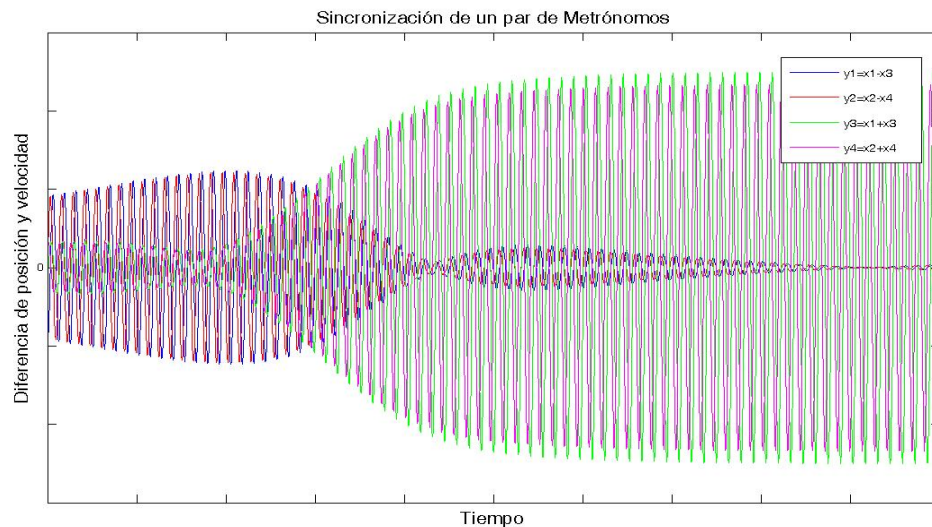


Figura 3.3: Sincronización de un par de Metrónomos. El eje horizontal es el tiempo. Las curvas azul y rojo son, respectivamente, la diferencia de posiciones y de velocidades de los metrónomos. Las curvas verde y magenta son la suma de las posiciones y velocidades respectivamente.

puede verse en [66]. Si el sistema evoluciona libremente, entonces y_1 y y_2 se aproximan a cero, lo cual nos dice que la diferencia en posiciones y en velocidades es aproximadamente cero, ya que $y_1 = x_1 - x_3$, y $y_2 = x_2 - x_4$, entonces se tiene sincronización en fase. Ver Figura 3.3. Las condiciones iniciales de posición se escogen al azar dentro del dominio permitido $(-\pi, \pi)$, se hace lo mismo para las velocidades. Las soluciones aproximadas se grafican a continuación, todas se realizan con un método numérico tipo Runge-Kutta, más específicamente, se utiliza la rutina “ode45” implementada en Matlab 7.0.

En la Figura 3.3, podemos ver que en los primeros tiempos las diferencia entre posiciones y velocidades son más grandes que en los últimos tiempos, donde la suma de posiciones y de velocidades son mayores. Esto indica la sincronización en fase, dado que la diferencia en las posiciones y en las velocidades es prácticamente cero.

Incluso cuando intencionalmente tratamos de dar con la sincronización en anti-fase, después de un tiempo los metrónomos alcanzan la sincronización en fase. Ver Figura 3.4.

En la Figura 3.4, al principio el comportamiento en anti-fase parece estable, pero cerca del final la diferencia entre posiciones y velocidades cae aproximándose a cero, lo cual significa que la sincronización en fase ocurre.

La sincronización es muy rápida cuando se agrega el control $\alpha^*(t)$, ecuación (3.3.5), al sistema de los metrónomos en comparación al caso donde se permite que los metrónomos se muevan libremente sin control (sin fuerza externa), ver ecuación (3.2.7) con $\alpha = 0$. Ver

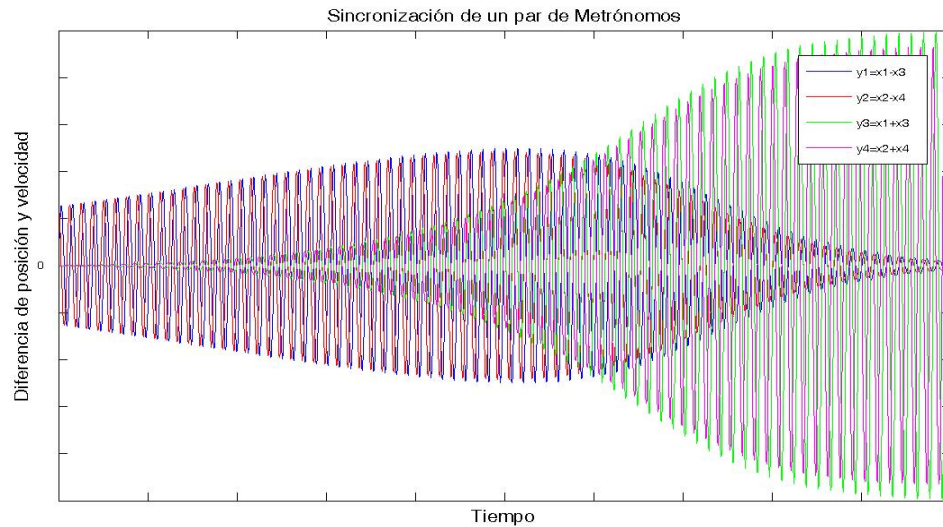


Figura 3.4: Sincronización en fase. Incluso buscando intencionalmente la sincronización en anti-fase, después de un tiempo los metrónomos alcanzan la sincronización en fase.

Figura 3.5.

En la Figura 3.5, se puede apreciar la diferencia en posiciones y velocidades cuando se conduce el sistema con el control óptimo. Observe que las diferencias son rápidamente llevadas a una vecindad del cero, este es el fenómeno de sincronización que estábamos buscando.

En la Figura 3.6, se puede apreciar la respuesta del sistema con otras condiciones iniciales y actuando bajo la acción de su control óptimo.

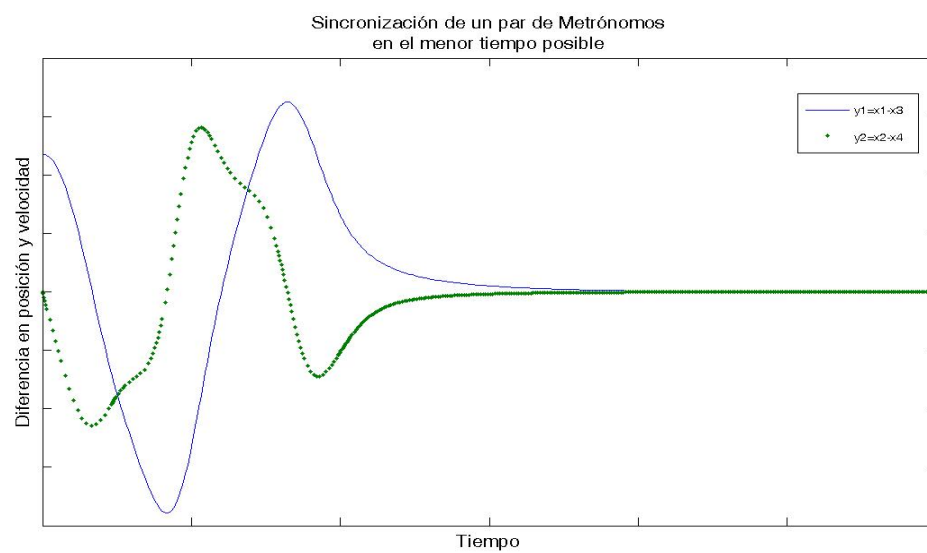


Figura 3.5: Sincronización mediante el control óptimo en tiempo. La curva azul es la diferencia de posición y la curva de puntos verdes es la diferencia de velocidades de los metrónomos una vez que el control de tiempo óptimo es aplicado al sistema EDO. Para esta simulación se tomaron condiciones iniciales escogidas al azar, tanto en posiciones como en sus velocidades.

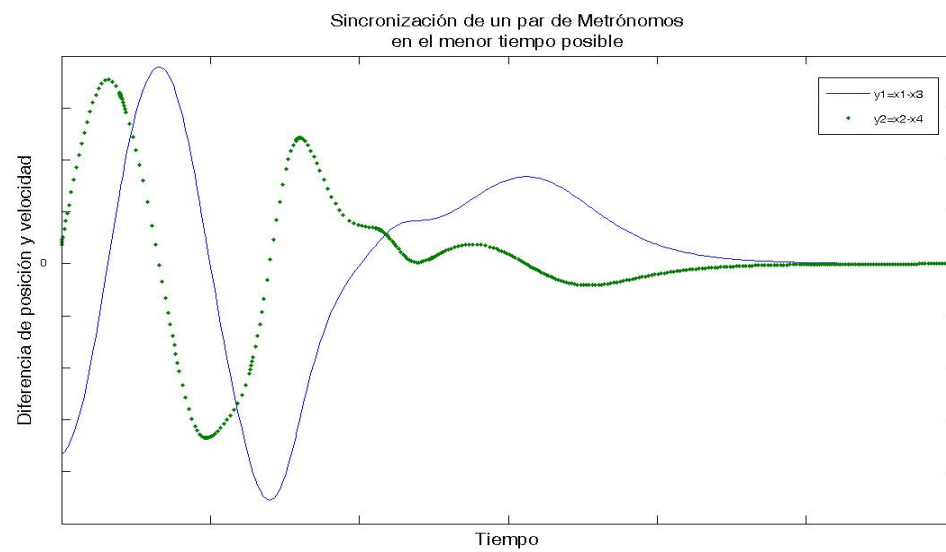


Figura 3.6: Sincronización en el menor tiempo posible. La curva azul es la diferencia de posición y la curva de puntos verdes es la diferencia de velocidades de los metrónomos una vez que el control de tiempo óptimo es aplicado al sistema EDO. Para la simulación se tomaron condiciones iniciales diferentes a la Figura 3.5.

Parte II

Sincronización y Ecuaciones

Diferenciales Parciales

Capítulo 4

Sincronización en un Modelo Multiescala

4.1. El Fenómeno de la Animación Suspendida

En este capítulo se presenta un autómata celular acoplado con la ecuación de difusión, esto significa acoplar un sistema dinámico discreto (escala “grande”) con una ecuación diferencial parcial (escala “pequeña”). El modelo es una propuesta metodológica para simular la respuesta que tiene un ambiente celularizado ante la difusión de algún agente, en particular, se reproduce el comportamiento de un embrión de pez cebra sometido a bajas concentraciones de oxígeno. La concentración de oxígeno y la velocidad con la que disminuye determina la sincronización de las células del embrión.

Prácticamente todos los organismos multicelulares necesitan oxígeno para llevar a cabo sus funciones metabólicas. Sin embargo existen muchos ejemplos de organismos que toleran la ausencia de oxígeno [49], [64]. La hipótesis general que puede explicar tal comportamiento es que la baja concentración de oxígeno reduce la fosforilación oxidativa, lo cual implica una reducción de trifosfato de adenosina (ATP) y la inhibición de síntesis de proteínas necesarias para la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) con lo cual se detiene el ciclo celular. A menudo se encuentra en la bibliografía que a eventos celulares muy distintos se les llama animación suspendida, por tal ambigüedad, nosotros nos referimos a detener el ciclo celular de todas las células que componen el organismo ante condiciones adversas y reanudarlo para condiciones adecuadas.

El ciclo celular consta de cuatro etapas: G1, S, G2, M. G1 es la abreviación de GAP1 (*Gap* palabra en inglés que significa literalmente hueco), se llama así porque en ésta etapa la actividad observable es casi nula, sin embargo se tiene actividad química no observable. S (es por *synthesis* palabra en inglés que significa síntesis), en esta etapa se duplica el ADN. G2 es la abreviación de GAP2 es una segunda etapa donde la actividad es prácticamente

nula y M por *mitosis*, que es el momento en que la célula se divide [42].

El ciclo celular será modelado por un sistema dinámico discreto, pero este será gobernado por la difusión de oxígeno. Existen dos posibilidades para la célula que abandona su ciclo celular normal, una de ellas conocida como apoptosis significa la puesta en marcha de mecanismos macrófagos que se encargan de destruir la célula y reciclar los componentes útiles. La otra es entrar en un estado llamado animación suspendida donde toda la cinética química celular se detiene y por lo tanto el ciclo celular también lo hace. La concentración de oxígeno es el control que determina si la célula permanece o no en su ciclo celular. Los modelos continuos que describen el ciclo celular comunmente muestran a un par de químicos antagonicos activándose o desactivándose según la etapa del mismo [63], [69]; esto nos permite hacer una simplificación a un sistema dinámico discreto donde las cuatro etapas (G1, S, G2 y M), se identifican con un punto en el plano $(0, 1)$, $(1, 1)$, $(1, 0)$, $(0, 0)$ respectivamente. En la sección dos se muestran los hechos que justifican esta simplificación.

El modelo que aquí presentamos se basa en el análisis de estabilidad y de bifurcación de modelos continuos multiescalas del ciclo celular [61], [62], [63], [69], además de los resultados experimentales con embriones de pez cebra [49], este modelo evalúa la concentración de oxígeno $[O]$ y la velocidad $[O]'$ con la que decae. Si $[O] \geq p$, donde p es el valor de la concentración normal de oxígeno, entonces la célula se mantiene en el ciclo celular: $(0, 0) \rightarrow (0, 1) \rightarrow (1, 1) \rightarrow (1, 0) \rightarrow (0, 0)$. Si $[O] < p$, entonces el modelo evalúa $[O]'$, si $[O]' > c$, donde c es cierto umbral de velocidad, la respuesta celular es entonces muerte ya que $[O]' > c$, significa que la velocidad con la que se extrae el oxígeno es más rápida de lo que el organismo puede tolerar, entonces no tiene tiempo de adaptar su metabolismo y su ciclo celular se modifica para destruir a la célula: $(0, 0) \rightarrow (0, 0)$, $(0, 1) \rightarrow (0, 0)$, $(1, 1) \rightarrow (0, 0)$, $(1, 0) \rightarrow (0, 0)$. En otro caso, si $[O]' \leq c$, entonces la célula entra en animación suspendida. Según los modelos continuos de ciclo celular y los reportes experimentales, la célula suspendida se mantiene en G1 o en G2, lo cual será reflejado en el modelo llevando o manteniendo a la célula en uno de tales estados; esto es: $(0, 0) \rightarrow (0, 1)$, $(0, 1) \rightarrow (0, 1)$, $(1, 1) \rightarrow (1, 1)$, $(1, 0) \rightarrow (1, 0)$.

El autómata celular definido en nuestro modelo es en un arreglo de 4×4 células acoplado con la ecuación de difusión en dos dimensiones, el cual tiene tres tipos de regla de evolución que se activan dependiendo de la difusión de oxígeno. La cual está modelada con la ecuación de difusión bajo condiciones de Neumann, con el objetivo de simular la extracción a velocidad constante de oxígeno de la frontera del dominio [49].

4.2. Hechos Biológicos y Fundamentos Matemáticos

El objetivo de ésta sección es mostrar los hechos biológicos relevantes para la modelación.

El ciclo celular será considerado como un sistema dinámico discreto lo cual está fundado en la siguiente descripción biológica. Durante G1, la actividad de las CDK's (quinasas dependientes de las ciclinas), es baja, debido a que las ciclinas se están perdiendo, su producción se inhibe y son rápidamente degradadas. En la transición *Start* se promueve la síntesis de las ciclinas, y por tanto las CDK's son activadas. La actividad de las CDK's permanece alta durante S, G2, y M, ya que es necesaria para la duplicación del ADN y otros procesos que ocurren durante el estado final del ciclo. En *Finish*, un compuesto llamado complejo proteico anafase (APC), se activa y detecta proteínas (tales como las ciclinas), como blancos específicos para degradar por la maquinaria proteolítica de la célula. Este complejo proteico está compuesto por una docena de polipéptidos y dos proteínas auxiliares: Cdc20 y Cdh1. Cuando se activan estas dos proteínas son el blanco y su destrucción se da al final del ciclo celular, así el sistema de control regresa a G1. La actividad de Cdc20 y de Cdh1 también es controlada por el complejo CDK. Sin embargo las ciclinas controlan a cada proteína de diferente manera, mientras que la ciclina-CDK activa Cdc20, inhibe Cdh1. Por lo tanto se puede simplificar el ciclo celular a dicha relación antagónica y considerar tan sólo la presencia y ausencia de las quinasas dependientes de las ciclinas (CDK's), y el complejo que promueve la anafase (APC).

El análisis de bifurcación y de puntos fijos del sistema continuo presentado por Tyson - Novak [69] justifica esta simplificación. El modelo muestra la interacción antagónica entre las quinasas dependientes de las ciclinas (CDK's) y el complejo que promueve la anafase (APC) en el ciclo celular

$$\frac{dy_1}{dt} = k_1 - (k_2' + k_2''y_2)y_1, \quad (4.2.1)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = \frac{(k_3' + k_3''A)(1 - y_2)}{J_3 + 1 - y_2} - \frac{k_4my_1y_2}{J_4 + y_2}, \quad (4.2.2)$$

$$\frac{dy_3}{dt} = k_5' + k_5'' \frac{(y_1m/J_5)^n}{1 + (y_1m/J_5)^n} - k_6y_3, \quad (4.2.3)$$

$$\frac{dy_4}{dt} = \frac{k_7y_5(y_3 - y_4)}{J_7 + y_3 - y_4} - \frac{k_8[mad]y_4}{J_8 + y_4} - k_6y_4, \quad (4.2.4)$$

$$\frac{dy_5}{dt} = k_9my_1(1 - y_5) - k_{10}y_5. \quad (4.2.5)$$

Donde: $y_1 = [\text{CycB}]$ y $y_2 = [\text{Cdh1}]$; son los promedios de concentración (gramos de proteína por gramo de la masa celular total), respectivamente de la ciclina B que es un representante de las Cdk y la histona 1 que es representante del APC. Las k 's son tasas de reacción constantes y las J 's son constantes de Michaelis, m representa la masa celular. Los términos en la ecuación 4.2.1 representan la síntesis y degradación de CycB, con una tasa de degradación constante que depende de la actividad del Cdh1. Los términos de la ecuación 4.2.2 representan la activación y la desactivación de Cdh1, formulado como

una tasa de Michaelis-Menten. Suponemos que el total de la concentración de Cdh1 es constante y escalada a 1 y que J_3 y J_4 son ambas mucho menor que 1. El Cdh1 es activado por un “activador” genérico al que llamaremos A , en el modelo [63] se muestra como A se relaciona con la concentración de retinoblastoma no fosforilado.

$y_3 = [\text{Cdc}20_T]$; es la concentración total de Cdc20.

$y_4 = [\text{Cdc}20_A]$; es la concentración activa de Cdc20.

$y_5 = [\text{IEP}]$; es la concentración hipotética de una “enzima intermediaria”, cuya concentración total está escalada a 1.

Para completar este modelo primitivo del ciclo celular, se añade una ecuación diferencial para el crecimiento de la célula

$$\frac{dm}{dt} = \mu m \left(1 - \frac{m}{m_*}\right). \quad (4.2.6)$$

Donde m_* es el tamaño máximo al que una célula puede crecer sin dividirse y μ es la tasa específica de crecimiento de la célula, la ecuación para m está tomada del artículo [69] donde aparece como ecuación 6.

Las ecuaciones 4.2.1 y 4.2.2, forman un sistema con bifurcación, para cierto intervalo de valores en los parámetros se tienen tres puntos de equilibrio hiperbólicos, los cuales son dos nodos estables y una silla, la cual desaparece para valores fuera del intervalo de parámetros, dejando en cada caso sólo un nodo estable, ver [69]. Para $m = 0.3$. Los puntos de equilibrio son $(0.039, 0.97)$, $(0.10, 0.36)$, $(0.90, 0.0045)$ y en un par de casos extremos cuando $m = 0.1$ se tiene un nodo estable en $(0.038684, 0.99401)$ y para $m = 0.6$ se tiene también un nodo estable $(0.9519, 0.0020)$. De aquí que se propusiera una simplificación del ciclo celular a un sistema dinámico discreto, haciendo $G1 = (0, 1)$, $S = (1, 1)$, $G2 = (1, 0)$ y $M = (0, 0)$ la justificación para M es que justo en la mitosis ambos químicos, las CDK's y el APC están en sus niveles normales y ambos son bajos al comienzo del nuevo ciclo celular en cada célula hija. Fuera del ciclo celular normal el estado $(0, 0)$ estará asociado a la muerte celular, esto sucede cuando el control (difusión de oxígeno) obliga a la célula a entrar en apoptosis.

El efecto de la hipoxia en el ciclo celular, ha sido asociado con la proteína p27, la cual inhibe la actividad del complejo ciclinas-CDK (Cyc-CDK), y por lo tanto inhibe la síntesis de ADN. Gardner y colaboradores [26] muestran evidencias experimentales que la producción de p27 es estimulada por hipoxia, entonces la hipoxia detiene la transición de $G1/S$. La hipoxia causa una sobre expresión de p27, el cual regula la actividad del complejo ciclinas-CDK, el cual a su vez, estimula el progreso normal del ciclo cruzando la transición *Start* (ver [26] y [61] para una descripción completa). Esto justifica el uso de la difusión de oxígeno como parámetro de control para el ciclo celular.

4.3. Ecuación de Difusión acoplada a un Autómata Celular

El modelo que se plantea en esta sección supone que la animación suspendida es inducida por la extracción del oxígeno y que la decisión que el organismo toma debida a ésta pérdida, sólo depende de la concentración y de la velocidad con la que se difunde el oxígeno. El artículo “*Oxygen deprivation causes suspended animation in the zebrafish embryo*”, elaborado por Pamela A. Padilla y Mark B. Roth [49], sirve como sustento experimental a este trabajo.

El modelo considera a la sucesión de puntos: $(0, 1) \rightarrow (1, 1) \rightarrow (1, 0) \rightarrow (0, 0) \rightarrow (0, 1)$, como ciclo celular normal, es decir bajo condiciones normales de oxígeno. Si la concentración de oxígeno es más baja del 85 % de su concentración normal, entonces las células del embrión toman una decisión en términos de la velocidad con la que la concentración de oxígeno decae. Si la velocidad con la que decae la concentración de oxígeno es más alta que cierto parámetro entonces la decisión es muerte celular. En términos biológicos significa que el organismo no tuvo tiempo de adaptar su metabolismo a las condiciones de su entorno y muere, en términos del sistema discreto significa que el ciclo celular se modifica para tener al $(0, 0)$ como punto fijo, esto es: $(0, 1) \rightarrow (0, 0)$; $(1, 1) \rightarrow (0, 0)$; $(1, 0) \rightarrow (0, 0)$; $(0, 0) \rightarrow (0, 0)$. Por otra parte si la concentración de oxígeno decae con una velocidad menor que cierto parámetro, la decisión del organismo es la animación suspendida, en este caso el ciclo celular se modifica para tener a los puntos $(0, 1)$ y $(1, 0)$ como puntos fijos, los cuales están identificados con G1 y G2, esto es: $(0, 0) \rightarrow (0, 1)$; $(0, 1) \rightarrow (0, 1)$; $(1, 1) \rightarrow (1, 0)$; $(1, 0) \rightarrow (1, 0)$.

Por lo tanto, el modelo evalúa la concentración promedio de oxígeno en cada célula antes de actualizar la etapa del ciclo celular, si la concentración está por arriba de cierto umbral entonces la célula se mantiene en su ciclo celular. Si la concentración está por debajo del umbral evalúa la rapidez con la que decayó la concentración, entonces toma una decisión: si la rapidez es menor o igual que el umbral de la rapidez entonces el ciclo celular se modifica para tener por puntos fijos a $(0, 1)$ y $(1, 0)$, lo cual significa que la célula entró en animación suspendida; si la rapidez supera el umbral entonces el ciclo se modifica para tener al $(0, 0)$ como atractor, biológicamente esto representa que el organismo no tuvo tiempo de adaptar su metabolismo y sus células mueren.

Con respecto a la difusión de oxígeno, se resuelve la ecuación de difusión

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nu \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right); \text{ en un dominio cuadrado } D := \{0 \leq x, y \leq 1\}.$$

Con condiciones iniciales

$$u(x, y, t_0) = 208000, \quad \forall (x, y) \in D^o \quad (\text{Interior de } D).$$

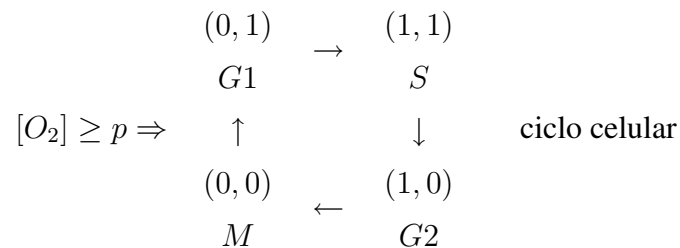
Y condiciones de frontera

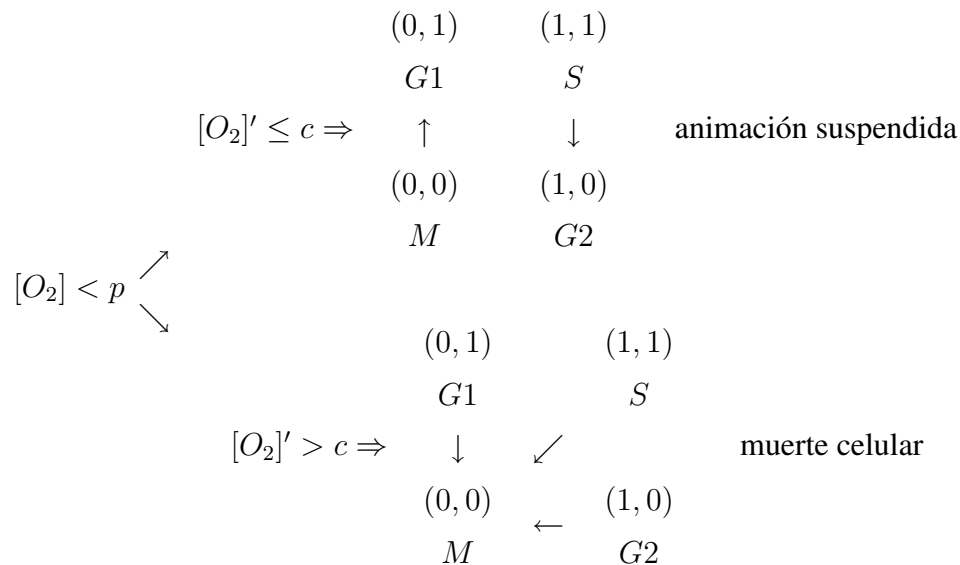
$$u(x, y, t) = \begin{cases} -16000(t - 13), & \text{Si } t_0 \leq t \leq 13 \\ 0, & \text{Si } t > 13 \end{cases}, \forall (x, y) \in \Gamma \text{ (Frontera de } D\text{)}.$$

Donde u es la concentración de oxígeno [O_2], las unidades de u son partes por millón (ppm), $\nu > 0$.

Las condiciones iniciales se tomaron de la información contenida en el artículo [49], dado que los embriones están en una solución acuosa en un plato petri, se consideró el porcentaje de oxígeno presente en el agua (en el artículo [49] le llaman normoxia, 20.8 %) y para fines de cálculo numérico se multiplicó por 10000 y se utilizó como condición inicial de la difusión de oxígeno. Además las condiciones de frontera se tomaron bajo la siguiente lógica. En el artículo [49] se reporta que tardaron aprox. 2 hrs. en llevar la concentración de oxígeno a cero a las 13 hrs. posfertilización se tiene la mayor cantidad de embriones en animación suspendida. Entonces se consideró que el porcentaje de oxígeno se escapa por la frontera de forma lineal hasta llegar a cero en 13 horas, también se consideró que el embrión está en la etapa 16-células se observó que el embrión se encuentra en la etapa llamada segmentación, esto es, que la célula fertilizada se divide por cuarta vez y por tanto hay $2^4 = 16$ células.

En cuanto a la difusión el modelo, se puede resumir en el siguiente diagrama:





Entonces el modelo actualiza el estado de la célula i al tiempo t , $s_t(i)$, a partir de la concentración de oxígeno en la célula i y del estado de las vecinas. Ahora la decisión del estado $s_{t+1}(i)$ depende del número de células con estatus 0, 1, 2. En este trabajo se considera que las células pueden morirse (estatus 0) incluso si la concentración de oxígeno está por arriba del umbral, esto es debido a lo reportado en los experimentos, de alguna manera el organismo se sincroniza para matar sus células cuando las condiciones del medio no le son favorables y por lo tanto algunas de sus células mueren y mandan una señal a sus vecinas de hacer lo mismo. No pasa así con la animación suspendida ya que es necesario que la concentración de oxígeno esté por debajo del umbral y que dos o más de sus vecinas estén suspendidas o bien que la concentración de oxígeno esté por debajo del umbral y que la velocidad con la que disminuye sea menor que el umbral de velocidad, $[O_2]' \leq c$, entonces la célula toma el estatus 1. Cuando la concentración de oxígeno está por arriba o es igual que el umbral toma como estatus 2. Ahora las células sólo pueden suspenderse si están vivas. Además las células que entran en apoptosis toman el estatus 0 y permanecen en este estado por el resto del experimento lo que implica que cuando se reintroduce oxígeno, sólo las células suspendidas cambian su estatus a 2 cuando la concentración de oxígeno es mayor o igual que el umbral. Entonces el estatus de cada célula se obtiene bajo la siguiente regla

$$s_{t+1}(i) = \begin{cases} 0, & \text{(Si en } t \text{ su estatus es 0) o } ([O_2] < p \text{ y } [O_2]' > c) \text{ o} \\ & \text{(2 o más vecinas tienen estatus 0).} \\ 1, & \text{(Si en } t \text{ su estatus no es 0) y } ([O_2] < p \text{ y } [O_2]' \leq c) \text{ o} \\ & \text{([}O_2] < p \text{ y 2 o más vecinas tienen estatus 1).} \\ 2, & \text{(Si en } t \text{ su estatus no es 0) y } ([O_2] \geq p). \end{cases}$$

donde

$$s_{t+1}(i) = \begin{cases} 0, & \text{significa apoptosis} \\ 1, & \text{significa animación suspendida} \\ 2, & \text{significa ciclo celular normal} \end{cases}$$

$s_{t+1}(i)$, debe leerse el estatus al tiempo $t + 1$ de la i -ésima célula.

La regla de evolución que modela el acoplamiento entre la difusión de oxígeno y la dinámica celular, se muestra en la siguiente tabla

Estatus	Dinámica celular
0	$(0, 1) \rightarrow (0, 0); \quad (1, 1) \rightarrow (0, 0); \quad (1, 0) \rightarrow (0, 0); \quad (0, 0) \rightarrow (0, 0).$
1	$(0, 0) \rightarrow (0, 1); \quad (0, 1) \rightarrow (0, 1); \quad (1, 1) \rightarrow (1, 0); \quad (1, 0) \rightarrow (1, 0).$
2	$(0, 1) \rightarrow (1, 1) \rightarrow (1, 0) \rightarrow (0, 0) \rightarrow (0, 1).$

4.4. Conclusiones

La propuesta metodológica que se hace en este capítulo se basa en la experiencia de laboratorio de Padilla y Roth [49] y en el estudio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que modelan el ciclo celular [69],[62]. La propuesta considera la animación suspendida y su reversibilidad cuando las condiciones ambientales son favorables para el organismo (concentraciones normales de oxígeno). La diferencia entre este modelo y los modelos continuos es que éste simula el fenómeno a dos escalas una “pequeña” en donde se resuelve el problema de difusión y otra “grande” donde se modela el comportamiento de las células que componen un organismo. La formulación del modelo tiene en cuenta un embrión de pez cebra en etapa de 16-células, ya que en ésta es capaz de sobrevivir a la hipoxia entrando en animación suspendida. La sincronización de las células es esencialmente la causa de la capacidad de sobrevivir a la hipoxia entrando en animación suspendida.

Capítulo 5

Frentes de Sincronización sobre Medios Excitables

5.1. Introducción

El objetivo principal de este capítulo es mostrar una ecuación diferencial parcial cuya solución admite una onda viajera para simular el comportamiento de una señal, la cual viaja sincronizando un conjunto de bacterias. Se demuestra la existencia de una órbita heteroclínica que caracteriza la solución de tipo onda viajera.

Los modelos utilizados para estudiar los impulsos eléctricos neuronales se desarrollaron paralelamente a los del sistema cardíaco. El cerebro y el corazón del humano son ejemplos de medios excitables los cuales están estimulados por impulsos bioeléctricos, es decir, provocados por reacciones químicas.

Entre los trabajos pioneros se encuentran los de Van der Pol y Van der Mark [11] quienes desarrollaron sistemas matemáticos para describir la actividad rítmica del corazón y su relación con las señales del electrocardiograma. Posteriormente Neumann y Ulam desarrollaron autómatas celulares para crear modelos multicelulares con distintas finalidades. Casi simultáneamente, los trabajos de Hodgkin y Huxley [32] marcaron un hito histórico al desarrollar la descripción del potencial de acción de fibras nerviosas. Estos investigadores utilizaron sistemas de ecuaciones diferenciales para cuantificar los flujos de corriente a través de la membrana, así mismo, describieron el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio en función del potencial de membrana.

En las siguientes secciones 2 y 3 se presenta un breve repaso del modelo de Hodgkin-Huxley y FitzHugh-Nagumo como marco teórico del estudio de medios excitables. En la sección cuatro se propone una ecuación de onda no lineal que exhibe una solución de tipo onda viajera, la cual será identificada como la actividad sincronizada de un conjunto de bacterias que simulan un medio excitable.

5.2. El Modelo de Hodgkin-Huxley

Los fenómenos eléctricos forman parte esencial de la fisiología de las células nerviosas. Esto se conoce por lo menos desde el siglo XVIII, en la década de 1780-90 Luigi Galvani en la Universidad de Bolonia, mostró que la aplicación de corrientes eléctricas provoca una acción neuromotora (contracciones), en las ancas de ranas ¹. Más adelante a mediados del siglo XIX se constató que la acción nerviosa y muscular no se debe a la circulación de corrientes eléctricas a través de las fibras nerviosas, sino que son causadas por las variaciones de la diferencia de potencial eléctrico (voltaje), a través de la membrana celular.

Las primeras investigaciones de Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley comenzaron en 1939 en la Universidad de Cambridge [31] y ya trataban sobre potenciales de acción registrados en el interior de una fibra nerviosa pero fue hasta mediados del siglo XX que hubo avances significativos que definirían la forma en la que se entienden los medios excitables. Con base en una serie de experimentos Hodgkin y Huxley estudiaron el comportamiento de las corrientes iónicas de Sodio (Na⁺) y Potasio (K⁺) en el axón gigante del calamar atlántico (*Loligo vulgaris*), lo cual les permitió registrar corrientes iónicas estimuladas por una corriente externa. Los primeros cuatro artículos en la serie resumen una hazaña experimental en la que se desarrollaron nuevas técnicas para caracterizar propiedades electrofisiológicas. En 1952 se publica el artículo final de la serie, en éste los investigadores propusieron un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales, conocido hoy en día como modelo Hodgkin-Huxley [32], que describe la dinámica del potencial de membrana de una neurona ante la acción de una corriente aplicada [47]. Por este logro, fueron galardonados con el Premio Nobel en la Fisiología y la Medicina en 1963.

En el modelo de Hodgkin-Huxley [32] se denota por I la corriente de membrana, la cual toma el sentido positivo hacia el exterior del axón. La corriente $I(t)$ se compone de dos elementos, el flujo de iones individuales que pasan a través de la membrana y la variación en el tiempo del potencial, es decir, la contribución de la capacitancia de la membrana. Así que

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (5.2.1)$$

donde C es la capacitancia y I_i es la contribución del movimiento de iones a través de la membrana. Sobre la base de la observación experimental de Hodgkin y Huxley tomaron

$$\begin{aligned} I_i &= I_{Na} + I_K + I_L, \\ &= g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_K n^4 (V - V_K) + g_L (V - V_L), \end{aligned} \quad (5.2.2)$$

¹Al mismo tiempo en Inglaterra Erasmus Darwin llegaba a las mismas conclusiones. Este hecho aparentemente simple fue trascendental en la forma de pensar de la humanidad, ya que esto probó experimentalmente que el movimiento orgánico (la animación) era posible sin alma, es decir sin “ánima”.

donde V es el potencial, I_{Na} , I_K , I_L son respectivamente las corrientes de sodio, potasio y las fugas de corriente; I_L es la contribución de todos los otros iones que contribuyen a la corriente. Las g 's son conductancias constantes, por ejemplo, $g_{Na}m^3h$ es la conductancia del sodio y V_{Na} , V_K y V_L son las constantes de los potenciales de equilibrio. Las m , n y h son variables acotadas por 0 y 1, las cuales son determinados por las siguientes ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h,\end{aligned}\tag{5.2.3}$$

donde las α y β son funciones de V (determinadas experimentalmente. Ver [32] donde se ajustan a los datos con funciones exponencial). $\alpha_n(V)$ y $\alpha_m(V)$ son cualitativamente similares a $(1 + \tanh V)/2$, mientras que $\alpha_h(V)$ es cualitativamente como $(1 - \tanh V)/2$, lo cual funciona como un interruptor de apagado si V es moderadamente grande. Si una corriente aplicada $I_a(t)$ se impone a la ecuación (5.2.1) ésta se convierte en

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_a.\tag{5.2.4}$$

El sistema formado por las ecuaciones (5.2.4) y (5.2.3) es el modelo de 4-ecuaciones que fue analizado por Hodgkin y Huxley [32].

Si $I_a = 0$, el estado de reposo del modelo (5.2.4) y (5.2.3) es linealmente estable pero excitable. Es decir, si la perturbación del estado de equilibrio es lo suficientemente grande hay una gran excursión de las variables en su espacio de fase antes de volver al estado de equilibrio. Si $I_a \neq 0$ existe un rango de valores donde ocurren disparos repetitivos, es decir, el mecanismo característico de un ciclo límite. Ambos tipos de fenómenos se han observado experimentalmente. Debido a la complejidad del sistema se han propuesto varios modelos más simples los cuales capturan las características clave del sistema completo. El más conocido y empleado en la modelación es el de FitzHugh-Nagumo (Fitzhugh [19] en 1961 y Nagumo et al. [48] en 1962).

5.3. El Modelo de FitzHugh-Nagumo

El modelo de FitzHugh-Nagumo provee un escenario de complejidad mínima para entender el fenómeno de la excitabilidad. Si bien es cierto que las características más sobresalientes del potencial de acción y su dinámica, fueron modeladas satisfactoriamente por

Hodgkin y Huxley con su sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales, la complejidad matemática dificulta demasiado su análisis. Con el afán de comprender la esencia dinámica del fenómeno de excitabilidad, FitzHugh [19] construyó un sistema mínimo (dos ecuaciones diferenciales) basado en la ecuación de Van der Pol [11]. Por esta razón, el análisis de órbitas en el espacio fase se vuelve fundamental para comprender el modelo que se presentará en la sección cuatro de este capítulo. Dado que en el modelo FitzHugh-Nagumo una de las ecuaciones es no lineal el examen del sistema tampoco es trivial, sin embargo, el hecho de que la otra ecuación sea lineal y de que el sistema sea de dimensión dos, facilita su estudio. En [46] y [54] se puede encontrar un análisis minucioso del modelo. El objetivo de esta sección es mostrar las características más importantes del modelo FitzHugh-Nagumo.

Las escalas de tiempo para m , n y h en (5.2.3) no son todas del mismo orden. La escala de tiempo para m es mucho más rápida que las otras, entonces es razonable suponer que es suficientemente rápida tal que inmediatamente está relajada en el valor determinado por $\frac{dm}{dt} = 0$ en (5.2.3). Si además se hace $h = h_0$, una constante, el sistema seguirá manteniendo muchas características observadas experimentalmente. El resultado es un modelo de 2-variables en V y n el cual puede aproximarse cualitativamente por el siguiente sistema adimensional

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= f(v) - w + I_a, & \frac{dw}{dt} &= bv - \gamma w, \\ f(v) &= v(a - v)(v - 1), \end{aligned} \quad (5.3.1)$$

donde $0 < a < 1$, b y γ son constantes positivas. Aquí v es cómo el potencial de membrana V , y w tiene el papel de las tres variables m , n y h en (5.2.3).

Las intersecciones de las ceroclinas del sistema (5.3.1) son los puntos de equilibrio del sistema, para diferentes valores en los parámetros a , b y γ , se pueden tener 1, 2 o 3 puntos de equilibrio. En la Figura 5.1 se muestra la simulación numérica del plano fase del sistema (5.3.1) para $a = 0.25$, $b = \gamma = 0.002$, $I_a = 0$. El punto rojo indica el punto de equilibrio $(v_0, w_0) = (0, 0)$, observe que la órbita hace un recorrido por el espacio de fase antes de llegar al equilibrio (Figura 5.1). La matriz linealización A del sistema (5.3.1) alrededor del punto de equilibrio (v_0, w_0) es

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial V}{\partial v} & \frac{\partial V}{\partial w} \\ \frac{\partial W}{\partial v} & \frac{\partial W}{\partial w} \end{bmatrix}_{(v,w)=(v_0,w_0)} = \begin{bmatrix} -3v^2 + 2(a+1)v - a & -1 \\ b & -\gamma \end{bmatrix},$$

los valores propios de A

$$\frac{1}{2} \left((2 - 3v)v + a(2v - 1) - \gamma \pm \sqrt{-4b + ((2 - 3v)v + a(2v - 1) + \gamma)^2} \right).$$

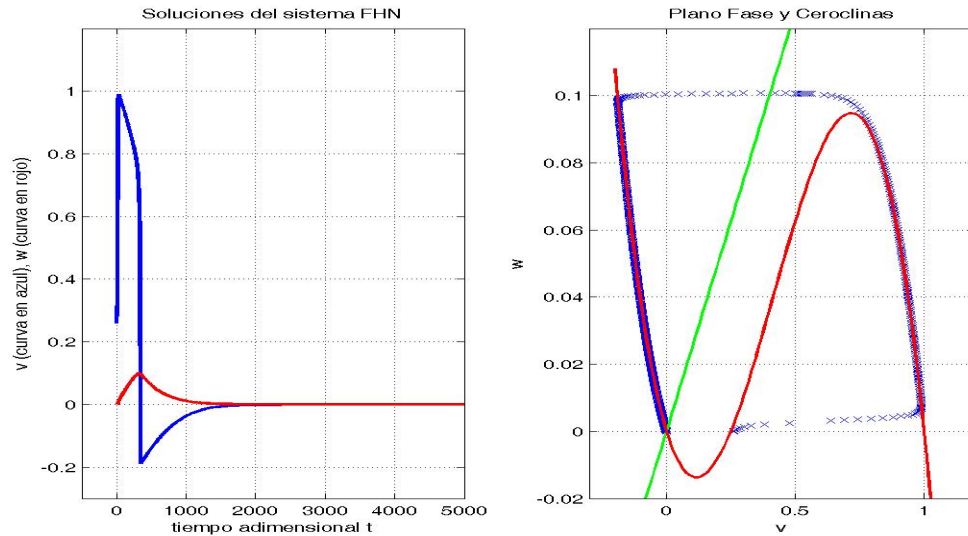


Figura 5.1: Simulación numérica del modelo FitzHugh-Nagumo. (Derecha) Soluciones del sistema (5.3.1) en el caso autónomo ($I_a = 0$). Observe que ambas soluciones tienden a cero cuando $t \rightarrow \infty$. (Izquierda) Ceroquinas del sistema (5.3.1) en el caso autónomo ($I_a = 0$). El $(0, 0)$ es el punto de equilibrio hiperbólico asintóticamente estable.

Evaluando en $v = v_0$ se tiene: $\{-0.241655, -0.0103453\}$ ambos reales negativos, por lo tanto el punto de equilibrio es hiperbólico y asintóticamente estable.

Al igualar a cero las ecuaciones (5.3.1) se encuentran las ecuaciones de los estados de equilibrio, las curvas que quedan así determinadas en el espacio estados (v, w) son llamadas curvas ceroquinas del sistema (5.3.1).

$$f(v) - w + I_a = 0, \quad f(v) = v(a - v)(v - 1), \quad (5.3.2)$$

$$bv - \gamma w = 0 \quad (5.3.3)$$

Obsérvese que al fijar los parámetros a y γ y variar I_a la ceroquina cúbica se traslada hacia arriba sobre el eje w y al mantener fijos a e I_a y variar γ tiene por consecuencia variar la pendiente de la ceroquina recta.

Combinando las ecuaciones (5.3.2), se puede igualar w en ambas para obtener

$$f(v) + I_a = \frac{b}{\gamma}v,$$

sean h, Φ unas funciones definidas por

$$h(v) = \Phi(v) + I_a, \quad \Phi(v) = f(v) - \frac{b}{\gamma}v. \quad (5.3.4)$$

Para encontrar valores extremos de h , se debe resolver la ecuación $h'(v) = 0$

$$h'(v) = -3v^2 + 2(1+a)v - a - \frac{b}{\gamma} = 0$$

$$\Leftrightarrow v = \frac{1+a \pm \sqrt{(1-a)^2 + a - \frac{3b}{\gamma}}}{3} \quad (5.3.5)$$

Sean $v_1 = \frac{1+a-\sqrt{\delta}}{3}$ y $v_2 = \frac{1+a+\sqrt{\delta}}{3}$, con $\delta = (1-a)^2 + a - \frac{3b}{\gamma}$.

Si $\delta > 0$, $h(v)$ tiene un máximo en $I_1 = \Phi(\frac{1+a+\sqrt{\delta}}{3})$ y un mínimo en $I_2 = \Phi(\frac{1+a-\sqrt{\delta}}{3})$, dependiendo de la relación entre I_1 , I_2 , I existen uno, dos o tres puntos de equilibrio. La estabilidad de estos puntos de equilibrio depende de los valores en los parámetros $0 < a < 1$, b , I_a y γ .

- Si $I_a < I_1$ o $I_a > I_2$, entonces existe un solo punto de equilibrio, ver Figura 5.2.
- Si $I_a = I_1$ o $I_a = I_2$, entonces existen dos puntos de equilibrio, ver Figura 5.3.
- Si $I_1 < I_a < I_2$, entonces existen tres puntos de equilibrio, ver Figura 5.4.

Además si $\delta < 0$, $h(v)$ es decreciente, entonces existe un único punto de equilibrio para todo valor de I_a . Si $\delta = 0$, $h(v)$ tiene un punto de inflexión en $v = \frac{1+a}{3}$. $h(u)$ es decreciente y existe un único punto de equilibrio para todo valor de I_a . Los valores I_1 y I_2 son umbrales para los que aparece un ciclo límite a través de una bifurcación de Hopf. Se puede encontrar un estudio completo del modelo, de los puntos de equilibrio y de su estabilidad en [46], [54].

Los valores en los parámetros $a = 0.25$, $b = 0.0005$, $\gamma = 0.002$ y cambiando los valores de I_a para tener respectivamente las Figuras 5.2, 5.3, 5.4, con $I_a = 0.06$, $I_a = 0.0625$, $I_a = 0.063$. Los valores umbrales de I_a son $I_1 = 0.0625$ y $I_2 = 0.0648148$. Ver Apéndice B.4.

Esta compleja dinámica del modelo FitzHugh-Nagumo (5.3.1) captura las características principales del modelo propuesto por Hodgkin-Huxley (ecuaciones (5.2.3),(5.2.4)) y las más importantes de los medios excitables.

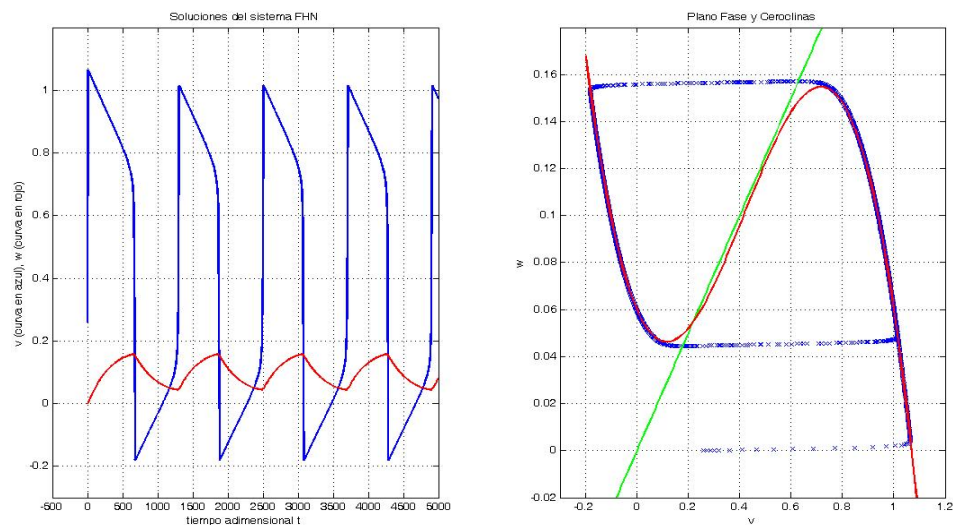


Figura 5.2: Simulación numérica del modelo FitzHugh-Nagumo. $0 < I_a < I_1$. (Izquierda) La curva azul es la solución para v en (5.3.1). La curva roja es la solución para w . (Derecha) La curva roja es la ceroclina cúbica, la recta verde es la ceroclina recta, su intersección es el punto de equilibrio estable del sistema (5.3.1). En azul la órbita desde el mismo punto inicial que en la izquierda, observe que sólo hay un punto de equilibrio.

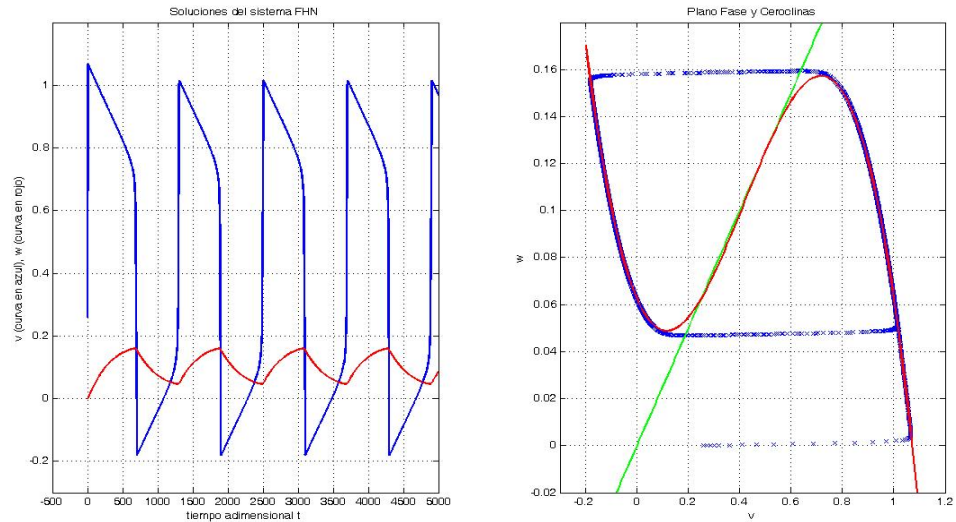


Figura 5.3: Simulación numérica del modelo FitzHugh-Nagumo. $I_a = I_1$. (Izquierda) La curva azul y roja son respectivamente las soluciones de v y w del sistema (5.3.1). (Derecha) Observe en el diagrama de fase que hay dos puntos de equilibrio.

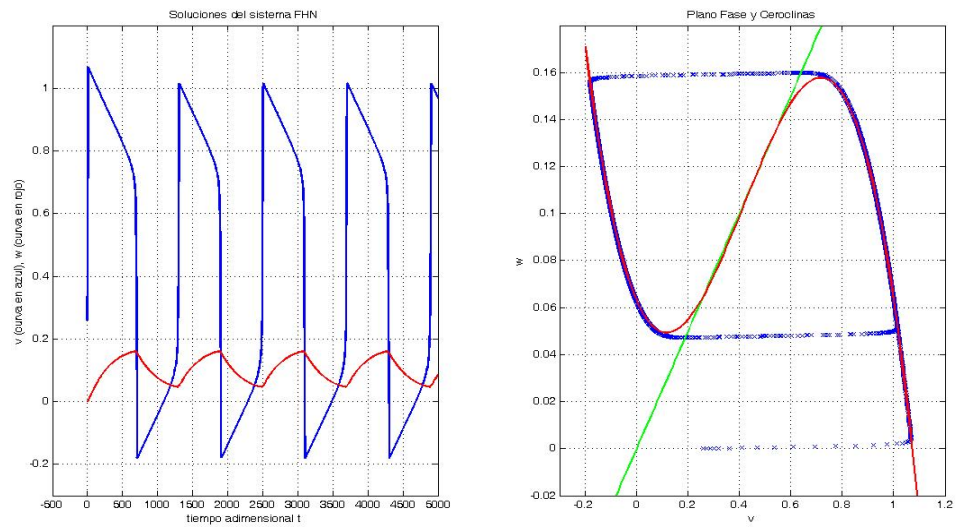


Figura 5.4: Simulación numérica del modelo FitzHugh-Nagumo. $I_1 < I_a < I_2$. (Izquierda) Solución del sistema (5.3.1). (Derecha) Observe que en este caso existen tres puntos de equilibrio.

5.4. Dinámica Química de Osciladores Sincronizados

En biología una amplia gama de mecanismos intracelulares involucran osciladores sincronizados que rigen procesos fisiológicos fundamentales, tales como somitogénesis, la función cardíaca, la respiración, la secreción de insulina y los ritmos circadianos [8], [13], [27], [33], [38], [57], [72], [74]. Típicamente, la sincronización ayuda a estabilizar el comportamiento de una red de elementos intrínsecamente ruidosos y poco fiables [10]. Hay un interés considerable en el uso de la biología sintética para recrear la bioquímica subyacente al comportamiento celular y las reacciones que rigen la regulación génica y señalización.

Danino *et. al.*, en [10] observan frentes de activación que sincronizan a un conjunto de bacterias de *Escherichia coli*. La dinámica de tales frentes puede entenderse como sigue. Debido a que la molécula de señalización acil-homoserina lactona (AHL) es barrida por el flujo de fluidos y es degradada internamente por AiiA, que es una enzima específica para la degradación de AHL, una pequeña colonia de células individuales no pueden producir suficiente inductor para activar la expresión a partir del promotor luxI (promotor de AHL). Sin embargo, una vez que la población alcanza un nivel crítico de densidad, hay una “ráfaga” de la transcripción de los promotores LuxI, que resulta en mayores niveles de LuxI, AiiA y proteína verde fluorescente (GFP). Como AiiA se acumula, se empieza a degradar AHL, y después de un tiempo suficiente, los promotores vuelven a su estado inactivado. La producción de AiiA es entonces atenuada, lo que permite otra ronda de la acumulación de AHL y otra ráfaga de los promotores. Esta dinámica, es esencialmente, la oscilación en las concentraciones de un par de agentes, uno activador (AHL) y otro inhibidor (AiiA) sobre un medio excitable isotrópico como lo es el conjunto denso de bacterias [10].

Existe un cambio de escala espacial importante: de una célula a muchas (quizás millones) de células y, en este caso, hay que indicar la forma como éstas se acoplan. Considérese la célula i de un conjunto de $n \in \mathbb{N}$ células, tal que sólo se considera, de su dinámica intracelular, la concentración u de AHL y está dada por

$$\ddot{u} = f(u, \dot{u}), \quad \text{con} \quad f(\cdot, \cdot) : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}. \quad (5.4.1)$$

Donde f es una función del tipo elegido en las ecuaciones (1.2.1) y (2.2.1), tal que involucra un oscilador y las interacciones con otros elementos x_j . Entonces se tienen n ecuaciones $\ddot{u}_i = f(u_i, \dot{u}_i)$, ($1 \leq i \leq n$). La sincronización es causada por la interacción directa de todas estas células, lo cual hace necesario considerar el efecto de las células vecinas, por el momento sólo se afectan células vecinas adyacentes por derecha e izquierda omitiendo así las interacciones con las células de arriba y abajo. Entonces

$$\ddot{u}_i = \mu(u_{i-1} + u_{i+1}) + f(u_i, \dot{u}_i), \quad \mu \in \mathbb{R}^+ \quad (5.4.2)$$

$$= \mu(u_{i+1} + u_{i-1} - 2u_i) + f(u_i, \dot{u}_i) + 2\mu u_i \quad (5.4.3)$$

Observe que en el primer término de la ecuación (5.4.3) se tiene la discretización de la segunda derivada, dado que n es el número de células y que en este caso se está interesado en millones de ellas, se puede suponer que $n \rightarrow \infty$, pero entonces i crece tanto que la formulación anterior tiende al continuo, esto es

$$u_{tt} = \mu u_{xx} + f(u, u_t) + 2\mu u. \quad (5.4.4)$$

Si ahora se piensa además en la interacciones con las células vecinas de arriba y abajo, entonces u_{xx} puede sustituirse por el operador de Laplace $\left(\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}\right)$.

La dinámica de la bacteria *E. coli* descrita antes, puede modelarse como un sistema de ecuaciones diferenciales parciales como (5.4.4), definido en un dominio acotado $\Omega \subset \mathbb{R}$, de la siguiente forma

$$u_{tt} = \mu u_{xx} + f(u, u_t) + 2\mu u, \quad \text{en } \Omega \times (0, T), \quad (5.4.5)$$

$$f(u, u_t) = (1 - u^2)u_t - u^2, \quad (5.4.6)$$

$$u = 0 \quad \text{en } \partial\Omega \times (0, T), \quad (5.4.7)$$

$$u|_{t=0} = u_0 \quad u_t|_{t=0} = 0 \quad \text{en } \Omega. \quad (5.4.8)$$

Donde u es la concentración de AHL.

5.5. Órbita Heteroclínica

Si existe una solución de tipo onda viajera, entonces se puede escribir

$$u(x, t) = u(z), \quad z = x - ct, \quad (5.5.1)$$

en la ecuación (5.4.5) donde c es la velocidad de la onda. Entonces, $u(x, t) = u(x - ct) = u(z)$, $z = x - ct$. Por la regla de la cadena

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\partial u}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial t} = \frac{\partial u}{\partial z} (-c) = -c \frac{du}{dz}, \\ \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} &= \frac{\partial}{\partial t} \left(-c \frac{\partial u}{\partial z} \right) = -c \left(\frac{\partial}{\partial z} \frac{\partial u}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial t} \right) = -c \left(\frac{\partial^2 u}{\partial z^2} (-c) \right) = c^2 \frac{d^2 u}{dz^2}, \\ \frac{\partial u}{\partial x} &= \frac{\partial u}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial z} (1) = \frac{du}{dz}, \\ \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} &= \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial z} = \frac{\partial}{\partial z} \frac{\partial u}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial x} = \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} (1) = \frac{d^2 u}{dz^2}. \end{aligned} \quad (5.5.2)$$

Si se emplea la forma de onda viajera (5.5.1) en la ecuación (5.4.5) y se utiliza $(\cdot)' \equiv \frac{d}{dz}$, entonces $u(z)$ satisface

$$c^2 u'' = \mu u'' + f(u, u') + 2\mu u. \quad (5.5.3)$$

Entonces, por la forma de f en la ecuación (5.4.6)

$$u'' = \frac{1}{c^2 - \mu} [(1 - u^2)u' - u^2 + 2\mu u] \quad (5.5.4)$$

Sea $u' = v$, entonces la ecuación (5.5.4) se puede escribir como el siguiente sistema de primer orden

$$u' = h_1(u, v) = v, \quad (5.5.5)$$

$$v' = h_2(u, v) = \frac{1}{c^2 - \mu} [(1 - u^2)v - u(u - 2\mu)]. \quad (5.5.6)$$

Se puede estudiar el comportamiento de u en forma de onda viajera en el plano fase (u, v) . Una solución de tipo frente de onda es una donde u tiene un valor al final, es decir, cuando $z \rightarrow -\infty$ y es otro valor en el estado estacionario cuando $z \rightarrow \infty$. En la situación espacial, los puntos de equilibrio son $u = 0$ y $u = 2\mu$, respectivamente estable e inestable. Entonces

$$\lim_{z \rightarrow \infty} u(z) = 0, \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} u(z) = 2\mu. \quad (5.5.7)$$

Esto sugiere que se busca una solución de tipo frente de onda para la cual $0 \leq u \leq 2\mu$ con $u > 0$, ya que $u < 0$ carece de significado físico. Observe la Figura 5.5 se encuentra el diagrama del espacio de parámetros y en la Figura 5.6 un dibujo del plano fase con una órbita heteroclínica, es decir, una órbita que conecta un punto de equilibrio inestable con otro estable. Ver Apéndice B.5.

El sistema formado por las ecuaciones (5.5.5), (5.5.6), tiene dos puntos de equilibrio, a saber el $(0, 0)$ y $(2\mu, 0)$. Para averiguar su estabilidad se calcula la matriz jacobiana y se evalúa en los puntos de equilibrio

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial h_1}{\partial u} & \frac{\partial h_1}{\partial v} \\ \frac{\partial h_2}{\partial u} & \frac{\partial h_2}{\partial v} \end{bmatrix}. \quad \text{Sea } A_1 = A|_{u=0, v=0}, \quad A_2 = A|_{u=2\mu, v=0}.$$

Las matrices A_1, A_2 son

$$A_1 = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ \frac{2\mu}{c^2 - \mu} & \frac{1}{c^2 - \mu} \end{bmatrix} \quad A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ \frac{-2\mu}{c^2 - \mu} & \frac{1 - 4\mu^2}{c^2 - \mu} \end{bmatrix}. \quad (5.5.8)$$

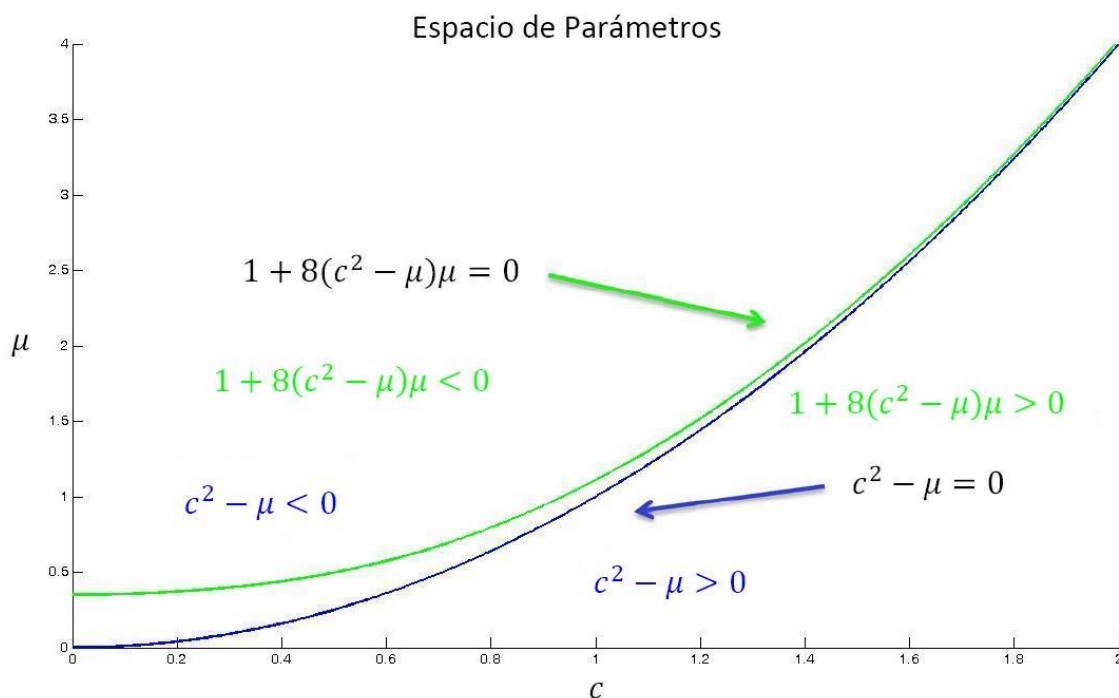


Figura 5.5: Espacio de Parámetros. La elección de los parámetros determina la estabilidad de los puntos de equilibrio. Observe las ecuaciones (5.5.9) y (5.5.10).

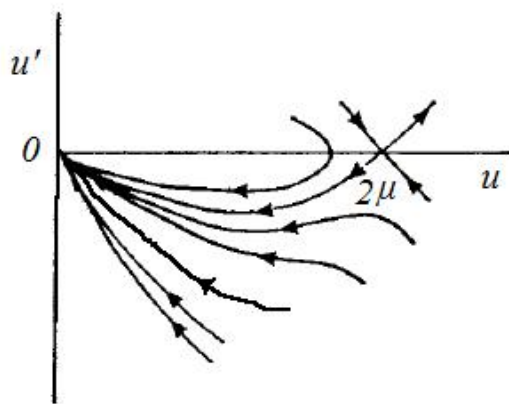


Figura 5.6: Dibujo del plano fase. Una solución de tipo onda viajera está caracterizada por una órbita heteroclínica, es decir, una órbita que conecta un punto de equilibrio inestable con otro estable.

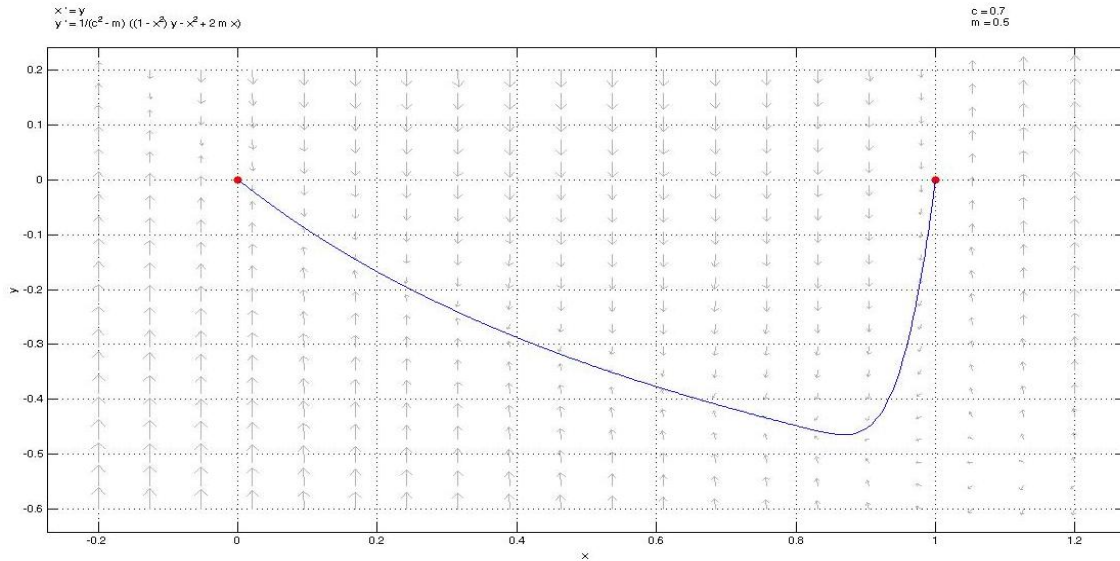


Figura 5.7: Órbita Heteroclínica. El punto de equilibrio (punto en rojo) es una silla y el punto de equilibrio de la derecha es un nodo estable, la curva que los conecta es la órbita heteroclínica.

Sea $\Delta = 1 + 8(c^2 - \mu)\mu$, $\delta = c^2 - \mu$, entonces los valores propios λ de los puntos de equilibrio son

$$(0, 0) : \quad \lambda_{\pm} : \frac{1 \pm \sqrt{\Delta}}{2(c^2 - \mu)} \Rightarrow \begin{cases} \Delta \geq 0 \text{ Nodo} & \begin{cases} \delta < 0 \text{ Estable} \\ \delta > 0 \text{ Inestable} \end{cases} \\ \Delta < 0 \text{ Foco} & \begin{cases} \delta < 0 \text{ Estable} \\ \delta > 0 \text{ Inestable} \end{cases} \end{cases} \quad (5.5.9)$$

$$(1, 0) : \quad \lambda_{\pm} : \frac{1 - 4\mu^2 \pm \sqrt{1 - 8c^2 + 16\mu^4}}{2(c^2 - \mu)} \Rightarrow \text{Silla.} \quad (5.5.10)$$

Observe en la Figura 5.7 la simulación numérica del sistema (5.5.5), (5.5.6). Los puntos rojos son respectivamente de derecha a izquierda, el punto de equilibrio $(0, 0)$ que es un nodo estable y $(2\mu, 0)$. La curva que los une es la órbita heteroclínica la cual sale del punto silla y llega al nodo estable. Ver apéndice B.5.

5.6. Conclusiones

En este capítulo se hace un estudio de medios excitables en fenómenos biológicos desde el marco que proveen las ecuaciones diferenciales. Durante el desarrollo de las secciones 2 y 3 quedó claro el alto grado de complejidad de los sistemas biológicos, y cómo los modelos matemáticos presentados son capaces de recuperar la dinámica más importante del fenómeno en cada caso.

La sección 4 y 5 se dedicaron a presentar un modelo que simula la generación espontánea de orden en un cúmulo de osciladores que forman un medio excitable. Este es el caso de un cultivo de bacterias que se sincronizan bajo el estímulo de un frente de onda. El modelo propuesto es el resultado de la síntesis de la dinámica química reportada por Danino *et. al.* en [10]. La ecuación de onda no lineal que se propone es, en efecto, adecuada para simular tal frente como se pudo demostrar en la sección 5. El análisis de estabilidad mostró que existe una solución de tipo onda viajera que es el frente de activación reportado en [10]. La sincronización de la activación de las bacterias es entonces la forma de frente de onda viajera que se recupera en la ecuación propuesta como modelo.

Conclusiones y Perspectivas

En esta tesis se estudia la sincronización como la emergencia espontánea de auto organización en sistemas dinámicos. La principal aportación de este documento es la modelación cualitativa de los componentes determinantes de cada fenómeno presentado, lo cual permite entender los mecanismos que subyacen en la repentina aparición de orden.

Desde el punto de vista del fenómeno, dichos ejemplos muestran entes individuales interactuando con similares, lo que tiene por resultado el comportamiento coherente del colectivo. Desde el punto de vista de los sistemas complejos, son osciladores no lineales acoplados que generan patrones espacio-temporales. La modelación en esta tesis se hace con ecuaciones diferenciales, ésta se puede resumir como la sucesión de las siguientes etapas:

- Elegir un fenómeno como objeto de estudio,
- Analizar las componentes determinantes del fenómeno,
- Escribir las ecuaciones que recuperen la dinámica de interés,
- Estudiar los mecanismos que promueven la sincronización.

En el capítulo 1 se muestra que la sincronización es un fenómeno persistente, a través de algunos ejemplos se analiza la bioluminiscencia sincronizada de un conjunto de cuatro luciérnagas, matemáticamente esto significó considerar diferentes formas de acoplamiento entre los osciladores y lo observado es que la auto organización del conjunto persiste a pesar de los cambios en la forma de acoplarse.

Si bien, en el capítulo 1 se explora la sincronización en diferentes acoplamientos, de forma natural surgía la pregunta de cómo afectaría la calidad en la comunicación entre osciladores teniendo un acoplamiento dado. Por lo tanto, en el capítulo 2 se estudia la ontogenia de los ritmos circadianos presentes en el metabolismo de un acocil (un tipo de langostino).

En el capítulo 2 se muestra que la intensidad o moderación de las interacciones entre los ritmos individuales, de hecho, facilitan o no la sincronización. La calidad en la difusión

entre ritmos. Este experimento es una realidad en el ciclo de vida del acocil, las ecuaciones del modelo propuesto en este capítulo recuperan la ontogenia del ritmo circadiano.

El capítulo 3 presenta un ejemplo de sincronización no biológico donde el orden emerge producto de la comunicación mecánica entre dos metrónomos, en este ejemplo se encuentra un control de tiempo óptimo capaz de moverlos en fase en el menor tiempo posible.

En el capítulo 4 la sincronización es causada por la coexistencia de algunos procesos que actúan simultáneamente en distintas escalas espaciales. La interacción entre partes que detona la sincronización está dada por un sistema dinámico discreto determinado por la difusión de un agente.

En el capítulo 5 la interacción entre entes individuales se lleva al límite de estudiarlos como un medio continuo. Se considera la sincronización de un cúmulo de bacterias que se activan cuando una onda viajera las recorre. Se prueba la existencia de tal frente de onda en una ecuación diferencial parcial de tipo onda no lineal que simula la concentración de un químico que avanza por el conjunto de bacterias.

La tesis presenta la modelación matemática mediante ecuaciones diferenciales de una variedad considerable de ejemplos, sin embargo esta característica es también una limitación. La sincronización engloba muchos fenómenos que no han sido considerados aquí, la posible adhesión de otras ramas de matemática a los análisis podría representar una mejor aproximación a la comprensión de este fenómeno. La profundidad con la que se estudia cada fenómeno puede ser considerada como somera, sin embargo el tratamiento que se dio a los fenómenos permite hacer conclusiones relevantes y novedosas en cada ejemplo. En cualquier caso un estudio a fondo podrá convertirse en una extensión de esta tesis.

Apéndices

Apéndice A

Teoría de Control

A.1. Teoremas de Análisis Funcional

Se necesitan algunas herramientas de análisis funcional, entre las cuales está el teorema de Krein-Milman, el teorema de Alaoglu y algunas definiciones.

Definición A.1.1. Conjunto de Controles Admisibles. Sea $A \subseteq \mathbb{R}^m$, el conjunto de controles admisibles está denotado por \mathcal{A} es:

$$\mathcal{A} = \{\alpha(\cdot) : [0, \infty) \rightarrow A \mid \alpha(\cdot) \text{ es medible}\}.$$

Notación.

$$L^\infty = L^\infty(0, t; \mathbb{R}^m) = \{\alpha(\cdot) : (0, t) \rightarrow \mathbb{R}^m \mid \sup_{0 \leq s \leq t} |\alpha(s)| < \infty\}.$$

$$\|\alpha\|_{L^\infty} = \sup_{0 \leq s \leq t} |\alpha(s)|.$$

Definición A.1.2. Sea $\alpha_n \in L^\infty$ para $n = 1, \dots$ y $\alpha \in L^\infty$. Se dice que α_n converge a α en sentido *débil**, escrito cómo

$$\alpha_n \xrightarrow{*} \alpha,$$

dado que

$$\int_0^t \alpha_n(s) \cdot \mathbf{v}(s) ds \rightarrow \int_0^t \alpha(s) \cdot \mathbf{v}(s) ds$$

cuando $n \rightarrow \infty$, para todo $\mathbf{v}(\cdot) : [0, t] \rightarrow \mathbb{R}^m$ que satisfaga $\int_0^t |\mathbf{v}(s)| ds < \infty$.

El siguiente teorema caracteriza la compacidad en sentido *débil** para L^∞ :

Teorema A.1.1. Teorema de Alaoglu. Sea $\alpha_n \in \mathcal{A}$, $n = 1, \dots$. Entonces existe una sub-*sucesión* α_{n_k} y $\alpha \in \mathcal{A}$, tal que

$$\alpha_{n_k} \xrightarrow{*} \alpha.$$

Definición A.1.3. (i) El conjunto \mathbb{K} es *convexo* si para todo $x, \hat{x} \in \mathbb{K}$ y todo número real $0 \leq \lambda \leq 1$,

$$\lambda x + (1 - \lambda)\hat{x} \in \mathbb{K}.$$

(ii) Un punto $z \in \mathbb{K}$ se llama *extremo* si no existen puntos $x, \hat{x} \in \mathbb{K}$ y $0 < \lambda < 1$ tal que

$$z = \lambda x + (1 - \lambda)\hat{x}.$$

Teorema A.1.2. Teorema de Krein-Milman. Sea \mathbb{K} un subconjunto convexo, no vacío de L^∞ , el cual es compacto en la topología débil*. Entonces \mathbb{K} tiene al menos un punto extremo.

A.2. Funcional de Pago

A continuación se muestra la forma apropiada del funcional de pago para un problema de punto final fijo y tiempo libre. Dado un control $\alpha(\cdot) \in \mathcal{A}$, se resuelve el sistema

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \alpha(t)) & (t \geq 0) \\ \mathbf{x}(0) = x^0. \end{cases} \quad (\text{A.2.1})$$

Suponga que el conjunto objetivo es un punto $x^1 \in \mathbb{R}^n$, se introduce entonces el siguiente funcional de pago

$$P[\alpha(\cdot)] = \int_0^\tau r(\mathbf{x}(t), \alpha(t)) dt \quad (\text{A.2.2})$$

donde $r : \mathbb{R}^n \times A \rightarrow \mathbb{R}$ es el pago corriente y $\tau = \tau[\alpha(\cdot)] \leq \infty$ denota el primer tiempo para el cual la solución golpea el punto x^1 .

Dado un punto inicial $x^0 \in \mathbb{R}^n$ el problema de tiempo óptimo se encarga de encontrar el control óptimo $\alpha^*(\cdot)$ tal que

$$P[\alpha^*(\cdot)] = \max_{\alpha(\cdot) \in \mathcal{A}} P[\alpha(\cdot)].$$

Entonces

$$\tau^* = -P[\alpha^*(\cdot)] \text{ es el menor tiempo posible para llegar al objetivo.}$$

Para el problema de encontrar el control óptimo que sincronice en el menor tiempo posible a los metrónomos se toma $r \equiv 1$ en la ecuación (A.2.2), entonces se tiene el funcional de pago

$$P[\boldsymbol{\alpha}(\cdot)] = - \int_0^\tau 1 dt = -\tau. \quad (\text{A.2.3})$$

A.3. Hamiltoniano

Para introducir la función Hamiltoniana adecuada para la teoría de control es necesario observar el problema básico de cálculo de variaciones y la ecuación de Euler-Lagrange. Sea $L : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función suave, $L = L(x, v)$; L se llama el *Lagrangiano*. Sean $T > 0$, $x^0, x^1 \in \mathbb{R}^n$ dados.

El problema básico del cálculo de variaciones. Es encontrar una curva $\mathbf{x}^* : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n$ que minimice el funcional

$$I[\mathbf{x}(\cdot)] := \int_0^T L(\mathbf{x}(t), \dot{\mathbf{x}}(t)) dt \quad (\text{A.3.1})$$

entre todas las funciones $\mathbf{x}(\cdot)$ que satisfacen $\mathbf{x}(0) = x^0$ y $\mathbf{x}(T) = x^1$.

Notación. $L = L(x, v)$ con x se denota la posición y v la velocidad. Las derivadas parciales de L son:

$$\frac{\partial L}{\partial x_i} = L_{x_i}, \quad \frac{\partial L}{\partial v_i} = L_{v_i} \quad (1 \leq i \leq n),$$

entonces se escribe

$$\nabla_x L := (L_{x_1}, L_{x_2}, \dots, L_{x_n}), \quad \nabla_v L := (L_{v_1}, L_{v_2}, \dots, L_{v_n}).$$

La importancia del teorema de Euler-Lagrange A.3.1 es que si podemos resolver la ecuación, entonces la solución de nuestro problema básico de cálculo de variaciones (suponiendo que exista) será una de las soluciones de la ecuación de Euler-Lagrange. Observe que la ecuación (A.3.2) es un sistema cuasi-lineal de segundo orden con n ecuaciones diferenciales ordinarias.

Teorema A.3.1. Teorema de Euler-Lagrange. Sea $\mathbf{x}^*(\cdot)$ solución del problema de cálculo de variaciones. Entonces, $\mathbf{x}^*(\cdot)$ es solución de la ecuación de Euler-Lagrange

$$\frac{d}{dt} [\nabla_v L(\mathbf{x}^*(t), \dot{\mathbf{x}}^*(\cdot))] = \nabla_x L(\mathbf{x}^*, \dot{\mathbf{x}}^*(\cdot)). \quad (\text{A.3.2})$$

Se puede consultar una demostración completa de este resultado en [16]. Ahora la intención es escribir la ecuación de Euler-Lagrange (A.3.2) como un sistema de primer orden, esto se logra con la definición del sistema *hamiltoniano*. Sea $p(t) = \nabla_v L$ como sigue:

Definición A.3.1. Para una curva dada $\mathbf{x}(\cdot)$, se define

$$\mathbf{p}(t) := \nabla_v L(\mathbf{x}(t), \dot{\mathbf{x}}(t)) \quad (0 \leq t \leq T).$$

a p se le llama *el momento generalizado*.

Una hipótesis importante. Supongase que para todo $x, p \in \mathbb{R}^n$, se puede resolver la ecuación

$$p = \nabla_v L(x, v) \quad (\text{A.3.3})$$

para v en términos de x y de p ; es decir, que se puede resolver la identidad (A.3.3) para $v = \mathbf{v}(x, p)$.

Definición A.3.2. Sistema Dinámico Hamiltoniano. Se define $H : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ como

$$H(x, p) = p \cdot \mathbf{v}(x, p) - L(x, \mathbf{v}(x, p)) \quad (\text{A.3.4})$$

para \mathbf{v} defina como arriba, ecuación (A.3.3).

Notación. Las parciales de H son

$$\frac{\partial H}{\partial x_i} = H_{x_i}, \quad \frac{\partial H}{\partial p_i} = H_{p_i} \quad (1 \leq i \leq n),$$

y se escribe

$$\nabla_x H := (H_{x_1}, \dots, H_{x_n}), \quad \nabla_p H := (H_{p_1}, \dots, H_{p_n}).$$

Teorema A.3.2. Teorema Dinámica Hamiltoniana. Sea $\mathbf{x}(\cdot)$ solución de la ecuación de Euler-Lagrange (A.3.2) y sea \mathbf{p} como en la ecuación (A.3.3). Entonces el par $(\mathbf{x}(\cdot), \mathbf{p}(\cdot))$ es solución de la ecuación de Hamilton:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) = \nabla_p H(\mathbf{x}(t), \mathbf{p}(t)) \\ \dot{\mathbf{p}}(t) = -\nabla_x H(\mathbf{x}(t), \mathbf{p}(t)) \end{cases} \quad (\text{A.3.5})$$

además, la función $t \rightarrow H(\mathbf{x}(t), \mathbf{p}(t))$ es constante.

Se puede consultar una demostración completa de este resultado en [16]. El Principio del Máximo de Pontryagin, afirma la existencia de una función $\mathbf{p}^*(\cdot)$, tal que, junto con la trayectoria óptima $\mathbf{x}^*(\cdot)$ satisface un análogo de teorema de Hamilton (A.3.2). Para ello, será necesario un hamiltoniano adecuado:

Definición A.3.3. El Hamiltoniano de Teoría de Control. El *Hamiltoniano* adecuado para la teoría de control es

$$H(x, p, a) := \mathbf{f}(x, a) \cdot p + r(x, a) \quad (x, p \in \mathbb{R}^n, a \in A). \quad (\text{A.3.6})$$

En vista de la elección de r y el funcional de pago (ver (A.2.3)) para la sincronización en el menor tiempo posible de los metrónomos se tiene que el *Hamiltoniano* adecuado es

$$H(x, p, a) = \mathbf{f} \cdot p + r = \mathbf{f} \cdot p - 1. \quad (\text{A.3.7})$$

A.4. Principio del Máximo de Pontryagin

El problema de control con punto final fijo y tiempo libre. Dado un control $\alpha(\cdot) \in \mathcal{A}$, se resuelve el respectivo sistema de evolución

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \alpha(t)) & (t \geq 0) \\ \mathbf{x}(0) = x^0. \end{cases} \quad (\text{A.4.1})$$

Supongase que el conjunto objetivo es un punto $x^1 \in \mathbb{R}^n$ dado y se toma el funcional de pago (A.2.2) y el hamiltoniano adecuado para la teoría de control (A.3.6). Entonces la forma apropiada del teorema del Principio del Máximo de Pontryagin es:

Teorema A.4.1. Teorema del Principio de Máximo de Pontryagin. Suponga que $\alpha^*(\cdot)$ es el control óptimo para (A.4.1), el funcional de pago (A.2.2) y $\mathbf{x}^*(\cdot)$ es la trayectoria correspondiente. Entonces existe una función $\mathbf{p}^* : [0, \tau^*] \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}}^*(t) &= \nabla_p H(\mathbf{x}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)), \\ \dot{\mathbf{p}}^*(t) &= -\nabla_x H(\mathbf{x}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)), \end{aligned}$$

y

$$H(\mathbf{x}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)) = \max_{a \in A} H(\mathbf{x}^*(t), \mathbf{p}^*(t), a) \quad (0 \leq t \leq \tau^*)$$

además,

$$H(\mathbf{x}^*(t), \mathbf{p}^*(t), \alpha^*(t)) \equiv 0 \quad (0 \leq t \leq \tau^*).$$

Aquí τ^* denota el primer tiempo en que la trayectoria \mathbf{x}^* golpea el conjunto objetivo x^1 . Se llama $\mathbf{x}^*(\cdot)$ el estado del sistema controlado óptimamente y $\mathbf{p}^*(\cdot)$ el co-estado.

La demostración de este resultado puede consultarse en [16].

Apéndice B

Scripts de las Simulaciones Numéricas

Observación. Todas las simulaciones han sido realizadas en el programa Matlab 7.0 a continuación se presentan los scripts que permiten recuperar las figuras presentadas en los capítulos 1-5. Para reproducirlos se debe copiar el script en una hoja del editor de Matlab 7.0 y guardar en la carpeta “work”, escribir (o copiar y pegar) en la ventana de comando las líneas que el script indique en cada caso.

B.1. Luciérnagas

La Figura 1.3 es la solución numérica del sistema (1.2.1) para el arreglo cuadrado con diagonal 1. En este experimento numérico se simuló la sincronización de un conjunto de 4 luciérnagas si una de ellas se sobre exige en esfuerzo por brillar sin hacer caso de las otras, entonces se encontró que las tres se sincronizan independientemente del esfuerzo de la primera.

```
function yprime=lucidiaguno(t,y);
%definición de ctes. k debe ser mayor que 1/36*(9*mu^2+20+sqrt(2281))
k=2.26;
g=7; %poner en lugar de k, algún número mayor que k
mu=1;
a12=1/2; a13=1; a14=1/2;
a21=1/2; a23=1/2; a24=1;
a31=1; a32=1/2; a34=1/2;
a41=1/2; a42=1; a43=1/2;
%definición sistema
yprime=[y(2);
        -g*y(1)+a12*y(3)+a13*y(5)+a14*y(7)+mu*(1-y(1)^2)*y(2);
        y(4);
        a21*y(1)-k*y(3)+a23*y(5)+a24*y(7)+mu*(1-y(3)^2)*y(4);
        y(6);
        a31*y(1)+a32*y(3)-k*y(5)+a34*y(7)+mu*(1-y(5)^2)*y(6);
        y(8);
        a41*y(1)+a42*y(3)+a43*y(5)-k*y(7)+mu*(1-y(7)^2)*y(8)];
%poner en la ventana de comando
%y0=[0 0 1 0 1 0 0 1];
%tspan=[0,50];
%[t,y]=ode45(@lucidiaguno,tspan,y0);
```

```

%plot(t,y(:,1),'r',t,y(:,3),'b',t,y(:,5),'b',t,y(:,7),'b')
%para mostrar una gráfica como la de la tesis, poner en la ventana
%de comando las siguientes líneas
%p=plot(t,y(:,1),'r');
%hold on
%plot(t,y(:,3),'b',t,y(:,5),'b',t,y(:,7),'b')
%set(p,'linewidth',1.5);
%q=xlabel('Tiempo');
%w=ylabel('Luminosidad');
%legend('x1','x2','x3','x4');
%r=title('Sincronización de tres luciérnagas en un conjunto de cuatro');
%set(r,'fontsize',16);
%set(q,'fontsize',16);
%set(w,'fontsize',16);

```

La Figura 1.4 es la gráfica donde se considera un arreglo espacial en línea para las luciérnagas pero que además entre ellas sólo pueden ver a lo más a dos competidoras.

```

function yprime=lucimiopes(t,y);
%definición de ctes. k debe ser mayor que 1/36*(9*mu^2+20+sqrt(2281))
k=1.87;
mu=1;
a12=1; a13=0; a14=0;
a21=1; a23=1; a24=0;
a31=0; a32=1; a34=1;
a41=0; a42=0; a43=1;
%definición sistema
yprime=[y(2);
        -k*y(1)+a12*y(3)+a13*y(5)+a14*y(7)+mu*(1-y(1)^2)*y(2);
        y(4);
        a21*y(1)-k*y(3)+a23*y(5)+a24*y(7)+mu*(1-y(3)^2)*y(4);
        y(6);
        a31*y(1)+a32*y(3)-k*y(5)+a34*y(7)+mu*(1-y(5)^2)*y(6);
        y(8);
        a41*y(1)+a42*y(3)+a43*y(5)-k*y(7)+mu*(1-y(7)^2)*y(8)];
%poner en el prompt
%y0=[1 0 1 0 1 1 0 0];
%tspan=[0,100];
%[t,y]=ode45(@lucimiopes,tspan,y0);
%plot(t,y(:,1),'b',t,y(:,2),'r',t,y(:,3),'g',t,y(:,4),'m',
        t,y(:,5),'c',t,y(:,6),'k',t,y(:,7),'y',t,y(:,8),'--')
%Para una gráfica igual a la de la tesis
%p=plot(t,y(:,1),'b',t,y(:,3),'g',t,y(:,5),'k',t,y(:,7),'r');
%set(p,'linewidth',2);
%q=xlabel('Tiempo');
%w=ylabel('Luminosidad');
%legend('x1','x2','x3','x4');
%r=title('Sincronización de la actividad
        luminosa de un conjunto de 4 luciérnagas');
%set(r,'fontsize',16);
%set(q,'fontsize',16);
%set(w,'fontsize',16);

```

La Figura 1.5, es la solución del sistema (1.2.1) considerando que el arreglo espacial que forman las luciérnagas es un cuadrado de lado 1.

```

function yprime=fireflievdp1sqrt(t,y);
%definición de ctes. k debe ser mayor que 1/4*(mu^2+10)
k=2.76;
%g=9; %g debe ser algún número mayor que k
mu=1;

```

```

%definición sistema
yprime=[y(2);
        -k*y(1)+y(3)+1/2*y(5)+y(7)+mu*(1-y(1)^2)*y(2);
        y(4);
        y(1)-k*y(3)+y(5)+1/2*y(7)+mu*(1-y(3)^2)*y(4);
        y(6);
        1/2*y(1)+y(3)-k*y(5)+y(7)+mu*(1-y(5)^2)*y(6);
        y(8);
        y(1)+1/2*y(3)+y(5)-k*y(7)+mu*(1-y(7)^2)*y(8)];
%poner en la ventana de comando
%y0=[1 0 1 0 1 1 0 0];
%tspan=[0,50];
%[t,y]=ode45(@fireflievdp1sqrt,tspan,y0);
%Para una gráfica igual a la de la tesis
%p=plot(t,y(:,1),'r',t,y(:,3),'g',t,y(:,5),'k',t,y(:,7),'b');
%q=xlabel('Tiempo');
%w=ylabel('Luminosidad');
%legend('x1','x2','x3','x4');
%r=title('Sincronización de la actividad luminosa
        de un conjunto de 4 luciérnagas');
%set(p,'linewidth',1.5);
%set(r,'fontsize',16);
%set(q,'fontsize',16);
%set(w,'fontsize',16);

```

B.2. Ritmos Circadianos

El siguiente script recupera las Figuras 2.3, 2.4, 2.5 respectivamente para diferentes valores en μ en la solución numérica del sistema (2.2.1).

```

function yprime=celulasultradianas(t,y);
%definición de parametros.
M=0.3;% figura 2.3
M=0.9;% figura 2.4
M=1;% figura 2.5
mu=0.2;
d=1/sqrt(sqrt(2));
k=2.9;
a12=1; a13=d; a14=1;
a21=1; a23=1; a24=d;
a31=d; a32=1; a34=1;
a41=1; a42=d; a43=1;
%definición sistema
yprime=[y(2);
        mu*(1-y(1)^2)*y(2)-k*y(1)+M*(a12*y(3)+a13*y(5)+a14*y(7));
        y(4);
        mu*(1-y(3)^2)*y(4)-k*y(3)+M*(a21*y(1)+a23*y(5)+a24*y(7));
        y(6);
        mu*(1-y(5)^2)*y(6)-k*y(5)+M*(a31*y(1)+a32*y(3)+a34*y(7));
        y(8);
        mu*(1-y(7)^2)*y(8)-k*y(7)+M*(a41*y(1)+a42*y(3)+a43*y(5))];
%poner en el prompt
% y0=[1 1 1 0 0 1 0 1];
% tspan=[0,50];
% [t,y]=ode45(@celulasultradianas,tspan,y0);
%para mostrar una gráfica como la de la tesis
%p=plot(t,y(:,1),'r',t,y(:,3),'g',t,y(:,5),'k',t,y(:,7),'b');
%set(p,'linewidth',1.5);
%q=xlabel('Tiempo');

```

```

%w=ylabel('Amplitud del ritmo');
%legend('x1','x2','x3','x4');
%r=title('Sincronización de ritmos ultradianos');
%set(r,'fontsize',16);
%set(q,'fontsize',16);
%set(w,'fontsize',16);

```

B.3. Metrónomos

Considere el experimento de sincronizar un par de metrónomos sobre una base móvil que se mueven libremente, entonces las ecuaciones de movimiento están dadas por la ecuación (3.2.7) con $\alpha = 0$. La simulación numérica de la Figura 3.3 es la solución del sistema (3.2.10).

```

function yprime=metrode(t,y,c);
%definición de ctes.
mu=c(1); theta0=c(2); alpha1=c(3); alpha2=c(4);
gamma=c(5); beta=c(6); alpha=c(7);
%definición sistema
yprime=
[y(2);
1/2*((y(4)-y(2))*mu*((y(3)-y(1))/(2*theta0))^2-1)-(y(2)+y(4))*mu*
(((y(1)+y(3))/(2*theta0))^2-1)+alpha2*sin(1/2*(y(3)-y(1)))-
alpha1*sin(1/2*(y(1)+y(3)));
y(4);
(y(2)+y(4))*(gamma*(cos(y(1))+cos(y(3)))-1/2*mu*
(((y(1)+y(3))/(2*theta0))^2-1)+(y(4)-y(2))*
(beta*(cos(1/2*(y(3)-y(1))))^2-1/2*mu*
(((y(3)-y(1))/(2*theta0))^2-1)-
alpha1*sin(1/2*(y(1)+y(3)))-alpha2*sin(1/2*(y(3)-y(1)))+2*alpha];
%poner en la ventana de comando
%y0=[0.5*(-pi/3-pi/4) 0.5*(pi/10-pi/12) 0.5*(-pi/3+pi/4) 0.5*(pi/10+pi/12)];
%y0=[0 2*pi/10 0 0]; %antifase
%tspan=[0,500];
%c=[0.010 0.39 1+10^-3 1-10^-3 0.011/2 0.011 0];
%[t,y]=ode45(@metrode,tspan,y0,[],c);
%%para tener la figura de la tesis, copiar las sig líneas en la
%%ventana de comando
%p=plot(t,y(:,1),'blue',t,y(:,2),'red',t,y(:,3),'green',t,y(:,4),'magenta');
%hold on
%q=xlabel('Tiempo');
%w=ylabel('Diferencia de posición y velocidad');
%legend('y1=x1-x3','y2=x2-x4','y3=x1+x3','y4=x2+x4');
%r=title('Sincronización de un par de Metrónomos');
%set(r,'fontsize',16);
%set(q,'fontsize',16);
%set(w,'fontsize',16);

```

La Figura es la solución numérica del sistema (3.2.10), buscando intencionalmente la sincronización en antifase. Para obtener esta gráfica se debe elegir la condición inicial de antifase en el script de arriba.

Las Figuras 3.5 y 3.6 son la solución del sistema (H) cuando se aplica el control α^* (ver la ecuación (3.3.4)). Para obtener la Figura 3.5 se debe elegir la condición inicial marcada con “fig3.5” y para la Figura 3.6 la condición inicial “fig3.6” en el script que se muestra a continuación.


```

function yprime=signode(t,y);
%definición de ctes.
c=[0.010 0.39 1+10^-6 1-10^-6 0.011/2 0.011];
mu=c(1); theta0=c(2); alpha1=c(3); alpha2=c(4);
gamma=c(5); beta=c(6);
%El control óptimo es
%alpha=sign(y(8));
%interviene en la ec de y(4)
%definición sistema
yprime=
[y(2);
 1/2*((y(4)-y(2))*mu*((y(3)-y(1))/(2*theta0))^2-1)-(y(2)+y(4))*
mu*((y(1)+y(3))/(2*theta0))^2-1)+alpha2*sin(1/2*(y(3)-y(1)))-
alpha1*sin(1/2*(y(1)+y(3)));
y(4);
(y(2)+y(4))*(gamma*(cos(y(1))+cos(y(3)))-1/2*mu*
(((y(1)+y(3))/(2*theta0))^2-1)+(y(4)-y(2))*
(beta*(cos(1/2*(y(3)-y(1))))^2-1/2*mu*((y(3)-y(1))/(2*theta0))^2-1))-
alpha1*sin(1/2*(y(1)+y(3)))-alpha2*sin(1/2*(y(3)-y(1)))+sign(y(8,:));
1/2*y(6)*(alpha1*cos(1/2*(y(1)+y(3)))+alpha2*cos(1/2*(y(3)-y(1))))+
mu/(theta0^2)*(y(1)*y(2)+y(3)*y(4))-y(8)*(beta-1/2*(y(4)-y(2))*
sin(y(1)-y(3))-gamma*(y(2)+y(4))*sin(y(1))-1/2*
alpha1*cos(1/2*(y(1)+y(3)))+1/2*alpha2*cos(1/2*(y(3)-y(1)))-
mu/(2*theta0^2)*(y(2)*y(3)+y(1)*y(4)));
-y(5)+1/2*y(6)*(mu/(2*theta0^2)*(y(1)^2+y(3)^2-4*theta0^2))-
y(8)*(gamma*(cos(y(1))+cos(y(3)))-
beta*(cos(1/2*(y(3)-y(1))))^2-mu/(2*theta0^2)*y(1)*y(3));
y(6)*(1/2*alpha1*cos(1/2*(y(1)+y(3)))-1/2*alpha2*cos(1/2*(y(3)-y(1))))+
mu/(2*theta0^2)*(y(2)*y(3)+y(1)*y(4))-y(8)*
(-beta-1/2*(y(4)-y(2))*sin(y(1)-y(3))-gamma*(y(2)+y(4))*sin(y(3))-
1/2*alpha1*cos(1/2*(y(1)+y(3)))-1/2*alpha2*cos(1/2*(y(3)-y(1)))-
mu/(2*theta0^2)*(y(1)*y(2)+y(3)*y(4)));
mu/(2*theta0^2)*y(6)*y(1)*y(3)-y(7)-y(8)*
(gamma*(cos(y(1))+cos(y(3)))+beta*(cos(1/2*(y(3)-y(1))))^2-
mu/(2*theta0^2)*(y(1)^2+y(3)^2-4*theta0^2));
%poner en la ventana de comando (para obtener las graficas de la tesis)
%y0=[pi/4-pi/10 0 pi/4+pi/10 0 0.1 -0.3 0.2 -0.4];%fig3.5
%y0=[-pi/3-pi/4 pi/7-pi/12 -pi/3+pi/4 pi/7+pi/12 0.1 -0.3 0.2 -0.4];%fig3.6
%tspan=[0,30];
%[t,y]=ode15s(@signode,tspan,y0);
%plot(t,y(:,1),'-',t,y(:,2),'.')

```

B.4. Ceroclinas y Soluciones de FitzHugh-Nagumo

La Figura 5.1 representa el caso autónomo, se puede recuperar con el siguiente script eligiendo $I_a = 0$. Las Figuras 5.2, 5.3, 5.4 son resultado de la misma combinación de parámetros en $a = 0.25$, $b = 0.0005$, $\gamma = 0.002$ en el sistema (5.3.1), pero diferentes valores en I_a , los valores umbrales en este caso son $I_1 = 0.0625$, $I_2 = 0.0648148$. En cada caso se debe emplear el valor adecuado de I_a en el siguiente script

```

function yprime=fitzhughnagumo(t,y);
%definición de ctes.
a=0.25;
b=0.0005;
g=0.002;
%I=0;%un equilibrio (caso autónomo I_{a}=0.)
I=0.06;%un equilibrio

```

```

%I=0.0625;%dos equilibrios
%I=0.063;%tres equilibrios
%I1=0.0625 I2=0.0648148
%definición sistema
yprime=[y(1)*(a-y(1))*(y(1)-1)-y(2)+I;
        b*y(1)-g*y(2)];
%poner en la ventana de comando
% y0=[0.26 0];
% tspan=[0,5000];
% [t,y]=ode45(@fitzhughnagumo,tspan,y0);
% Para graficar como en la tesis copiar y pegar en
% la ventana de comando las sig lineas
%subplot(1,2,1)
%plot(t,y(:,1),'b',t,y(:,2),'r','LineWidth',2),axis([-500 5000 -0.3 1.2]),grid on
%xlabel('tiempo adimensional t')
%ylabel('v (curva en azul), w (curva en rojo)')
%title('Soluciones del sistema FHN')
%subplot(1,2,2)
%plot(y(:,1),y(:,2),'bx'),grid on
%xlabel('v')
%ylabel('w')
%title('Plano Fase y Ceroclinas')
%hold on;
%a=0.25;
%b=0.0005;
%g=0.002;
%I=0.06;
%j=[-0.2:0.01:1.1];
%l=(b/g)*j;
%k=a*j.*j-j.*j.*j-a*j+j.*j+I;
%plot(j,l,'g',j,k,'r','LineWidth',1.5),axis([-0.3 1.2 -0.02 0.18])
%hold off;

```

B.5. Órbita Heteroclínica

El espacio de parámetros de la Figura 5.5 muestra en la curva azul la gráfica de la ecuación $c^2 - \mu = 0$ y en verde la gráfica de la ecuación $1 + 8(c^2 - \mu)\mu = 0$. El espacio de parámetros facilita identificar de la estabilidad de los puntos de equilibrio, ver ecuaciones (5.5.9) y (5.5.10). Las curvas fueron dibujadas utilizando la instrucción “ezplot” de Matlab 7.0, la cual permite hacer gráfica de funciones implícitas.

```

figure; hold on;
h=ezplot('c.^2-m',[0 2 0.0000001 4]);
j=ezplot('c.^2 - (8*m.^2 - 1)/(8*m)',[0 2 0.0000001 4]);
set(h, 'Color','b','LineWidth',2);
set(j, 'Color','g','LineWidth',2);

```

La simulación numérica de la órbita heteroclínica 5.7 se realizó en “pplane6.m” de Matlab 7.0 con las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned}
 x' &= y \\
 y' &= 1/(c^2-m) * ((1-x^2) * y - x^2 + 2*m*x)
 \end{aligned}$$

Con los valores en los parámetros $c = 0.7$ y $m = 0.5$.

Bibliografía

- [1] Díez-Noguera A., *A functional model of the circadian system based on the degree of intercommunication in a complex system*, *AJP Regulatory Intregative Comp. Physiol.* **267** (1994), R1118–R1135.
- [2] J Aschoff, *Comparative physiology: Diurnal rhythms*, *Annual Review of Physiology* **25** (1963), no. 1, 581–600.
- [3] Ivonne Balzer, Iván R Espínola, and Beatriz Fuentes-Pardo, *Daily variations of immunoreactive melatonin in the visual system of crayfish*, *Biology of the Cell* **89** (1997), no. 8, 539 – 543.
- [4] Iva Bojić and Mario Kuššek, *Fireflies Synchronization in Small Overlay Networks*, (2009).
- [5] R. Brown and L. Kocarev, *A unifying definition of synchronization for dynamical systems*, *Chaos* **10** (2000), 344–349.
- [6] J. Buck, *Synchronous rhythmic flashing of fireflies. ii*, *Quart. Rev. Biol.* **63** (1988), 265–289.
- [7] J. Buck and E. Buck, *Synchronous fireflies*, *Scientific American* **234** (1976), 74–85.
- [8] J. R. Chabot, J. Pedraza, P. Luitel, and A. van Oudenaarden, *Stochastic gene expression out-of-steady-state in the cyanobacterial circadian clock*, *Nature* (2007), no. 450, 1249–1252.
- [9] C.A. Czeisler, J.S. Allan, S.H. Strogatz, J.M. Ronda, R. Sanchez, C.D. Rios, W.O. Freitag, G.S. Richardson, and R.E. Kronauer, *Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle*, *Science* **233** (1986), no. 4764, 667.
- [10] Tal Danino, Octavio Mondragón-Palomino, Lev Tsimring, and Jeff Hasty, *A synchronized quorum of genetic clocks*, *Nature* **463** (2010).

- [11] Balth. Van der Pol and J. Van der Mark, *The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart*, Phil. Mag. Suppl. **6** (1928), 763–775.
- [12] A. Einstein, *Zur elektrodynamik bewegter körper*, Annalen der Physik **322** (1905), no. 10, 891–921.
- [13] R. C. et al. Elson, *Synchronous behavior of two coupled biological neurons*, Phys. Rev. Lett. (1998), no. 81, 5692–5695.
- [14] Paul Erdos, Stephen H. Hechler, and Paul Kainen, *On finite superuniversal graphs*, Discrete Mathematics **24** (1978), no. 3, 235 – 249.
- [15] Bard Ermentrout, *An adaptative model for synchrony in the firefly pteroptyx malaccae*, Journal of Mathematical Biology **29** (1991), 571–585.
- [16] Lawrence Evans, *An introduction to mathematical optimal control theory version 0.2, Chapter 4: The pontryagin maximum principle*.
- [17] R.P. Feynman, *Space-time approach to non-relativistic quantum mechanics*, Reviews of Modern Physics **20** (1948), no. 2, 367.
- [18] R.P. Feynman, R.B. Leighton, M. Sands, et al., *The feynman lectures on physics*, vol. 2, Addison-Wesley Reading, MA, 1964.
- [19] Richard Fitzhugh, *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*, Biophysical Journal **1** (1961).
- [20] R. Fowles, *Analytical mechanics*, New york, 1977.
- [21] B. Fuentes-Pardo, C. Barriga-Montoya, M. Lara-Aparicio, and S. López Medrano, *Ultradian Rhythms from Molecules to Mind, Chapter 6: Ultradian and Circadian Rhythms: Experiments and Models*, Springer Netherlands, 2008, pp. 147–161.
- [22] Beatriz Fuentes-Pardo, Ana M. Guzmán-Gómez, Miguel Lara-Aparicio, and Santiago López de Medrano, *A qualitative model of a motor circadian rhythm*, BioSystems **71** (2003), 61–69.
- [23] Beatriz Fuentes-Pardo and Virginia Inclán-Rubio, *Caudal photoreceptors synchronize the circadian rhythms in crayfish. Synchronization of ERG and locomotor circadian rhythms*, Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology **86** (1987), no. 3, 523 – 527.

- [24] Beatriz Fuentes-Pardo, Miguel Lara-Aparicio, and Santiago de Medrano, *Perturbation of a circadian rhythm by single and periodic signals and its mathematical simulation*, *Bulletin of Mathematical Biology* **57** (1995), 175–189.
- [25] Beatriz Fuentes-Pardo, Miguel Lara-Aparicio, and Santiago López de Medrano, *On the ontogeny of the motor circadian rhythm in crayfish*, *Bulletin of Mathematical Biology* **63** (2001), 353–369.
- [26] L.B. Gardner, Q. Li, M.S. Park, W. Mihel Flanagan, G.L. Semenza, and C.V. Dang, *Hypoxia inhibits g1/s transition through regulation of p27 expresion*, *J. Biol: Chem* **276** (2001), 7919–7926.
- [27] L. Glass, *Synchronization and rhythmic processes in physiology*, *Nature* (2001), no. 410, 277–284.
- [28] Pranay Goel and Bard Ermentrout, *Synchrony, stability and firing patterns in pulse-coupled oscillators*, *Physica D* **163** (2002), 191–216.
- [29] F. E. Hanson, *Comparative studies of firefly pacemakers*, *Fed. Proc.* **37** (1978), 2158–2164.
- [30] Paul Hardin, *From biological clock to biological rhythms*, *Genome Biology* **1** (2000), 1–5.
- [31] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre*, *Nature* **144** (1939), 710–711.
- [32] ———, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, *J. Physiol.* **117** (1952), 500–544.
- [33] Y.-J. et al. Jiang, *Notch signalling and the synchronization of the somite segmentation clock*, *Nature* (2000), no. 408, 475–479.
- [34] B.D. Josephson and F. Pallikari-Viras, *Biological utilization of quantum nonlocality*, *Foundations of Physics* **21** (1991), no. 2, 197–207.
- [35] Carl Gustav Jung, *Synchronizität als ein prinzip akausaler zusammenhänge*, Rascher, 1952.
- [36] Aschoff Jürgen, *Biological Clocks, Exogenous and Endogenous Components in Circadian Rhythms*, Cold Spring Harbor, New York, 1960.
- [37] Y. Kawamura, H.Ñakao, K. Arai, H. Kori, and Y. Kuramoto, *Phase synchronization between collective rhythms of globally coupled oscillator groups: Noisy identical case*, Arxiv preprint arXiv:1007.4382 (2010).

- [38] R. C. P. Kerckhoffs, A. McCulloch, J. Omens, and L. Mulligan, *Effects of biventricular pacing and scar size in a computational model of the failing heart with left bundle branch block*, *Med. Image Anal.* (2009), no. 13, 362–369.
- [39] Y. Kuramoto, *Collective synchronization of pulse-coupled oscillators and excitable units*, *Physica D: Nonlinear Phenomena* **50** (1991), no. 1, 15–30.
- [40] Miguel Lara-Aparicio, Santiago de Medrano, Beatriz Fuentes-Pardo, and Enrique Moreno-Sáenz, *A qualitative mathematical model of the ontogeny of a circadian rhythm in crayfish*, *Bulletin of Mathematical Biology* **55** (1993), 97–110.
- [41] James E. Lloyd, *Fireflies of melanesia: Bioluminescence, mating behavior, and synchronous flashing (coleoptera: Lampyridae)*, *Environmental Entomology* **2** (1973), no. 6, 991–1008(18).
- [42] H. Lodish, A. Berk, S. Lawrence, P. Matsudaira, D. Baltimore, and J. Darnell, *Molecular cell biology*, Media Connected, USA, 2001.
- [43] E.N. Lorenz, *Deterministic nonperiodic flow*, 1963.
- [44] Lara-Aparicio Miguel, Barriga-Montoya Carolina, and Fuentes-Pardo Beatriz, *a brief biomathematical history of circadian rhythms : from wigglesworth to winfree*, *Scientiae Mathematicae japonicae* **64** (2006), no. 2, 357–370.
- [45] S. Milgram, *The small world problem*, *Psychology today* **2** (1967), no. 1, 60–67.
- [46] Carolina Barriga Montoya, Humberto Carrillo Calvet, and Fernando Ongay Larios, *Análisis y simulación con integra del modelo de fitzhugh-nagumo para una neurona*, *Aportaciones Matemáticas* (2003), no. 32, 31–49, Laboratorio de Dinámica No Lineal. UNAM.
- [47] James D. Murray, *Mathematical biology*, Springer-Verlag, Berlin Heideberg New York.
- [48] J. S. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*, *Proc. IRE* **50**, **2061** (1962).
- [49] A. Pamela Padilla and B. Mark Roth, *Oxygen deprivation causes suspended animation in the zebrafish embryo*, *PNAS* **Vol. 98, No. 13** (2001), 7331–7335.
- [50] James Pantaleone, *Synchronization of metronomes*, *Am. J. Phys.* **70** (2002), no. 10.
- [51] W. Pauli, *Writings on physics and philosophy*, Springer, 1994.

- [52] Arkady Pikovsky, Michael Rosenblum, and Jürgen Kurths, *Synchronization. A Universal Concept in Nonlinear Sciences*, 12, Cambridge Nonlinear Science.
- [53] David M. Quadagno, Huda E. Shubeita, Joanne Deck, and Dorothy Francoeur, *Influence of male social contacts, exercise and all-female living conditions on the menstrual cycle*, *Psychoneuroendocrinology* **6** (1981), no. 3, 239 – 244.
- [54] Gregorio Castillo Quiroz, *Análisis cualitativo del modelo de FitzHugh-Nagumo*, (2006), Tesis de Maestría. Facultad de Ciencias. UNAM.
- [55] Saty Raghavachary, *Firefly flash synchronization*, (2003), 1–1.
- [56] S.H. Strogatz, *Human sleep and circadian rhythms: a simple model based on two coupled oscillators*, *J. Math. Biol.* **25** (1978), 327–347.
- [57] ———, *Synchronization of Pulse-Coupled Biological Oscillators*, *SIAM. J. Appl. Math.* **50** (1990), 1645–1662.
- [58] ———, *Nonlinear Dynamics and Chaos with applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering, Chapter 4: Flows on the circle Section 5: Fireflies*, Perseus Books, Massachusetts, 1994.
- [59] ———, *Exploring Complex Networks*, *Nature* **410** (2001), 268–276.
- [60] ———, *Sync: The Emerging Science of Spontaneous Order*, Hyperion, New York, 2003.
- [61] P.K. Maini T. Alarcón, H.M. Byrne, *A mathematical model of the effects of hypoxia on the cell-cycle of normal and cancer cells*, *Journal of theoretical biology* **229** (2004), 395–411.
- [62] ———, *A design principle for vascular beds: The effects of complex blood rheology*, *Microvascular research* **69** (2005), 156–172.
- [63] ———, *A multiple scale model for tumour growth*, *Multiscale Model Simul* **Vol. 3, No. 2** (2005), 440–475.
- [64] Rita O. Teodoro and Patrick H. O’Farrell, *Nitric oxide-induced suspended animation promotes survival during hypoxia*, *The European Molecular Biology Organization Journal* **Vol. 22, No. 3** (2003), 580–587.
- [65] Pavlidis Theodoseous, *Biological Oscillators, Their Mathematical Analysis*, Academic Press, New York, 1973.

- [66] Tom and Joseph Irvine, <http://www.vibrationdata.com/tutorials.htm> "Metronome Synchronization Video", Febrero. 2012.
- [67] Alexander Tyrrell, Gunther Auer, and Christian Bettstetter, *Firefly Synchronization in Ad Hoc Networks*, (2006).
- [68] ———, *On the Accuracy of Firefly Synchronization with Delays*, (2008).
- [69] John J Tyson and Bela Novak, *Regulation of the eukaryotic cell cycle: Molecular antagonism, hysteresis, and irreversible transitions*, *Journal of Theoretical Biology* **210** (2001), no. 2, 249 – 263.
- [70] N. Wiener, *Cybernetics*, Technology Pr., 1949.
- [71] Stephen Wiggins, *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, Springer-Verlag, New York, 2003.
- [72] A.T. Winfree, *Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators*, *J. Theor. Biol.* **16** (1967), 15–42.
- [73] ———, *The prehistory of the belousov-zhabotinsky oscillator*, *Journal of Chemical Education* **61** (1984), no. 8, 661.
- [74] M. W. Young and S. Kay, *Time zones: a comparative genetics of circadian clocks*, *Nature Rev. Genet.* (2001), no. 2, 702–715.
- [75] D. Zhang and A.K. Jain, *Using Otoacoustic Emissions as a Biometric*, *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 3072, pp. 600–606, Springer, 2004.