



**INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C.**

POSGRADO EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

Modelos Neuronales Memresistivos

Tesis que presenta

Moisés Torres Rivera

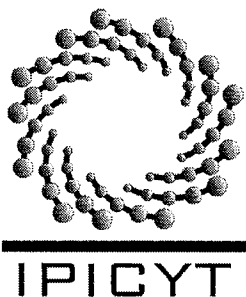
Para obtener el grado de

Maestro en Control y Sistemas Dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez


San Luis Potosí, S.L.P., Octubre del 2016




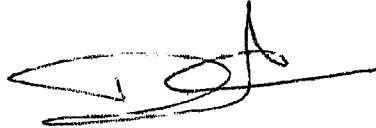
Constancia de aprobación de la tesis

La tesis “**Modelos Neuronales Memresistivos**” presentada para obtener el Grado de Maestro en Control y Sistemas Dinámicos fue elaborada por **Moisés Torres Rivera** y aprobada el **veinte de octubre del dos mil dieciséis** por los suscritos, designados por el Colegio de Profesores de la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.


Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez
Director de la tesis


Dr. Marcial Bonilla Marín
Jurado en el Examen


Dr. Isaac Campos Cantón
Jurado en el Examen

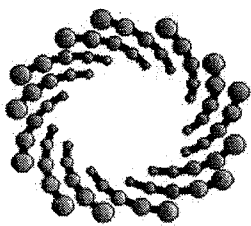

Dr. Diego Langerica Córdoba
Jurado en el Examen



Créditos Institucionales

Esta tesis fue elaborada en la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., bajo la dirección del Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez

Durante la realización del trabajo el autor recibió una beca académica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. de Registro: 337084) y del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C.



IPICYT

Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Acta de Examen de Grado

El Secretario Académico del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., certifica que en el Acta 023 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Maestría en Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 20 días del mes de octubre del año 2016, se reunió a las 16:00 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. Isaac Campos Cantón	Presidente	UASLP
Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez	Secretario	IPICYT
Dr. Diego Langarica Córdoba	Sinodal	IPICYT
Dr. Marcial Bonilla Marín	Sinodal	IPICYT

a fin de efectuar el examen, que para obtener el Grado de:

MAESTRO EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

sustentó el C.

Moisés Torres Rivera

sobre la Tesis intitulada:

Modelos Neuronales Memresistivos

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez

El Jurado, después de deliberar, determinó

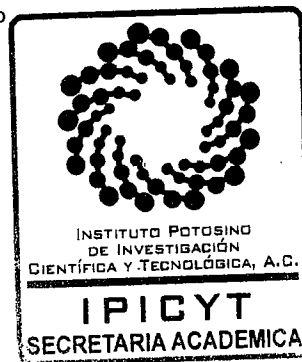
APROBARLO

Dándose por terminado el acto a las 17:10 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fe el Secretario Académico del Instituto.

A petición del interesado y para los fines que al mismo convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 20 días del mes de octubre de 2016.


Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico


Mtra. Ivonne Lizette Cuevas Vélez
Jefa del Departamento del Posgrado



A mi familia y a mi próxima compañera de vida.

Agradecimientos

A Dios porque todo lo bueno, todo lo digno, todas las bendiciones y todo el amor proceden de Él.

A mi Goretta, mi motor, mi guía, quien cree en mi y me deposita toda su confianza, mi motivación principal para crecer día a día y escribir juntos la mejor historia de amor y de éxito.

A mis padres que son mi fortaleza, mi pilar, mi ejemplo y los que me acompañan sin dudar en cada paso que doy.

A mi hermana y a esa pequeña alegría llamada Mariel que me enseña la importancia de los detalles y que una sonrisa puede transformar tu día.

A mi asesor, el Dr. Gonzalo Barajas por su tiempo, dedicación, apoyo, paciencia y aliento, por guiarme, por resaltar mis virtudes y motivarme a mejorar y en general por compartir sus conocimientos y experiencia conmigo.

A mis sinodales los Dres. Diego Langarica, Isaac Campos y Marcial Bonilla por sus observaciones, comentarios e interés por mejorar mi trabajo. A aquellos Dres. que me dieron clase durante mi estancia en el IPICYT y en general a todo el Colegio de Profesores de la División de Matemáticas Aplicadas.

A mis compañeros y amigos que me han acompañado a lo largo de estos años, que siempre me han alentado y con quienes he vivido grandes momentos, en especial a Luis, Ivone, Cristina, Arturo, Liliana y Héctor y a todos aquellos que me brindaron su amistad, estén seguros de que siempre los tendré presentes en el largo camino de la vida.

Índice general

Resumen	XVII
Abstract	XIX
Índice de Figuras	XXI
Índice de Tablas	XXIII
1. Introducción	1
1.1. Modelos matemáticos representando la realidad	2
1.2. Aproximándose a un modelo matemático del comportamiento eléctrico neuronal	3
1.3. El cuarto elemento básico de circuitos	5
1.4. Memresistores y modelos de neuronas	8
1.5. Objetivos de la tesis	9
1.5.1. Objetivos específicos	9
1.6. Contenido de la tesis	9
2. Modelado matemático de una neurona	11
2.1. Breves aspectos biológicos	11
2.1.1. La neurona	11
2.1.2. Membrana celular	13
2.1.3. Potencial de acción	14
2.2. Algunas descripciones matemáticas	15
2.2.1. Potencial de Nernst	15
2.2.2. Capacitancia membranal	16
2.2.3. Canales activados por voltaje	17
2.3. Modelos matemáticos de neurona	20
2.3.1. Modelo de Hodgkin-Huxley	20
2.3.2. Versiones simplificadas del modelo HH	23
2.3.2.1. Morris Lecar	23
2.3.2.2. Fitzhugh Nagumo	24
2.3.2.3. Hindmarsh Rose	25
2.4. Puntos de equilibrio, dinámica local y bifurcaciones	27
2.4.1. Puntos de equilibrio y estabilidad local del modelo HH	27
2.4.2. Estabilidad local del modelo ML	30

2.4.3.	Estabilidad local y bifurcaciones de Hopf en modelo FN	33
2.4.4.	Modelo HR: Estabilidad local y bifurcación de Hopf	36
3.	Memresistor	41
3.1.	Memresistor ideal	41
3.1.1.	Definición axiomática	41
3.1.2.	Propiedades del memresistor ideal	43
3.2.	Memresistor HP	45
3.2.1.	Propiedades memresistor HP	47
3.3.	Memresistor genérico	47
3.3.1.	Propiedades del memresistor genérico	48
3.3.2.	Ejemplos de memresistor genérico	48
3.4.	Emuladores de memresistores	51
3.4.1.	Emulador de Valsa	52
3.4.2.	Emulador de Pershin y Di Ventra	53
3.4.3.	Emulador de Kim	54
3.4.4.	Emulador de Muthuswamy	55
3.4.5.	Comparativa entre los emuladores	58
3.4.6.	Propuesta de emulador de memresistor	59
4.	Los canales iónicos modelados como memresistores genéricos	61
4.1.	Canal de potasio como memresistor genérico	62
4.1.1.	Caracterización del canal de potasio como memresistor genérico	63
4.1.1.1.	Histéresis pinchada	64
4.1.1.2.	Dependencia del área de histéresis a la frecuencia	66
4.1.1.3.	Conductancia G_K	67
4.1.1.4.	Curva característica V_K-I_K	68
4.2.	Canal de sodio como memresistor genérico	69
4.2.1.	Caracterización del canal de sodio como memresistor genérico	70
4.2.1.1.	Histéresis pinchada	71
4.2.1.2.	Dependencia del área de histéresis a la frecuencia	73
4.2.1.3.	Conductancia G_{Na}	73
4.2.1.4.	Curva característica $V_{Na}-I_{Na}$	74
4.3.	Memresistores genéricos de los canales K y Na en el circuito HH	75
4.4.	Modelando los modelos simplificados de HH con memresistores genéricos	76
4.4.1.	Canal de potasio del modelo ML como memresistor genérico	76
4.4.2.	Curva v-i en el modelo de Fitzhugh-Nagumo	78
4.4.3.	Curva v-i en el modelo Hindmarsh-Rose	79
5.	Emulación de memresistores	81
5.1.	Emulador analógico para una función específica de memresistencia	81
5.2.	Propuesta para la emulación de los memresistores genéricos de los canales K y Na	86

6. Conclusiones y trabajo futuro	91
6.1. Conclusiones	91
6.2. Trabajo futuro	92
Bibliografía	95
A.	101

Resumen

El memresistor ha sido llamado el cuarto elemento básico de circuitos eléctricos y desde la implementación en estado sólido, ha surgido un remarcable interés por desarrollar aplicaciones que aprovechen la naturaleza del dispositivo, en específico su capacidad de funcionamiento como memoria no volátil de donde surge su nombre (resistencia con memoria).

En este trabajo se muestra que los canales iónicos de potasio y de sodio que se distribuyen sobre el axón de las neuronas pueden ser representados desde el punto de vista eléctrico como memresistores genéricos de primer y segundo orden respectivamente. En particular, dichos memresistores se caracterizaron para mostrar bajo entrada periódica la histéresis pinchada en el plano voltaje-corriente y la dependencia del área de histéresis a la frecuencia de la señal de entrada periódica las cuales son características propias del comportamiento memresistivo y específicas para cada memresistor genérico. Lo cual permite obtener circuitos eléctricos que contienen memresistores genéricos, derivados de los modelos de Hodgkin-Huxley y Morris-Lecar y se muestra la ausencia de estos dispositivos en los modelos de FitzHugh-Nagumo y Hindmarsh-Rose.

Así mismo, al no existir memresistores comerciales con las características específicas mostradas en el presente trabajo, se propone una emulación digital para cada memresistor genérico de los canales iónicos, donde las respuestas de spike y bursting típicas de los modelos de neurona son también obtenidas mediante simulaciones numéricas con el emulador propuesto.

Palabras clave: Memresistor, Hodgkin-Huxley, neurona, axón, lazo de histéresis pinchada, emulador.

Abstract

The memristor has been named the fourth basic element of electric circuits and since the solid state implementation has emerged an remarkable interest for develop applications that take advantages of the nature of the device, in specifically its ability to work as non-volatile memory hence its name (*memory resistor*).

This work shows that the potassium ionic channels and sodium ionic channels that are distributed over the entire length of the neural axon can be represented from the electric point of view as generic memristors of first and second order, respectively. In particular, the memristors has been characterized to show under periodic entry signal the pinched hysteresis loop in the voltage-current plane and the dependency of the hysteresis area to the frequency of the periodic entry signal, which are the fingerprints of memristors and specific for each generic memristor. The previous result allows to obtain electric circuits that contain generic memristors originated from the Hodgkin-Huxley and Morris-Lecar models and shows the absence of this devices in the FitzHugh-Nagumo and Hindmarsh-Rose models.

The absence of commercial memristors with the specific characteristics showed in the present work brings to the proposal of a digital emulator for each generic memristor of the ionic channels. The typical response of spikes and bursting of the neural models are also preserved in the numerical simulations of the proposed emulator.

Keywords: Memristor, Hodgkin-Huxley, neuron, axon, pinched hysteresis loop, emulator.

Índice de Figuras

2.1. Esquema de las partes de la neurona	12
2.2. Algunos tipos de neuronas diferenciados por su morfología.	12
2.3. Esquema de la membrana celular	13
2.4. Forma típica del potencial de acción	14
2.5. Analogía electrónica con la membrana celular	17
2.6. Circuito equivalente del comportamiento eléctrico de la membrana	20
2.7. Simulación numérica ecuaciones HH con $I = 5 \mu A$	21
2.8. Simulación numérica ecuaciones HH con $I = 10 \mu A$	22
2.9. Simulación numérica ecuaciones HH con $I = 100 \mu A$	22
2.10. Simulación numérica de las ecuaciones de Morris-Lecar	24
2.11. Simulación numérica ecuaciones Fitzhugh-Nagumo	25
2.12. Simulación numérica ecuaciones de Hindmarsh-Rose	26
2.13. Simulación numérica ecuaciones Hindmarsh Rose variando b	27
2.14. Gráfica del polinomio de equilibrio en el modelo Hodgkin-Huxley	28
2.15. Gráfica de las isoclinas en el modelo Morris-Lecar	31
3.1. Variables eléctricas fundamentales y dispositivos pasivos básicos	42
3.2. Símbolo del memresistor y ejemplo de curva $\varphi-q$	43
3.3. Lazo de histéresis pinchada característica del memresistor	44
3.4. Esquema del memresistor de HP	45
3.5. Lazo de histéresis pinchada del memresistor de HP	47
3.6. Esquema básico del circuito de emulación de Valsa et al.	52
3.7. Circuito eléctrico del emulador de Valsa et al.	52
3.8. Diagrama del emulador de memresistor desarrollado por Pershin y Di Ventra	53
3.9. Configuración del circuito emulador de Kim	54
3.10. Circuito memresistivo de Muthuswamy	55
3.11. Circuito de emulador de Muthuswamy	58
3.12. Diagrama de la propuesta de emulador de memresistor	60
4.1. Circuito de la representación electrónica de la membrana del axón	61
4.2. Esquema del memresistor del canal de potasio	63
4.3. Esquema electrónico de la caracterización del memresistor del canal de potasio	63
4.4. Diagrama para obtener la histéresis del memresistor de potasio	64
4.5. Ejemplo de histéresis pinchada en el canal de potasio	65
4.6. Respuesta en el tiempo de v_K e i_K	65

4.7.	Histéresis del memresistor del canal de potasio con cambios de la frecuencia ω	66
4.8.	Conductancia G_K para distintos valores de frecuencia	67
4.9.	Comportamiento en CD del memresistor de potasio	68
4.10.	Esquema del memresistor del canal de sodio	70
4.11.	Esquema electrónico de la caracterización del memresistor del canal de sodio	70
4.12.	Diagrama para obtener la histéresis del memresistor de sodio	71
4.13.	Ejemplo de histéresis pinchada en el canal de sodio	72
4.14.	Respuesta en el tiempo de v_{Na} e i_{Na}	72
4.15.	Histéresis del memresistor del canal de sodio con cambios de la frecuencia ω	73
4.16.	Conductancia G_{Na} para distintos valores de frecuencia	74
4.17.	Comportamiento en CD del memresistor de sodio	75
4.18.	Circuito eléctrico memresistivo de HH	75
4.19.	Gráfica $v-i$ del canal de potasio en el modelo de Morris-Lecar	77
4.20.	Gráfica v_K-i_K del modelo ML con cambios de la frecuencia ω	77
4.21.	Gráfica $v-i$ en el modelo de Fitzhugh-Nagumo	79
4.22.	Gráfica $v-i$ en el modelo de Hindmarsh-Rose	80
5.1.	Circuito memresistivo de 3 dispositivos	81
5.2.	Esquema eléctrico del circuito y la emulación del memresistor	82
5.3.	Curva de memresistencia obtenida experimentalmente	83
5.4.	Circuito caótico con el emulador de memresistor	83
5.5.	Atractores caóticos del circuito memresistivo	84
5.6.	Comparativa entre la simulación numérica y la implementación para $x-y$	84
5.7.	Comparativa entre la simulación numérica y la implementación para $x-z$	85
5.8.	Ciclos límite en la implementación del circuito caótico	85
5.9.	Respuesta en el tiempo de los estados x y y	86
5.10.	Diagrama de emulación de los memresistores de los canales iónicos	87
5.11.	Esquema en diagrama de bloques del emulador de HH memresistivo	87
5.12.	Diagrama de bloques del estado interno del memresistor de sodio	88
5.13.	Diagrama de bloques del circuito HH con emuladores de los memresistores	88
5.14.	Comparación de spike en modelo HH y simulación del emulador propuesto	89
5.15.	Comparación de bursting en modelo HH y simulación del emulador propuesto	89

Índice de Tablas

3.1. Elementos básicos de circuitos y dispositivos con memoria	49
5.1. Exponentes de Lyapunov para distintos valores de β	85

Capítulo 1

Introducción

Desde sus orígenes la humanidad siempre ha estado en búsqueda de respuestas, sobre su entorno, su origen, los fenómenos naturales, el sentido de la vida, entre otras cuestiones, pero aún con la grandiosa capacidad del ser humano, esta labor resulta bastante complicada. Es gracias al deseo de obtención de conocimientos y a través del ordenamiento de lo adquirido mediante la investigación, que se ha desarrollado la ciencia en cualquiera de sus ramas. A través de la historia, el hombre ha creado y perfeccionado el sistema de adquisición de conocimiento, lo que ha permitido el desarrollo evolutivo del pensamiento y en general de la humanidad.

Antiguamente la explicación a cualquier fenómeno estaba centrada en la concepción de diversos seres divinos que eran los encargados de enviar las lluvias, los rayos, el alimento y todo lo necesario para la subsistencia humana; con el tiempo las respuestas fueron encontrándose al principio quizás de forma empírica o por serendipia, pero con el paso del tiempo fueron estableciéndose formas estructuradas hasta llegar al método científico propuesto por Descartes y en el cual se basan muchas de las ciencias actuales.

El método científico permite estructurar la búsqueda de conocimiento de forma que su generación no sea un proceso que ronda en la magia, al contrario un conjunto de técnicas que tratan de sistematizar dicha búsqueda. El método consiste en una serie de pasos que van desde la observación, la inducción, la elaboración de una hipótesis, la puesta a prueba de la hipótesis y su demostración para finalmente obtener una teoría científica, donde cada uno de los pasos supone procesos complejos.

Ahora bien, por el momento únicamente nos enfocaremos en la primera parte del método; la observación la cual supone tomar un fenómeno y mediante los sentidos o alguna técnica estudiarlo y extraer la información que se presenta en la realidad, donde un ejemplo muy conocido es la observación realizada por Newton sobre la caída de una manzana y que daría paso a la formulación de las leyes que llevan su nombre. Por otro lado, se tiene que la observación y la extracción de la información de un fenómeno de la realidad en muchas ocasiones no es posible realizarla directamente ya que nuestras capacidades se encuentran limitadas y es necesario tomar esa realidad y representarla, es decir, llevarla del mundo físico que conocemos y presentarlo mediante imágenes, palabras o alguna técnica distinta.

La representación de la realidad se convierte entonces en parte fundamental para la observación y entendimiento de un fenómeno y una de las principales labores de la investigación científica, ya que en muchas ocasiones es más sencillo trabajar con dicha representación y se

toma como punto de partida para las siguientes partes del método científico.

1.1. Modelos matemáticos representando la realidad

Representar la realidad, como primer paso del método científico, tiene como finalidad la obtención de modelos o abstracciones que generalmente se dan en un entorno matemático y dicho modelo es una presentación del fenómeno en la realidad mediante el uso de técnicas matemáticas, que como se comentó facilita el estudio y extracción de información.

En ocasiones no parece muy evidente que trabajar con modelos representativos de la realidad facilite las labores científicas, pero se pueden citar ejemplos que lo muestran, como tal se encuentra la atracción gravitacional planetaria, un fenómeno que si se quiere estudiar presenta el inconveniente de que no puede ser observado directamente pero si se le asigna un modelo que captura las partes esenciales de las fuerzas de atracción gravitacional involucradas de forma similar al modelo obtenido para masas dentro de nuestro planeta, se puede estudiar, formular hipótesis, comprobarlas y llegando incluso a formular la ley de gravitación universal aplicable a dos cuerpos con masa que en este caso serían dos planetas; y todo esto logrado con la ayuda de la representación del fenómeno.

El modelado no es específico de una disciplina científica, puede ser aplicable a cualquiera y es parte integral de muchas de ellas, permitiendo conocer las raíces y comportamiento de fenómenos naturales, físicos o sociales, existiendo modelos del comportamiento dentro de un grupo social, la interacción en redes sociales, el vuelo de un ave, el enfriamiento del café dentro de una taza, modelos económicos mundiales, del crecimiento bacteriano, entre muchos más, lo cual nos muestra que el término puede aparecer frecuentemente y en variedad de formas por lo que entender el propósito, el significado y como obtenerlo se convierte en tema central y prioritario.

Se puede decir que un modelo es una abstracción de la realidad a estudiar para demostrar características particulares o investigar preguntas específicas y los modelos suelen ser construcciones matemáticas simplificadas. De una forma más técnica, un modelo es una cuantificación de una hipótesis para poder investigarla [1].

Una de las características que le dan sentido a un modelo matemático es que permite una capacidad de manipulación amplia y un análisis detallado sin tener que manipular el fenómeno directamente [2], lo cual en la realidad en muchas ocasiones no es posible. En particular podemos citar el caso de un modelo matemático de la economía de cierta región en el cual se pueden agregar variables y modificarlas únicamente cambiando el valor numérico de diversas variables, es posible acoplarse a un modelo más general y predecir comportamientos de mercados, todo ello gracias a que con anterioridad fue desarrollado el modelo matemático porque esas variables no pueden ser modificadas a voluntad dentro de una economía real.

La mayor parte de los modelos son creados para ilustrar los principios detrás de los fenómenos naturales en un nivel conceptual, donde el nivel de abstracción y simplificación es de vital importancia para investigar apropiadamente las hipótesis [3], lo cual produce que el grado de sofisticación del modelo sea específico para el tipo de fenómeno a estudiar.

El modelado matemático es un proceso donde el punto inicial generalmente es una descripción o especificación del respectivo tema de modelado o situación real, la primera parte del modelado requiere determinar exactamente que se desea modelar para poder determinar

el alcance que dicho modelo puede tener, mientras más complejo es un sistema, se tendrán que hacer simplificaciones mayores y la probabilidad de que ajuste al sistema completo se ven reducidas. Lo siguiente que se tiene que hacer es determinar cuales partes juegan un rol importante y que tan significativo es su impacto cualitativo y cuantitativo, no todos los factores son relevantes para el desarrollo de un modelo y algunos de ellos pueden ser ignorados, lo cual en diversos sistemas resulta que determinar la relevancia no es intuitivo.

Una vez que se han determinado las partes relevantes, es necesario observar las relaciones entre los parámetros del modelo, las cuales generalmente son complejas por lo que para formalizar las interacciones y dependencias identificadas se recurren a herramientas e instrumentos matemáticos como son las igualdades algebraicas, sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, gráficas, distribuciones probabilísticas, entre otras. La siguiente parte corresponde al análisis y evaluación del modelo que se enfocan en la utilidad y manejabilidad donde aparecen términos como la solubilidad y unicidad de las soluciones o la continuidad de los parámetros y en los cuales no entraremos en detalles.

Otra de las búsquedas de conocimiento que han existido desde la Antigua Grecia se ha desarrollado en torno al origen del pensamiento humano y de la parte encargada de llevarlo a cabo, además de controlar todas las funciones corporales.

1.2. Aproximándose a un modelo matemático del comportamiento eléctrico neuronal

Según la cosmología platónica la asociación entre cuerpo y alma debe ser regida por principios geométricos, bajo los cuales el órgano que funge como el enlace entre cuerpo y alma debería ser el cerebro [4], lo que se contradijo con la idea aristotélica en donde se afirmaba que era el corazón el órgano encargado de distribuir el “espíritu vital” o “pneuma” a través de todo el organismo. Galeano a través de sus observaciones adjudica al cerebro como el centro de percepción de lo que Aristóteles llamo “espíritu vital”, esta idea fue apoyada por Hipócrates, padre de la medicina, aunque fue olvidada y retomada hasta el siglo XVII cuando Descartes incorpora su planteamiento de formalismo científico y su nueva filosofía mecánica y del funcionamiento de los órganos en conjunto, asignando a los nervios y en general al sistema nervioso como parte central de la mecánica corporal.

Los trabajos de Fontana [5] de la composición de los nervios durante el siglo XVIII extienden las ideas cartesianas y permiten una mayor experimentación dando lugar a que Luigi Galvani descubra el “espíritu eléctrico animal” [6] que no es mas que una aproximación a la conducción eléctrica nerviosa y esto lo logra al experimentar aplicando cargas eléctricas a los nervios y espina dorsal de una rana observando la contracción muscular de estos, dichas observaciones fueron después complementadas con los experimentos de Volta y Alexander von Humboldt [7] a finales del siglo XVIII.

Con los avances en instrumentación y técnicas en microscopía, electrofisiología, histología y biología, Matteucci [8] en 1842, du Bois-Reymond y Helmholtz [9] en 1851 siembran las ideas de los cambios en la conducción eléctrica, Ehrenberg y Purkinje son los primeros en dar una descripción del sistema nervioso y a finales del siglo XIX von Gerlach y Camilo Golgi [10] proponen la teoría reticular la cual sugiere que los centros nerviosos están compuestos por una red de materia con tejidos conectados sin estar compuestos por células

discretas.

Contrario a las ideas de Golgi, en 1888 se dio uno de los aportes más importantes en la neurociencia, Santiago Ramón y Cajal, sentó las bases de la teoría o doctrina de la neurona al proveer evidencia morfológica de las terminaciones neuronales y estableciendo que cada célula nerviosa es una subdivisión fisiológicamente autónoma [11–13].

Santiago Ramón y Cajal colocó a las neuronas como elementos funcionales del sistema nervioso asegurando que eran entidades aisladas que comunicándose entre ellas establecían redes con distintas conexiones [14] y a partir de entonces este modelo ha sido aceptado por la neurofisiología, conocido como teoría neuronal lo que le valió el reconocimiento mundial con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1906.

En años posteriores al establecimiento de la teoría de la neurona surgieron numerosos estudios y se definieron muchos conceptos que actualmente se conocen, en 1891 Waldeyer acuñó el nombre “neurona” derivado de unidades nerviosas, His propone el nombre “dendritas” derivado del griego *déndros* que significa árbol Kölliker el de axón y Sherrington introduce el concepto de sinapsis [15] que significa unión o enlace.

En los 1930s Loewi, Dale y Feldberg establecen que la señal que atraviesa la hendidura sináptica usualmente es un químico o neurotransmisor y una década después Hodgkin, Huxley y Katz dan una explicación detallada del potencial de reposo y del potencial de acción en base al movimiento de iones específicos. Siendo la doctrina neuronal y la hipótesis iónica en las que se basa la ciencia moderna del sistema nervioso [16]

Dado que la neurona es considerada la unidad básica del sistema nervioso, la relevancia de estudiarla radica en que obteniendo un modelo que represente el comportamiento neuronal, puede ser posible extender a modelos más complejos a partir de los elementos funcionales y la interacción entre ellos. Debido a este continuo interés por entender el cerebro y en particular el funcionamiento neuronal se han desarrollado diversas abstracciones de la realidad, que ahora podemos llamar modelos, los cuales se encargan de llevar la realidad biológica (bioquímica o electroquímica) a un entorno matemático que facilite el estudio lo que conocemos como modelos del sistema nervioso.

Uno de los primeros trabajos en el ámbito del modelado matemático del comportamiento eléctrico de la neurona es el realizado por McCulloch y Pitts [17] los cuales en base al carácter “todo o nada” de la neurona obtienen un modelo de lógica proposicional para una neurona artificial, donde éste modelo aún sigue siendo muy utilizado en redes neuronales artificiales o RNA. Al final del siglo XIX Walther Hermann Nernst con sus trabajos en termoquímica, investigó el comportamiento de los electrolitos en presencia de corrientes eléctricas, desarrollando la conocida ecuación de Nernst [18]

Alan Hodgkin y Andrew Huxley observan que la principal actividad de una neurona es la emisión de potenciales de acción (o spikes). Dichos potenciales están controlados por los iones, principalmente de sodio (Na^+) y potasio (K^+) y sus concentraciones alrededor de la membrana celular, un estímulo externo provocará la apertura de los canales y la entrada del respectivo ion cambiando el potencial de la membrana, si el potencial excede un valor umbral un potencial de acción es generado y este se propaga a través del axón neuronal.

En base a estas observaciones, investigaron el comportamiento de la membrana celular, y mediante la experimentación en el axón gigante del calamar es que desarrollan un modelo matemático aproximado del proceso de activación del potencial de acción [19]. Es a partir del modelo de Hodgkin-Huxley, que se estudia a mayor detalle el comportamiento eléctrico de la

membrana celular, ya que como se mencionó anteriormente el tener un modelo representativo de la realidad, permite una mayor manipulación de parámetros y un estudio detallado y profundo.

Lo anterior permite que surjan modelos reducidos del derivado de Hogkin-Huxley como el modelo de 2 dimensiones de FitzHugh [20] y su realización electrónica por Nagumo [21] conocido como el modelo de FitzHugh-Nagumo, el de 3 dimensiones conocido como Hindmarsh-Rose [22] o el de Morris-Lecar [23]. El modelo de Wilson-Cowan [24] para un grupo o clúster de neuronas, los modelos de osciladores de Cohen [25] y Ermentrout [26] o los modelos discretos de Cazelles [27] y Rulkov [28], entre muchos otros modelos neuronales que poseen distinto grado de sofisticación [29].

1.3. El cuarto elemento básico de circuitos

Los modelos matemáticos de neurona han sido desarrollados en un entorno iónico o eléctrico donde la parte biológica sigue presente pero no de manera explícita lo cual lleva a que el estudio de los modelos pueda realizarse desde la perspectiva de teoría de circuitos eléctricos. En este sentido es en el que se han dado importantes avances considerando que aunque la neurona es un componente biológico se procederá a trabajar desde la perspectiva matemática y de circuitos eléctricos.

En el entorno de circuitos eléctricos se mencionará un dispositivo nanoelectrónico que fue implementado en estado sólido en el 2008 [30] y a partir de entonces ha surgido un enorme interés por desarrollar aplicaciones que aprovechen su naturaleza, muchas de las cuales están orientadas o inspiradas en la biología. Dicho dispositivo es conocido como memresistor y fue originalmente propuesto por Chua en 1971 [31] como el cuarto elemento básico de circuitos eléctricos y está caracterizado por la relación entre flujo magnético y carga eléctrica $\phi - q$. Dicho elemento se llamó memresistor debido a que, como se mostrará en capítulos siguientes, se comporta como un resistor no lineal con memoria. En el caso especial donde la curva $\phi - q$ es una línea recta, se obtiene que el memresistor es reducido a un resistor lineal invariante en tiempo.

El memresistor puede ser clasificado en tres tipos, la presentación original en 1971 solo incluía uno, pero recientes generalizaciones y clarificaciones del concepto permiten la clasificación presentada. El primer tipo es conocido como memresistor ideal o axiomático y es el que surge debido a la falta de completitud de las relaciones entre las variables eléctricas fundamentales, está caracterizado por la relación carga y flujo magnético y las características más relevantes son compartidas por los demás tipos de memresistor. En segundo lugar se encuentra el memresistor genérico [32] el cual no procede de las mismas relaciones de variables que el ideal, se generaliza a cualquier dispositivo que presenta bajo entrada periódica lazos de histéresis pinchada, está caracterizado por la ley de Ohm y por la derivada de variables internas como se verá a detalle en capítulos siguientes. El último tipo es conocido como memresistor de HP y es la implementación física que se realizó en 2008 en los laboratorios de HP, dicha implementación no está en función de las variables carga y voltaje por lo cual no es un memresistor ideal y aunque por definición es un memresistor genérico se presenta como un tipo diferente de dispositivo al ser ya una implementación.

Las características más interesantes del memresistor es que presenta bajo entradas pe-

riódicas lazo de histéresis pinchada en el plano voltaje-corriente, el área de histéresis depende de la frecuencia de la señal de entrada periódica e idealmente es un dispositivo pasivo, las cuales serán analizadas y caracterizadas.

Al no existir memresistores comerciales o con las características específicas para cierta aplicación se tiene que hacer uso de las emulaciones de dichos dispositivos, es decir, los emuladores se desarrollan con dispositivos comerciales para presentar propiedades similares que los memresistores principalmente en el lazo de histéresis pinchada, lo cual permite la investigación y el desarrollo de aplicaciones potenciales.

Como se mencionó los memresistores genéricos incluyen cualquier dispositivo que presente histéresis pinchada en el plano voltaje corriente por lo que la identificación de las funciones que lo definen y las características eléctricas específicas es primordial para poder trabajar con ellos, además la implementación física realizada por HP es específica y lo que se busca en la presente tesis es trabajar con memresistores genéricos derivados de los canales iónicos cuyas características en el plano $v-i$ difieren del de HP, por eso la importancia del uso de emuladores que a lo largo del trabajo se clarificarán las peculiaridades necesarias a analizar.

Al tener un comportamiento dinámico relativamente nuevo y al desconocerse aún muchas de las cuestiones del entorno no lineal de dispositivos con memoria ha permitido el desarrollo de numerosas e interesantes aplicaciones, volviéndose cada vez más desafiante la búsqueda de nuevas aplicaciones que puedan tener un impacto profundo en el futuro inmediato.

Algunas de las más interesantes y prometedoras aplicaciones de los memresistores muestran, aunque no exhaustivamente, la tendencia de la investigación en torno al dispositivo.

1. Memorias no volátiles

Hasta el momento la aplicación más directa y una de las más desarrolladas es la utilización de memresistores como memorias no volátiles, es decir, memorias que guardan la información de forma pasiva sin requerir energía. Esto debido a que un bit de información puede ser fácilmente codificado en los estados de un memresistor, por ejemplo, el estado de alta resistencia puede guardar un 1 binario y el estado de baja resistencia guardaría un 0 binario.

En [33] se propone un esquema para crear memorias RAM resistivas basadas en memresistores (MRRAM por sus siglas en inglés) aprovechando que la resistencia de los estados internos del memresistor varía dinámicamente y depende del historial de excitación, y donde dicho esquema representa una memoria binaria que es compatible con los sistemas computacionales actuales.

Algunos de los esquemas de memoria memresistiva no volátil como las operaciones de lectura y escritura, arreglos de memoria e integridad de la información pueden encontrarse en [34], y en [35] una aplicación específica en dispositivos móviles con la integración de distintos tipos de memoria tanto volátil como memresistiva no volátil.

La memoria memresistiva podría convertirse en la más importante tecnología para la próxima generación de memorias haciendo que esta tecnología fuera competitiva con casi cualquier tipo de memoria en los rubros de velocidad, energía y retención de información todo esto a una escala muy pequeña, haciéndola candidata a remplazar a las memorias Flash, además de que la estructura de los dispositivos y la compatibilidad CMOS podrían ser rápidamente adoptados.

2. Circuitos de Aprendizaje

Una aplicación inspirada en la biología de forma similar al trabajo aquí expuesto, son los circuitos de aprendizaje los cuales son circuitos electrónicos cuya respuesta a un tiempo dado se adapte de acuerdo a las señales aplicadas en un momento previo de tiempo. Estos circuitos han sido propuestos e implementados anteriormente aunque no con la utilización de memresistores hasta que Pershin et al. [36] propusieron un circuito de aprendizaje que está compuesto por un arreglo resistencia-inductor y un memresistor genérico en paralelo con un capacitor que imita el comportamiento adaptativo de un organismo unicelular en este caso se basaron en el llamado *Physarum polycephalum* que es similar a las amibas. El modelo presentado en dicho artículo contiene un elemento memresistivo que simula el mecanismo de “memoria biológica” que posiblemente ocurre en el protoplasma del *Physarum* y que depende de la historia y del estado del sistema.

Además Driscoll et al. en [37] realizaron un circuito de aprendizaje similar donde la aplicación de señales en un rango de frecuencias específicas agudiza el factor de calidad de la respuesta resonante, y entonces el circuito aprende de acuerdo a la forma de onda de la entrada.

3. Caos con memresistores

Varias de las investigaciones se han centrado en el análisis y desarrollo de circuitos caóticos usando elementos memresistivos. La mayoría de las técnicas para encontrar circuitos caóticos memresistivos se basan en remplazar los elementos no lineales de los circuitos por el memresistor y observar el comportamiento caótico y las diferencias existentes.

En el caso del circuito de Chua, el cual es el primer y más conocido circuito generador de caos, el trabajo de Muthuswamy y Kokate [38] reemplaza los elementos no lineales para obtener la familia de circuitos de Chua memresistivos. En [39], se derivan osciladores de los osciladores de Chua reemplazando los diodos de Chua por memresistores caracterizados por funciones monótonicamente crecientes lineales a tramos y se observan las características similares que hay entre ambos tipos de elementos.

En este mismo sentido, en 2010 Muthuswamy propuso un circuito autónomo con solo tres elementos en serie: un inductor lineal pasivo, un capacitor lineal pasivo y un memresistor emulado con componentes activos, al tener tan pocos elementos se le conoce como el circuito caótico más simple [40] y cuya implementación se realizó para el presente trabajo y se encuentra detallada en el Capítulo 5.

4. Circuitos Neuromórficos

Una de las aplicaciones más interesantes y en torno a la cual el presente trabajo está realizado, son los circuitos neuromórficos los cuales son circuitos cuya operación intenta imitar el comportamiento del cerebro. En este tipo de circuitos los memresistores pueden ser usados como emuladores de sinapsis que permite entablar las comunicaciones interneuronales y pueden estar presentes en los circuitos que modelan el comportamiento eléctrico de la membrana celular de las neuronas. El tamaño pequeño de las implementaciones en estado sólido es muy importante para este tipo de aplicaciones ya que por ejemplo la densidad de memresistores en un circuito integrado puede ser del mismo orden de magnitud de la densidad de neuronas en el cerebro humano.

Durante años recientes, las técnicas que se han usado para estudiar el comportamiento de sinapsis artificial con memresistores han sido variadas. En [41] se han propuesto y analizado la plasticidad dependiente del tiempo de los potenciales sinápticos (STDP) .Se han implementado circuitos neuronales usando circuitos emuladores que son capaces de realizar

ponderación sináptica [42].

Cabe resaltar que estas aplicaciones son inspiradas en la parte biológica, pero el entorno de trabajo sigue encontrándose en circuitos eléctricos, ya que los modelos de neurona y la sinapsis están definidos a partir de conceptos y analogías eléctricas.

En base a la anterior aplicación y viendo que los sistemas iónicos y modelos de neurona, en específico el de HH, presentan canales iónicos que dependen de la ley de Ohm y de estados internos es que se desea representar dichos canales con memresistores genéricos, ya que la relación no es entre variables de flujo magnético y carga eléctrica, pero para poder realizar dicha representación es necesario definir las características propias de cada canal y observar la presencia de las huellas de comportamiento memresistivo.

1.4. Memresistores y modelos de neuronas

Como se mencionó anteriormente en el campo de las aplicaciones del dispositivo conocido como memresistor, los circuitos neuromórficos ocupan un espacio privilegiado entre las novedades y ventajas estudiadas recientemente debido a que la interacción entre ramas de estudio que parecen como la electrónica y la biología que al parecer se encuentran alejadas entre sí se pueden unir con este tipo de aplicaciones.

El modelo del comportamiento eléctrico de los canales iónicos de la membrana del axón propuesto por Hodgkin y Huxley está constituido por un sistema de 4 ecuaciones diferenciales de primer orden y a partir de las relaciones dadas por las leyes de Kirchhoff de corriente se puede obtener el circuito eléctrico de Hodgkin- Huxley el cual se compone por un capacitor que representa la membrana celular del axón, una resistencia variable que representa la apertura de los canales iónicos de potasio, una resistencia variable que representa la apertura de los canales iónicos de sodio, una resistencia que representa los canales iónicos de fuga y fuentes de voltaje que representan el potencial de Nernst de las especies iónicas que intervienen.

Basándose en el circuito eléctrico de la actividad eléctrica de las neuronas, es posible primeramente reconcebir las ecuaciones diferenciales que representan la corriente iónica del potasio y su variable interna como descripciones del memresistor genérico de primer orden y las ecuaciones que representan la corriente iónica del sodio y sus variables internas como descripciones del memresistor genérico de segundo orden. Posteriormente de la reidentificación, en el circuito eléctrico de la neurona es posible sustituir la conductancia (inverso de resistencia) variable correspondiente al ion potasio $G_K(n)$ por un memresistor genérico de primer orden y la conductancia variable correspondiente al ion sodio $G_{Na}(m, h)$ por un memresistor genérico de segundo orden [43].

Para caracterizar los memresistores genéricos de potasio y sodio es posible mostrar que en el plano voltaje-corriente, bajo entradas periódicas, las ecuaciones que representan los canales iónicos muestran lazos de histéresis pinchada lo cual es una firma característica de los memristores así como la dependencia del área de histéresis a la frecuencia de entrada. Por lo tanto se investigarán memresistores genéricos obtenidos a partir de las ecuaciones correspondientes a los canales iónicos donde la histéresis pinchada característica es mostrada para los modelos HH y ML además de que se analizan otras características típicas como el área de pasividad local y el comportamiento bajo operación en corriente directa (CD).

La implementación de los dispositivos también es crucial para su posible utilización en aplicaciones prácticas, como circuitos bioinspirados, y al ser un dispositivo no comercial habrá que hacer uso de emuladores anteriormente mencionados con diversos circuitos y topologías. La emulación recoge las características trascendentales de los memresistores, una implementación basada en emuladores de memresistores es la propuesta por Muthuswamy y en la cual el comportamiento caótico se observa con un memresistor genérico con características específicas, un capacitor y un inductor, con la emulación del memresistor con componentes activos como los amplificadores operacionales y multiplicadores analógicos.

Para comprobar que el comportamiento del circuito memresistivo de HH es similar al circuito de HH sin los memresistores genéricos de los canales de sodio y potasio, es posible realizar la emulación memresistiva tanto en simulación como la implementación preservando los fenómenos eléctricos asociados a las neuronas que son de interés aunque con ciertas restricciones que se detallarán más adelante.

1.5. Objetivos de la tesis

Proponer una interpretación de los canales iónicos de los modelos de neurona como memresistores genéricos, así como hacer una propuesta de emulación de estos evidenciando mediante simulaciones que se preserven los fenómenos eléctricos asociados a neuronas tales como el spike y bursting.

1.5.1. Objetivos específicos

Del objetivo general se derivan los siguientes objetivos específicos:

- Representar los canales iónicos del modelo HH y derivados como memresistores.
- Caracterizar eléctricamente los memresistores genéricos de los canales iónicos de los modelos de neurona.
- Proponer una emulación de los memresistores genéricos tal que se reproduzcan los fenómenos de spike y bursting en los modelos de neurona con memresistores.

1.6. Contenido de la tesis

La presente tesis está estructurada como sigue, en el Capítulo 2 se abordan los modelos matemáticos más conocidos como es el de Hodgkin-Huxley (HH) así como el de Morris-Lecar (ML), FitzHugh-Nagumo (FN) y Hindmarsh-Rose (HR), se explica brevemente el desarrollo para llegar a dichas ecuaciones hasta llegar al análisis cualitativo de dichos modelos, los puntos de equilibrio, análisis de estabilidad y el análisis de bifurcaciones, además de que cada modelo presenta su simulación correspondiente y en el caso del de HH se observan los fenómenos de spike y bursting.

En el Capítulo 3 se introducirá el concepto de memresistor, desde su propuesta hasta su implementación por el laboratorio de HP analizando las características que lo definen y alguna

clasificación, incluyendo la explicación de la forma de caracterizar eléctricamente cualquier memresistor. En este capítulo también se abordan los emuladores de memresistores y se propone un tipo de emulador digital para los memresistores genéricos de los canales iónicos.

En el Capítulo 4 se unirán los conceptos de memresistor con los modelos matemáticos de neuronas, en donde el resultado principal es la representación de los canales de sodio y de potasio en el modelo HH como memresistores genéricos y la caracterización en el plano $v-i$, se presentan lazos de histéresis pinchada, dependencia a la frecuencia de entrada, funciones de conductancia, y comportamiento en CD, además con los modelos restantes abordados en el Capítulo 2 se comprueba y caracteriza como memresistor genérico el canal de potasio del modelo ML y en los modelos FN y HR se concluye la ausencia de estos dispositivos.

En el Capítulo 5 se presentará la implementación de un emulador analógico con una función de memresistencia específica y como adicional en un circuito con capacitor e inductor para ciertos parámetros presenta comportamiento caótico. El otro resultado radica en la simulación de la propuesta de emulador digital de los canales iónicos K y Na y la integración en el circuito del modelo de HH, sustituyendo las resistencias variables por los emuladores propuestos y observando que se preservan los fenómenos de spike y bursting.

Finalmente en el Capítulo 6 se presentan algunas discusiones, conclusiones y trabajo a futuro en la emulación de memresistores y su caracterización, resaltando la importancia del trabajo para futuras aplicaciones.

Capítulo 2

Modelado matemático de una neurona

2.1. Breves aspectos biológicos

2.1.1. La neurona

El sistema nervioso está formado por una compleja red de células especializadas algunas de las cuales tienen la capacidad de transmitir señales entre ellas. Su tarea es integrar información sobre procesos internos y externos, analizarla y en función de eso ejecutar las acciones que promuevan la supervivencia del organismo. La dinámica que establece la manera en que se conectan y comunican permite que esta importante función se regule. Este sistema está conformado por células de dos tipos: neuronas y células gliales. Las neuronas están especializadas para la transmisión de señales y las células gliales proporcionan a las neuronas lo necesario para garantizar su buen funcionamiento.

La neurona es la unidad fundamental del cerebro cuya función principal es permitir el paso de impulsos eléctricos a través de su membrana plasmática para comunicarse con otras neuronas o células distintas. Existen diferentes tipos de neuronas, con diferencias en tamaño, forma o propiedades fisiológicas pero la estructura morfológica de una neurona no cambia por lo que puede dividirse en tres partes esenciales como se aprecia en la Figura 2.1

1. El soma o cuerpo celular es el sitio donde el núcleo y los organelos así como toda la maquinaria celular se encuentra, funcionalmente el soma juega un papel de integrar todas las entradas de la célula para producir cierta salida.
2. El axón (derivado de la palabra griega para eje) es una extensión simple que conecta con otras células, su diámetro puede encontrarse desde 0.2 a 20 μm y se puede extender hasta un metro. El axón es la mayor unidad conductora de la neurona, puede transportar información grandes distancias propagando una señal eléctrica transitoria conocida como potencial de acción, el potencial de acción representa un cambio en el potencial de la membrana neuronal.
3. Las dendritas (de la palabra griega *dendron* que significa árbol) emanan del soma, representan la entrada de información de la célula. Las neuronas generalmente se ramifican formando una arborización que puede llegar a ser muy larga, en muchos casos la mayor parte del área de la neurona está conformada por las dendritas. Las neuronas

que se encuentran en la parte superior de la neurona son llamadas dendritas apicales y las que se encuentran en la base son conocidas como dendritas basales.

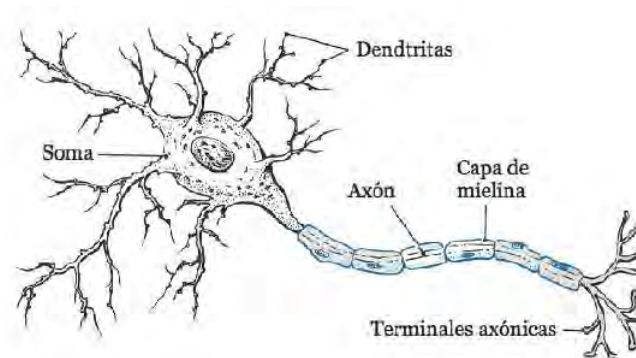


Figura 2.1: Esquema de las partes principales de la neurona. Obtenida de [44]

La forma de las neuronas puede variar considerablemente y criterios morfológicos se han usado para clasificarlas. Algunos ejemplos de formas de neuronas se encuentran ilustrados en la Figura 2.2. Las neuronas del neocórtex se categorizan en neuronas piramidales y con forma de estrella.

Las neuronas piramidales son el tipo de neurona más abundante abarcando entre el 75% y el 90% de las neuronas neocorticales, están caracterizadas por un cuerpo celular de forma piramidal con un axón que usualmente se extiende de la base del cuerpo celular piramidal, las dendritas pueden ser de largo alcance o basales con organización más local. Estas neuronas forman contacto con otras neuronas de aspecto asimétrico y se piensa que son de naturaleza excitatoria.

La otra clase de neuronas tienen apariencia de estrella por lo que también son llamadas neuronas estrella. Las dendritas de las neuronas estrella “espinosas” están cubiertas con muchos bulbos sinápticos llamados espinas. En contraste, las neuronas estrella o “lisas” no están cubiertas por muchas espinas y forman conexiones inhibitorias con otras neuronas con aspecto simétrico.

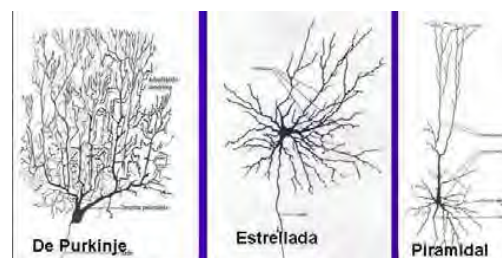


Figura 2.2: Algunos tipos de neuronas diferenciados por su morfología. Obtenida de [44]

2.1.2. Membrana celular

La membrana celular es una capa bilipídica [45] que rodea el citoplasma de la célula y tiene compuestos incrustados como proteínas y carbohidratos. La bicapa está conformada por fosfolípidos que aíslan el citoplasma del medio extracelular y regular la entrada y salida de compuestos. Moléculas liposolubles y moléculas pequeñas no polares, por ejemplo O_2 y CO_2 , atraviesan los lípidos de la membrana libremente. pero la mayoría de los compuestos que están alrededor de la membrana son hidrosolubles y no pueden cruzar la capa bilipídica. La estructura de la membrana abarca también mecanismos más sofisticados que permiten que cierto tipo de moléculas atraviesen la membrana mediante proteínas incrustadas cuya estructura tridimensional permite dicha selectividad. Así es como la membrana permite el paso de compuestos que no son liposolubles pero son importantes para el metabolismo de la célula. Ejemplos de dichas proteínas selectivas son los canales y bombas iónicas las cuales permiten que se difundan los iones al interior de la membrana. Un esquema de la membrana celular, los canales y bombas iónicas se aprecian en la Figura 2.3

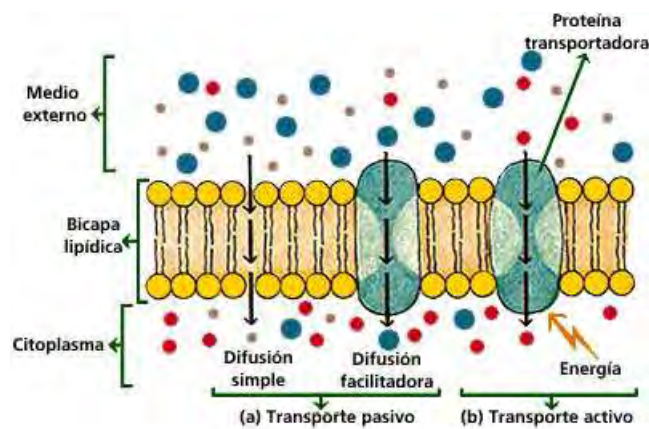


Figura 2.3: Esquema de la membrana celular. Obtenida de [45]

Mediante mecanismos físico-químicos cada canal iónico discrimina las distintas especies iónicas y deja pasar algunas de ellas a través de la membrana. Existen dos tipos de canales, unos que se mantienen abiertos y otros que pueden variar su conformación para impedir o permitir el paso de iones dependiendo de distintos factores externos. Algunos canales son sensibles a estímulos como diferencias en el voltaje transmembranal, señales químicas o físicas y abren o cierran compuertas de acuerdo a las variaciones en esos factores. Los canales no utilizan energía para mover los iones, cuando un canal está abierto los iones se mueven obedeciendo el gradiente de difusión, y el gradiente eléctrico.

Las “bombas iónicas” son otro tipo de proteínas transmembranales que proveen a la membrana de un mecanismo de transporte activo de iones en contra de gradientes químicos o físicos, para lo cual utilizan energía del metabolismo de la célula.

El trabajo de las bombas iónicas tiene como resultado un desbalance en la concentración de los iones dentro de la célula con respecto al exterior. Estos gradientes producen una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la neurona. Este voltaje se puede medir al colocar un electrodo dentro de la membrana y registrar el voltaje relativo al exterior,

el voltaje que se registra se llama potencial de membrana o voltaje transmembranal. El valor en torno al cual el voltaje de membrana se estabiliza se conoce como potencial de reposo.

2.1.3. Potencial de acción

Lo que distingue a las neuronas y otras células excitables de la mayoría de células del cuerpo es que su potencial de reposo de la membrana puede alterarse y servir como un mecanismo de generación de señales eléctricas o impulsos. Cuando la neurona se estimula apropiadamente se produce una variación del voltaje a través de la membrana que se propaga a lo largo del axón de una forma ondulatoria. Este proceso se conoce como impulso nervioso o potencial de acción.

La generación y propagación de los impulsos eléctricos en las neuronas se debe a los cambios en la permeabilidad selectiva de la membrana a ciertos iones. Cuando hay un estímulo eléctrico adecuado en un punto del axón, canales iónicos sensibles a voltaje de la zona cambian de estar cerrados a estar abiertos, lo que produce que iones que estaban acumulados alrededor de la membrana pasen al exterior y viceversa, obedeciendo gradientes químicos y eléctricos, y esto tiene como resultado una variación del voltaje de membrana. Esta variación del voltaje transmembranal se propaga como una señal ondulatoria a lo largo del axón.

Este fenómeno se caracteriza por:

Un umbral. El potencial de acción se inicia cuando el potencial de membrana en la región especializada del soma que se conecta con el axón alcanza un valor umbral que tiene que ser rebasado para que se produzca el fenómeno.

Una respuesta de tipo todo o nada. Cada vez que se desata una respuesta, ésta es siempre de la misma forma y magnitud, no importando como se generó.

Un periodo refractario. Un intervalo de tiempo, post-estimulación, que tiene que transcurrir para que otro estímulo supraumbral pueda desatar una nueva respuesta de excitación.

La forma y velocidad de cada potencial de acción no depende del impulso. Mayor estímulo generalmente produce mayores frecuencias de disparo del impulso, la información acerca del estímulo es transportada en la frecuencia de disparo.

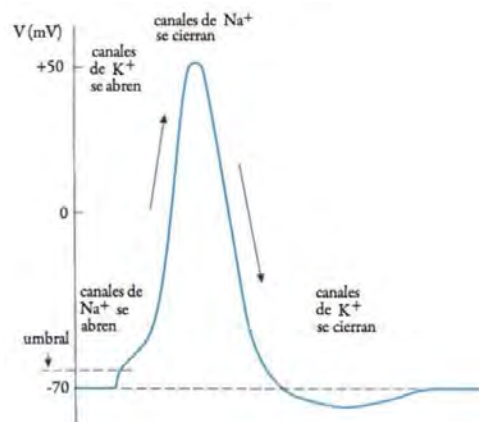


Figura 2.4: Forma típica del potencial de acción. Modificada de [19]

La neurona puede generar un simple disparo (spikes) de una forma periodica o generar ráfagas de disparo (bursting) en donde presenta episodios de disparos de alta frecuencia separados por periodos de inactividad. La propagación del impulso se lleva a cabo a gran velocidad debido a que los axones se encuentran rodeados por vainas de lipoproteína aislantes llamadas mielina y las cuales son interrumpidas a intervalos regulares conocidos como nodos de Ranvier.

La forma típica del potencial de acción, como fue medido en el axón gigante del calamar por Alan Hodgkin y Andrew Huxley [19] se observa en la Figura 2.4, está caracterizada por un fuerte aumento (depolarización) del potencial de membrana a valores positivos, seguido de una fuerte disminución (hiperpolarización) por debajo del potencial de reposo antes de regresar al potencial de reposo de la membrana.

2.2. Algunas descripciones matemáticas

2.2.1. Potencial de Nernst

En condiciones de reposo, toda la neurona (cuerpo celular, soma, dendritas) está polarizada de manera tal que el interior tiene un potencial conocido como potencial de reposo de la membrana, el cual puede cambiar en respuesta a diversos estímulos como temperatura, PH, concentraciones extracelulares de iones, corrientes eléctricas, etc.

Para estudiar el equilibrio electroquímico, se utiliza la ley de Fick que establece que el flujo de materia a través de una superficie es proporcional a su gradiente de concentración

$$J_{FICK}(r) = -D \frac{\partial c}{\partial r} \quad (2.1)$$

Donde en la ecuación (2.1) r denota la distancia al centro de la célula, c denota la concentración del ion en r y D denota la constante de difusividad. La difusividad es descompuesta típicamente en $D = \mu kT$ donde T es la temperatura, μ denota la movilidad (tiempo/masa) y k es la constante de Boltzmann ($1.381 \times 10^{-23} \text{Joule/K}$).

Por su parte la ley de Ohm establece que el flujo de iones en una solución a través de una superficie es proporcional al gradiente de potencial, a la densidad de carga y a la movilidad iónica.

$$J_{OHM}(r) = -\mu z e c(r) \frac{\partial \phi}{\partial r} \quad (2.2)$$

Donde en la ecuación (2.2) ϕ denota el flujo de iones, z denota la valencia del ion, e la carga electrónica elemental $1.602 \times 10^{-19} \text{C}$, por lo que $z e c$ es la medida de la densidad de carga.

El flujo neto de la membrana está dado entonces por la ecuación (2.3) que es la ecuación de Nernst-Planck.

$$J(r) = -\mu kT \frac{\partial c}{\partial r} - \mu z e c(r) \frac{\partial \phi}{\partial r} \quad (2.3)$$

En equilibrio el flujo es cero, por lo que:

$$-kT \frac{d}{dr}(\log(c(r))) = z e \frac{\partial \phi}{\partial r} \quad (2.4)$$

Integrando la ecuación (2.4) a través de la membrana, desde $r = \alpha - \delta$ a $r = \alpha$ donde δ es el espesor de la membrana y α el radio celular, se obtiene:

$$ze(\phi(\alpha - \delta) - \phi(\alpha)) = kT \log \left(\frac{c(\alpha)}{c(\alpha - \delta)} \right) \quad (2.5)$$

Si $V = \phi_{in} - \phi_{out}$, es decir el flujo de entrada menos el de salida, entonces:

$$V = \frac{kT}{ze} \log \left(\frac{c_{out}}{c_{in}} \right) \quad (2.6)$$

En donde la ecuación (2.6) es conocida como la ecuación de Nernst, la cual permite predecir la diferencia de potencial a través de la membrana al conocer las distintas concentraciones de un ion.

Para el ion cloro a temperatura de $T = 27^\circ C$, con el coeficiente $kT/e = 25.8 mV$, la valencia $z = -1$ y las concentraciones molares (mol/dm^3) asociadas al axón gigante del calamar

$$\begin{aligned} c_{in} &= [Cl^-]_{in} = 0.04 \text{ M} \\ c_{out} &= [Cl^-]_{out} = 0.56 \text{ M} \end{aligned} \quad (2.7)$$

El potencial de Nernst es:

$$V_{Cl} = E_{Cl} = -68 \text{ mV} \quad (2.8)$$

2.2.2. Capacitancia membranal

La capa bilipídica de la membrana celular forma buenos dieléctricos entre sus superficies conductivas por lo que presenta una estructura física similar a un capacitor. La constante dieléctrica efectiva es:

$$\epsilon = 10^{-12} \frac{F}{cm} \quad (2.9)$$

La constante dieléctrica es la capacitancia de la membrana por unidad de área multiplicada por el espesor es decir:

$$\epsilon = \frac{C\delta}{A} \quad (2.10)$$

Por lo que con un espesor de membrana de 10 nm la capacitancia por unidad de área es $C_m = 1 \mu F/cm^2$.

En ausencia de estímulo, la membrana se mantiene en un potencial de reposo V_r , el cual es el valor de voltaje para el cual la corriente de estado estacionario de la membrana se desvanece, y para cada especie iónica su potencial de reposo corresponderá al potencial de equilibrio de Nernst V_{ion} .

La membrana es una hoja perforada aislada con un gran número de canales a través de los cuales los iones pueden pasar. Dicha composición de la membrana presenta una resistividad al flujo de corriente, la permeabilidad puede entenderse como una conductancia de membrana por unidad de área, para determinado ion.

Por otro lado, las bombas iónicas tienen la función de establecer una diferencia de potencial a través de la membrana y siguiendo una analogía con circuitos eléctricos pueden modelarse como una fuente de voltaje.

De acuerdo con esto, la corriente eléctrica que fluye en el circuito análogo juega el papel de las corrientes iónicas y todo el circuito equivalente puede ser mostrado en la Figura 2.5.

De acuerdo a la ley de Ohm:

$$I_{ion} = g_{ion}(V - E_{ion}) \quad (2.11)$$

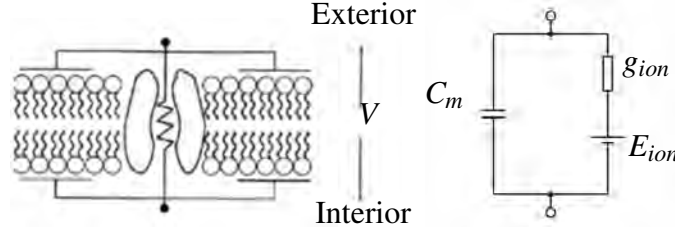


Figura 2.5: Analogía electrónica con la membrana celular

La corriente asociada con la capacitancia de membrana es proporcional a la razón de cambio del potencial a través del capacitor.

$$I_C = C_m \frac{d}{dt}(\phi_{in}(t) - \phi_{out}(t)) = C_m \frac{d}{dt}V \quad (2.12)$$

Si en el interior de la membrana es inyectado un pulso de corriente $I_{ext}(t)$, la respuesta de las corrientes de membrana es obtenida mediante la ley de Kirchhoff de corriente obteniéndose:

$$I_{ext} = I_{ion} + I_C \quad (2.13)$$

Sustituyendo la ecuación (2.12) en (2.13), se obtiene la ecuación diferencial:

$$I_{ext} = C_m \frac{dV}{dt} + g_{ion}(V - E_{ion}) \quad (2.14)$$

Este modelo es lo suficientemente rico para replicar la respuesta pasiva de las células, pero no reproduce el comportamiento ante variaciones de voltaje.

2.2.3. Canales activados por voltaje

El modelo pasivo provee una predicción precisa de la respuesta celular a pequeñas corrientes. Para entradas de tamaño moderado el modelo pasivo falla al capturar los sobrepasos y decrementos oscilatorios característicos.

Según la teoría de Hodgkin y Huxley, las oscilaciones y el potencial de acción se derivan de las conductancias de las compuertas controladas por voltaje en la membrana celular que permite la entrada coordinada de sodio (Na^+) y el flujo de salida de potasio (K^+) como se observa en la Figura 2.4.

Los gradientes de concentración están asociados a los potenciales de Nernst y las concentraciones milimolares (mol/m^3) encontradas son:

$$[K^+]_{in} = 400 \text{ mM} \quad [K^+]_{out} = 20 \text{ mM} \quad (2.15)$$

$$[Na^+]_{in} = 50 \text{ mM} \quad [Na^+]_{out} = 440 \text{ mM} \quad (2.16)$$

Con lo cual:

$$V_K \approx -77 \text{ mV} \quad V_{Na} \approx 56 \text{ mV} \quad (2.17)$$

Los canales de sodio dependientes de voltaje son los responsables de la fase ascendente del potencial de acción, cuando los canales iónicos depolarizan a la neurona los canales de sodio se abren permitiendo el flujo de iones Na^+ debido a los potenciales negativos y a la menor concentración de Na^+ en la célula. La influencia de los canales de sodio cambian el potencial de membrana cerca del potencial de reposo del sodio, el cual es $V_m \approx +56 \text{ mV}$. Los procesos que contribuyen a la fase de decaimiento son primero la inactivación de los canales de sodio y después los canales de potasio dependientes de voltaje se abren permitiendo una salida de iones K^+ . En contraste con los canales de sodio que se abren casi instantáneamente después de cruzar el potencial umbral, los canales de potasio se abren cerca de 1 ms después de la depolarización del potencial de acción, dicho predominio de los canales de potasio lleva a que el potencial de membrana se acerque al potencial de equilibrio del potasio que es $V_m \approx -77 \text{ mV}$, llevando el potencial por debajo del potencial de reposo de la membrana del axón. Esta hiperpolarización causa que los canales de potasio se cierren y los de sodio se inactiven provocando que eventualmente se llegue al potencial de reposo normal.

Conductancia de potasio

La conductancia ($(1/R)$ inverso de la resistencia) del potasio varía con el tiempo y el voltaje y se observó que la conductancia crecía monótonicamente en tiempo hasta un nivel estacionario. Hodgkin y Huxley postularon la conductancia del potasio como:

$$g_K = \bar{g}_K n^{p_n}(V(t)) \quad (2.18)$$

Donde \bar{g}_K es la conductancia/área máxima de los canales K^+ abiertos y p_n es la probabilidad de que un canal K^+ esté abierto a un tiempo t , de acuerdo a los resultados de sus experimentos y para ajustar los parámetros, propusieron que $p_n = 4$.

n se aproxima a un nivel estacionario $n_\infty(V(t))$ a la razón $\tau_n(V(t))$ mediante la ecuación diferencial:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V(t)) - n(t)}{\tau_n(V(t))} \quad (2.19)$$

Mediante combinaciones de teoría y experimentos, se encontró la forma de los funcionales n_∞ y τ_n mediante ajustes por minimización de la suma de diferencias cuadradas e interpolación, encontrándose:

$$\bar{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2 \quad (2.20)$$

Con $S = 1/\Omega$ (Siemens)

$$\tau_n(V(t)) = \frac{1}{\alpha_n(V(t)) + \beta_n(V(t))} \quad (2.21)$$

$$n_\infty(V(t)) = \alpha_n(V(t))\tau_n(V(t)) \quad (2.22)$$

Donde

$$\alpha_n(V(t)) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1} \quad (2.23a)$$

$$\beta_n(V(t)) = 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad (2.23b)$$

Por lo que la ecuación diferencial que modela la apertura del canal de potasio queda como:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V(t))(1 - n(t)) - \beta_n(V(t))n(t) \quad (2.24)$$

Donde α_n es la razón a la cual un canal cerrado de K^+ se abre y β_n la razón a la cual un canal abierto de K^+ se cierra.

Conductancia de sodio

Hodkin y Huxley observaron que la conductancia asociada al sodio subía rápidamente y luego decaía, por lo que se modeló el fenómeno mediante dos procesos independientes de apertura por voltaje; con m para capturar la activación y h para la inactivación. Dado que la activación y la desactivación son dependientes de voltaje e independientes entre si, la conductancia del sodio toma la forma:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^{p_m} h^{p_h} \quad (2.25)$$

Proponiendo que $p_m = 3$ y $p_h = 1$.

Y las ecuaciones diferenciales para cada una de las probabilidades de apertura son:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V(t)) - m(t)}{\tau_m(V(t))} \quad (2.26)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V(t)) - h(t)}{\tau_h(V(t))} \quad (2.27)$$

De igual forma que en el canal de potasio, se obtiene la máxima conductancia y los funcionales de activación y de inactivación.

$$\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2 \quad (2.28)$$

$$\tau_m(V(t)) = \frac{1}{\alpha_m(V(t)) + \beta_m(V(t))} \quad (2.29)$$

$$m_\infty(V(t)) = \alpha_m(V(t)) \tau_m(V(t)) \quad (2.30)$$

$$\tau_h(V(t)) = \frac{1}{\alpha_h(V(t)) + \beta_h(V(t))} \quad (2.31)$$

$$h_\infty(V(t)) = \alpha_h(V(t)) \tau_h(V(t)) \quad (2.32)$$

Donde

$$\alpha_m(V(t)) = \frac{0.1(25 - V)}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1} \quad (2.33a)$$

$$\beta_m(V(t)) = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad (2.33b)$$

$$\alpha_h(V(t)) = 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad (2.34a)$$

$$\beta_h(V(t)) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30-V}{10}\right) + 1} \quad (2.34b)$$

Por lo que las ecuaciones diferenciales que modelan la apertura y cerradura del canal de sodio quedan como:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V(t))(1 - m(t)) - \beta_m(V(t))m(t) \quad (2.35)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V(t))(1 - h(t)) - \beta_h(V(t))h(t) \quad (2.36)$$

Conductancia de los iones de fuga

Para no agregar más términos al modelado realizado por Hodgkin y Huxley, y observando que la mayor influencia en el potencial de acción recaía en los iones K y Na , se simplificó la aportación de las restantes especies iónicas agregando un término lineal que la resume y que es conocida como conductancia de fuga, dada por:

$$G_L = \bar{g}_L \quad (2.37)$$

Con $\bar{g}_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$

2.3. Modelos matemáticos de neurona

2.3.1. Modelo de Hodgkin-Huxley

Una manera de describir el comportamiento del potencial de membrana es representar el comportamiento eléctrico de la membrana celular en términos de elementos de circuitos electrónicos equivalentes, representado en la Figura 2.6. El circuito consta de cuatro componentes: la membrana celular que puede ser vista como un capacitor el cual tiene la capacidad de almacenar carga, las resistencias variables son representadas por los distintos tipos de canales iónicos incrustados en la membrana, la aportación de otros iones en el modelo puede ser descrito por una resistencia lineal, mientras que las baterías quedan caracterizadas debido a los potenciales establecidos por las diferencias de concentración iónica entre la parte interna y externa, es decir los potenciales de Nernst de cada especie iónica E_{Na} , E_K y la de fuga E_L .

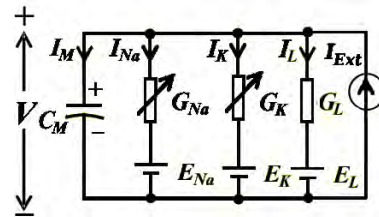


Figura 2.6: Circuito equivalente del comportamiento eléctrico de la membrana

La corriente iónica está subdividida en tres componentes, una corriente de sodio (I_{Na}), una corriente de potasio (I_K), y la corriente de fuga, (I_L), constituida principalmente por iones de cloro. Por consiguiente, usando las leyes de Kirchoff, el comportamiento del circuito eléctrico equivalente queda descrito por la ecuación diferencial:

$$C_m \frac{dV}{dt}(t) = I_{ext} - I_{Na} - I_K - I_L \quad (2.38)$$

Siguiendo la ley de Ohm de la ecuación (2.2) para cada uno de los iones y sustituyendo las conductancias del potasio, sodio y de fuga dadas por las ecuaciones (2.18), (2.25) y (2.37) se obtienen las ecuaciones diferenciales:

$$C_m \frac{dV}{dt}(t) = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I_{ext} \quad (2.39a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V(t))(1 - n(t)) - \beta_n(V(t))n(t) \quad (2.39b)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V(t))(1 - m(t)) - \beta_m(V(t))m(t) \quad (2.39c)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V(t))(1 - h(t)) - \beta_h(V(t))h(t) \quad (2.39d)$$

El conjunto de las cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias (2.39) es conocido como el modelo de neurona de Hodgkin y Huxley [19]. Donde los funcionales α_n , α_m , α_h , β_n , β_m y β_h se obtienen de las ecuaciones (2.23), (2.33) y (2.34) respectivamente.

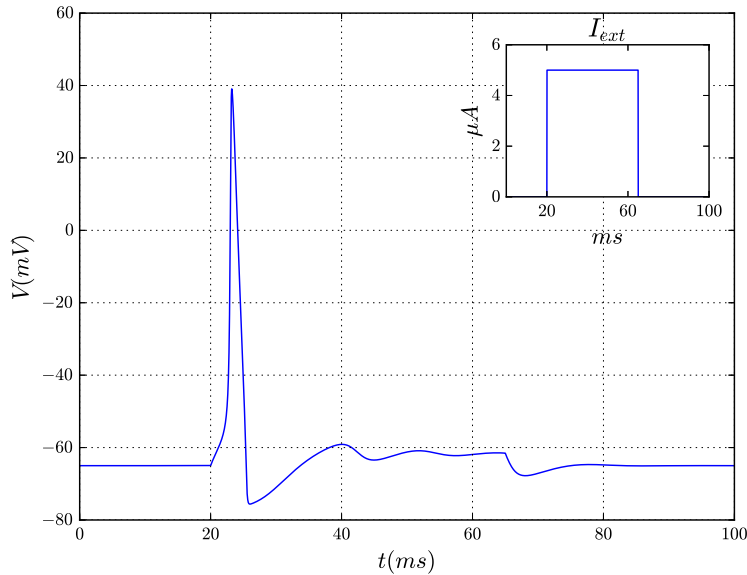


Figura 2.7: Simulación numérica de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley con entrada de corriente de excitación de $5 \mu A$

El modelo de Hodgkin-Huxley (HH) es capaz de reproducir la forma de respuesta de las neuronas ante una corriente inyectada (I_{ext}). Si la corriente aplicada es suficientemente intensa, es decir, que supere el umbral, entonces el modelo genera un disparo o spike como el representado en la Figura 2.7 la cual se obtuvo mediante simulación numérica mediante el programa descrito en A.1 con una entrada continua de corriente de $5 \mu A$ en la cual se observan las partes esenciales del potencial de acción como la depolarización y la hiperpolarización hasta llegar al potencial de reposo.

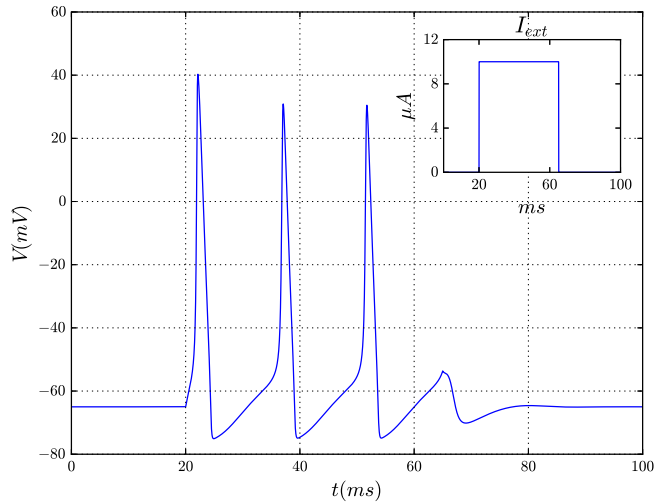


Figura 2.8: Simulación numérica de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley con entrada de corriente de excitación de $10 \mu A$

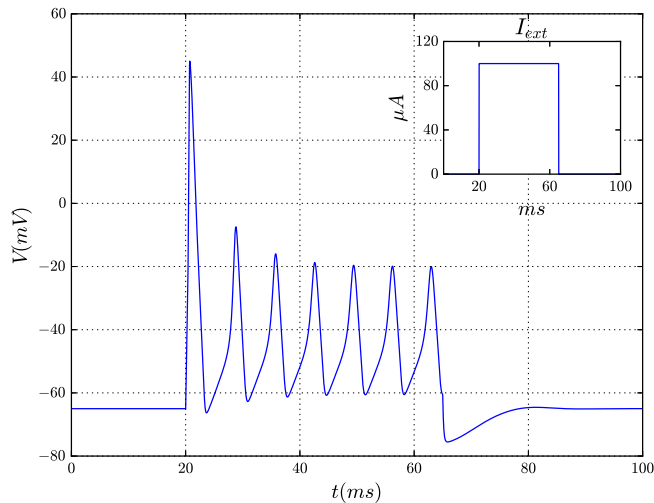


Figura 2.9: Simulación numérica de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley con entrada de corriente de excitación de $100 \mu A$

Si el valor de la estimulación o corriente inyectada se aumenta, se generarán trenes de impulsos fenómeno conocido como bursting para el caso de la Figura 2.8 con una inyección de corriente de $10 \mu A$, si se continúa aumentando la corriente, la frecuencia de disparos continuos aumenta pero el grado de depolarización decrece como se observa en la Figura 2.9 con $100 \mu A$.

2.3.2. Versiones simplificadas del modelo HH

Dado que las ecuaciones del modelo HH son un sistema dinámico formado por cuatro ecuaciones diferenciales no lineales dependientes de parámetros, el realizar un estudio cualitativo del modelo resultaba complejo, por tanto, a través de los años surgieron modelos simplificados del mismo, que intentaban recoger toda la dinámica que dicho modelo era capaz de reproducir; teniendo en cuenta que todo buen modelo neuronal debe ser capaz de desarrollar tres tipos fundamentales de actividades presentes en dichas células tales como: el reposo o inactividad, los disparos o “spikes” y el “bursting”. Los modelos que se introducirán son los propuestos por Morris y Lecar (1981), FitzHugh y Nagumo (1961) y el llevado a cabo por Hindmarsh y Rose (1984).

La mayoría de los modelos de membranas excitables tienen la estructura general del de Hodgkin-Huxley [46], dada por:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_{ion}(V, X_1, \dots, X_n) = I_{ext} - \sum_{k=1}^N I_k(V, X_1, \dots, X_n) \quad (2.40a)$$

$$I_k = \bar{g}_k \sigma_k(V, X_1, \dots, X_n)(V - E_k), \quad k = 1 \dots N \quad (2.40b)$$

$$\frac{d\sigma_k}{dt} = \frac{\sigma_k^\infty(V) - \sigma_k}{\tau_{\sigma_k}} \quad (2.40c)$$

Donde V denota el potencial de membrana, C_m la capacitancia de membrana, I_{ion} la suma de las corrientes iónicas, I_{ext} la corriente externa aplicada, I_k es la corriente de las k especies de iones, \bar{g}_k la máxima conductancia de los canales de tipo k , σ_k la actividad de compuerta de los canales k , E_k el potencial de equilibrio de Nernst, τ_{σ_k} es el tiempo característico que tardan los iones k en llegar al estado de reposo σ_k^∞ .

Sin embargo, en muchos casos una descripción más simple es suficiente para capturar los aspectos cualitativos y cuantitativos principales de la dinámica de excitabilidad. Un vistazo más general, así como una clasificación de los modelos se puede encontrar en [47, 48]

2.3.2.1. Morris Lecar

El modelo de Morris y Lecar (ML) [23] fue formulado en el contexto de la actividad eléctrica de la fibra muscular de los cirrípodos (comúnmente llamados percebes) por lo que es un modelo biológicamente inspirado. En este modelo, los canales de sodio son remplazados por canales de calcio con ω como la variable de activación y sin variable de inactivación. La dinámica está dada por:

$$C_{ML} \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \bar{g}_{Ca(ML)} m_\infty(V)(V - E_{Ca(ML)}) - \bar{g}_{K(ML)} \omega(V - E_{K(ML)}) - \bar{g}_{L(ML)}(V - E_{L(ML)}) \quad (2.41a)$$

$$\frac{d\omega}{dt} = \eta(V)(\omega_{\infty}(V) - \omega) \quad (2.41b)$$

Donde

$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_1}{V_2} \right) \right] \quad (2.42a)$$

$$\omega_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right) \right] \quad (2.42b)$$

$$\eta(V) = \frac{1}{\bar{\eta}} \cosh \left(\frac{V - V_3}{2V_4} \right) \quad (2.42c)$$

Con los valores de parámetros $\bar{g}_{L(ML)} = 2$, $\bar{g}_{Ca(ML)} = 4$, $\bar{g}_{K(ML)} = 8$, $E_{L(ML)} = -50mV$, $E_{Ca(ML)} = 100mV$, $V_{K(ML)} = -70$, $V_1 = -1$, $V_2 = 15$, $V_3 = 10$, $V_4 = 14.5$, $I_{ext} = 0.1mA$ y $C_{ML} = 20$ se obtiene la la Figura 2.10 obtenida por el programa presentado en A.2.

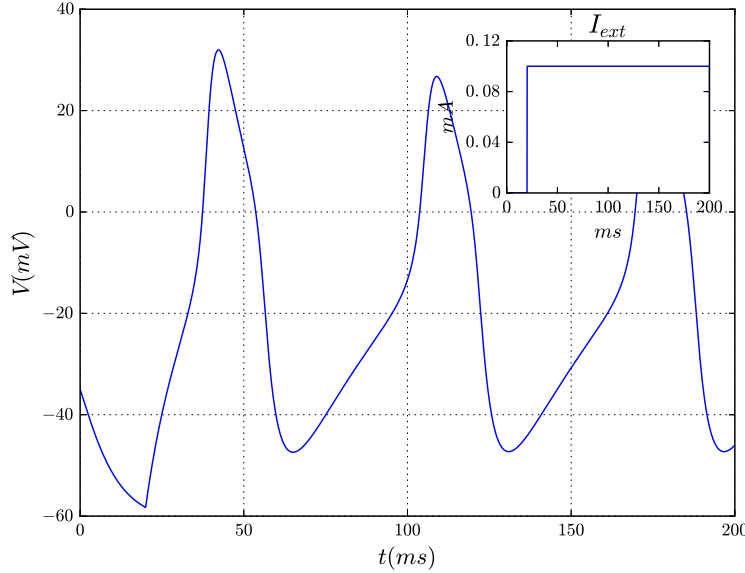


Figura 2.10: Simulación numérica de las ecuaciones de Morris-Lecar

2.3.2.2. Fitzhugh Nagumo

FitzHugh [20] y por separado Nagumo, Arimoto y Yoshizawa [21], redujeron el modelo de HH e introdujeron un modelo de dos dimensiones más sencillo de tratar analíticamente. La observación básica es la escala de tiempos entre las variables, considerando una variable rápida y una lenta. De acuerdo a las simulaciones se observa que el tiempo característico de activación del canal de sodio es bastante rápido comparado con las otras ecuaciones con lo que se puede considerar a m como constante y eliminando la variable. También se observó que $h + n \approx 0.8$, es decir, esencialmente una constante durante el potencial de acción, con lo

cual se puede eliminar otra ecuación, quedando así el modelo de FitzHugh que se aprecia en las ecuaciones (2.43) el cual después fuera representado con circuitos eléctricos por Nagumo.

$$\frac{dx}{dt} = x - \frac{x^3}{3} - y + I_{ext} \quad (2.43a)$$

$$\tau \frac{dy}{dt} = x + a - by \quad (2.43b)$$

El sistema de ecuaciones (2.43) es la forma de sistemas excitables y generalmente son conocidos como variables de excitación y de recuperación. La variable de excitación gobierna la subida al estado excitado, mientras que la variable de recuperación causa el regreso al estado de reposo.

Con los valores de parámetros adimensionales $a = 0.7$, $b = 0.8$ $\tau = 12.5$ y $I_{ext} = 0.55$ se obtiene la Figura 2.11 a partir del programa presentado en A.3.

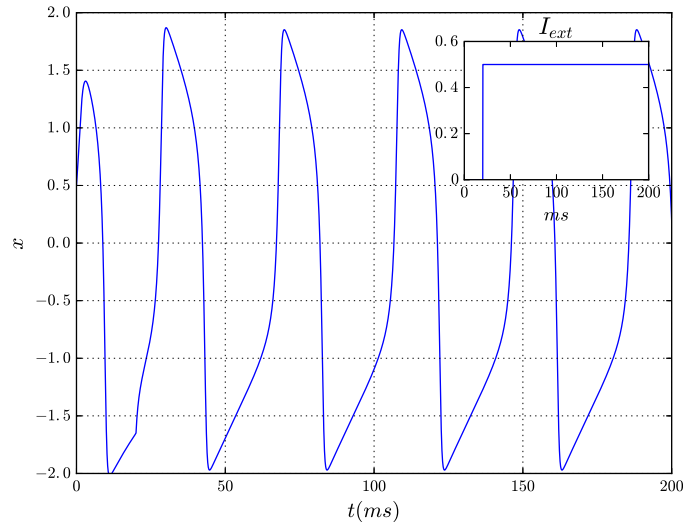


Figura 2.11: Simulación numérica ecuaciones de Fitzhugh-Nagumo con entrada de corriente de excitación de 0.5

Sin embargo, estas ecuaciones no proporcionan una representación realística de los disparos, los cuales son una característica esencial en la transmisión del impulso nervioso. Por otro lado, la aparición de fenómenos mas complejos como comportamientos caóticos no pueden aparecer al ser propios de dimensiones mayores y de estructuras dinámicas más complejas.

2.3.2.3. Hindmarsh Rose

Hindmarsh y Rose modificaron el modelo de FitzHugh y Nagumo (FN) al remplazar la función lineal por una cuadrática, este cambio hizo al modelo capaz de reflejar disparos rápidos que tienen lugar en un intervalo amplio en el tiempo. Posteriormente en [22],

modificaron su modelo para obtener un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales tridimensional. Este modelo es conocido por ser capaz de demostrar casi todas las características genéricas que el modelo de Hodgkin y Huxley. Las ecuaciones del modelo son:

$$\frac{dx}{dt} = I_{ext} - ax^3 + bx^2 + y - z \quad (2.44a)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx^2 - \beta y \quad (2.44b)$$

$$\frac{dz}{dt} = \varepsilon(s(x - x_R) - z) \quad (2.44c)$$

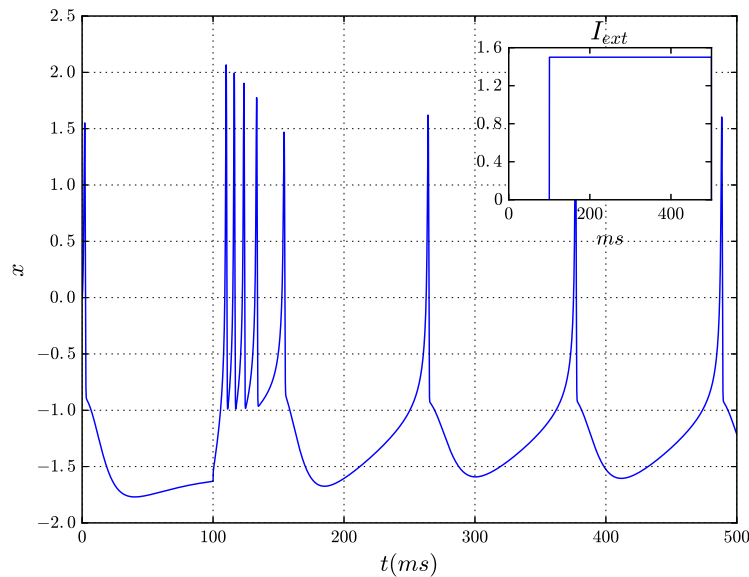


Figura 2.12: Simulación numérica ecuaciones de Hindmarsh-Rose

De las ecuaciones (2.44) la variable x representa el voltaje que cruza a través de la membrana celular, mientras que la variable y está asociada a la apertura de canales, y por último la variable z describe la activación o inactivación de algunas corrientes. El parámetro constante I_{ext} determina el modo de salida del modelo, que en el caso de la elección de parámetros puede ser potencial de reposo, bursting o spiking, además de que para ciertos parámetros puede presentar un comportamiento caótico.

Con los valores de $a = 1$, $b = 3$, $c = 1$, $d = 5$, $\beta = 1$, $\varepsilon = 0.01$, $s = 4$, $x_R = 1.6$ y entrada $I_{ext} = 1.5$, el comportamiento mediante simulación numérica obtenida a partir del programa presentado en A.4 es el que se observa en la Figura 2.12. Con el parámetro $b = 2.82$ el comportamiento es el de la Figura 2.13

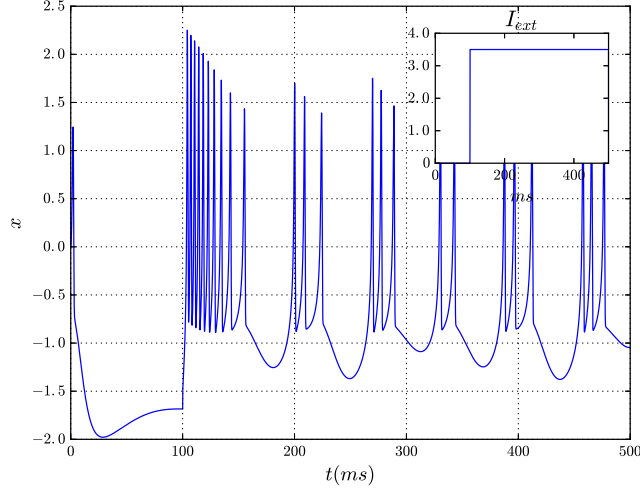


Figura 2.13: Simulación numérica de las ecuaciones de Hindmarsh-Rose con variación del parámetro de bifurcación ($b = 2.82$)

2.4. Puntos de equilibrio, dinámica local y bifurcaciones

2.4.1. Puntos de equilibrio y estabilidad local del modelo HH

El modelo de Hodgkin-Huxley está formado por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$C_m \frac{dV}{dt}(t) = I_{ext} - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) \quad (2.45a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V(t))(1 - n(t)) - \beta_n(V(t))n(t) \quad (2.45b)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V(t))(1 - m(t)) - \beta_m(V(t))m(t) \quad (2.45c)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V(t))(1 - h(t)) - \beta_h(V(t))h(t) \quad (2.45d)$$

Donde las funciones α_n , β_n , α_m , β_m , α_h y β_h ya fueron definidas.

El espacio de parámetros está definido por las desigualdades, \bar{g}_{Na} , E_{Na} , \bar{g}_K , E_K , \bar{g}_L , E_L , $C_m > 0$, $I_{ext} \geq 0$.

El análisis dinámico del modelo comienza encontrando la cantidad y condiciones de existencia de los puntos de equilibrio del modelo, la metodología para obtenerlos es igualando el campo vectorial a cero.

Puntos de Equilibrio

El modelo HH haciendo cero el campo vectorial y sustituyendo los valores de las variables m , n y h se obtiene:

$$\frac{\bar{g}_{Na} m_{eq}^3 h_{eq} (V - E_{Na}) + \bar{g}_K n_{eq}^4 (V - E_K) + g_L (V - E_L)}{C_m} = \frac{I_{ext}}{C_m} \quad (2.46a)$$

$$n_{eq} = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (2.46b)$$

$$m_{eq} = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \quad (2.46c)$$

$$h_{eq} = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad (2.46d)$$

Sustituyendo las variables en (2.46) se obtiene el polinomio $P_{x_{eq}}$ cuyas raíces serán los puntos de equilibrio del modelo.

$$P_{x_{eq}} = \frac{\bar{g}_{Na} \left(\frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \right)^3 \left(\frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \right) (V - E_{Na}) + \bar{g}_K \left(\frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \right)^4 (V - E_K) + g_L(V - E_L) - I_{ext}}{C_m} \quad (2.47)$$

Analizando la gráfica de la función polinomial será posible establecer condiciones para la cantidad de puntos de equilibrio pero debido a la complejidad de encontrar analíticamente los valores y condiciones para los puntos de equilibrio, ya que cada una de las funciones involucran términos exponenciales que aumentan el grado de dificultad del tratamiento analítico, únicamente se realizará un análisis numérico.

Con la selección de parámetros $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$, $E_{Na} = 115 \text{ mV}$, $\bar{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, $E_K = -12 \text{ mV}$, $\bar{g}_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$, $E_L = 10.613 \text{ mV}$, $C_m = 1 \text{ } \mu\text{F/cm}^2$ para este modelo se procedió a graficar el polinomio para distintos valores de voltaje y con entradas de corriente de excitación $I_{ext} = 0 \text{ } \mu\text{A}$, $I_{ext} = 200 \text{ } \mu\text{A}$ y $I_{ext} = 500 \text{ } \mu\text{A}$, cuyas raíces serán los puntos de equilibrio del modelo.

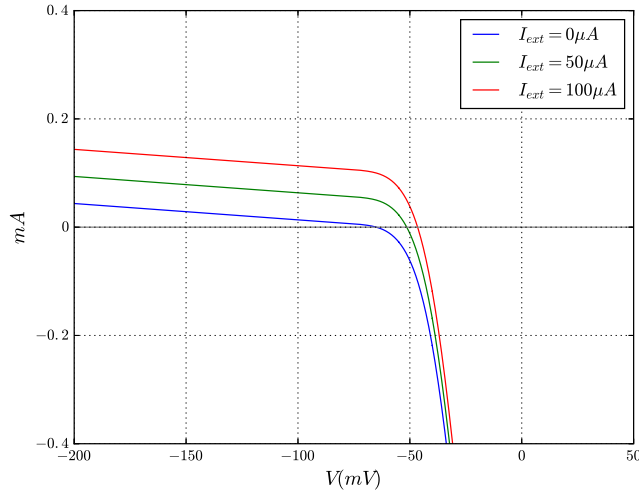


Figura 2.14: Gráfica del polinomio de equilibrio en el modelo Hodgkin-Huxley para distintos valores de corriente de excitación

En la Figura 2.14 se muestra la gráfica del polinomio donde los cruces con el eje horizontal son los puntos de equilibrio del modelo HH, con esta visualización es posible determinar

que con la selección de parámetros dada se tendrá un único punto de equilibrio para cualquier valor de corriente de excitación (I_{ext}). El programa que permite obtener la figura se encuentra en A.5.

El cálculo numérico de puntos de equilibrio para valores específicos de los parámetros se realizó mediante el programa de cálculo de puntos de equilibrio en el modelo Hodgkin-Huxley el cual se presenta en A.5.

Para el mismo conjunto de parámetros seleccionado anteriormente y con $I_{ext} = 0 \mu A$ se calculó el punto de equilibrio numéricamente dando como resultado $p_{eq} = [V, n, m, h] = [-64.9964, 0.31768, 0.05293, 0.59612]$. Para esta selección de parámetros y sin corriente de excitación se encontró dicho punto de equilibrio, aunque para cualquier otro conjunto paramétrico es posible encontrar el o los puntos de equilibrio mediante el mismo programa con los cambios pertinentes de los valores de parámetros.

Estabilidad de los puntos de equilibrio

Para conocer la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo HH al ser un sistema no lineal debe realizarse una linealización del modelo alrededor de los puntos de equilibrio, calculando la matriz jacobiana asociada al campo vectorial.

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_V}{\partial V} & \frac{\partial f_V}{\partial n} & \frac{\partial f_V}{\partial m} & \frac{\partial f_V}{\partial h} \\ \frac{\partial f_n}{\partial V} & \frac{\partial f_n}{\partial n} & 0 & 0 \\ \frac{\partial f_m}{\partial V} & 0 & \frac{\partial f_m}{\partial m} & 0 \\ \frac{\partial f_h}{\partial V} & 0 & 0 & \frac{\partial f_h}{\partial h} \end{bmatrix} \quad (2.48)$$

Donde

$$\frac{\partial f_V}{\partial V} = \frac{-gKn^4 - g_L - g_{Na}hm^3}{C_m} \quad (2.49a)$$

$$\frac{\partial f_V}{\partial n} = \frac{-4gKn^3(V - e_K)}{C_m} \quad (2.49b)$$

$$\frac{\partial f_V}{\partial m} = \frac{-3g_{Na}hm^2(V - e_{Na})}{C_m} \quad (2.49c)$$

$$\frac{\partial f_V}{\partial h} = \frac{-g_{Na}m^3(V - e_{Na})}{C_m} \quad (2.49d)$$

$$\frac{\partial f_n}{\partial V} = \frac{1}{640}n \exp\left(\frac{-V}{80}\right) + \frac{0.1(1 - 0.1V)(1 - n) \exp\left(\frac{-V}{10} + 1\right)}{10 \left(\exp\left(\frac{-V}{10} + 1\right) - 1\right)^2} - \frac{0.01(1 - n)}{\exp\left(\frac{-V}{10} + 1\right) - 1} \quad (2.49e)$$

$$\frac{\partial f_n}{\partial n} = \frac{0.1(1 + 0.1V)}{\exp\left(\frac{-V + 10}{10}\right) - 1} - 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad (2.49f)$$

$$\frac{\partial f_m}{\partial V} = \frac{2}{9}m \exp\left(\frac{-V}{18}\right) + \frac{(2.5 - 0.1V)(1 - m) \exp\left(\frac{25 - V}{10}\right)}{10 \left(\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1\right)^2} - \frac{0.1(1 - m)}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1} \quad (2.49g)$$

$$\frac{\partial f_m}{\partial m} = \frac{0.1V - 2.5}{\exp\left(\frac{25-V}{10}\right) - 1} - 4\exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad (2.49h)$$

$$\frac{\partial f_h}{\partial V} = \frac{-h\exp\left(\frac{30-V}{10}\right)}{10\left(\exp\left(\frac{30-V}{10}\right) + 1\right)r} - \frac{7}{2000}(1-h)\exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad (2.49i)$$

$$\frac{\partial f_h}{\partial h} = -\frac{7}{100}\exp\left(\frac{-V}{20}\right) - \frac{1}{\exp\left(\frac{30-V}{10}\right) + 1} \quad (2.49j)$$

Como se observa en la cantidad de términos y en la dimensión de la matriz jacobiana asociada a los puntos de equilibrio, la complejidad de analizar la estabilidad derivada del polinomio característico que se obtiene de la matriz es una labor bastante compleja, por lo cual se recurrirá a métodos numéricos que resuelvan con valores de parámetros específicos y se pueda obtener los eigenvalores que determinan el tipo de estabilidad del punto de equilibrio.

El programa que permite calcular numéricamente el jacobiano sustituyendo valores de parámetros y del punto de equilibrio se encuentra en A.6. Para el punto de equilibrio $[-64.99, 0.317, 0.053, 0.596]$ calculado anteriormente se encontró el jacobiano:

$$J = \begin{bmatrix} -0.6773 & 244.6854 & 108.2212 & 3.2030 \\ 0.0011 & -0.2821 & 0 & 0 \\ 0.4354 & 0 & -148.0297 & 0 \\ -0.0365 & 0 & 0 & -1.8054 \end{bmatrix} \quad (2.50)$$

Cuyo polinomio característico es $\lambda^4 + 150.7945\lambda^3 + 363.9112\lambda^2 + 162.0748\lambda - 42.8132$ con los eigenvalores del sistema $\lambda_1 = -148.3488$, $\lambda_2 = -1.704$, $\lambda_3 = -0.9248$ y $\lambda_4 = 0.1831$. La estabilidad de otros puntos de equilibrio y la posibilidad de realizar diagramas de bifurcaciones pueden lograrse numéricamente con el programa desarrollado.

2.4.2. Estabilidad local del modelo ML

El modelo de Morris Lecar propuesto en 1981 y explicado en una sección anterior se vuelve a presentar a continuación:

$$C_{ML} \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \bar{g}_{Ca(ML)} m_\infty(V)(V - E_{Ca(ML)}) - \bar{g}_{K(ML)} \omega(V - E_{K(ML)}) - \bar{g}_{L(ML)}(V - E_{L(ML)}) \quad (2.51a)$$

$$\frac{d\omega}{dt} = \eta(V)(\omega_\infty(V) - \omega) \quad (2.51b)$$

Donde las funciones m_∞ , ω_∞ y η ya fueron definidas.

El espacio de parámetros está definido por las desigualdades, $\bar{g}_{Ca(ML)}$, $E_{Ca(ML)}$, $\bar{g}_{K(ML)}$, $E_{K(ML)}$, $\bar{g}_{L(ML)}$, $E_{L(ML)}$, V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , C_{ML} , $\bar{\eta} > 0$, $I_{ext} \geq 0$.

El primer paso en el análisis dinámico del modelo es encontrar la cantidad y condiciones de existencia de los puntos de equilibrio del modelo, la metodología para obtenerlos es igualando el campo vectorial a cero.

Puntos de Equilibrio

El modelo ML haciendo cero el campo vectorial e igualando a la variable ω presenta las ecuaciones:

$$\omega = \frac{I_{ext} - \bar{g}_{Ca(ML)} m_{\infty}(V)(V - E_{Ca(ML)}) - \bar{g}_{L(ML)}(V - E_{L(ML)})}{\bar{g}_{K(ML)}(V - E_{K(ML)})} \quad (2.52a)$$

$$\omega = \omega_{\infty} = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right) \right] \quad (2.52b)$$

Despejando (2.52) e igualando se obtiene el polinomio $P_{x_{eq}}$ cuyas raíces serán los puntos de equilibrio del modelo.

$$P_{x_{eq}} = \frac{I_{ext} - 0.5\bar{g}_{Ca(ML)} \left(1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_2} \right) \right) (V - E_{Ca(ML)}) - 0.5\bar{g}_{K(ML)} \left(1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right) \right) - \bar{g}_{L(ML)}(V - E_{L(ML)})}{\bar{g}_{K(ML)}(V - E_{K(ML)})} \quad (2.53)$$

Analizando la gráfica de la función polinomial será posible establecer condiciones para la cantidad de puntos de equilibrio. Debido a la complejidad de encontrar analíticamente los valores y condiciones para los puntos de equilibrio, únicamente se graficaron las isoclinas de crecimiento cero para distintos valores de voltaje y con entradas de corriente de excitación $I_{ext} = 0 \mu A$, $I_{ext} = 200 \mu A$ y $I_{ext} = 500 \mu A$

Los cruces entre las isoclinas graficadas y mostradas en la Figura 2.15 corresponden a los valores de voltaje de equilibrio y de la variable de activación del potasio (ω) que conforman el equilibrio dinámico. el programa que produce la figura se ubica en A.7

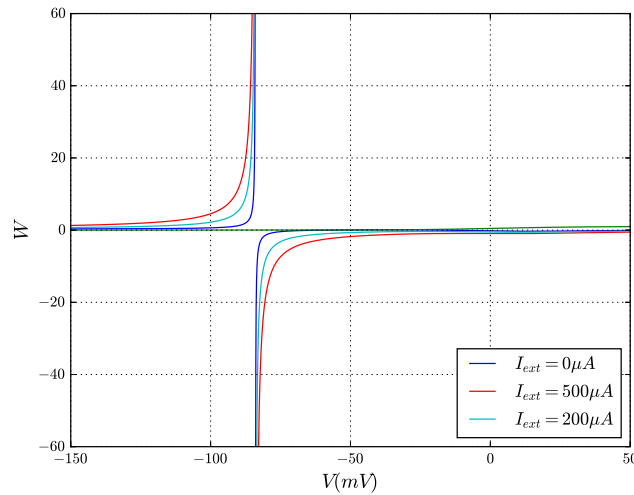


Figura 2.15: Gráfica de las isoclinas en el modelo Morris-Lecar para distintos valores de corriente de excitación

El cálculo numérico de puntos de equilibrio para valores específicos de los parámetros se realizó mediante el programa de cálculo de puntos de equilibrio en el modelo Morris-Lecar el cual se presenta en A.7.

Para el conjunto de parámetros $\bar{g}_{Ca(ML)} = 4.4$, $E_{Ca(ML)} = 120$, $\bar{g}_{K(ML)} = 8$, $E_{K(ML)} = -84$, $\bar{g}_{L(ML)} = 2$, $E_{L(ML)} = -60$, $V_1 = -1.2$, $V_2 = 18$, $V_3 = 2$, $V_4 = 30$, $C_{ML} = 20$, $\bar{\eta} = 15$ e $I_{ext} = 0$ se calculó el punto de equilibrio numéricamente dando como resultado $p_{eq} = (-60.855, 149.15)$.

Estabilidad de los puntos de equilibrio

Para conocer la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo ML al ser un sistema no lineal debe realizarse una linealización del modelo alrededor de los puntos de equilibrio, calculando la matriz jacobiana asociada al campo vectorial.

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_V}{\partial V} & \frac{\partial f_V}{\partial \omega} \\ \frac{\partial f_\omega}{\partial V} & \frac{\partial f_\omega}{\partial \omega} \end{bmatrix} \quad (2.54)$$

Donde

$$\frac{\partial f_V}{\partial V} = \frac{-0.5\bar{g}_{Ca(ML)} \tanh\left(1 + \frac{V-V_1}{V_2}\right) + 0.5\bar{g}_{Ca(ML)} \left(\frac{E_{Ca(ML)} - V}{V_2}\right) \left(1 - \tanh\left(\frac{V-V_1}{V_2}\right)\right)^2 - \bar{g}_{K(ML)}\omega - \bar{g}_{L(ML)}}{C_{ML}} \quad (2.55a)$$

$$\frac{\partial f_V}{\partial \omega} = \frac{\bar{g}_{K(ML)}(E_{K(ML)} - V)}{C_{ML}} \quad (2.55b)$$

$$\frac{\partial f_\omega}{\partial V} = \frac{\left(1 - \tanh\left(\frac{V-V_3}{V_4}\right)\right)^2 \cosh\left(\frac{V-V_3}{2V_4}\right) + \left(0.5 \tanh\left(\frac{V-V_3}{V_4}\right) + 0.5 - \omega\right) \sinh\left(\frac{V-V_3}{2V_4}\right)}{2\bar{\eta}V_4} \quad (2.55c)$$

$$- \frac{\cosh\left(\frac{V-V_3}{2V_4}\right)}{\bar{\eta}} \quad (2.55d)$$

La matriz anterior aun cuando es de 2×2 resulta bastante complicado obtener el polinomio característico y realizar el análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio, por lo cual se recurrirá a métodos numéricos que resuelvan con valores de parámetros específicos y se obtenga el jacobiano con el cual es posible establecer la estabilidad del punto de equilibrio.

El programa que permite calcular numéricamente el jacobiano sustituyendo valores de parámetros y del punto de equilibrio se encuentra en A.8. Con el punto de equilibrio encontrado con anterioridad ($p_{eq} = (-60.855, 149.15)$) y los mismos parámetros, se obtuvo la matriz jacobiana evaluada en ese punto, la cual es:

$$J_{(-60.855, 149.15)} = \begin{bmatrix} -0.10043 & -9.25785 \\ 0.00011 & -0.10672 \end{bmatrix} \quad (2.56)$$

Con polinomio característico $\lambda^2 + 0.20715\lambda + 0.01174 = 0$, el cual tiene dos raíces $\lambda_{1,2} = 0.10358 \pm 0.03182i$. Lo cual nos muestra que el punto de equilibrio es un foco inestable.

Para calcular la estabilidad de los demás puntos de equilibrio o para otra selección paramétrica, se procede de manera similar, y con dicha información de la estabilidad y presencia de puntos de equilibrio se pueden formar diagramas de bifurcaciones.

2.4.3. Estabilidad local y bifurcaciones de Hopf en modelo FN

El modelo de Fitzhugh-Nagumo está formado por un sistema de 2 ecuaciones diferenciales autónomas no lineales y no presenta la complejidad intrínseca del modelo HH por lo que su análisis de puntos de equilibrio, estabilidad y bifurcaciones es más sencillo de realizarse. El modelo se vuelve a presentar

$$\frac{dx}{dt} = x - \frac{x^3}{3} - y + I_{ext} \quad (2.57a)$$

$$\tau \frac{dy}{dt} = x + a - by \quad (2.57b)$$

El espacio de parámetros está definido por las desigualdades, $\tau, a, b > 0, I_{ext} \geq 0$.

El análisis dinámico del modelo FN se comienza encontrando los puntos de equilibrio del sistema cuya metodología es igualar a cero el campo vectorial del modelo o lo que es lo mismo encontrando las ceroclinas.

Puntos de Equilibrio

La existencia de los puntos de equilibrio depende del valor de los parámetros a, b, τ y I_{ext} . Las ecuaciones del modelo FN haciendo cero el campo vectorial e igualando a la variable y son:

$$y = x - \frac{x^3}{3} + I_{ext} \quad (2.58a)$$

$$y = \frac{x + a}{b} \quad (2.58b)$$

Despejando (2.58) e igualando se obtiene el polinomio $P_{x_{eq}}$ cuyas raíces serán los puntos de equilibrio del modelo.

$$P_{x_{eq}} = -\frac{x^3}{3} + x - \frac{x + a}{b} + I_{ext} \quad (2.59)$$

Analizando cualitativamente la gráfica de la función polinomial será posible establecer condiciones para la presencia y la cantidad de puntos de equilibrio. La existencia de los máximos y mínimos dependerá de las derivadas del polinomio

$$P'_{x_{eq}} = -x^2 + 1 - \frac{1}{b} \quad (2.60a)$$

$$P''_{x_{eq}} = -2x \quad (2.60b)$$

$$P'''_{x_{eq}} = -2 \quad (2.60c)$$

Para encontrar los máximos y mínimos locales se iguala a cero la derivada de la función $P'_{x_{eq}} = 0$, por lo que la existencia de estos mínimos o máximos dependen de:

$$x_{1,2} = \pm \sqrt{1 - \frac{1}{b}} \quad (2.61)$$

Con lo cual se tienen diversos casos:

Si $1 - \frac{1}{b} > 0$, entonces $P''(\sqrt{1 - \frac{1}{b}}) = -2\sqrt{1 - \frac{1}{b}} < 0$, por lo que se tiene un mínimo local, y $P''(-\sqrt{1 - \frac{1}{b}}) = 2\sqrt{1 - \frac{1}{b}} > 0$, por lo que se tiene un máximo local. Además se tiene un punto de inflexión en cero, debido a que $P'''_{x_{eq}} = -2 \neq 0$. Así $P_{x_{eq}}$ es decreciente en $(-\infty, -\sqrt{1 - \frac{1}{b}}) \cup (\sqrt{1 - \frac{1}{b}}, \infty)$ y creciente en $(-\sqrt{1 - \frac{1}{b}}, \sqrt{1 - \frac{1}{b}})$.

Si $1 - \frac{1}{b} = 0$, entonces se tiene un punto de inflexión en cero lo que implica que $P_{x_{eq}}$ es decreciente en los reales.

Si $1 - \frac{1}{b} < 0$, entonces los puntos $x_{1,2} \notin \mathbb{R}$, es decir, no hay máximo ni mínimo local, siendo la función decreciente en \mathbb{R} .

Condiciones de existencia de los puntos de equilibrio.

- Si $1 - \frac{1}{b} < 0 \Rightarrow 0 < b < 1$ entonces $P'_{x_{eq}}$ no está definido en todos los reales y no existen mínimos ni máximos locales por lo que habrá un único punto de equilibrio para todo valor de I_{ext} .
- Si $b = 1$ el punto de inflexión está en cero y la función sigue siendo decreciente por lo que solo existe un único punto de equilibrio.
- Si $b > 1$ los mínimos y máximos locales son $I_+ = \sqrt{1 - \frac{1}{b}}$ y $I_- = -\sqrt{1 - \frac{1}{b}}$ y por lo tanto:
 - Si $I_{ext} > I_+$ o $I_{ext} < I_-$, entonces existe un solo punto de equilibrio.
 - Si $I_- < I_{ext} < I_+$, entonces existen tres puntos de equilibrio.
 - Si $I_{ext} = I_+$ o $I_{ext} = I_-$, entonces existen dos puntos de equilibrio.

Estabilidad de los puntos de equilibrio

Para conocer la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo FN al ser un sistema no lineal debe realizarse una linealización del modelo alrededor de un punto de equilibrio, calculando la matriz jacobiana asociada al campo vectorial.

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_x}{\partial x} & \frac{\partial f_x}{\partial y} \\ \frac{\partial f_y}{\partial x} & \frac{\partial f_y}{\partial y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - x^2 & -1 \\ \tau & -\tau b \end{bmatrix} \quad (2.62)$$

De lo cual es posible obtener el polinomio característico $\gamma^2 - R\gamma + Q = 0$, con los valores propios de la forma:

$$\gamma_{1,2} = \frac{R \pm \sqrt{R^2 - 4Q}}{2} \quad (2.63a)$$

$$R = \text{Traza } J = 1 - x^2 - \tau b \quad (2.63b)$$

$$Q = \text{Det } J = \tau b(x^2 - 1) + \tau \quad (2.63c)$$

De lo anterior se puede deducir que:

- Si $Q < 0$ y $R > 0 \Rightarrow 1 - x^2 - \tau b > 0$, el valor propio $\gamma_1 = \frac{R + \sqrt{R^2 - 4Q}}{2}$ es la suma de dos términos positivos y por lo tanto es positivo. Determinando el signo del otro valor propio $\gamma_2 = \frac{R - \sqrt{R^2 - 4Q}}{2}$, si $1 - x^2 - \tau b > 0 \Rightarrow x < \pm\sqrt{1 - \tau b}$ pero $Q < 0 \Rightarrow \tau b(x^2 - 1) + \tau < 0$, entonces $R^2 - 4Q > R^2$, de manera que $\sqrt{R^2 - 4Q} > R$ y $\gamma_2 < 0$. Con lo cual el sistema tiene un valor propio positivo y otro negativo.

- Si $x < \pm\sqrt{1-\tau b}, R^2 - 4Q > 0 \Rightarrow x < \sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$ y $\tau b(x^2 - 1) + \tau < 0 \Rightarrow x < \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}$, se tiene un valor propio negativo y otro positivo.
- Si $x > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}, x < \pm\sqrt{1-\tau b}$ y $x \leq \pm\sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, se tienen dos valores propios negativos.
- Si $x > \pm\sqrt{1-\tau b}$, el valor propio γ_1 es positivo. Determinando el signo del valor propio γ_2 , si $x > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}$, entonces $R^2 - 4Q < R^2$, entonces $\sqrt{R^2 - 4Q} < R$ y $\gamma_2 > 0$, siendo ambos valores propios positivos.
- Si $x = \sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, se tienen dos valores propios repetidos, ambos positivos.
- $x > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}, x \neq \pm\sqrt{1-\tau b}$ y $x > \pm\sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, entonces se sabe que los valores propios son complejos conjugados y son con signos negativos si $x > \pm\sqrt{1-\tau b}$ y con signos positivos si $x < \pm\sqrt{1-\tau b}$.
- Si $x = \pm\sqrt{1-\tau b}$, entonces se tienen dos valores propios puramente imaginarios con parte real cero.

Condiciones de estabilidad de los puntos de equilibrio.

- Si $x_{eq} < \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}$, es decir, $x_{eq} \in (-\infty, -\sqrt{\frac{b-1}{b}}) \cup (\sqrt{\frac{b-1}{b}}, \infty)$, entonces el punto de equilibrio es silla.
- Si $x_{eq} > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}, x_{eq} > \pm\sqrt{1-\tau b}$ y $x_{eq} \leq \pm\sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, entonces el punto de equilibrio es un nodo estable.
- Si $x_{eq} > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}, x_{eq} < \pm\sqrt{1-\tau b}$ y $x_{eq} \leq \pm\sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, entonces el punto de equilibrio es un nodo inestable.
- Si $x_{eq} > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}, x_{eq} > \pm\sqrt{1-\tau b}$ y $x_{eq} > \pm\sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, entonces el punto de equilibrio es un foco estable.
- Si $x_{eq} > \pm\sqrt{\frac{b-1}{b}}, x_{eq} < \pm\sqrt{1-\tau b}$ y $x_{eq} > \pm\sqrt{1+\tau b-2\sqrt{\tau}}$, entonces el punto de equilibrio es un foco inestable.
- Si $x_{eq} = \pm\sqrt{1-\tau b}$, entonces el punto de equilibrio es no hiperbólico y no cumple con el teorema de Hartman-Grobman por lo que no se puede asegurar que el sistema linealizado y el no lineal tengan comportamiento similar cerca del punto de equilibrio.

Bifurcación de Hopf

Esta bifurcación se presenta cuando, entre otras cosas, el $Det J > 0$ y el valor de $Traza J = 0$, donde J es la matriz de la linealización alrededor del equilibrio. Para el caso del modelo de FN la bifurcación se presenta cuando:

$$-\tau b - x^2 + 1 = 0 \quad (2.64)$$

De donde las raíces son:

$$x_{BH} = \pm\sqrt{1-\tau b} \quad (2.65)$$

Ahora es conveniente conocer los valores de la corriente I_{ext} en los que se tiene que la traza de la matriz de linealización evaluada en ese punto sea cero. Para obtenerlos es necesario sustituir los valores en (2.59) los cuales son:

$$I_{BH^+} = (\sqrt{1 - \tau b}) \left(\frac{1 - \tau b}{3} + \left(\frac{b - 1}{b} \right) \right) + \frac{a}{b} \quad (2.66a)$$

$$I_{BH^-} = -(\sqrt{1 - \tau b}) \left(\frac{1 - \tau b}{3} + \left(\frac{b - 1}{b} \right) \right) + \frac{a}{b} \quad (2.66b)$$

Para probar que ocurre una bifurcación de Andronov-Hopf en I_{BH^+} e I_{BH^-} , es necesario demostrar que al cruzar por estos puntos variando el valor de I_{ext} , la traza de la linealización cambia de signo.

Cuando alguno de los dos valores de la corriente de excitación es aplicada I_{BH^+} o I_{BH^-} , la traza de la matriz de linealización evaluada en el punto de equilibrio se anula y al traspasarse dichos valores la traza cambia de signo y como el signo de la parte real de los valores propios del sistema linealizado depende de la traza de la matriz de linealización, se produce un cambio de estabilidad del equilibrio lo que provoca que aparezca un ciclo límite estable (una órbita periódica estable).

2.4.4. Modelo HR: Estabilidad local y bifurcación de Hopf

En 1982, Hindmarsh y Rose propusieron un modelo previo constituido por las ecuaciones 2.67 donde a diferencia de las ecuaciones presentadas anteriormente $z = 0$.

$$\frac{dx}{dt} = I_{ext} - ax^3 + bx^2 + y \quad (2.67a)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx^2 - \beta y \quad (2.67b)$$

El espacio de parámetros está definido por las desigualdades, $a, b, c, d, \beta > 0, I_{ext} \geq 0$.

El análisis dinámico del modelo HR se comienza encontrando los puntos de equilibrio del sistema cuya metodología es igualar a cero el campo vectorial del modelo o lo que es lo mismo encontrando las ceroclinas.

Puntos de Equilibrio

La existencia de los puntos de equilibrio depende del valor de los parámetros. Las ecuaciones del modelo HR1982 haciendo cero el campo vectorial e igualando a la variable y son:

$$y = ax^3 - bx^2 - I_{ext} \quad (2.68a)$$

$$y = \frac{c - dx^2}{\beta} \quad (2.68b)$$

Despejando (2.68) e igualando se obtiene el polinomio $P_{x_{eq}}$ cuyas raíces serán los puntos de equilibrio del modelo.

$$P_{x_{eq}} = x^3 + \frac{1}{a} \left(\frac{d - b\beta}{\beta} \right) x^2 - \frac{1}{a} \left(I_{ext} + \frac{c}{\beta} \right) \quad (2.69)$$

Analizando cualitativamente la gráfica de la función polinomial será posible establecer condiciones para la cantidad de puntos de equilibrio. La existencia de los máximos y mínimos dependerá de las derivadas del polinomio

$$P'_{x_{eq}} = 3x^2 + \frac{2}{a} \left(\frac{d-b\beta}{\beta} \right) x \quad (2.70a)$$

$$P''_{x_{eq}} = 6x + \frac{2}{a} \left(\frac{d-b\beta}{\beta} \right) \quad (2.70b)$$

$$P'''_{x_{eq}} = 6 \quad (2.70c)$$

Para encontrar los máximos y mínimos locales se iguala a cero la derivada de la función $P'_{x_{eq}} = 0$, por lo que los mínimos o máximos serán:

$$x_1 = 0 \quad x_2 = -\frac{2}{3a} \left(\frac{d-b\beta}{\beta} \right) \quad (2.71)$$

Como $P(0)'' = \frac{2(d-b\beta)}{a\beta} > 0$ con $d > b\beta$, entonces x_1 es un mínimo local, como $P(x_2)'' = \frac{-2(d-b\beta)}{a\beta} < 0$, con $d > b\beta$, entonces x_2 es un máximo local.

Para que el mínimo x_1 se encuentre en las ordenadas positivas, es necesario que $P_{x_1} > 0$, es decir, $-\frac{1}{a}(I_{ext} + \frac{c}{\beta}) > 0 \Rightarrow I_{ext} < -\frac{c}{\beta}$ pero debido a la positividad de los parámetros la condición no puede cumplirse.

Para que el mínimo x_1 se encuentre en las ordenadas negativas, se debe cumplir $I_{ext} > -\frac{c}{\beta}$ y dado que los parámetros son positivos, la condición siempre se cumple, lo que también garantiza la presencia de un punto de equilibrio positivo.

Si se evalúa x_2 en $P_{x_{eq}}$ se obtienen las condiciones para la existencia de los demás puntos de equilibrio $P_{x_2} = x_2^3 + \frac{1}{a} \left(\frac{d-b\beta}{\beta} \right) x_2^2 - \frac{1}{a} (I_{ext} + \frac{c}{\beta})$. Desarrollando lo anterior se tiene:

$$P_{x_2} = \frac{4}{27} (d-b\beta)^3 - \beta^2 a^2 (c + I_{ext} \beta) \quad (2.72)$$

Condiciones de existencia de los puntos de equilibrio.

- Si $I_{ext} > -\frac{c}{\beta}$ entonces existirá al menos un punto de equilibrio.
- Si $\frac{4}{27} (d-b\beta)^3 = \beta^2 a^2 (c + I_{ext} \beta)$ existen dos puntos de equilibrio.
- Si $\frac{4}{27} (d-b\beta)^3 > \beta^2 a^2 (c + I_{ext} \beta)$ existen 3 puntos de equilibrio.

Estabilidad de los puntos de equilibrio

Para conocer la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo HR al ser un sistema no lineal debe realizarse una linealización del modelo alrededor de un punto de equilibrio, calculando la matriz jacobiana asociada al campo vectorial.

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_x}{\partial x} & \frac{\partial f_x}{\partial y} \\ \frac{\partial f_y}{\partial x} & \frac{\partial f_y}{\partial y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -3ax^2 + 2bx & 1 \\ -2dx & -\beta \end{bmatrix} \quad (2.73)$$

De lo cual es posible obtener el polinomio característico $\gamma^2 - R\gamma + Q = 0$, con los valores propios de la forma:

$$\gamma_{1,2} = \frac{R \pm \sqrt{R^2 - 4Q}}{2} \quad (2.74a)$$

$$R = \text{Traza} \quad J = -3ax^2 + 2bx - \beta \quad (2.74b)$$

$$Q = \text{Det} \quad J = 3a\beta x^2 + 2x(b\beta + d) \quad (2.74c)$$

De lo anterior se puede deducir que:

- Si $Q < 0$ y $R > 0 \Rightarrow -3ax^2 + 2bx - \beta > 0$, el valor propio $\gamma_1 = \frac{R + \sqrt{R^2 - 4Q}}{2}$ es la suma de dos términos positivos y por lo tanto es positivo. Determinando el signo del otro valor propio $\gamma_2 = \frac{R - \sqrt{R^2 - 4Q}}{2}$, si $-3ax^2 + 2bx - \beta > 0$ pero $Q < 0 \Rightarrow 3a\beta x^2 + 2x(b\beta + d) < 0$, entonces $R^2 - 4Q > R^2$, de manera que $\sqrt{R^2 - 4Q} > R$ y $\gamma_2 < 0$. Con lo cual el sistema tiene un valor propio positivo y otro negativo.
- Si $x^2 + 2x(b\beta + d) < 0$, $-3ax^2 + 2bx - \beta < 0$ y $R^2 - 4Q > 0$, se tiene un valor propio negativo y otro positivo.
- Si $x^2 + 2x(b\beta + d) > 0$, $-3ax^2 + 2bx - \beta < 0$ y $R^2 - 4Q \geq 0$, se tienen dos valores propios negativos.
- Si $-3ax^2 + 2bx - \beta > 0$, el valor propio γ_1 es positivo. Determinando el signo del valor propio γ_2 , si $x^2 + 2x(b\beta + d) > 0$, entonces $R^2 - 4Q < R^2$, entonces $\sqrt{R^2 - 4Q} < R$ y $\gamma_2 > 0$, siendo ambos valores propios positivos.
- Si $x^2 + 2x(b\beta + d) > 0$, $-3ax^2 + 2bx - \beta > 0$ y $R^2 - 4Q = 0$, se tienen dos valores propios repetidos, ambos positivos.
- Si $x^2 + 2x(b\beta + d) > 0$, $x \neq \beta$, $x \neq \frac{2b-\beta}{3a}$ y $R^2 - 4Q < 0$, entonces se sabe que los valores propios son complejos conjugados y son con signos negativos si $-3ax^2 + 2bx - \beta < 0$ y con signos positivos si $-3ax^2 + 2bx - \beta > 0$.
- Si $x = \beta$ o $x = \frac{2b-\beta}{3a}$, entonces en cada caso se tienen dos valores propios puramente imaginarios con parte real cero.

Condiciones de estabilidad de los puntos de equilibrio.

- Si $x_{eq} \in (-\infty, \frac{2b-\beta}{3a})$ y $d < 0.5\beta^2$ entonces el punto de equilibrio es silla.
- Si $d > 0.5\beta^2$ y $x_{eq} \in (-\infty, \frac{-2(b\beta+d)}{3a\beta})$ entonces el punto de equilibrio es silla.
- Si $d > 0.5\beta^2$ y $x_{eq} \in (-\frac{2(b-\beta)}{3a}, 0)$ y $R^2 - 4Q > 0$ entonces el punto de equilibrio es silla.
- Si $\beta < \frac{2b}{3a+1}$, $R^2 - 4Q \geq 0$ y $x_{eq} \in (\frac{2b-\beta}{3a}, \beta)$, entonces el punto de equilibrio es un nodo estable.
- Si $\beta > \frac{2b}{3a+1}$, $R^2 - 4Q \geq 0$ y $x_{eq} \in (\beta, \frac{2b-\beta}{3a})$, entonces el punto de equilibrio es un nodo inestable.
- Si $R^2 - 4Q < 0$ y $x_{eq} \in (0, \beta) \cup (\frac{2b-\beta}{3a}, \infty)$, entonces el punto de equilibrio es un foco estable.
- Si $R^2 - 4Q < 0$ y $x_{eq} \in (\beta, \frac{2b-\beta}{3a})$, entonces el punto de equilibrio es un foco inestable.
- Si $x_{eq} = \beta$ o $x = \frac{2b-\beta}{3a}$, entonces el punto de equilibrio es no hiperbólico y no cumple con el teorema de Hartman-Grobman por lo que no se puede asegurar que el sistema linealizado y el no lineal tengan comportamiento similar cerca del punto de equilibrio.

El potencial de reposo en este modelo queda representado por un nodo estable, el punto de silla corresponde al umbral del potencial para el cual se da el potencial de acción, mientras que el periodo de disparos queda reflejado por el ciclo límite estable asociado al foco inestable.

Bifurcación de Hopf

Esta bifurcación se presenta cuando el $Det J > 0$ y el valor de $Traza J = 0$, donde J es la matriz de la linealización alrededor del equilibrio. Para el caso del modelo de HR1982 la bifurcación se presenta cuando:

$$-3ax^2 + 2bx - \beta = 0 \quad (2.75)$$

De donde las raíces son:

$$x_{BH1} = 0 \quad x_{BH2} = \frac{2b - \beta}{3a} \quad (2.76)$$

Ahora es conveniente conocer los valores de la corriente I_{ext} en los que se tiene que la traza de la matriz de linealización evaluada en ese punto sea cero. Para obtenerlos es necesario sustituir los valores en (2.69) los cuales son:

$$I_{BH1} = -\frac{c}{\beta} \quad (2.77a)$$

$$I_{BH2} = \frac{-c\beta^2 a^2 - b\beta + d}{\beta^3 a^2} \quad (2.77b)$$

Para probar que ocurre una bifurcación de Andronov-Hopf en I_{BH1} e I_{BH2} , es necesario demostrar que al cruzar por estos puntos variando el valor de I_{ext} , la traza de la linealización cambia de signo.

Con estas parte del análisis dinámico realizada en los modelos de neuronas es posible entender desde el punto de vista de ecuaciones diferenciales y de su dinámica la presencia de los potenciales de acción o los fenómenos biológicos capturados en los modelos y lo que provoca la variación paramétrica y de la corriente de excitación.

El estudio de los modelos matemáticos de neuronas no se limita solamente al entendimiento intrínseco de la biología, una de las tendencias y aplicaciones más recientes es la creación de sistemas o circuitos neuromórficos los cuales toman prestados los principios típicos de operación del cerebro o células nerviosas como la neurona biológica para ser adaptados a sistemas conocidos como bio inspirados los cuales pueden ser desde eléctricos hasta computacionales.

En este sentido, la utilización de elementos o dispositivos que permitan imitar comportamientos eléctricos observados en sistemas biológicos es una vertiente de la investigación actual y en el siguiente capítulo se presentará un dispositivo que ha ido apropiándose de un lugar privilegiado como el dispositivo promesa que dicte el rumbo hacia sistemas inspirados en la biología con las ventajas que esto conlleva.

Dicha inspiración biológica es la que se busca en el presente trabajo y la aplicación directa son los circuitos neuromórficos, los cuales buscan representar el comportamiento eléctrico observado en las neuronas mediante circuitos para así imitar el comportamiento cerebral. La vertiente que pudiera dar resultados óptimos es mediante la utilización del dispositivo conocido como memresistor que por su definición y ecuaciones que lo describen parece ser un candidato a la construcción de estos circuitos, pero será necesario un análisis detallado principalmente por la relativa novedad del memresistor y la poca claridad de la información, lo cual se presenta en el capítulo siguiente y son analizados y caracterizado los memresistores de los canales iónicos en los subsecuentes capítulos.

Capítulo 3

Memresistor

La existencia del memresistor [31] (derivado de *memory resistor*) fue planteada por Leon Chua en 1971, pero pasó bastantes años en la oscuridad hasta que en los laboratorios de HP publicaron la implementación en 2008 [30]. A partir de entonces, numerosos investigadores empezaron a trabajar con las posibles aplicaciones del memresistor, el cual puede representar una auténtica brecha en diversos campos de investigación como la inteligencia artificial [49], memorias no volátiles [33–35, 50], generación de caos [40] [38, 51–53], sistemas bioinspirados [42, 43, 54–56] nanomateriales [57, 58] donde fue el área de la implementación del dispositivo, entre otras áreas relevantes.

El memresistor desde el punto de vista de circuitos eléctricos es cualquier dispositivo de dos terminales que presente un *lazo de histéresis pinchado* para toda señal de entrada periódica bipolar lo cual se refleja en una respuesta periódica de la misma frecuencia en el plano voltaje corriente. Un lazo de histéresis es pinchado en el origen si siempre pasa por el origen en todos los instantes de tiempo cuando la señal de entrada es cero, por lo cual intersecta el eje vertical únicamente en ese punto.

El interés, la gran cantidad de artículos recientes respecto al memresistor y la confusión presente en toda la comunidad han dado lugar a que sea necesaria una clasificación del dispositivo desde el punto de vista de las relaciones entre las variables eléctricas que la conforman y que a continuación se detalla.

3.1. Memresistor ideal

3.1.1. Definición axiomática

En teoría de circuitos existen cuatro variables fundamentales (voltaje v , corriente i , carga eléctrica q y flujo magnético ϕ), de las cuales se pueden extraer seis distintas combinaciones de dichas variables, las cuales son i - q , v - ϕ , i - v , v - q , i - ϕ y q - ϕ correspondientes a las ecuaciones:

$$dq = idt \quad (3.1a)$$

$$d\phi = vdt \quad (3.1b)$$

$$dv = Rdi \quad (3.1c)$$

$$dq = Cdv \quad (3.1d)$$

$$d\phi = Ldi \quad (3.1e)$$

$$d\phi = Mdq \quad (3.1f)$$

De las cuales, 5 son bien conocidas, la definición de corriente (3.1a), la ley de Faraday (3.1b), y la definición de los tres elementos clásicos de circuitos.

Los elementos básicos de circuitos son definidos axiomáticamente a partir de las relaciones entre algún par de variables, es así el resistor conformado por la relación (v,i) reflejada en (3.1c) donde R es la resistencia, el capacitor conformado por la relación (q,v) reflejada en (3.1d) donde C es la capacitancia y el inductor conformado por la relación (ϕ,i) reflejada en (3.1e) donde L es la inductancia.

La relación faltante (ϕ,q) mostrada en (3.1f) por consistencia lógica y consideraciones de simetría debe definir un cuarto elemento básico de circuitos : el memristor, el cual está caracterizado por una relación entre las variables ϕ y q y donde M es llamada memresistencia.

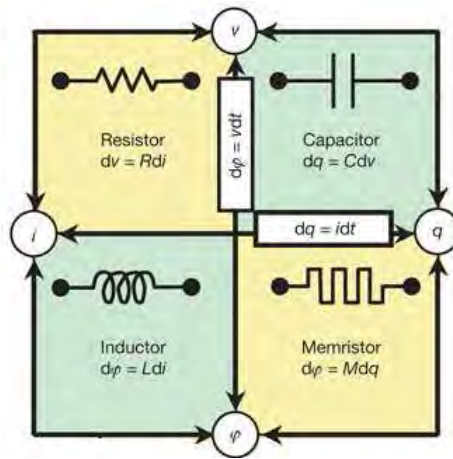


Figura 3.1: Relaciones entre variables eléctricas fundamentales (perímetro) y dispositivos pasivos básicos (recuadros). Obtenida de [30].

Lo anterior es conocido como definición axiomática ya que surge por completitud de las relaciones derivadas de las variable eléctricas fundamentales en teoría de circuitos. Las relaciones entre las variables eléctricas fundamentales así como los dispositivos y leyes que surgen a partir de ellas se puede apreciar en el recuadro de la Figura 3.1.

Esta definición es la manera más sencilla y la que permitió la introducción del memristor como nuevo dispositivo de circuitos pero no logra resaltar aspectos y características importantes que serán mostradas más adelante.

El aspecto más importante en el memristor ideal y que es necesario recalcar para evitar confusiones es que este dispositivo procede de la relación entre carga eléctrica y flujo magnético y es debido a que generalmente se trabaja con las variables voltaje y corriente que no había podido ser identificado adecuadamente la presencia de dispositivos con comportamiento similar.

A partir de su concepción se definió un símbolo que lo represente el cual se puede observar en la Figura 3.2 donde la barra negra representa el potencial negativo, así mismo se

ejemplifica la relación carga-flujo mediante una curva o función $f(\varphi, q)$ en el plano $\varphi - q$.

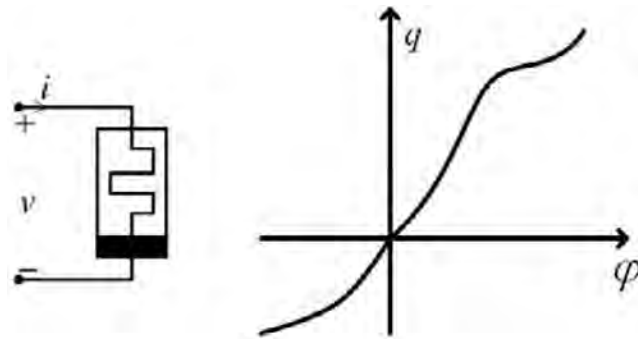


Figura 3.2: Símbolo del memresistor y ejemplo de curva φ - q

3.1.2. Propiedades del memresistor ideal

Memresistencia y memconductancia

Similar al resistor común, el memresistor ideal presenta una resistencia dependiente de sus variables, esto se puede apreciar si se despeja (3.1f)

$$M(q) = \frac{d\varphi(q)}{dq} \quad (3.2)$$

Con lo cual M es la memresistencia que en términos prácticos es una resistencia dependiente de la carga eléctrica. Recordando que el inverso de la resistencia es conocido como conductancia, es posible obtener la función llamada memconductancia como:

$$G(\varphi) = \frac{dq(\varphi)}{d\varphi} \quad (3.3)$$

Despejando la relación (3.1b) se obtiene:

$$v(t) = \frac{d\varphi(q)}{dt} = \frac{d\varphi}{dq} \frac{dq}{dt} \quad (3.4)$$

Despejando la relación (3.1a) se obtiene:

$$i(t) = \frac{dq}{dt} \quad (3.5)$$

Sustituyendo (3.5) y (3.2) en (3.4) se obtiene el voltaje a través del memristor dado por:

$$v(t) = M(q(t))i(t) \quad (3.6)$$

Procediendo de manera similar, la corriente del memristor está dada por:

$$i(t) = G(\varphi(t))v(t) \quad (3.7)$$

Donde $G(\varphi(t))$ es llamada memconductancia (derivado de conductancia con memoria).

Se dice que el memresistor está controlado por carga si la relación puede ser expresada por una función univaluada $\varphi = \varphi(q)$ de la carga q . Está controlado por flujo si esta relación puede ser expresada como una función univaluada $q = q(\varphi)$ del flujo magnético φ .

Observe que, el valor de la memresistencia (memconductancia) a cualquier tiempo t_0 depende de la integral de la corriente (voltaje) del memresistor desde $t = t_0$ a $t = \infty$. Entonces, mientras el memresistor se comporta como un resistor ordinario, su resistencia (conductancia) depende completamente de la historia pasada de la corriente (voltaje) del memresistor. Esta observación justifica la elección del nombre de memresistor.

En el caso especial donde la curva φ - q es una línea recta, se obtiene que $M(q) = R$ o $G(\varphi) = \frac{1}{R}$ y el memresistor es reducido a un resistor lineal invariante en tiempo.

Las características principales del dispositivo [31, 32, 59] son:

Criterio de pasividad:

La característica más relevante de los dispositivos básicos es la propiedad de pasividad, es decir, no necesitan de una fuente externa para su funcionamiento y debido a que el memresistor ideal completa los dispositivos básicos debe cumplir con dicho criterio.

El memresistor ideal caracterizado por una curva diferenciable φ - q cumple con el criterio de pasividad, si y solo si su memresistencia incremental $M(q)$ es no negativa. Este criterio muestra que solo memresistores ideales caracterizados por curvas φ - q monótonicamente crecientes pueden existir en un dispositivo sin fuente interna de alimentación.

Expresado de otra forma el memresistor ideal es pasivo si y solo si $R(x, i) \geq 0$ para cualquier entrada de corriente $i(t)$, para todo $t \geq t_0$.

Histéresis pinchada en plano v - i :

Un memresistor ideal bajo operación periódica, es decir, que la respuesta es periódica del mismo periodo que la entrada y con cualquier tipo de entrada periódica, siempre genera una figura en el plano v - i donde el voltaje v es a lo más una función doblemente valuada de i . Esta relación en el plano v - i es representada gráficamente como se puede observar en la Figura 3.3, que es conocida como lazo de histéresis pinchada, se dice pinchada porque siempre vale cero en el origen tanto la entrada como la salida.

Esta propiedad es una huella importante de los memresistores y cualquier dispositivo cuya curva en el plano corriente-voltaje presente histéresis pinchada puede ser identificado como un memresistor como se establece en [32].

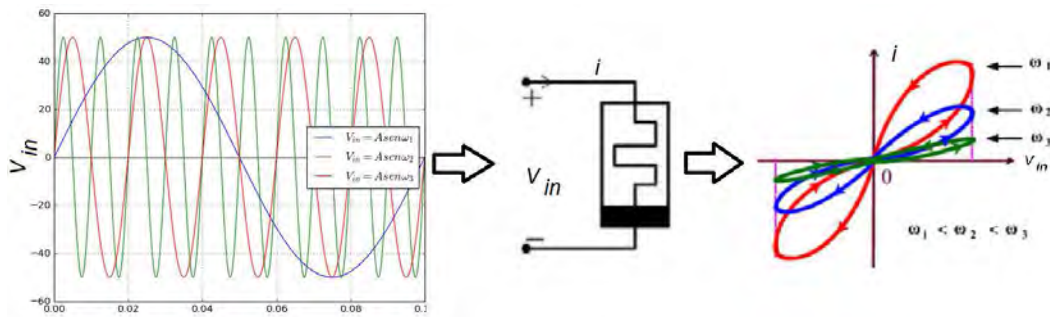


Figura 3.3: Lazo de histéresis pinchada en el plano voltaje-corriente, la cual es representativa del memresistor.

Reducción del área de histéresis cuando la frecuencia aumenta:

El área del lazo de histéresis pinchada decrementa cuando la frecuencia de la señal de entrada aumenta, cuando dicha frecuencia tiende a infinito se tendrá el comportamiento similar de un resistor lineal, esto se puede observar en la Figura 3.3.

Otras propiedades:

- Relación no lineal entre la corriente y el voltaje.
- No guardan energía. Derivado del criterio de pasividad, el memresistor no puede guardar energía ni suministrarla.
- Un sistema de memresistores puede ser descrito como un memresistor simple.
- Lazo de histéresis pinchada simétrica.

3.2. Memresistor HP

Después de que Chua hubiera teorizado la existencia del memresistor en 1971, dicho dispositivo quedó abandonado hasta que en el 2008 se publicó el desarrollo de HP de un memresistor de estado sólido [30], donde un esquema de su conformación se observa en la Figura 3.4. Dicho dispositivo fue conocido como memresistor de HP y se dice que es la forma experimental del llamado memresistor ideal, aunque se darán razones justificando que se maneje como un tipo distinto de memresistor.

Este dispositivo está conformado por una capa de dióxido de Titanio (TiO_2) y una capa de dióxido de Titanio pobre en oxígeno (TiO_{2-x}) las cuales son insertadas entre dos electrodos de platino. El TiO_2 puro es de alta resistividad mientras que las vacancias de oxígeno hacen al TiO_{2-x} conductivo. Cuando la corriente fluye en una dirección a través del dispositivo, la frontera entre ambos materiales se mueve, causando un incremento en el porcentaje de conductividad de la capa TiO_{2-x} ; como resultado la resistencia del dispositivo decrece. Cuando la corriente fluye en sentido opuesto, la cantidad de TiO_2 incrementa y por lo tanto la resistencia también lo hace. Cuando la corriente se detiene, las vacancias de oxígeno dejan de moverse y el dispositivo mantiene su último valor de resistencia, en este caso, la frontera entre ambas capas permanece estática; en otras palabras, el memresistor de HP “recuerda” cuanta corriente pasó a través de él.

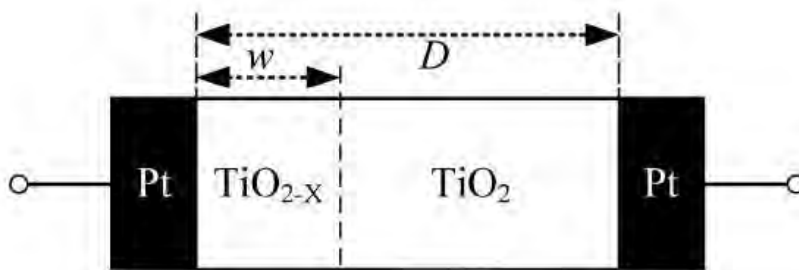


Figura 3.4: Esquema del memresistor de HP conformado por las capas dopadas y no dopadas entre los electrodos de platino. Obtenida de [30].

La representación matemática se obtiene como sigue:

El estado interno x restringido al intervalo $[0,1]$ se describe por la ecuación:

$$x = \frac{w}{D}, \quad 0 \leq x \leq 1, \quad x \in R \quad (3.8)$$

Donde w es el espesor dependiente del tiempo de la capa de TiO_{2-x} y D es el espesor total de las capas. La memresistencia puede ser descrita por la ecuación:

$$M(x) = R_{on}x + R_{off}(1 - x) \quad (3.9)$$

Donde R_{on} es la resistencia en el estado máximo de conducción y R_{off} representa el estado de mínima conducción. Cuando $x = 0$, $R = R_{off}$ y cuando $x = 1$, $R = R_{on}$. La ecuación de estados es entonces:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_v R_{on}}{D^2} i(t) \quad (3.10)$$

Donde μ_v es el promedio de movilidad de las vacancias de oxígeno, $i(t)$ es la corriente a través del dispositivo. Usando (3.8) la ecuación (3.9) puede ser escrita como:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{\mu_v R_{on}}{D} i(t) \quad (3.11)$$

Lo que muestra que la dinámica del memresistor puede ser modelada a través de la dependencia del tiempo del espesor w de la región dopada. Integrando (3.10) respecto al tiempo.

$$w = w_0 + \frac{\mu_v R_{on}}{D} q(t) \quad (3.12)$$

Donde w_0 es el espesor inicial de la región dopada en $t = 0$ y q la cantidad de carga eléctrica que ha pasado por el dispositivo. Sustituyendo (3.8) y (3.12) en (3.9) se obtiene:

$$M(q) = R_0 - \frac{\mu_v R_{on} \Delta R}{D^2} q(t) \quad (3.13)$$

Donde

$$R_0 = R_{on} \frac{w_0}{D} + R_{off} \left(1 - \frac{w_0}{D} \right) \quad (3.14)$$

Y $\Delta R = R_{off} - R_{on}$

Con lo cual la descripción del modelo está dada por:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{\mu_v R_{on}}{D} i(t) \quad (3.15a)$$

$$v(t) = \left(R_0 - \frac{\mu_v R_{on} \Delta R}{D^2} q(t) \right) i(t) = M(q) i(t) \quad (3.15b)$$

El término R_0 está asociado con el estado memresistivo, depende directamente de la cantidad de carga que ha pasado a través de él independientemente de su estado de encendido o apagado.

Como se observa en su descripción matemática no aparece una relación directa entre el flujo magnético y la carga eléctrica a diferencia de lo que se observa en el memresistor ideal mientras que el rango de variación de la memresistencia es limitado a la dimensión de las capas lo cual ha ocasionado que se ponga en duda que el memresistor de HP sea la realización del memresistor ideal [60].

3.2.1. Propiedades memresistor HP

Lazo de histéresis pinchada

El lazo de histéresis característico del nanodispositivo de HP se observa en la Figura 3.5, donde para bajas frecuencias aparece el lazo de histéresis pinchada mientras que para altas frecuencias el comportamiento es lineal.

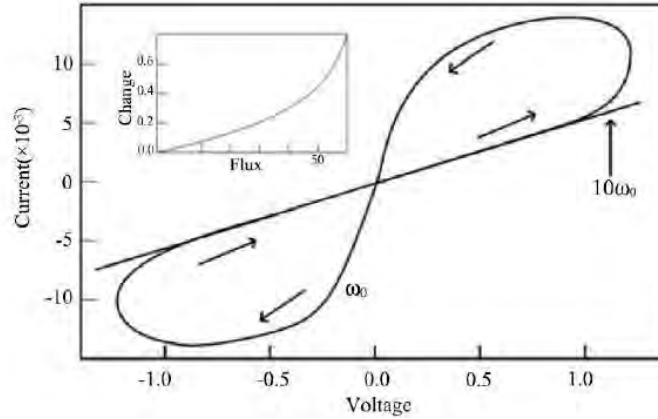


Figura 3.5: Lazo de histéresis pinchada del memresistor de HP para bajas frecuencias y comportamiento lineal para frecuencias altas. Obtenida de [30].

Esta propiedad es la única que ha sido reportada hasta el momento, pareciera ser que el dispositivo es pasivo y mantiene el valor de la corriente o voltaje que pasa a través de él pero al no existir aplicaciones que ya incorporen el dispositivo no es posible su verificación.

A partir del 2008 se implementó el memresistor de HP y han sido propuestas aplicaciones y nuevos desarrollos como el proyecto conocido como “*The Machine*” pero hasta el momento no han surgido comercialmente lo que ha llevado a pensar que la implementación no se comporta como se esperaba.

3.3. Memresistor genérico

El memresistor ideal es caracterizado por una relación entre la carga eléctrica y el flujo magnético. Más aun esta relación puede ser generalizada para incluir cualquier clase de dispositivo de dos terminales que presenta lazos de histéresis pinchada en el plano voltaje-corriente ($v-i$) sin depender de una función $f(\phi, q)$ y donde la ley de Ohm dependiente de los estados internos y del sistema x tienen la forma de (3.16), este dispositivo es llamado memresistor genérico [32] controlado por voltaje.

$$\frac{dx}{dt} = f(x, v) \quad (3.16a)$$

$$i = G(x)v \quad (3.16b)$$

Donde v , i denotan el voltaje y la corriente del dispositivo respectivamente y x denota el estado interno. La corriente i en (3.16a) es cero siempre que el voltaje v sea cero independientemente del estado interno x lo cual muestra la propiedad de cruce por cero que es una de las características de este tipo de dispositivos.

Un memresistor genérico controlado por corriente está representado por:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, i) \quad (3.17a)$$

$$v = M(x)i \quad (3.17b)$$

3.3.1. Propiedades del memresistor genérico

Similar al memresistor ideal, los memresistores genéricos tienen las siguientes propiedades:

- El memresistor genérico tiene curvas características en corriente directa CD que pasan por el origen.
- Cuando la frecuencia de excitación tiende a infinito, el memresistor genérico tiene un comportamiento lineal.
- Para cualquier excitación periódica la curva característica v - i debe pasar por el origen y presenta un lazo de histéresis pinchada.

3.3.2. Ejemplos de memresistor genérico

A continuación se presentarán algunos ejemplos de dispositivos físicos o sistemas que pueden ser modelados como memresistores genéricos y en donde muchos de ellos no habían sido identificados de tal manera.

Memcapacitor y meminductor

Cualquier componente de dos terminales con variables eléctricas generales x y y puede ser expresado por una relación entre ambas variables, es decir:

$$x = f(y) \quad (3.18)$$

Diferenciando ambos lados de la ecuación respecto al tiempo obtenemos:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial x}{\partial y} \frac{dy}{dt} \quad (3.19)$$

Lo cual puede extenderse a cualquier variable eléctrica de interés, si se extiende la definición axiomática presentada anteriormente, podemos observar que de las cuatro variables fundamentales v e i pueden ser obtenidas de q y ϕ , por lo que considerando únicamente dichas variables y relacionándolas a través de (3.18) y (3.19).

$$\phi = f(q) \quad (3.20a)$$

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{\partial \phi}{\partial q} \frac{dq}{dt} \quad (3.20b)$$

Sustituyendo de la definición de corriente y la ley de Faraday se tiene:

$$v = \frac{\partial \phi}{\partial q} i \quad (3.21)$$

Lo cual genera dos casos:

- Si la relación entre ϕ y q es lineal, entonces $(\partial \phi / \partial q) = R$ donde R es constante se obtiene una resistencial lineal $v = Ri$.
- Si la relación entre ϕ y q es no lineal, entonces $(\partial \phi / \partial q) = M(q)$ se obtiene un memresistor $v = M(q)i$.

De las ecuaciones (3.1a) y (3.1b) se sigue que $q(t) = \int_{-\infty}^t i(\tau) d\tau$ y $\phi(t) = \int_{-\infty}^t v(\tau) d\tau$ con lo cual es posible escribir (3.20a) como:

$$\int_{-\infty}^t v(\tau) d\tau = f \left(\int_{-\infty}^t i(\tau) d\tau \right) \quad (3.22)$$

Lo que (3.22) implica es que el memresistor puede ser definido como un elemento que representa una relación no lineal entre las integrales del voltaje y la corriente, observando que en esta definición la carga eléctrica q y el flujo magnético ϕ no aparecen especificados como en la definición axiomática.

Si ahora se escogen las variables generales de (3.18) como q y $(d\phi/dt) = v$, entonces $(x, y) = (q, (d\phi/dt) = v)$ y se obtiene

$$i = \frac{\partial q}{\partial v} \frac{dv}{dt} \quad (3.23)$$

Donde (3.23) es la ecuación del capacitor en el caso lineal, y otro elemento con memoria conocido como “memcapacitor” para cuando la función es no lineal.

VARIABLES	Relación Lineal	Relación No lineal
ϕ, q	Resistor $v = Ri$	Memresistor $v = \frac{\partial \phi}{\partial q} i$
$q, \frac{d\phi}{dt} = v$	Capacitor $i = \frac{dq}{dt}$	Memcapacitor $i = \frac{\partial q}{\partial v} \frac{dv}{dt}$
$\phi, \frac{dq}{dt}$	Inductor $v = \frac{d\phi}{dt}$	Meminductor $v = \frac{\partial \phi}{\partial i} \frac{di}{dt}$

Tabla 3.1: Variables fundamentales de circuitos y los elementos de circuitos que dependen de dichas variables.

De manera similar si las variables generales son ϕ y $(dq/dt) = i$, entonces $(x, y) = (\phi, (dq/dt) = i)$ y se obtiene (3.24) que en el caso de que la función es no lineal se tiene el tercer elemento con memoria conocido como “meminductor” y para el caso lineal es la ecuación del dispositivo básico llamado inductor.

$$v = \frac{\partial \phi}{\partial i} \frac{dv}{dt} \quad (3.24)$$

Con esto, es posible definir nuevos elementos de circuitos con y sin memoria, considerando derivadas de más alto orden de las variables fundamentales de circuitos, pero en la Tabla 3.1 solo se muestran los elementos de circuitos fundamentales con y sin memoria. El memresistor, memcapacitor y meminductor forma parte de la contraparte con memoria de los dispositivos básicos

Estos dispositivos no son emuladores del memresistor, los cuales se presentarán en otra sección del capítulo, son generalizaciones de la definición axiomática para elementos básicos con memoria y que entran en la clasificación de dispositivos memresistivos aunque no son memresistores ideales. Algunas aplicaciones se han propuesto en [61–64]

Termistor:

Los termistores han sido usados como resistencias lineales cuya resistencia varía con la temperatura ambiental. Un termistor con coeficiente negativo de temperatura es caracterizado por:

$$v = R_0(T_0) \exp\left(\beta \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0}\right)\right) i \quad (3.25)$$

Donde β es la constante del material, T es la temperatura absoluta del termistor y T_0 la temperatura ambiental en Kelvin. La temperatura instantánea T es función de la potencia disipada del termistor y se rige por la ecuación de transferencia de calor:

$$p(t) = vi = \delta(T - T_0) + C \frac{dT}{dt} \quad (3.26)$$

Donde C es la capacitancia calorífica y δ es la constante de disipación del termistor. Despejando (3.26):

$$\frac{dT}{dt} = \frac{vi}{C} - \frac{\delta}{C}(T - T_0) \quad (3.27)$$

Sustituyendo (3.25) en (3.27):

$$\frac{dT}{dt} = \frac{R_0(T_0)}{C} \exp\left(\beta \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0}\right)\right) i^2 - \frac{\delta}{C}(T - T_0) \quad (3.28)$$

Siendo posible representar las ecuaciones del termistor como:

$$\frac{dT}{dt} = f(T, i) \quad (3.29a)$$

$$v = R(T)i \quad (3.29b)$$

Donde

$$R(T) = R_0(T_0) \exp\left(\beta \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_0}\right)\right)$$

Por lo tanto se observa que el termistor puede ser representado como un memresistor genérico de primer orden controlado por corriente y no como una resistencia no lineal dependiente de la temperatura.

Tubos de descarga:

El comportamiento de los tubos de descarga está descrito por las ecuaciones:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha iv - \beta_n \quad (3.30a)$$

$$v(t) = \frac{F}{n} \quad (3.30b)$$

Donde α , β y F son constantes que dependen de las dimensiones de los tubos y el llenado de gas. La variable n denota la densidad de electrones de los tubos.

Sustituyendo (3.30b) en (3.30a):

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\alpha F}{n} i^2 - \beta_n \quad (3.31)$$

Por lo que se sigue que los tubos de descarga pueden ser modelados como memresistores genéricos de primer orden controlados por corriente descritos por las ecuaciones:

$$\frac{dn}{dt} = f(n, i) \quad (3.32a)$$

$$v = R(n)i \quad (3.32b)$$

Donde

$$R(n) = \frac{F}{n}$$

Sistemas iónicos:

Hodgkin y Huxley describieron la conductancia de los canales de potasio g_K y la conductancia del sodio g_{Na} de la membrana del axón como variaciones que son funciones de soluciones de ecuaciones diferenciales de primer orden, como se presentaron en el capítulo anterior.

El canal de potasio de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley puede ser identificado como un memresistor genérico de primer orden controlado por voltaje y el canal de sodio puede ser identificado como un memresistor genérico de segundo orden controlado por voltaje, lo cual se mostrará a detalle en el capítulo siguiente, y es uno de los objetivos principales en la presente tesis.

3.4. Emuladores de memresistores

Hasta el día de hoy, los memresistores no están disponibles comercialmente, debido al costo y dificultades técnicas que se han tenido en los dispositivos a nano escala. Debido a esto y para poder estudiar y explorar las distintas aplicaciones del memresistor se han desarrollado emuladores de memresistores, los cuales utilizan algunos tipos de circuitos comerciales activos, se introducirán algunos de los emuladores que se han desarrollado recientemente

3.4.1. Emulador de Valsa

En 2011 Valsa et al. [65] desarrolló un circuito que modela un memresistor controlado por flujo para obtener pruebas de los conceptos teóricos y propiedades observando la respuesta a señales distintas de entrada. El circuito está conformado por un transistor JFET que provee la conductancia controlada por voltage (G_M) y un integrador basado en amplificadores operacionales (OPAMPs) para obtener un voltaje que represente el flujo magnético (v_ϕ) que se utiliza para controlar la conductancia, el diagrama puede observarse en la Figura 3.6. La constante de tiempo está definida por $\tau = RC$ por lo que depende de los valores de la resistencia y el capacitor.

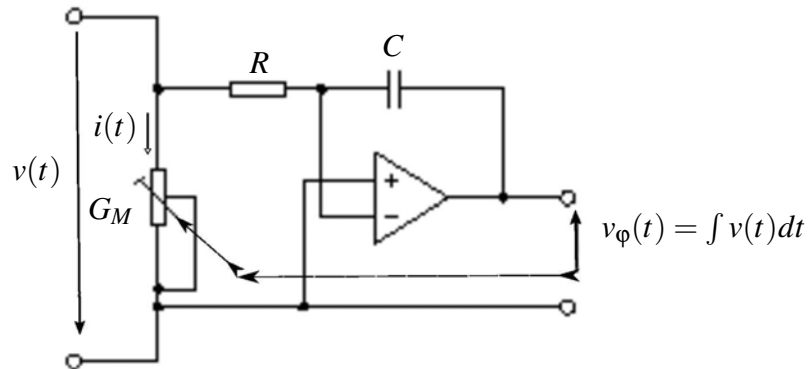


Figura 3.6: Esquema básico del circuito de emulación de Valsa et al. Modifiedo de [65]

El circuito completo puede observarse en la Figura 3.7 donde el primer OPAMP sirve para acondicionar la señal de entrada a los niveles deseados de $v(t)$. El siguiente operacional es usado como integrador con la retroalimentación de la conductancia. La siguiente etapa es un amplificador sumador para ajustar el punto de operación de la curva $G_M(v)$ mediante el potenciómetro. La corriente $i(t)$ a través de el transistor crea una caída de voltaje a través de la resistencia de retroalimentación y finalmente el último amplificador es un inversor utilizado para ajustar el signo de la salida de voltaje que es proporcional a la corriente en el memresistor.

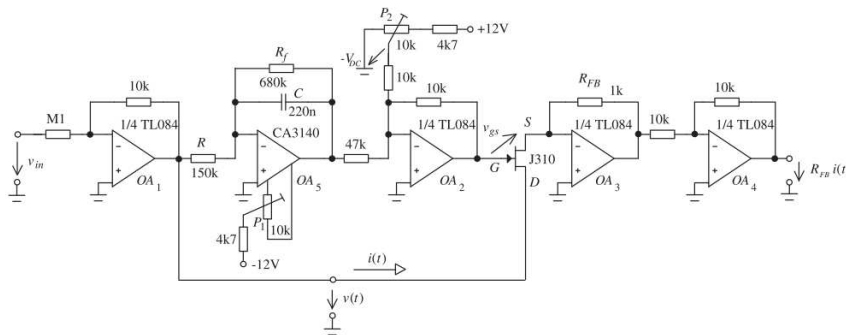


Figura 3.7: Circuito eléctrico del emulador de Valsa et al. Obtenida de [65].

Entre los inconvenientes de esta emulación están que la frecuencia de operación del circuito está limitada a ser menor de 5 Hz, puede ser ajustada por los valores de la constante de tiempo del integrador pero se mantendrán en un rango similar y el circuito no puede ser usado como una emulación en un circuito, ha sido diseñado para observar el comportamiento memresistivo en un entorno experimental.

3.4.2. Emulador de Pershin y Di Ventra

Este emulador es un circuito analógico programable presentado en 2010 por Pershin y Di Ventra [66]. El circuito está conformado por un microcontrolador, un convertidor analógico-digital (ADC) y un potenciómetro digital, el ADC convierte la señal analógica a binaria y dicha señal es procesada por el microcontrolador para ajustar el potenciómetro digital al valor de resistencia requerido.

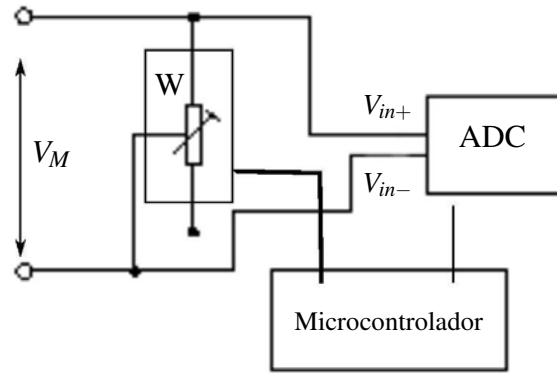


Figura 3.8: Esquema del emulador de memresistor integrado por un potenciómetro digital, un convertidor analógico- digital y un microcontrolador. Modificada de [56].

El microcontrolador puede ser programado para procesar señales de acuerdo a (3.33) donde x es un vector que representa las n variables de estado, R_M^{-1} es el inverso de la memresistencia, es decir, la memconductancia. Por lo tanto una de las ventajas de este emulador es su adaptabilidad a distintos diseños y poder emular variaciones del memresistor con cualquier función y estados internos del sistema, únicamente cambiando la programación del microcontrolador.

$$\dot{x} = f(x, V_M, t) \quad (3.33a)$$

$$I(t) = R_M^{-1}(x, V_M, t)V_M(t) \quad (3.33b)$$

La resistencia del potenciómetro digital dependerá del código escrito en el microcontrolador el cual procesa la información del ADC que es el valor del voltaje aplicado al circuito y que depende de (3.33). El microcontrolador internamente calculará la ecuación diferencial (3.33a) para obtener el valor de x que permitirá obtener el valor instantáneo de la memconductancia R_M^{-1} la cual será la salida del microcontrolador para poder variar el potenciómetro digital W .

El diagrama del emulador se muestra en la Figura 3.8. La desventaja de usar un sistema digital para emular el comportamiento de un componente analógico es la limitada resolución que tendría el sistema digital y las propiedades físicas del potenciómetro digital. Además de que el valor de memresistencia o su inverso se perderá cada vez que sea desenergizado el microcontrolador.

El circuito está limitado por la frecuencia de muestreo del ADC de 1 kHz por lo que las señales aplicadas deben ser a lo mucho de 50 Hz a diferencia del memresistor real que no está limitado, además de la resolución limitada debido a los pasos del potenciómetro digital a diferencia del memresistor que es analógico y no está binarizado.

3.4.3. Emulador de Kim

El circuito emulador de Kim [67] se muestra en la Figura 3.9, en donde la resistencia de entrada del amplificador operacional está diseñada para ser una función de la integral del tiempo de la entrada de corriente. Este circuito está basado en las ecuaciones (3.15) del memresistor de HP, y la ecuación que gobierna el voltaje y la corriente en el emulador del memresistor está dada por :

$$v_{in} = \left(R_S + \frac{qC}{C} \cdot R_T \right) i_{in} \quad (3.34)$$

En la configuración de la Figura 3.9 el capacitor C produce un voltaje v_C al integrar la corriente de entrada i_{in} y la resistencia R_T produce un voltaje proporcional a la corriente i_{in} y la multiplicación de ambas señales produce $v_x = (qC/C) \cdot R_T i_{in}$. La resistencia R_S es la ganancia del amplificador sumador, por lo tanto cuando una señal es aplicada la resistencia se incrementa proporcionalmente a la integral respecto al tiempo de la corriente con un desplazamiento R_S .

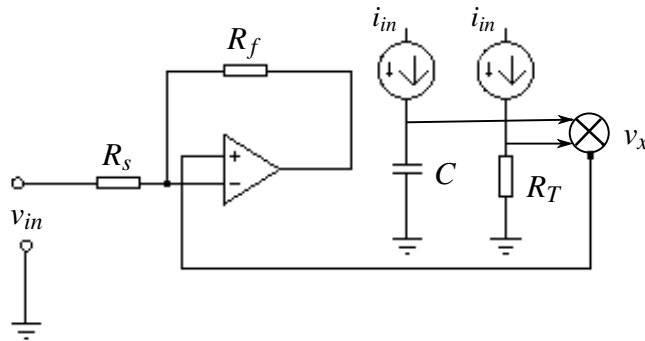


Figura 3.9: Configuración del circuito emulador de Kim.

La memresistencia del modelo consiste en una parte fija R_S y una variable v_x , lo cual se observa en el memresistor de HP donde la parte fija es mucho menor que la variable. La comparación con el memresistor de HP fue realizada por Kim et al mediante mediciones del circuito y simulaciones en SPICE, donde se observó comportamiento similar.

3.4.4. Emulador de Muthuswamy

En 2010 Muthuswamy [40] propone un circuito formado por tres dispositivos con un elemento localmente activo que corresponde a un memresistor genérico. Este circuito es caótico para ciertos valores de parámetros y en el artículo se plantea la emulación del memresistor genérico que se utiliza. El circuito propuesto se muestra en la Figura 3.10.

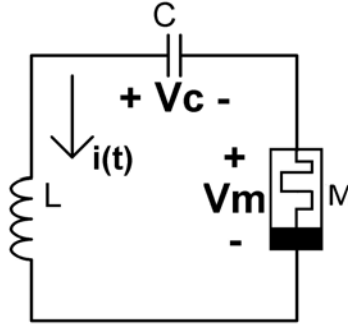


Figura 3.10: Circuito memresistivo de Muthuswamy

Donde el sistema está descrito por

$$\frac{dz}{dt} = i(t) - az - i(t)z \quad (3.35a)$$

$$V_M(t) = \beta(z^2 - 1)i(t) \quad (3.35b)$$

El cual puede ser representado como:

$$\frac{dz}{dt} = f(z, i) \quad (3.36a)$$

$$V_M(t) = R(z)i \quad (3.36b)$$

Donde (3.36) tiene la forma de (3.17) por lo que es un memresistor genérico con función de memresistencia $R(z) = \beta(z^2 - 1)$.

Para obtener las ecuaciones del circuito memresistivo, se toman como variables de estado el voltaje en el capacitor, la corriente en el inductor y el estado interno del sistema

$$x(t) = v_C(t) \quad (3.37)$$

$$y(t) = i(t) = i_L \quad (3.38)$$

$$z(t) = \text{estado interno del sistema} \quad (3.39)$$

De la relación del capacitor se obtiene la ecuación

$$\frac{dv_C(t)}{dt} = \frac{i(t)}{C} \quad (3.40)$$

Aplicando la ley de voltaje de Kirchhoff alrededor de la malla, simplificando y usando las relaciones del inductor, capacitor y memristor genérico, se obtiene finalmente:

$$\frac{di_L}{dt} = -\frac{1}{L}(\beta(x^2 - 1)i(t) + v_C) \quad (3.41)$$

Se define la ecuación diferencial que gobierna el estado interno del memristor como:

$$\frac{dz}{dt} = -y - \alpha z + yz \quad (3.42)$$

Por lo que las ecuaciones del sistema en términos de variables de estado son:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{y}{C} \quad (3.43)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{1}{L}(x + \beta(z^2 - 1)y) \quad (3.44)$$

$$\frac{dz}{dt} = -y - \alpha z + yz \quad (3.45)$$

Para la implementación física del circuito, se obtiene el primer estado de la relación entre el capacitor y la corriente.

$$\frac{dv_C(t)}{dt} = \frac{i_L(t)}{C_n} \quad (3.46)$$

Para medir la corriente que fluye a través del circuito se utiliza una resistencia R_S para transformar la corriente que pasa por la resistencia en voltaje. Se escoge $R_S = 100\Omega$ y se conecta a un amplificador de diferencia, por lo que la corriente vista en voltaje está dada por:

$$v_0 = -I_S i_L \quad (3.47)$$

Donde $I_S = R_S \frac{R_{S1}}{R_{S2}}$

Con lo cual se tiene la corriente escalada un factor I_S y transformada al voltaje v_0 .

Para realizar la función del memristor genérico $R(z)$ se requiere obtener la representación física de (3.44), para lo cual se utilizan multiplicadores analógicos cuya salida se pretende sea $-z^2 v_0$

De la hoja de datos del AD633N se obtiene la función de transferencia del dispositivo

$$W = \frac{(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2)}{10V} + Z \quad (3.48)$$

Para cancelar el factor interno de multiplicación se utilizan las resistencias y potenciómetros conectados a los pines W y Z como se observa en el circuito de la Figura 3.11.

Del amplificador sumador inversor la salida está dada por:

$$v_M = -\beta_{5kpot} \left(\frac{1}{R_6} v_0 + \frac{1}{R_5} (-z^2 v_0) \right) \quad (3.49)$$

Sustituyendo (3.47) en (3.49).

$$v_M = -\beta_{5kpot} I_S \left(\frac{1}{R_5} z^2 - \frac{1}{R_6} \right) i_L \quad (3.50)$$

Para obtener la segunda ecuación de estado se aplica la ley de Kirchhoff de voltaje

$$v_L = v_C = v_S + v_M \quad (3.51)$$

Sustituyendo (3.50) y la definición de voltaje en el inductor obtenemos:

$$\frac{di_L}{dt} = -\frac{1}{L} \left(v_C + R_S i_L + \beta_{5kpot} I_S \left(\frac{1}{R_5} z^2 - \frac{1}{R_6} \right) i_L \right) \quad (3.52)$$

Para obtener la ecuación diferencial del estado interno del memresistor genérico se utiliza un amplificador sumador integrador como se muestra en la Figura 3.11 cuya salida es:

$$\frac{dz}{dt} = -\frac{zv_0}{C_f R_a} + \frac{v_0}{C_f R_b} - \frac{z}{C_f \alpha_{10kpot}} \quad (3.53)$$

Sustituyendo (3.47) en (3.53):

$$\frac{dz}{dt} = \frac{z I_S i_L}{C_f R_a} - \frac{I_S i_L}{C_f R_b} - \frac{z}{C_f \alpha_{10kpot}} \quad (3.54)$$

Aplicando las transformaciones (3.55) a (3.46), (3.52) y (3.53) con $\tau = T_S t = 10^5$ e $I_S = 10000$, puede verse que la corriente está escalada cientos de microamperios y decenas de microsegundos.

$$x(\tau) = v_C(t) \quad (3.55a)$$

$$y(\tau) = I_S i_L(t) \quad (3.55b)$$

$$z(\tau) = z(t) \quad (3.55c)$$

Si $R_5 = 1k\Omega$, $R_6 = 1k\Omega$, $\beta = \frac{\beta_{5kpot}}{1k\Omega}$, $R_S = 100\Omega$, $R_a = 1k\Omega$, $R_b = 1k\Omega$ $\tau_s = 10^5$, $I_S = 10000$ y $C_f = 10nF$ se pueden simplificar las ecuaciones a:

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{y}{C} \quad (3.56a)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = -\frac{1}{L} (x + \beta(z^2 - 1)y + 0.1y) \quad (3.56b)$$

$$\frac{dz}{d\tau} = -y - \alpha z + yz \quad (3.56c)$$

Para obtener los valores de los parámetros de las ecuaciones obtenidas con anterioridad se calculan los valores del capacitor y del inductor:

$$C_n = \frac{C}{I_S T_S} = 1nF \quad (3.57)$$

$$L_n = \frac{L_S}{T_S} = 300mH \quad (3.58)$$

Para medir el voltaje del capacitor se diseña otro amplificador de diferencia con todas las resistencias de $1M\Omega$.

El circuito completo incluyendo la emulación del memresistor genérico se observa en la Figura 3.11 la cual fue realizada para la presente tesis y la caracterización se presenta en el Capítulo 5.

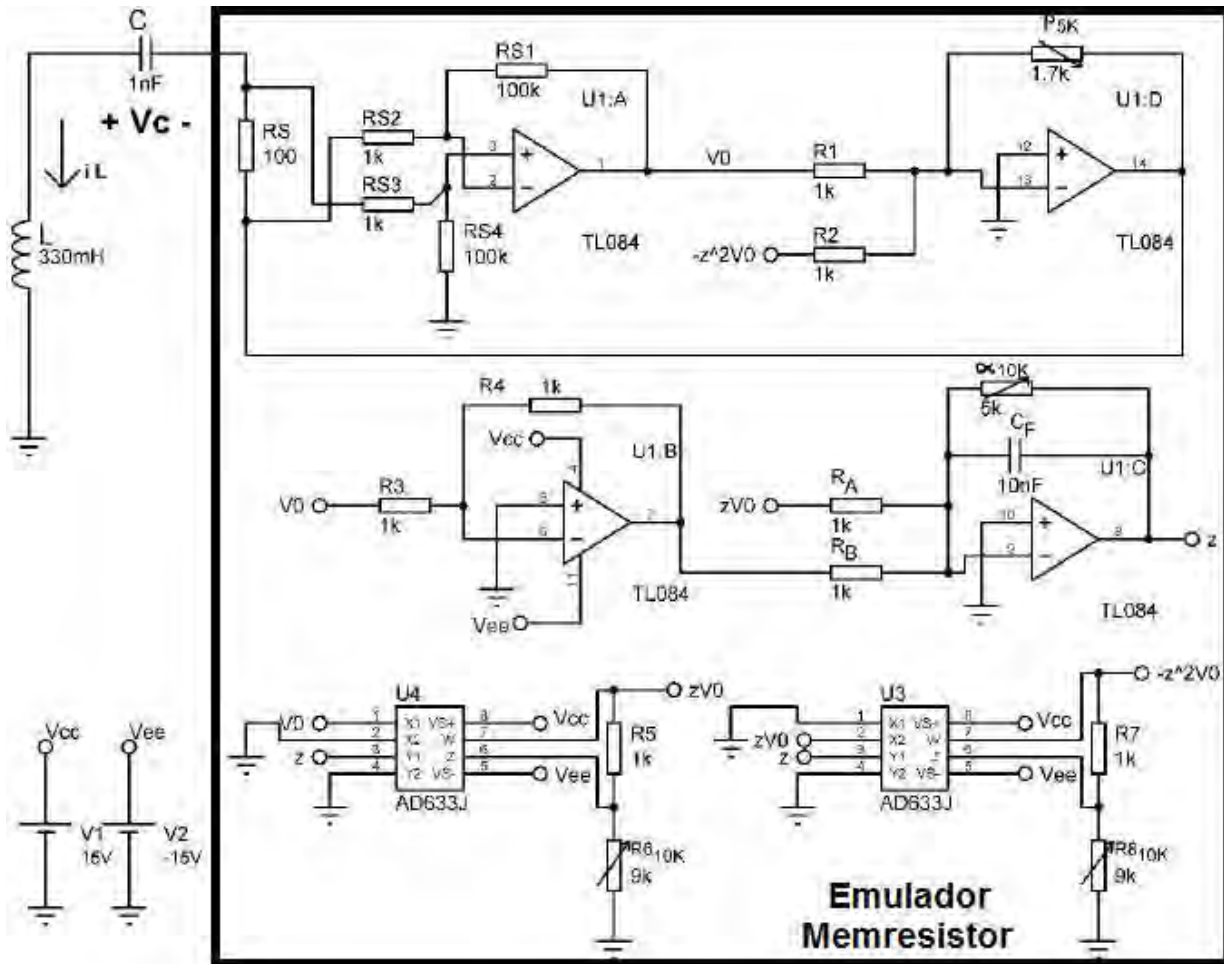


Figura 3.11: Esquema del circuito caótico completo y el emulador de memresistor

3.4.5. Comparativa entre los emuladores

En las subsecciones anteriores se presentaron 4 emuladores que representan solo una fracción de la gran cantidad de emuladores que han surgido en años recientes.

De los emuladores mostrados, 3 son realizados con componentes analógicos comerciales lo que permite emular el memresistor a altas frecuencias. El emulador restante, el de Pershin y Di Ventra es un emulador digital-analógico, ya que incorpora un microcontrolador que internamente hace el cálculo de la resistencia para modificar el potenciómetro digital, este

emulador tiene la desventaja de depender de la discretización y conversión analógica digital, la pérdida de resolución y por lo tanto la velocidad de muestreo reduce considerablemente la frecuencia de trabajo.

El emulador de Kim y de Valsa fueron diseñados para corroborar el comportamiento del memresistor ideal, por lo cual no pueden emular un memresistor genérico y su capacidad de modificación de los parámetros es muy reducida, además de que debido a la construcción del emulador de Kim no pueden ser integrados en un circuito eléctrico que lo contenga, lo cual reduce el interés al no poder ser utilizado en aplicaciones.

Debido a que la aplicación sobre la que gira el presente trabajo está directamente relacionada con los canales iónicos, la elección del emulador más adecuado reside en las características propias del memresistor por lo tanto en el capítulo siguiente será necesaria la caracterización eléctrica.

3.4.6. Propuesta de emulador de memresistor

Complementando los emuladores y tomando las ideas del emulador de Pershin y Di Ventra se propone un emulador digital con las características y ventajas que permitan ser utilizados en la presente tesis, el cual utilizará un microcontrolador que ya incorpora el convertidor analógico digital o ADC pero a diferencia del de Pershin y Di Ventra no incorporará una resistencia digital variable que está restringida por la cantidad de pasos digitales y que será específico para cada memresistor caracterizado más adelante.

El valor de memresistencia o memconductancia calculado internamente por el microcontrolador se utilizará para obtener el voltaje o corriente de salida mediante la ley de Ohm dependiente del estado interno del memresistor y dicho valor de voltaje o corriente será procesado por un convertidor analógico digital o DAC interno para que finalmente dicha señal analógica será la salida del microcontrolador. Posteriormente la salida será acoplada eléctricamente por un circuito intermedio que permitirá ajustar las ganancias para poder integrar el voltaje o corriente al circuito completo.

La entrada de voltaje o corriente dependiendo si el memresistor es controlado por voltaje o corriente también tendrá que ser acoplada mediante un circuito que permita regular la entrada, si es de voltaje a los voltajes permitidos por el microcontrolador y si es de corriente convertida a voltaje para ser igualmente procesada digitalmente. Un esquema de la propuesta del emulador para un memresistor controlado por voltaje se puede observar en el diagrama 3.12

Como se observa el emulador se basa en el propuesto por Pershin, la diferencia radica en el tipo de memresistor que se emulará, en este caso serán memresistores de los canales iónicos y que se caracterizarán en el capítulo siguiente para que en la emulación se mantengan las mismas características. Si se observa el emulador es para memresistores genéricos donde el digrama muestra cualquier función, el tratamiento digital es el que se requerirá para diferenciar el tipo de memresistor. En cuanto a las desventajas previstas se mencionó anteriormente la baja frecuencia de trabajo pero para la aplicación que se requiere no será inconveniente ya que la frecuencia de los impulsos eléctricos se encuentra alrededor de 70 Hz.

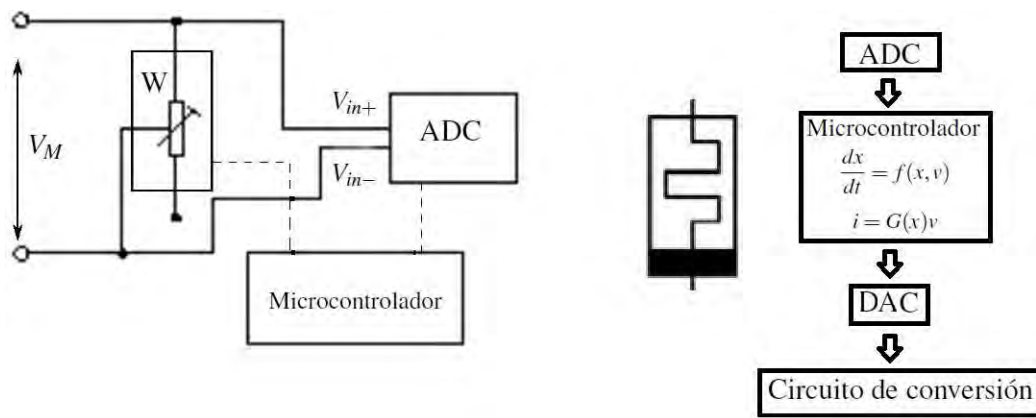


Figura 3.12: Diagrama de la propuesta para la emulación del memresistor genérico

Para la realización del emulador será necesario primeramente definir cuales modelos contienen memresistores, de qué tipo y las características eléctricas que los diferencia, que como se mencionó es la histéresis pinchada obtenida bajo entrada periódica; todo esto forma parte del siguiente capítulo y permitirá representar a los canales iónicos como otro tipo de dispositivo del mostrado en el circuito eléctrico del modelo HH.

Capítulo 4

Los canales iónicos modelados como memresistores genéricos

El circuito del modelo de Hodgkin-Huxley del axón (conocido como circuito del modelo de HH) se aprecia en la Figura 4.1 donde I_{ext} , I_{Na} , I_K e I_L denotan la corriente externa inyectada, la corriente iónica del sodio, la corriente iónica del potasio y la corriente debida a otros iones conocida como corriente de fuga, respectivamente. Mientras que E_{Na} , E_K e E_L denotan el potencial de reposo del ion sodio, el potencial de reposo del ion potasio y el potencial de reposo de otros iones, respectivamente.

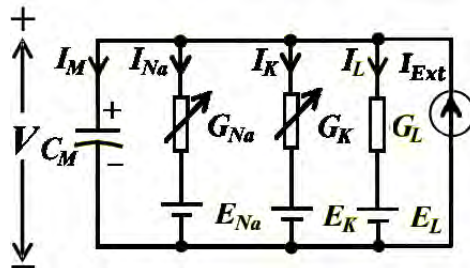


Figura 4.1: Circuito de la representación electrónica de la membrana del axón

El circuito del modelo de HH mostrado en la Figura 4.1 consiste en siete elementos de circuitos, dichos elementos y el origen y valor de sus parámetros se determinaron por los experimentos de Hodgkin-Huxley como se trató en el capítulo 2. Las corrientes I_{C_m} e I_l denotan la corriente que fluye por el capacitor de la membrana del axón C_m y la corriente a través de la resistencia R_l . Las corrientes restantes, I_{Na} e I_K fluyen a través de dos elementos de circuitos representados por un símbolo de resistencia variable, llamados por Hodgkin-Huxley resistencias variantes en tiempo porque representan dos resistencias R_{Na} y R_K , que no son constantes y varían con el tiempo de acuerdo a (2.39b) para el canal de potasio y a (2.39c)-(2.39d) para el canal de sodio.

Los términos “resistencia variante en tiempo” y “conductancia variante en tiempo” escogidos por Hodgkin y Huxley no son convencionales, ya que R_{Na} y R_K en el circuito del modelo HH no pueden ser descritos como funciones explícitas del tiempo, como generalmente

se asume que es el caso en la teoría de circuitos y donde además no existen dispositivos que tengan las características necesarias.

Por lo tanto, se explicará y clarificará porque las resistencias variantes en tiempo R_{Na} y R_K (o su inverso las conductancias variantes en tiempo G_{Na} y G_K) pertenecen a una clase distinta de elementos de circuito invariantes en tiempo, llamados memresistores.

4.1. Canal de potasio como memresistor genérico

Derivado del modelo de Hodgkin-Huxley se tiene la corriente iónica debida al canal de potasio, conocida como i_K , dicha corriente está caracterizada por la ecuación:

$$i_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \quad (4.1)$$

Donde la variable interna n que representa la apertura de los canales de potasio depende de la ecuación diferencial:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n n \quad (4.2)$$

Para mejor entendimiento y para poder representar adecuadamente el modelo como mem-resistivo, se realiza un cambio de variable como sigue:

$$v_K = V - E_K \quad (4.3)$$

Donde V es el voltaje a través de la membrana del axón, E_K es el potencial de Nernst del ion potasio y la nueva variable v_K es el voltaje a través de la resistencia variable en el modelo de la Figura 4.1, el cual será identificado como otro tipo de dispositivo.

Con este cambio de variable es posible reescribir la ecuación de la corriente i_K como:

$$i_K = G_K(n) v_K \quad (4.4)$$

Donde la conductancia del potasio se define como:

$$G_K(n) = \bar{g}_K n^4 \quad (4.5)$$

La conductancia entonces depende de la variable de activación de los canales de potasio, la cual también deberá ser reescrita con la nueva variable v_K

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v_K)(1 - n) - \beta_n(v_K)n = f_n(n, v_k) \quad (4.6)$$

Con las funciones α_n y β_n definidas como:

$$\alpha_n = \frac{0.01(10 - (v_K + E_K))}{\exp\left(\frac{10 - (v_K + E_K)}{10}\right) - 1} \quad (4.7a)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-(v_K + E_K)}{80}\right) \quad (4.7b)$$

Observando que (4.6) y (4.4) son un caso especial de las ecuaciones (3.16) donde hay solo un estado que es la variable de activación del canal de potasio n . En otras palabras (4.6) y (4.4) definen un memresistor genérico de primer orden. El siguiente paso sería reemplazar la resistencia variante en tiempo del canal iónico de potasio en el modelo del circuito de HH por el memresistor genérico del canal de potasio donde el esquema del memresistor y de las ecuaciones que lo gobiernan se observa en la Figura 4.2.

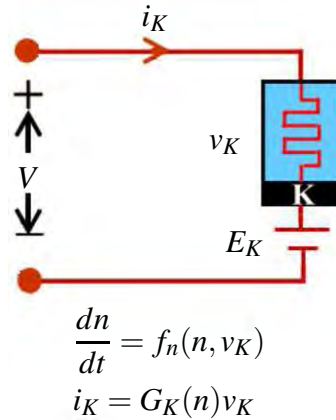


Figura 4.2: Esquema del memresistor del canal de potasio

4.1.1. Caracterización del canal de potasio como memresistor genérico

Como se mencionó en capítulos anteriores las principales características del memresistor son el lazo de histéresis pinchada y la dependencia de la frecuencia a la señal de entrada.

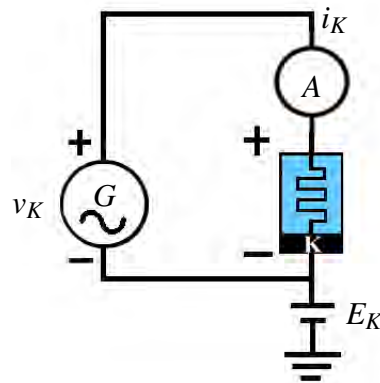


Figura 4.3: Esquema electrónico de la caracterización del memresistor del canal de potasio

Para poder caracterizar un memresistor, lo primero será obtener el lazo de histéresis pinchada en el plano v_K - i_K , esto se realiza aplicando una señal de entrada periódica de voltaje al

memresistor, mediante algún tipo de generador, y obteniendo la corriente que pasa a través del dispositivo. La entrada de voltaje puede ser sinusoidal, triangular o rectangular y la respuesta en el plano voltaje- corriente en el dispositivo será típica de cada memresistor. El diagrama de la caracterización eléctrica del memresistor de potasio se muestra en la Figura 4.3.

El proceso para caracterizar mediante simulaciones numéricas al memresistor se muestra en el diagrama de la Figura 4.4 que esquematiza el programa realizado. Primeramente es necesario calcular el vector de entrada de voltaje sinusoidal v_K que tendrá la forma $v_K = A \sin(\omega t)$, con este valor se procede a calcular el vector de estado interno n que depende de la ecuación diferencial (4.6) y con las funciones α_n y β_n definidas como en (4.7). Un siguiente paso es calcular el vector de conductancias G_K dependiente del vector de voltaje de entrada y definido por (4.5) con $\bar{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, el valor que se obtuvo en los experimentos de Hodgkin y Huxley, ya con estos vectores calculados ahora será posible obtener el vector de la corriente iónica de potasio i_K obtenida de (4.4). Este nuevo vector de salida i_K podrá ser graficado contra la entrada de voltaje aplicada.

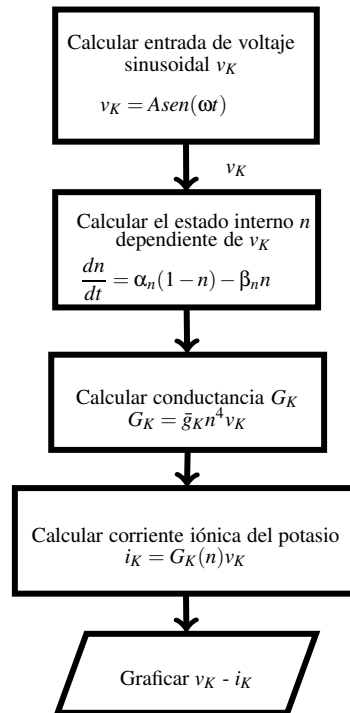


Figura 4.4: Diagrama de flujo para caracterizar la histéresis del memresistor del canal de potasio

4.1.1.1. Histéresis pinchada

Para observar el comportamiento de histéresis se utilizó el programa derivado del diagrama anterior y que se presenta en A.9. Se hizo una selección de parámetros $A = 50 \text{ mV}$ y $\omega = 100 \text{ Hz}$, debido a que en el modelo de Hodgkin-Huxley la amplitud de voltaje se encuentra alrededor de 100 mV pico a pico y con frecuencia promedio de 70 Hz para un

disparo de potencial de acción. La gráfica resultante del método de obtención de la histéresis en el plano v_K-i_K para valores estacionarios de la corriente i_K se observa en la Figura 4.5.

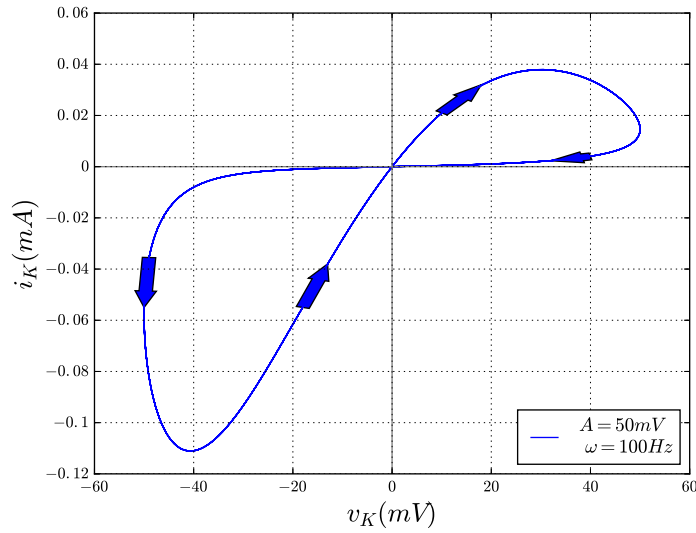


Figura 4.5: Ejemplo de histéresis pinchada en el canal de potasio

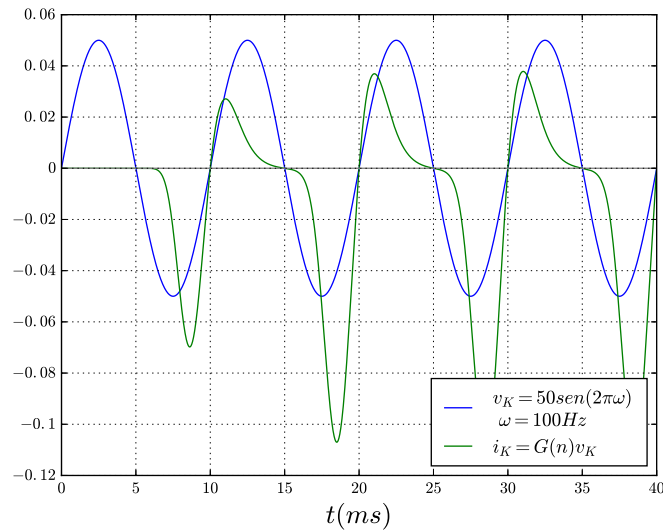


Figura 4.6: Respuesta en el tiempo del voltaje periódico v_K y de la corriente iónica i_K del memresistor de potasio

En la figura se muestra la histéresis pinchada propia del comportamiento memresistivo, además se muestra la dirección de la curva de histéresis mediante las flechas incorporadas donde dicha dirección es esencial para alguna futura implementación o emulación, como en

el caso de las aplicaciones de memoria donde se definen estados lógicos a partir de mayor o menor memresistencia (memconductancia).

La respuesta en el tiempo tanto de la entrada de voltaje como de la corriente de potasio se muestran en la Figura 4.6 donde se pueden apreciar, después del transitorio, los cruces con el eje horizontal únicamente cuando ambos valen cero; los cuales hacen que la histéresis sea pinchada en cero.

4.1.1.2. Dependencia del área de histéresis a la frecuencia

Como se propone en [55] el valor numérico del área bajo la curva de histéresis puede ser calculada por la integral de *Riemann-Stieltjes* [68]

Para calcular el área del lóbulo de histéresis del primer cuadrante en el medio ciclo que corresponde a $0 \leq t \leq T/2$ se hace uso de la integral:

$$Ar^+ = \int_0^{T/2} i_K(t) \frac{dv_K}{dt} dt \quad (4.8)$$

Mientras que el área del lóbulo de histéresis en el tercer cuadrante correspondiente al intervalo $T/2 \leq t \leq T$ está dada por la integral:

$$Ar^- = \int_{T/2}^T i_K(t) \frac{dv_K}{dt} dt \quad (4.9)$$

Calculando las integrales para distintos valores de frecuencia es posible comprobar que el área decremanta gradualmente mientras se incrementa la frecuencia de la señal de entrada. La ventaja de usar la integral de *Riemman-Stieltjes* y no la integral convencional de *Riemman* es que no se necesita una fórmula que describa la curva v_K-i_K para diferentes intervalos de tiempo y no es necesario separar la integración en múltiples partes.

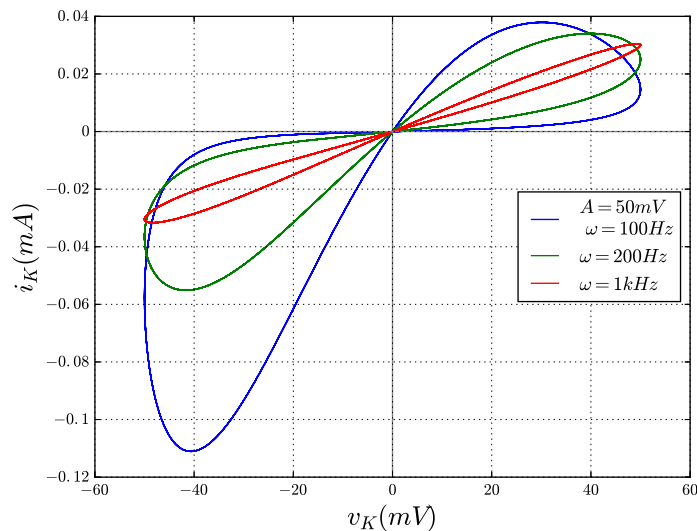


Figura 4.7: Histéresis del memresistor del canal de potasio con cambios de la frecuencia ω

Para observar la dependencia de la frecuencia a la señal de entrada se calculó, mediante el mismo programa presentado en A.9, la corriente I_K para frecuencias de 100 Hz , 200 Hz y 1 kHz como se aprecia en la Figura 4.7 donde se observa que al aumentar la frecuencia el área de histéresis disminuye y cuando el límite tienda a infinito tendrá un comportamiento de resistencia lineal.

Con esto, se puede corroborar numéricamente la dependencia del área de histéresis a la frecuencia, ya que es posible calcular el área que abarca cada lazo de histéresis y al ir aumentando la frecuencia dicho valor numérico tenderá a cero la cual es característica importante del memresistor.

4.1.1.3. Conductancia G_K

A partir de las gráficas y simulaciones numéricas es posible obtener el valor de la memconductancia. En la gráfica v_K-i_K el valor de pendiente en cada uno de los puntos es el valor de la memconductancia y al incrementarse la frecuencia la histéresis tenderá a una línea recta cuya pendiente es el valor de conductancia de una resistencia lineal.

Para mostrar adecuadamente los cambios de memconductancia se presenta la Figura 4.8 en donde se observa la gráfica de la conductancia del memresistor del canal de potasio que es variante respecto del voltaje periódico de entrada. El programa que se utilizó para las simulaciones es el mismo para las anteriores figuras y que se encuentra en A.9, se graficó la conductancia para frecuencias de $\omega = 100\text{ Hz}$, $\omega = 200\text{ Hz}$ y $\omega = 1\text{ kHz}$.

Como se observa en la figura el memresistor del canal de potasio parece acercarse al comportamiento de una resistencia lineal de 0.6 mS para frecuencias $\omega > 1\text{ kHz}$.

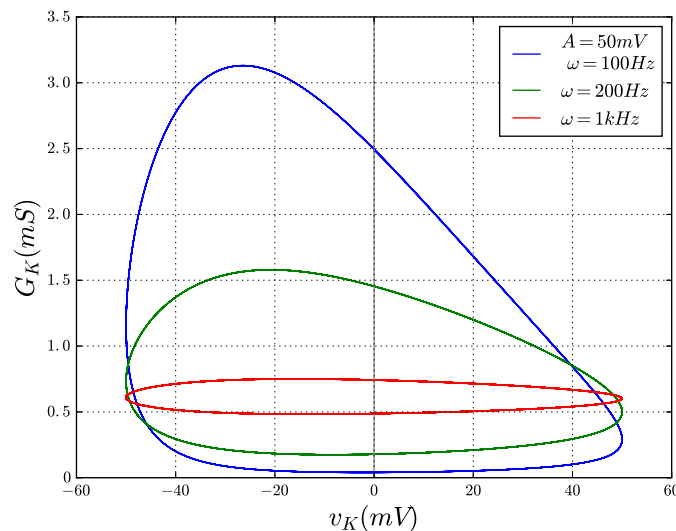


Figura 4.8: Conductancia G_K del memresistor del canal de potasio para distintas frecuencias del voltaje de entrada

4.1.1.4. Curva característica V_K-I_K

En teoría de circuitos para describir el comportamiento en CD de un dispositivo es suficiente conocer la curva característica V-I. Desde una perspectiva matemática y de teoría de circuitos, el término curva V-I tiene sentido si cada punto (v_0, i_0) que se encuentra en la curva corresponde a un punto de equilibrio del sistema dinámico asociado en el sentido de que si $(v(t), i(t)) = (v_0, i_0)$ en $t = t_0$, entonces $(v(t), i(t)) = (v_0, i_0)$ para todo $t \geq 0$.

El equilibrio del memresistor del canal de potasio se obtiene de:

$$\frac{dn}{dt} = f_n(n, v_K) = 0 \quad (4.10)$$

Resolviendo la variable de activación del potasio como función de cualquier v_K y sustituyéndola en la ecuación del memresistor de potasio $i_K = G(n)v_K$, se obtiene:

$$i_{K_\infty} = G_{K_\infty}(n_\infty(v_{K_\infty}))v_{K_\infty} \quad (4.11)$$

Donde el subíndice “ ∞ ” se usa para denotar un estado de equilibrio.

La gráfica de todos los puntos $(v_{K_\infty}, i_{K_\infty})$ es llamada la curva $v_{K_\infty}-i_{K_\infty}$ la cual desde la perspectiva de la teoría de circuitos eléctricos es la curva en corriente directa (CD) V_K-I_K .

Aplicando el procedimiento anterior de calculo del equilibrio se puede obtener la curva CD V_K-I_K . Para la presente tesis se utilizó el programa que calcula la histéresis del memresistor de potasio (disponible en A.9) para entrada de voltaje $v_K = A \sin(\omega t)$ con frecuencia $\omega \approx 0$ obteniendo la gráfica de la Figura 4.9 la cual es la curva V_K-I_K en CD.

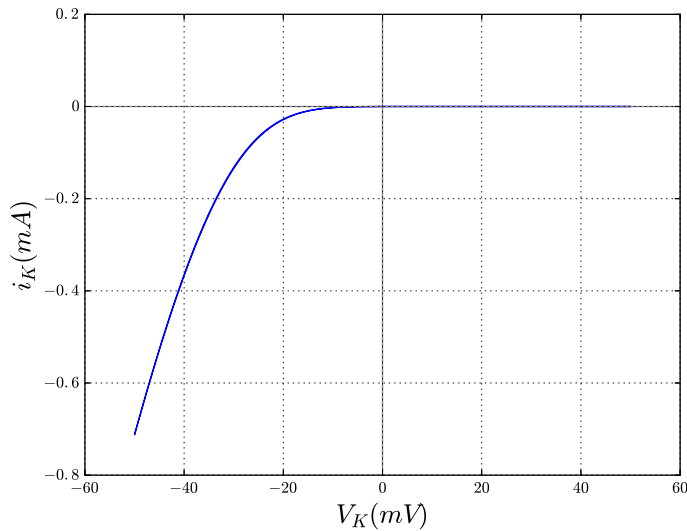


Figura 4.9: Comportamiento en CD del memresistor de potasio

4.2. Canal de sodio como memresistor genérico

Si se toma el otro elemento del circuito eléctrico del modelo de HH conocido como conductancia del sodio variante en tiempo G_{Na} , la cual está asociada al flujo iónico del sodio que genera la corriente i_{Na} que depende de la ecuación:

$$i_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (4.12)$$

Tomando E_{Na} como el potencial de Nernst del ion sodio y las variables internas de activación y desactivación del canal de sodio m y h , respectivamente y definidas por las ecuaciones:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (4.13a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (4.13b)$$

Para poder evidenciar las características propias de un memresistor se procede a realizar el siguiente cambio de variable:

$$v_{Na} = V - E_{Na} \quad (4.14)$$

Donde V es el voltaje a través de la membrana del axón y la nueva variable v_{Na} representa el voltaje a través de la resistencia variable de la Figura 4.1. Con el cambio de variable es posible reescribir la corriente en el dispositivo como:

$$i_{Na} = G_{Na}(m, h)v_{Na} \quad (4.15)$$

Donde la conductancia del sodio se define como:

$$G_{Na}(m, h) = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (4.16)$$

Y las variables de activación y desactivación de los canales de sodio bajo la nueva variable v_{Na}

$$\begin{bmatrix} \frac{dm}{dt} \\ \frac{dh}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_m(v_{Na})(1 - m) - \beta_m(v_{Na})m \\ \alpha_h(v_{Na})(1 - h) - \beta_h(v_{Na})h \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_m(m, v_{Na}) \\ f_h(h, v_{Na}) \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

Con las funciones α_m , α_h , β_m y β_h definidas como:

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - (v_{Na} + E_{Na}))}{\exp\left(\frac{25 - (v_{Na} + E_{Na})}{10}\right) - 1} \quad (4.18a)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-(v_{Na} + E_{Na})}{18}\right) \quad (4.18b)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-(v_{Na} + E_{Na})}{20}\right) \quad (4.18c)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - (v_{Na} + E_{Na})}{10}\right) + 1} \quad (4.18d)$$

Observando que (4.17) y (4.15) son un caso especial de las ecuaciones (3.16) con dos variables de estados, los cuales son las variables de activación m y de inactivación h de los canales iónicos de sodio. En otras palabras definen un memresistor genérico de segundo orden. El paso siguiente es reemplazar la resistencia variable en tiempo del canal iónico de sodio en el modelo del circuito HH por el memresistor genérico del canal de sodio donde el esquema del memresistor y de las ecuaciones que lo gobiernan se observa en la Figura 4.10.

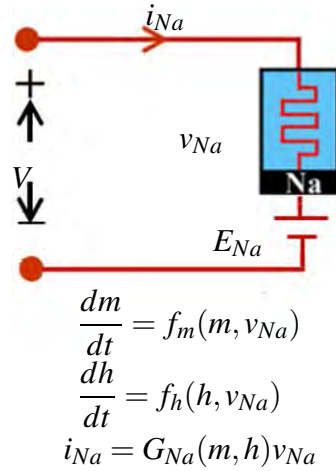


Figura 4.10: Esquema del memresistor del canal de sodio

4.2.1. Caracterización del canal de sodio como memresistor genérico

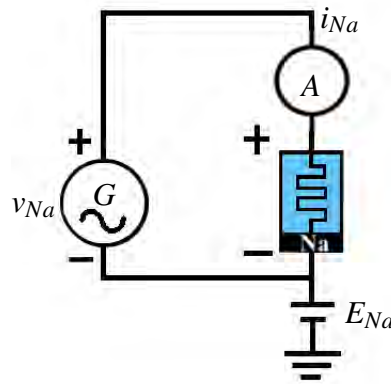


Figura 4.11: Esquema electrónico de la caracterización del memresistor del canal de sodio

Para poder caracterizar el memresistor de sodio se seguirán los mismos pasos definidos para caracterizar el memresistor de potasio. Para obtener el lazo de histéresis pinchada en el

plano $v_{Na}-i_{Na}$, es necesario aplicar una señal de entrada periódica de voltaje al memresistor, mediante algún tipo de generador, y obtener la corriente que pasa a través del dispositivo. El diagrama de la caracterización eléctrica del memresistor de potasio se muestra en la Figura 4.11.

El proceso para caracterizar mediante simulaciones numéricas al memresistor de sodio se muestra en el diagrama de la Figura 4.12 que esquematiza el programa realizado. Los pasos son calcular el vector de entrada de voltaje sinusoidal v_{Na} , calcular los vector de estado interno m y h , calcular el vector de conductancias G_{Na} dependiente del vector de voltaje de entrada con $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$ y por último obtener el vector de la corriente iónica de sodio i_{Na} . Este nuevo vector de salida i_{Na} es el que se graficará contra la entrada de voltaje aplicada.

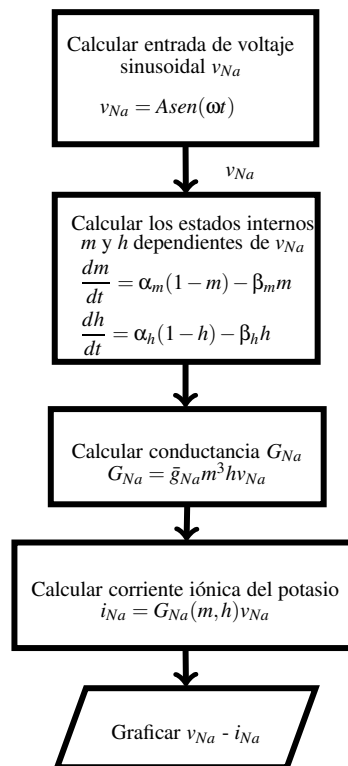


Figura 4.12: Diagrama de flujo para caracterizar la histéresis del memresistor del canal de sodio

4.2.1.1. Histéresis pinchada

Para evidenciar la característica de lazo de histéresis pinchada en el memresistor del canal de sodio se utilizó el programa derivado del diagrama anterior y que se encuentra en A.10. Se realizó la simulación con vector de voltaje de entrada de la forma $v_{Na} = A \text{sen}(\omega t)$ y con amplitud $A = 120 \text{ mV}$ y se calculó la corriente I_{Na} para un valor de la frecuencia $\omega = 100 \text{ Hz}$, resaltando que para obtener la corriente en función de la señal periodica es necesario resolver conjuntamente las ecuaciones para los estados internos m y h . La gráfica resultante

en el plano $v_{Na}-i_{Na}$ se observa en la Figura 4.13 la cual muestra la histéresis pinchada huella característica del comportamiento memresistivo, además se muestra la dirección de la curva de histéresis mediante las flechas incorporadas.

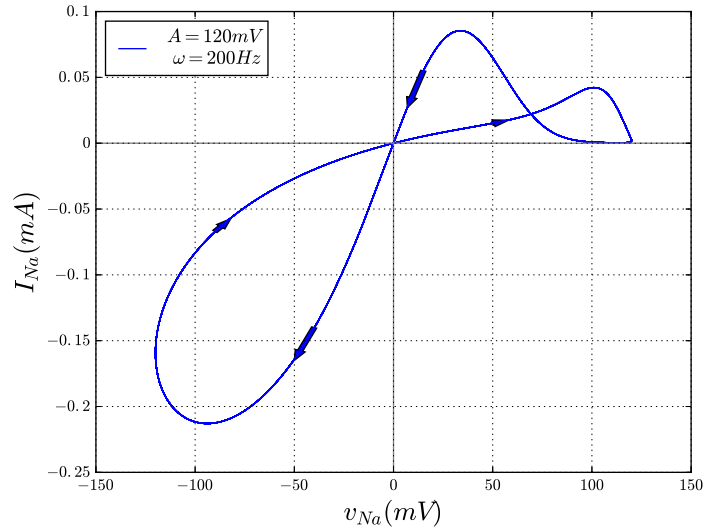


Figura 4.13: Ejemplo de histéresis pinchada en el canal de sodio

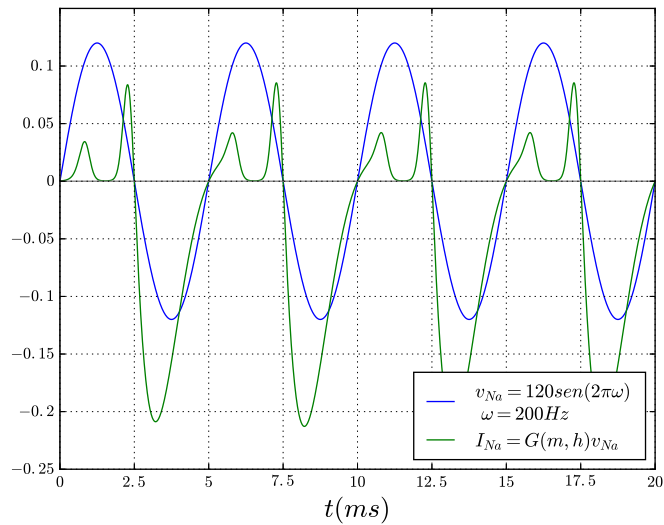


Figura 4.14: Respuesta en el tiempo del voltaje periódico v_{Na} y de la corriente iónica i_{Na} del memresistor de sodio

La respuesta en el tiempo tanto de la entrada de voltaje como de la corriente de sodio se muestran en la Figura 4.14 donde se pueden apreciar, después del transitorio, los cruces con

el eje horizontal únicamente cuando ambos valen cero; los cuales hacen que la histéresis sea pinchada en cero.

4.2.1.2. Dependencia del área de histéresis a la frecuencia

El valor numérico del área de histéresis puede ser calculado de la misma forma que como se presentó para el memresistor de potasio mediante las integrales de *Riemann-Stieltjes*. Calculando las integrales para distintos valores de frecuencia es posible comprobar que el área decrementa gradualmente mientras se incrementa la frecuencia de la señal de entrada.

La dependencia del área de histéresis a la frecuencia de la señal de entrada se puede mostrar al calcular la corriente numéricamente, mediante el programa presentado en A.10, la corriente i_{Na} para frecuencias de 100 Hz, 1 kHz y 10 kHz como se aprecia en la Figura 4.15 donde se observa que al aumentar la frecuencia el área de histéresis disminuye y cuando el límite tienda a infinito tendrá un comportamiento de resistencia lineal.

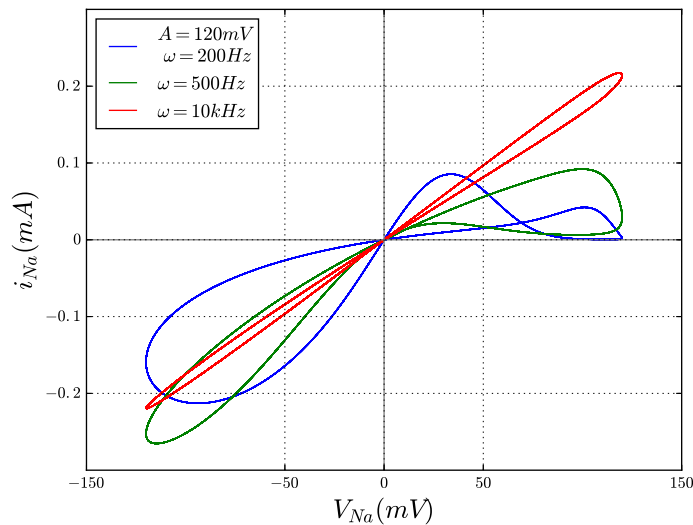


Figura 4.15: Histéresis del memresistor del canal de sodio con cambios de la frecuencia ω

Con esto, se puede corroborar numéricamente la dependencia del área de histéresis a la frecuencia, ya que es posible calcular el área que abarca cada lazo de histéresis y al ir aumentando la frecuencia dicho valor numérico tenderá a cero la cual es característica importante del memresistor.

4.2.1.3. Conductancia G_{Na}

Para mostrar adecuadamente los cambios de memconductancia se presenta la Figura 4.16 en donde se observa la gráfica de la conductancia del memresistor del canal de sodio que es variante respecto del voltaje periódico de entrada. El programa que se utilizó para las simulaciones es el mismo para las anteriores figuras y que se encuentra en A.10, se graficó la conductancia para frecuencias de $\omega = 200$ Hz, $\omega = 500$ Hz y $\omega = 1$ kHz.

Como se observa en la figura el memresistor del canal de sodio parece acercarse al comportamiento de una resistencia lineal de 1.8 mS para frecuencias $\omega > 10 \text{ kHz}$.

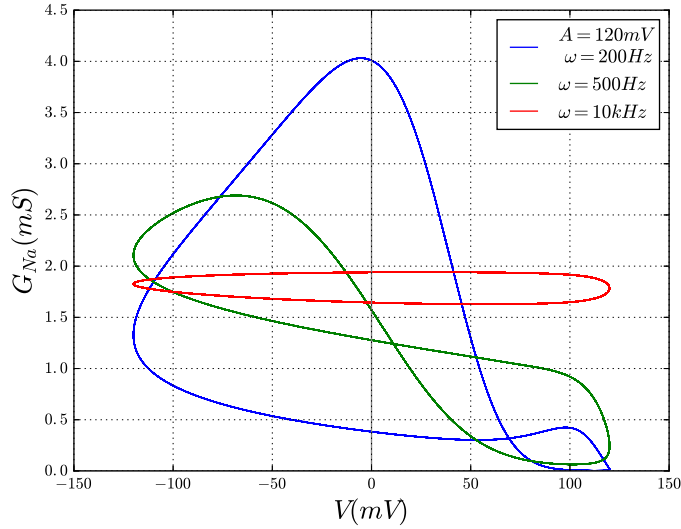


Figura 4.16: Conductancia G_{Na} del memresistor del canal de sodio para distintas frecuencias del voltaje de entrada

4.2.1.4. Curva característica $V_{Na}-I_{Na}$

El equilibrio del memresistor del canal de sodio se obtiene de:

$$\frac{dm}{dt} = f_m(m, v_{Na}) = 0 \quad (4.19a)$$

$$\frac{dh}{dt} = f_h(h, v_{Na}) = 0 \quad (4.19b)$$

Resolviendo las variables de activación y desactivación del sodio como función de cualquier v_{Na} y sustituyendola en la ecuación del memresistor de sodio $i_{Na} = G(m, h)v_{Na}$, se obtiene:

$$i_{Na_\infty} = G_{Na_\infty}(m_\infty(v_{Na_\infty}), h_\infty(v_{Na_\infty}))v_{Na_\infty} \quad (4.20)$$

La gráfica de todos los puntos $(v_{Na_\infty}, i_{Na_\infty})$ es llamada la curva $v_{Na_\infty}-i_{Na_\infty}$. Para la presente tesis se utilizó el programa que calcula la histéresis del memresistor de sodio (disponible en A.10 para entrada de voltaje $v_{Na} = A\text{sen}(\omega t)$ con frecuencia $\omega \approx 0$ obteniendo la gráfica de la Figura 4.17 la cual es la curva $V_{Na}-I_{Na}$ en CD.

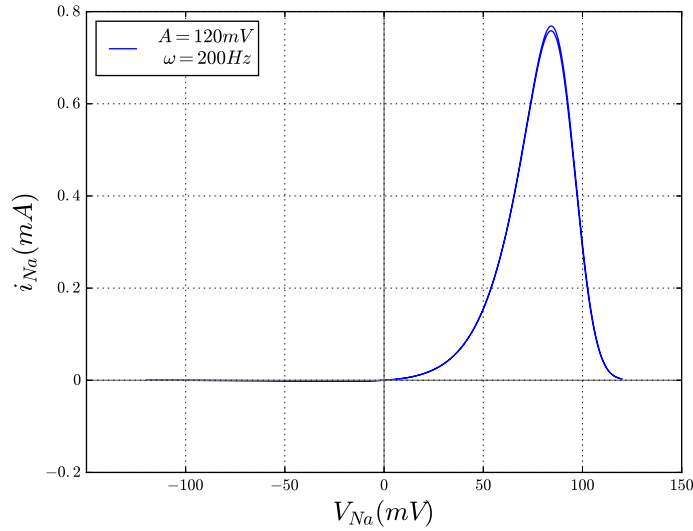


Figura 4.17: Comportamiento en CD del memresistor de sodio

4.3. Memresistores genéricos de los canales K y Na en el circuito HH

Como se especificó en las secciones anteriores ambas conductancias G_{Na} y G_K en el modelo HH y en particular en el circuito de HH pueden ser reemplazadas por memresistores genéricos de primer y segundo orden respectivamente, por lo que se puede tener el circuito eléctrico memresistivo de HH que se observa en la Figura 4.18 el cual ahora está compuesto por 4 elementos de circuitos bien definidos, un capacitor, una resistencia lineal y dos memresistores, además de las tres fuentes de voltaje y la fuente de corriente que emula la entrada de excitación externa aplicada sobre la membrana neuronal.

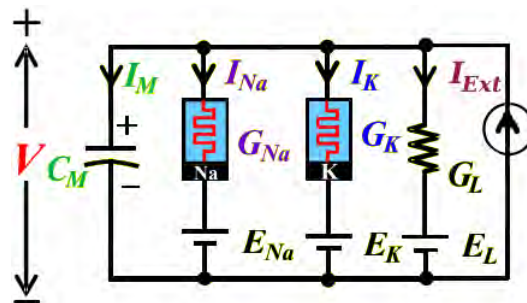


Figura 4.18: Circuito eléctrico memresistivo de HH

Si existieran memresistores con las características específicas de histéresis dictadas por (4.4) y (4.6) para el memresistor del canal de potasio y las ecuaciones (4.15) y (4.17) para

el memresistor de sodio, entonces la construcción del circuito eléctrico de HH se realizaría fácilmente, pero al no ser este el caso, es necesario realizar la emulación de estos dispositivos como se discutirá en el capítulo siguiente.

4.4. Modelando los modelos simplificados de HH con memresistores genéricos

Para extender las observaciones realizadas en el modelo de HH al representar los canales iónicos como memresistores y el circuito eléctrico de la neurona como un circuito memresistivo, se mostrarán algunos de los modelos simplificados y se analizará si es posible llegar a una representación memresistiva de estos. Los modelos a analizar son el de Morris-Lecar, Fitzhugh-Nagumo y Hindmarsh-Rose.

4.4.1. Canal de potasio del modelo ML como memresistor genérico

El modelo de Morris-Lecar presenta únicamente un canal dependiente de la derivada de un estado interno que es la variable ω y el canal de potasio de este modelo, a diferencia del modelo HH que presenta dos canales que dependen de estados internos. En este modelo el canal de calcio depende de la función no lineal m_∞ que depende del voltaje membranal. Se vuelve a presentar el modelo en las siguientes ecuaciones:

$$C_m \frac{dV}{dt}(t) = I_{ext} - g_{Ca} m_\infty(V)(V - E_{Ca}) - g_K \omega(V - E_K) - g_l(V - E_l) \quad (4.21a)$$

$$\frac{d\omega}{dt} = \eta(V)(\beta_\infty(V) - \omega) \quad (4.21b)$$

Donde las funciones m_∞ , β_∞ y η se definen de manera similar a la presentada en el capítulo 2.

Si se realiza un cambio de variable como sigue:

$$v_{K(ML)} = V - E_K \quad (4.22)$$

Donde V es el voltaje a través de la membrana del axón, E_K es el potencial de Nernst del ion potasio en el modelo ML y la nueva variable $v_{K(ML)}$ es el voltaje que pasa a través de la conductancia $G_{K(ML)}$.

Reescribiendo la ecuación de la corriente $i_{K(ML)}$ como:

$$i_{K(ML)} = G_{K(ML)}(\omega)v_{K(ML)} \quad (4.23)$$

Donde la conductancia del potasio se define como:

$$G_{K(ML)}(\omega) = \bar{g}_K \omega \quad (4.24)$$

Y la variable de activación de los canales de potasio:

$$\frac{d\omega}{dt} = \eta(V)(\beta_\infty(v_{K(ML)} + E_K) - \omega) = f_\omega(\omega, v_{K(ML)}) \quad (4.25)$$

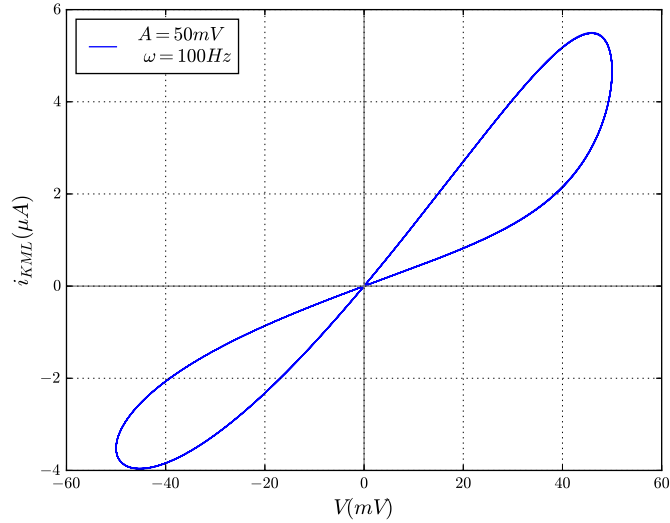


Figura 4.19: Gráfica v - i del canal de potasio en el modelo de Morris-Lecar

Observando que (4.25) y (4.23) son un caso especial de las ecuaciones (3.16) donde hay solo un estado que es la variable de activación del canal de potasio ω . En otras palabras (4.25) y (4.23) definen un memresistor genérico de primer orden. Debido a que la principal característica de los memresistores es el lazo de histéresis pinchada en el plano v - i bajo entradas de voltaje periódicas, es necesario comprobar que el memresistor genérico del canal de potasio en el modelo ML la presente, lo cual se obtuvo mediante el programa presentado en A.11 y la Figura 4.19 lo muestra.

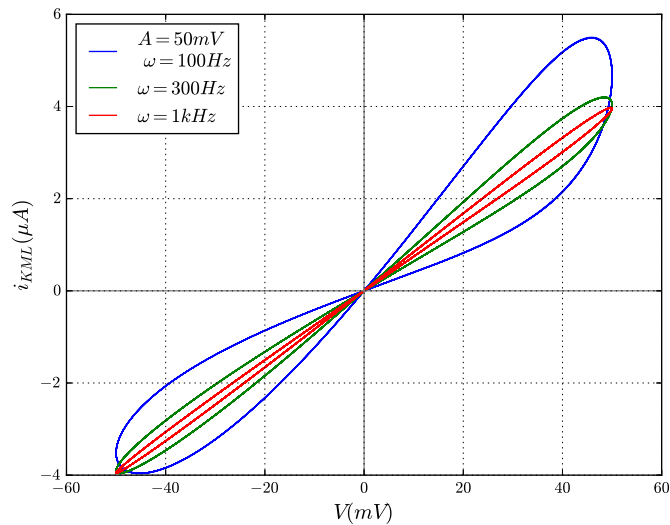


Figura 4.20: Gráfica v_K - i_K del modelo ML con cambios de la frecuencia ω

Para observar gráficamente la dependencia del área de histéresis a la frecuencia de la entrada periódica, se obtuvo la gráfica en el plano v_K-i_K de las ecuaciones de Morris-Lecar variando la frecuencia de entrada ω como se observa en la Figura 4.20 presentando el fenómeno característico del memresistor.

Con lo anterior se puede establecer que es posible representar el canal de potasio del modelo ML como un memresistor genérico de primer orden en el circuito del modelo de Morris-Lecar.

4.4.2. Curva v-i en el modelo de Fitzhugh-Nagumo

Las ecuaciones del modelo FN son:

$$\frac{dx}{dt} = x - \frac{x^3}{3} - y + I_{ext} \quad (4.26a)$$

$$\tau \frac{dy}{dt} = x + a - by \quad (4.26b)$$

Reescribiendo las ecuaciones como:

$$\frac{dx}{dt} = G(x)x - y + I_{ext} \quad (4.27a)$$

$$\tau \frac{dy}{dt} = x + a - by \quad (4.27b)$$

Con $G(x) = 1 - \frac{x^2}{3}$ y tomando a x como variable interna y la ley de Ohm de la corriente debida a la variable lenta reescrita como:

$$I_x = G(x)x \quad (4.28)$$

Entonces (4.27a) y (4.28) podrían verse como memresistores, aunque la forma en que se representan no es común ya que la variable interna y la entrada son la misma variable y la definición de memresistor genérico no se cumple. La Figura 4.21 obtenida a partir de la simulación numérica desarrollada por el programa que se encuentra en A.12 presenta la gráfica $v-i$ que se realizó para verificar si presenta lazo de histéresis..

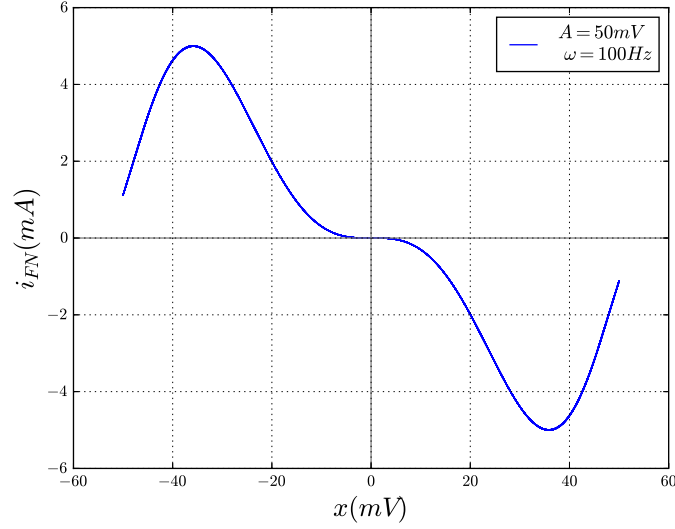


Figura 4.21: Gráfica $v-i$ en el modelo de Fitzhugh-Nagumo

Con las observaciones de la falta de presencia de histéresis pinchada en el plano $v-i$ y que las ecuaciones del modelo no corresponden directamente a la forma de (3.16) se puede concluir que el modelo de Fitzhugh-Nagumo no puede representarse como circuito memresistivo o que contenga memresistores.

4.4.3. Curva $v-i$ en el modelo Hindmarsh-Rose

Anteriormente se presentaron las ecuaciones del modelo HR las cuales son:

$$\frac{dx}{dt} = I_{ext} - ax^3 + bx^2 + y - z \quad (4.29a)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx^2 - \beta y \quad (4.29b)$$

$$\frac{dz}{dt} = \varepsilon(s(x - x_R) - z) \quad (4.29c)$$

Reescribiendo las ecuaciones como:

$$\frac{dx}{dt} = I_{ext} - H(x)x + y - z \quad (4.30a)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx^2 - \beta y \quad (4.30b)$$

$$\frac{dz}{dt} = \varepsilon(s(x - x_R) - z) \quad (4.30c)$$

Con $H(x) = ax^2 + bx$ y tomando a x como variable interna y la ley de Ohm de la corriente debida a la misma variable reescrita como:

$$I_x = H(x)x \quad (4.31)$$

Entonces (4.30a) y (4.31) podrían verse como memresistores, aunque la forma en que se representan no es común ya que la variable interna y la entrada son la misma variable y la definición de memresistor genérico no se cumple. En la Figura 4.22 se observa la gráfica $v-i$ que se realizó para verificar si presenta lazo de histéresis. La simulación fue realizada por el programa que se encuentra en A.13.

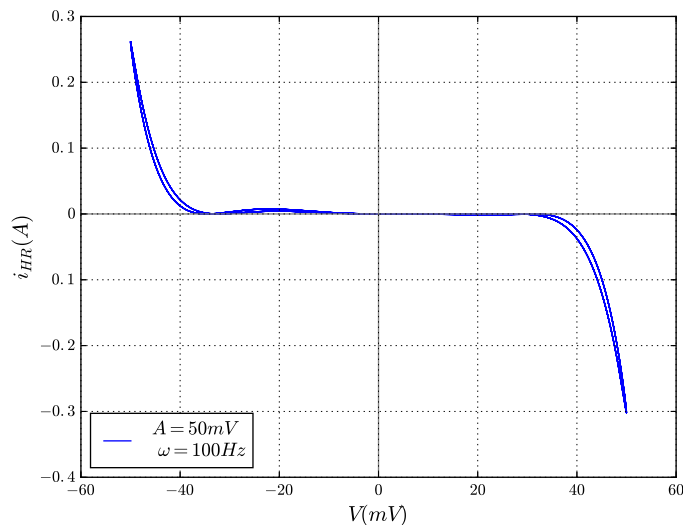


Figura 4.22: Gráfica $v-i$ en el modelo de Hindmarsh-Rose

Con las observaciones de la falta de presencia de histéresis pinchada en el plano $v-i$ y que las ecuaciones del modelo no corresponden directamente a la forma de (3.16) se puede concluir que el modelo de Hindmarsh-Rose no puede representarse como circuito memresistivo o que contenga memresistores.

Ahora que el modelo HH ha sido reestructurado como un circuito memresistivo conformado por los memresistores genéricos de los canales de sodio y de potasio, el siguiente paso es obtener emulaciones de estos ya que no existen memresistores con las características de histéresis y de curva de CD que se analizaron en el presente capítulo. Debido a esto en el siguiente capítulo se presenta una realización experimental mediante una emulación memresistiva y simulación del manejo del modelo HH como circuito memresistivo.

Capítulo 5

Emulación de memresistores

5.1. Emulador analógico para una función específica de mem-resistencia

En esta sección se presenta la implementación de un emulador analógico de un memresistor genérico definido por funciones específicas, el cual fue desarrollado por Muthuswamy y presentado anteriormente.

El emulador está integrado en un circuito cuya principal característica es que presenta caos con solo únicamente 3 dispositivos con un elemento localmente activo, el circuito caótico más simple en término del número de elementos era el circuito de cuatro dispositivos planteado por Chua y Barboza [69]. El circuito caótico se basa en el propuesto en [40] y se muestra en la Figura 5.1.

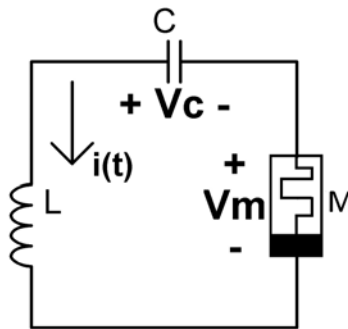


Figura 5.1: Circuito memresistivo de 3 dispositivos

El sistema está descrito por:

$$\frac{dv_C}{dt} = \frac{i}{C} \quad (5.1a)$$

$$\frac{di}{dt} = -\frac{1}{L}(V_M(z) - V_C) \quad (5.1b)$$

$$\frac{dz}{dt} = i - az - iz \quad (5.1c)$$

Donde $V_M(t) = \beta(z^2 - 1)i$

De las anteriores ecuaciones se puede observar que el memresistor está definido por:

$$\frac{dz}{dt} = i - az - iz \quad (5.2a)$$

$$V_M(t) = \beta(z^2 - 1)i = M(z)i \quad (5.2b)$$

Donde se observa, el dispositivo no es el memristor ideal de [31], es un memresistor genérico descrito como en [32] y con la función específica de memresistencia $M(z) = \beta(z^2 - 1)$. La obtención de las ecuaciones fue presentado en el capítulo 3, en este capítulo se presenta la emulación ocupada así como las características propias del circuito y su caracterización eléctrica.

En la Figura 5.2 se aprecia el emulador que haciendo uso de multiplicadores y amplificadores digitales permite representar el comportamiento eléctrico del memresistor y en específico la función de memresistencia y el estado interno.

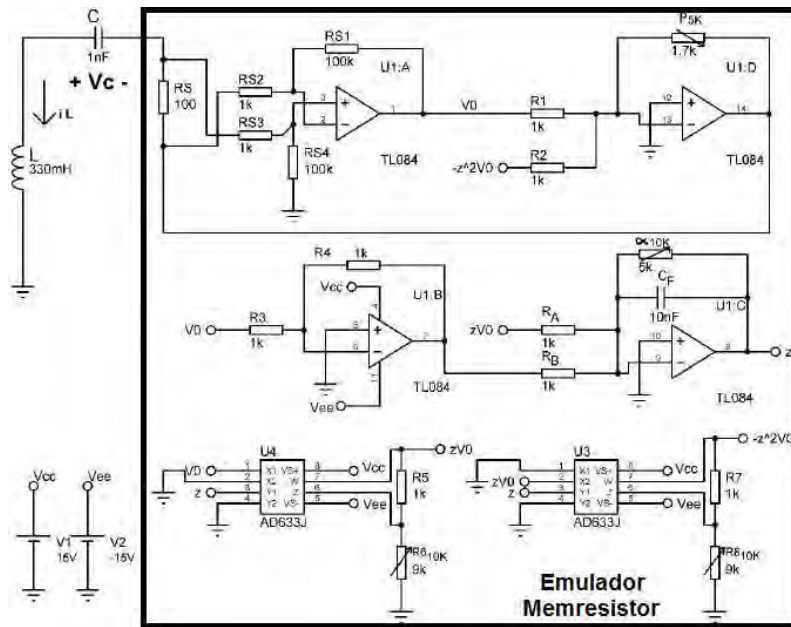


Figura 5.2: Esquema eléctrico del circuito y la emulación del memresistor

Es importante observar que el circuito es un circuito memresistivo conformado por un la emulación analógica de un memresistor genérico definido por las ecuaciones (5.2) y elementos básicos de teoría de circuitos como el capacitor y el inductor.

La selección de la función memresistiva $R(z)$ y el tercer estado, son elegidos para observar la presencia de caos, por lo que es posible elegir cualquier otra función y estado, pero las características eléctricas obtenidas no corresponderán, así como el comportamiento caótico puede no preservarse.

Para caracterizar el memristor genérico es necesario obtener la función de memresistencia $R(z)$, para obtenerla se hace $v_0 = 1V$, es decir, se inyecta una señal de voltaje de $1V$ a la entrada x_1 del multiplicador analógico con lo cual $v_M = R(z)$. Después se utiliza una señal triangular de $1kHz$ a $1V$ pico-a-pico como entrada a z . Se grafica el voltaje en el memristor genérico v_M contra $z(t)$ para obtener la curva experimental de memresistencia que aparece en la Figura 5.3.

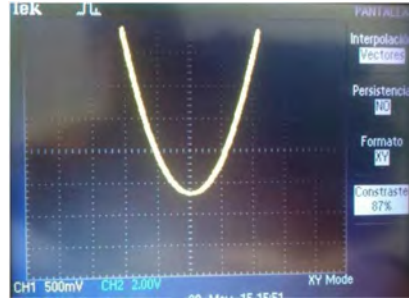


Figura 5.3: Curva de memresistencia obtenida experimentalmente

El circuito implementado se aprecia en la Figura 5.4 en donde se armó el circuito de acuerdo a lo que aparece en la Figura 5.2 con multiplicadores analógicos AD633JN, amplificadores operacionales TL084, capacitores cerámicos, resistencias con tolerancia de 10% y el inductor fabricado de $330mH$.

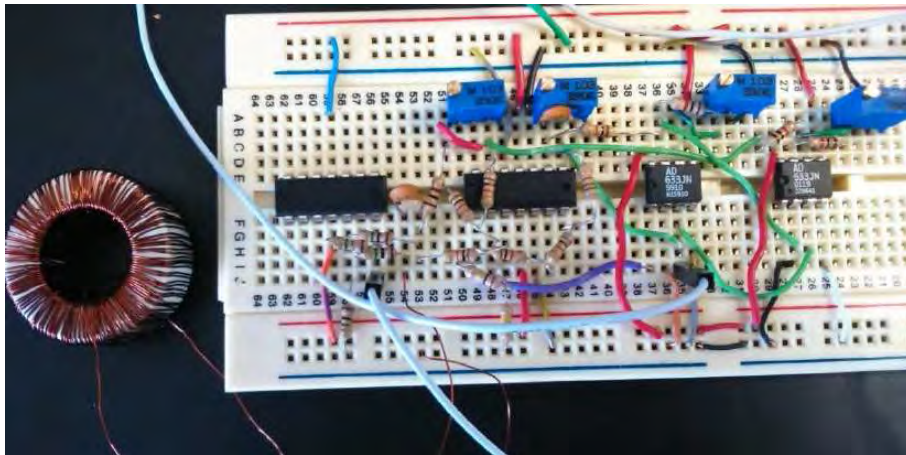


Figura 5.4: Circuito caótico con el emulador de memristor

Son necesarias tres variables de estado para que un sistema autónomo continuo en el tiempo sea caótico por lo que se ocupa la variable del estado interno del memristor como el tercer estado.

El circuito memresistivo con los parámetros, $C = 1$, $L = 3$, $\beta = \frac{3}{2}$ y $\alpha = 0.6$ y con los cambios de variables $x = V_C$, $y = i$ queda descrito por las ecuaciones:

$$\frac{dx}{dt} = y \tag{5.3a}$$

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{1}{3}x + \frac{1}{2}y - \frac{1}{2}z^2y \quad (5.3b)$$

$$\frac{dz}{dt} = -y - 0.6z + yz \quad (5.3c)$$

El cual presenta atractores caóticos como se observa en la Figura 5.5(a) en la cual se graficó el estado x (voltaje del capacitor) y el estado y (corriente del circuito) y la Figura 5.5(b) donde se graficó el estado x y el tercer estado del sistema (variable z), las simulaciones fueron realizadas con condiciones iniciales de (0.01, 0.01, 0.01).

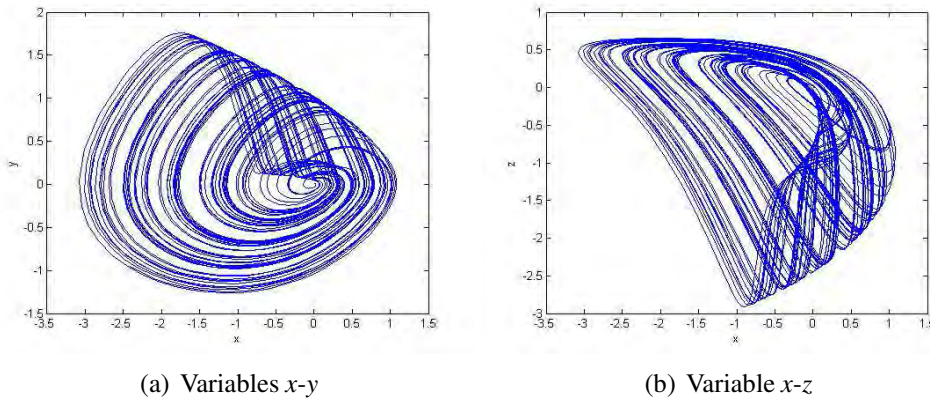


Figura 5.5: Atractores caóticos del circuito memresistivo

La comparativa entre la simulación numérica del sistema y la señal obtenida en el osciloscopio del circuito caótico que se implementó se observan para el voltaje del capacitor (x) - corriente del circuito (y) en la Figura 5.6 y para el voltaje del capacitor (x) - estado interno del memresistor genérico (z) en la Figura 5.7.

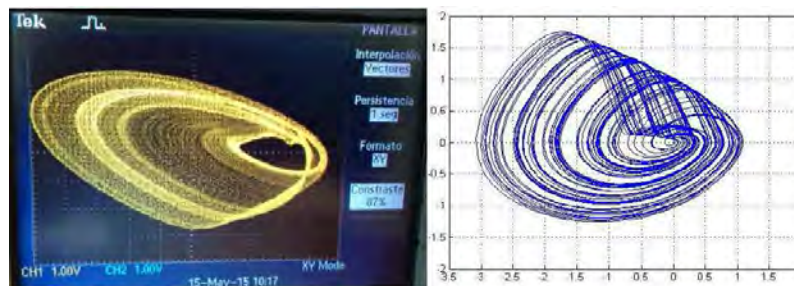


Figura 5.6: Comparativa entre la simulación numérica y la implementación para voltaje capacitor (variable de estado x) - corriente del circuito (variable de estado y)

Debido a que el sistema es caótico presenta ciclos de todos los periodos y si se toma β como el parámetro de bifurcación, puede ser ajustado para obtener distintas respuestas al sistema como en el caso de la Figura 5.8 con $\beta \approx 1.3$ donde presenta un ciclo de periodo 2 y con $\beta \approx 1.2$ se presenta un ciclo límite de periodo 1.

La respuesta en tiempo del voltaje en el capacitor y la corriente del circuito son mostradas en la Figura 5.9.

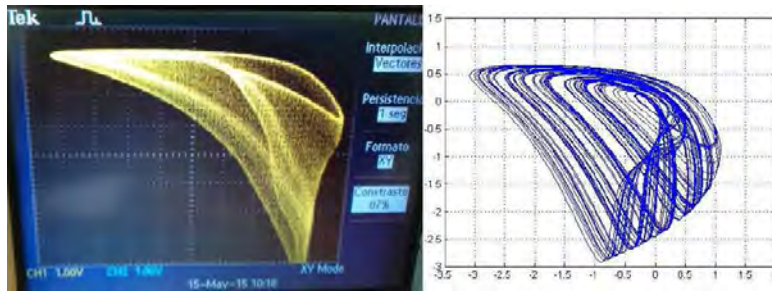


Figura 5.7: Comparativa entre la simulación numérica y la implementación para voltaje del capacitor (variable de estado x) - estado interno del memresistor genérico (variable de estado z)

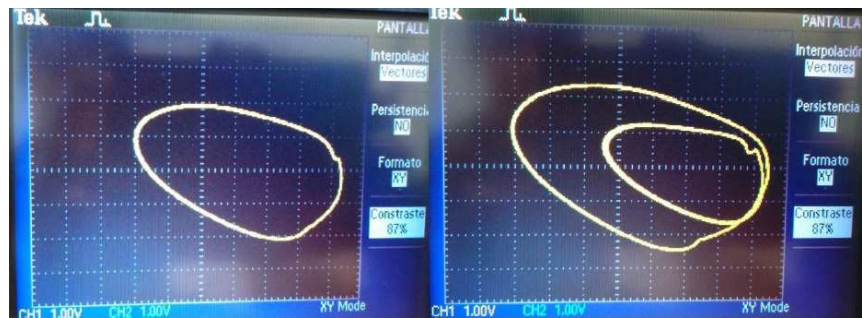


Figura 5.8: Ciclos límite en la implementación del circuito caótico

En Tabla 5.1 se pueden observar el valor de los exponentes de Lyapunov del sistema obtenidos por el algoritmo de Wolf [70] para valores distintos del parámetro de bifurcación β , dichos exponentes miden el grado de divergencia de las trayectorias cercanas. Para un valor del parámetro de 1.7, se tiene que la suma de los exponentes es negativa, aun cuando un exponente es positivo por lo que numéricamente se evidencia la presencia de caos en el sistema.

En el diagrama de bifurcaciones es posible observar que aparece una cascada de doblamiento de periodo lo que se dice que es una ruta al caos, mientras que para determinar que el sistema es caótico es necesario una prueba matemática formal como la que se da en [71] y que es específica para este sistema.

Valor β	Exponentes de Lyapunov
1.2	0, -0.003, -0.429
1.3	0, 0.012, -0.418
1.7	0.029, 0, -0.17

Tabla 5.1: Exponentes de Lyapunov para distintos valores de β

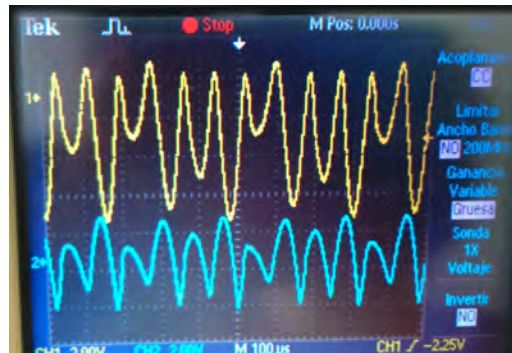


Figura 5.9: Respuesta en el tiempo de los estados x y y

5.2. Propuesta para la emulación de los memresistores genéricos de los canales K y Na

Como se ha mencionado con anterioridad, no existen comercialmente memresistores y más aun no hay alguno que tenga las propiedades necesarias para reemplazar las resistencias variables del circuito de Hodgkin-Huxley como se mencionó en el capítulo anterior, por lo que se tiene que hacer uso de emuladores con circuitos disponibles.

En el capítulo 3 se hizo mención de diversos emuladores que se encuentran en la literatura y sus ventajas y desventajas. Basándose en el emulador propuesto por Pershin y Di Ventra en el 2010, el cual es un emulador en base a un microcontrolador que calcula la variable interna para poder ajustar digitalmente la memresistencia, se hizo un esquema que muestra ambos memresistores (el de potasio como el de sodio) como bloques en los cuales un microcontrolador que como salida tendrá la corriente en base al voltaje del circuito.

La razón de seleccionar un emulador digital a diferencia de uno analógico como el presentado en la sección anterior radica en que las funciones de memconductancia y el estado interno en el caso de los memresistores de potasio y sodio involucran funciones trascendentales que resultan complicadas de resolver analógicamente. Por otro lado, se había mencionado que la desventaja principal de utilizar componentes digitales era la baja resolución y frecuencia de trabajo pero dado que la frecuencia de disparo de impulsos eléctricos se encuentra alrededor de 70 Hz por lo que con un ADC con velocidad de muestreo superior a 1 kHz sería suficiente para la implementación.

Cada uno de los canales iónicos requerirá de la emulación por lo que la Figura 5.10 ejemplifica el proceso de emulación para cada memresistor y la posibilidad de intercambiarlo por el emulador diseñado ya que comparten las mismas características en el plano voltaje corriente.

El esquema propuesto es un emulador totalmente digital que se observa en la Figura 5.11 en el cual el bloque del memresistor de potasio representa un microcontrolador cuya entrada es el voltaje del circuito menos el potencial de Nernst del potasio E_K , es decir $v_K = V - E_K$, dicho voltaje será digitalizado mediante el convertidor analógico-digital del microcontrolador para que con este valor sea posible calcular los estados internos que para el canal de potasio es la variable de activación n definida por la ecuación diferencial (5.4), ya con la va-

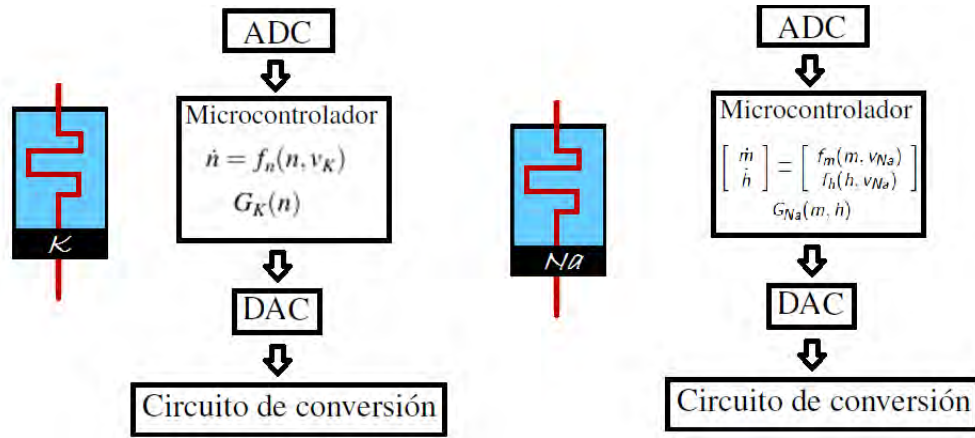


Figura 5.10: Diagrama de emulación de los memresistores de los canales iónicos

riable n , es posible calcular $G_K(n) = \bar{g}_K n^4$ y $I_K = G_K(n)v_K$ donde I_K será la salida en voltaje del DAC (convertidor digital-analógico) del microcontrolador.

Un diagrama de bloques realizado en el entorno de simulación de Matlab (Simulink) que permite visualizar el computo que es necesario que realice el microcontrolador internamente se muestra en la Figura 5.11, donde las funciones α_n y β_n son las mismas del capítulo anterior.

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v_K + E_K)(1 - n) - \beta_n(v_K + E_K)n = f_n(n, v_K) \quad (5.4)$$

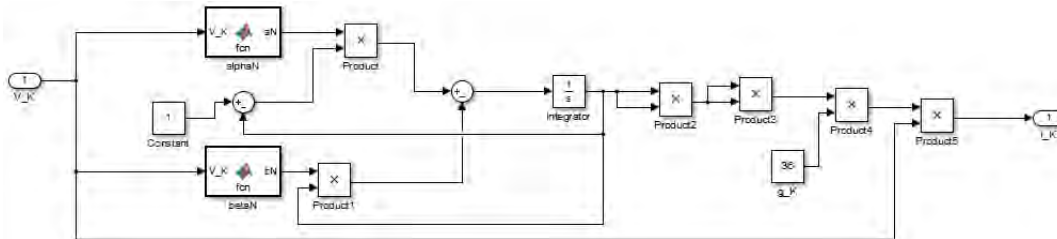


Figura 5.11: Esquema en diagrama de bloques del emulador de HH memresistivo

Por otra parte el bloque del memresistor de sodio también representa un microcontrolador cuya entrada al ADC es $v_{Na} = V - E_{Na}$, y con este valor se calculan los estados internos m y h definida por las ecuaciones diferenciales (5.5). En el algoritmo después se calcula $G_{Na}(m, h) = \bar{g}_{Na} m^3 h$ y $I_{Na} = G_{Na}(m, h)v_{Na}$ donde I_{Na} será la salida en voltaje del DAC (convertidor digital-analógico) del microcontrolador. El diagrama en bloques del computo del microcontrolador se muestra en la Figura 5.12, donde las funciones α_m , β_m , α_h y β_h son las mismas del capítulo anterior.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(v_{Na} + E_{Na})(1 - m) - \beta_m(v_{Na} + E_{Na})m = f_m(m, v_{Na}) \quad (5.5a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(v_{Na} + E_{Na})(1 - h) - \beta_h(v_{Na} + E_{Na})h = f_h(h, v_{Na}) \quad (5.5b)$$

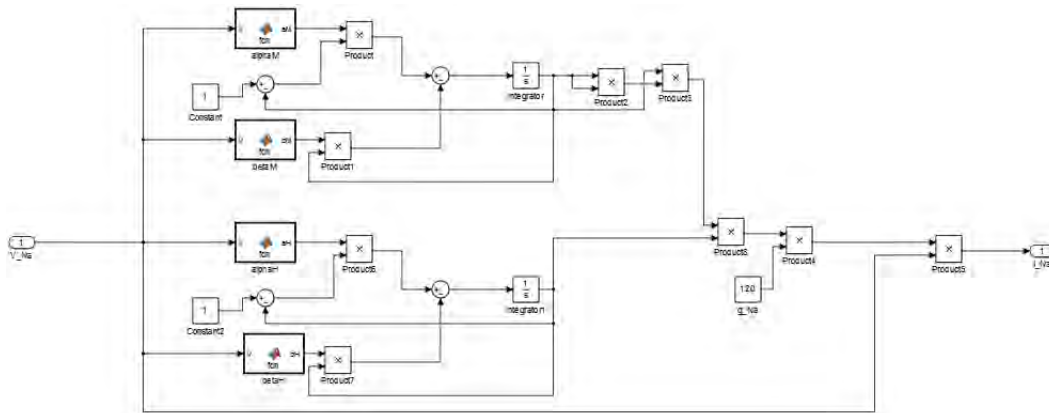


Figura 5.12: Diagrama de bloques del estado interno del memresistor de sodio

Para la comprobar que los emuladores digitales tienen el comportamiento deseado, se realizó una simulación en diagrama de bloques en Matlab de los emuladores de memresistores genéricos propuestos y se incluyeron formando el circuito de HH donde ahora los memresistores son bloques de los emuladores y la corriente de fuga debida a los demás canales iónicos es la que pasa por la resistencia R_L del circuito de HH y no representa un memresistor. Las 3 corrientes y la de excitación se encuentran en la misma malla de circuito y por la ley de Kirchhoff de corriente se suman como se observa en el diagrama de bloques de la Figura 5.13.

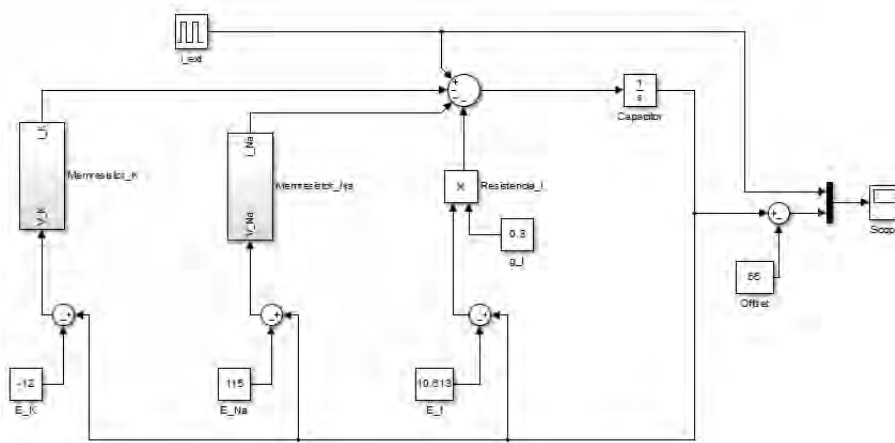


Figura 5.13: Diagrama de bloques del circuito HH con emuladores de los memresistores

La comparación entre la simulación de las ecuaciones del modelo HH y la simulación de los emuladores integrados en el diagrama de bloques se presenta en la Figura 5.14 el

cual presenta spike con una entrada de excitación de $5\mu A$ y en la Figura 5.15 se observa el fenómeno de bursting que se sigue preservando mediante la emulación.

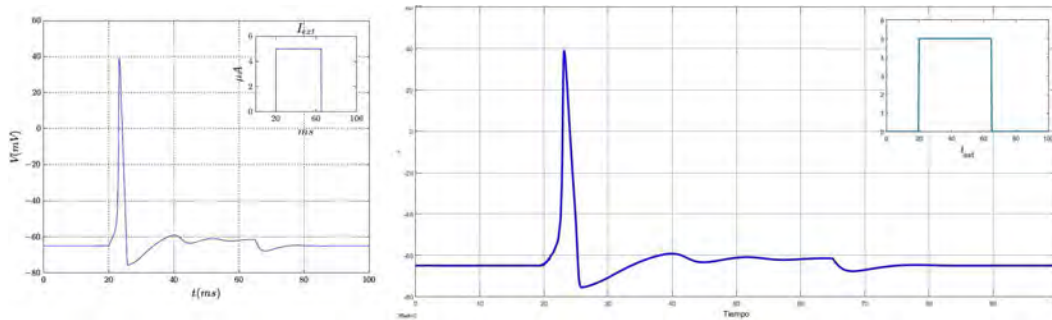


Figura 5.14: Comparación de spike en modelo HH y simulación del emulador propuesto

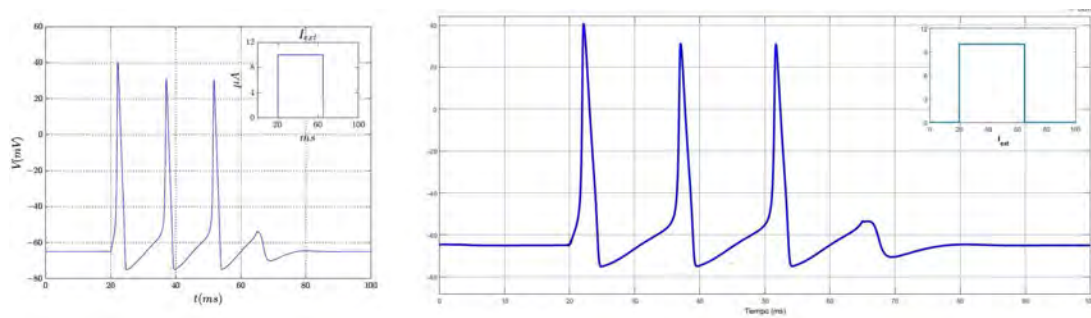


Figura 5.15: Comparación de bursting en modelo HH y simulación del emulador propuesto

Gracias a las figuras anteriores es posible mostrar que se preservan los fenómenos típicos en los modelos de neuronas con la emulación propuesta lo que augura buenos resultados en futuras implementaciones gracias a la correcta caracterización de los dispositivos aquí presentados.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

6.1. Conclusiones

Un dispositivo nuevo o que poco se conoce sobre él siempre trae consigo problemas pero sobre todo retos que son lo que motiva el desarrollo del conocimiento en cualquiera de sus formas, ahora bien aunque el memresistor no es reciente en su totalidad, ya que fue definido desde 1971, el interés ha crecido recientemente y eso ha ayudado a el gran número de publicaciones, búsqueda del término y en general del aumento significativo de investigación en torno a él. El trabajo presentado aquí es parte activa de la etapa de auge del dispositivo pero donde la aplicación es orientada a circuitos neuromórficos y su inspiración se encuentra en la biología, específicamente de la neurona.

Es la neurona entonces parte del trabajo pero su tratamiento para el modelado parte de analogías eléctricas, así es como los modelos HH y ML pueden representarse mediante un circuito eléctrico y aquí es donde encuentra su lugar el memresistor ya que desde este punto de vista los modelos contienen resistencias variables que representan los canales iónicos.

En este sentido, se presentó un análisis del modelo de la membrana neuronal de Hodgkin-Huxley en el cual los dos elementos de circuitos electrónicos R_K y R_{Na} no son variantes en tiempo, son elementos invariantes en tiempo conocidos como memresistores genéricos lo cual puede explicar fenómenos y anomalías en la interpretación y la explicación en la literatura a lo largo del tiempo de este modelo, ahora se puede decir que la conductancia del potasio es un memresistor genérico de primer orden mientras que la conductancia del sodio es un memresistor genérico de segundo orden. El circuito eléctrico del modelo de HH ahora ya puede verse como el circuito memresistivo de HH con la presencia de los memresistores de potasio y de sodio y el comportamiento es similar al derivado de las ecuaciones del modelo.

El análisis dinámico de las modelos de neurona nos permite conocer el comportamiento casi en su totalidad del modelo permitiendo predecir comportamiento aun ante variación paramétrica, mientras que los fenómenos como los trenes de disparo o bursting que se han observado biológicamente pueden ser estudiados matemáticamente y saber las razones y circunstancias bajo las que suceden todo esto gracias a las ventajas que el modelado nos ofrece.

Por otro lado tenemos que la caracterización eléctrica de los memresistores genéricos de los canales K y Na en el modelo de Hodgkin Huxley y el canal de potasio en el de Morris

Lecar de los dispositivos, que fue desarrollada en el Capítulo 4, es esencial para la realizaciones y emulaciones, saber que tipo de histéresis la dependencia de la frecuencia y el conocer a detalle la dinámica de los estados internos permitirá el desarrollo de aplicaciones con memresistores y en específico de circuitos neuronales con memresistores. Dicha caracterización no se encontraba claramente desarrollada como se realizó en la presente tesis para los casos de memresistores específicos presentados aquí.

La propuesta de emulación digital es relevante ya que no existen emuladores de los memresistores de los canales iónicos y la obtención de una propuesta de la forma de emularlos incluyendo las ventajas y definiendo las características que los emuladores deben contener hacen factible la implementación, además las simulaciones realizadas incluyendo los emuladores en el circuito eléctrico del modelo HH, que aunque haya sido realizado digitalmente permite un acercamiento y la observación de la presencia de los fenómenos eléctricos típicos en las neuronas como spike y bursting continúa aun con la sustitución de la resistencias variables por memresistores para cada canal.

Al aplicar las metodologías de análisis y de la presentación de las características propias de estos dispositivos podemos acercarnos más al entendimiento del funcionamiento de la analogía eléctrica de la membrana del axón y la posibilidad de aplicaciones neuromórficas es relevante.

Dado que la membrana celular del axón es uno de los componentes fundamentales de las neuronas y de todo el sistema nervioso responsable del procesamiento y computo de la información, administración de tareas y control de procesos biológicos esenciales y dado que es posible emularse electrónicamente por memresistores y demás componentes electrónicos se puede decir desde un punto de vista de circuitos electrónicos el mismo comportamiento eléctrico de la neurona puede ser obtenido mediante circuitos basados en memresistores.

6.2. Trabajo futuro

La investigación de las posibles aplicaciones es el camino directo que se desprende del presente trabajo y principlamente en los ámbitos de memorias no volátiles, sistemas que presentan caos con memresistores y sistemas neuromórficos.

Las memorias no volátiles parecen ser la aplicación más próxima a ser vista comercialmente, las investigaciones parecen ir avanzando en esa dirección, pero siempre será necesaria una caracterización del dispositivo llevada a cabo de la forma en que fue expuesta en el Capítulo 3.

El caos con memresistores que aunque fue brevemente tratado con el circuito caótico de Muthuswamy, tiene un gran campo de desarrollo y en donde la identificación del tipo de memresistor y sus propiedades pueden acercarnos un poco más a un proceso sistemático de búsqueda de las funciones de los memresistores genéricos que generen comportamientos caóticos.

En los sistemas neuromórficos la posibilidad de la pequeña escala de los memresistores es esencial si se busca la contrucción de "neuronas eléctricas" obtenidas a partir de circuitos memresistivos ya que si uno de los objetivos de la aplicación es el imitar el funcionamiento cerebral no solo la capacidad de procesamiento es esencial, también lo será poder compararse en dimensiones a las neuronas biológicas.

Otra de las cuestiones a considerar es que si se pretenden desarrollar sistemas neuromórficos, los memresistores son adecuados a la aplicación, ya que los conceptos de procesamiento digital y de compartimentación de información son ajenos totalmente a la forma de procesamiento de la información que realiza el cerebro, mientras que los memresistores podrían estar más apegados a la forma de procesamiento cerebral ya que podrían trabajar como memorias analógicas similar a como se trabaja biológicamente.

Bibliografía

- [1] T. P. Trappenberg, *Fundamentals of Computational Neuroscience*. Oxford, 2 ed., 2010.
- [2] S. Heinz, *Mathematical Modeling*. Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- [3] J. Istaş, *Mathematical Modeling for the Life Sciences*. Springer-Verlag, 2005.
- [4] M. R. Bennett, “The early history of the synapse: from plato to sherrington,” *Brain Research Bulletin*, vol. 50, no. 2, pp. 95–118, 1999.
- [5] F. Fontana, “Mémoires sur les parties sensibles et irritables du corps animal,” vol. 3, pp. 157–243, 1760.
- [6] L. Galvani, “Dell’uso e dell’attività dell’arco conduttore nelle contrazioni dei muscoli,” 1794.
- [7] A. von Humboldt, “Versuche über die gereizte Muskel und Nerven- fasser,” *Berlin: Rottmann, Posen, and Decker*, 1797.
- [8] C. Matteucci, “ Sur une phénomène né physiologique produite par les muscles en contraction,” *Comp. Rend. Acad. Sci.*, vol. 4, p. 797, 1842.
- [9] H. Helmholtz, “ Deuxie ’ me note sur la vitesse de propagation de l’ agent nerveux,” *Comp. Rend. Acad. Sci.*, vol. 32, p. 262–265, 1851.
- [10] C. Golgi, “ Sur l’ anatomie microscopique des organes centraux du système nerveux,” *Arch. Ital. Biol.*, vol. 7, pp. 15–47, 1886.
- [11] S. R. Cajal, “ Estructura de los centros nerviosos de las aves,” *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica*, vol. 1, p. 1–10, 1888.
- [12] S. R. Cajal, “Conexión general de los elementos nerviosos,” *La Medicina Práctica*, vol. 2, p. 341–346, 1889.
- [13] S. R. Cajal, “El nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos,” *Revista de Ciencias Médicas*, vol. 18, p. 457–476, 1892.
- [14] F. López-Muñoz, J. Boya, and C. Alamo, “Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal,” *Brain Research Bulletin*, vol. 70, no. 4-6, pp. 391–405, 2006.

- [15] E. M. Tansey, “Not committing barbarisms: Sherrington and the synapse,” *Brain Res. Bull.*, vol. 44, p. 211–212, 1997.
- [16] E. R. Kandel, “Neuroscience: Breaking Down Scientific Barriers to the Study of Brain and Mind,” *Science*, vol. 290, no. 5494, pp. 1113–1120, 2000.
- [17] W. S. McCulloch and W. Pitts, “A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity,” *Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 5, pp. 115–133, 1943.
- [18] W. Nernst *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, vol. 4, p. 129, 1889.
- [19] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*,” *Journal of Physiology*, vol. 116, pp. 449–472, 1952.
- [20] R. FitzHugh, “Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane,” *Biophysical Journal*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, 1961.
- [21] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, “An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon,” *Proceedings of the IRE*, vol. 50, no. 10, pp. 2061–2070, 1962.
- [22] J. L. Hindmarsh and R. M. Rose, “A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations,” *Proceedings of the Royal Society of London. Series B*, vol. 221, no. 1222, pp. 87–102, 1984.
- [23] C. Morris and H. Lecar, “Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber,” *Biophysical Journal*, vol. 35, no. 1, pp. 193–213, 1981.
- [24] H. R. Wilson and J. D. Cowan, “A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue,” *Kybernetik*, vol. 13, no. 2, pp. 55–80, 1973.
- [25] A. H. Cohen, P. J. Holmes, and R. H. Rand, “The nature of the coupling between segmental oscillators of the lamprey spinal generator for locomotion: A mathematical model,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 13, no. 3, pp. 345–369, 1982.
- [26] G. B. Ermentrout, “Period Doublings and Possible Chaos in Neural Models,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 44, no. 1, pp. 80–95, 1984.
- [27] B. Cazelles, M. Courbage, and M. I. Rabinovich, “Anti-phase regularization of coupled chaotic maps modelling bursting neurons,” *Europhysics Letters*, vol. 56, no. 4, pp. 504–509, 2001.
- [28] N. F. Rulkov, “Modeling of spiking-bursting neural behavior using two-dimensional map,” *Physical Review E*, vol. 65, no. 4, p. 041922, 2002.
- [29] E. M. Izhikevich and F. Hoppensteadt, “Classification of Bursting Mappings,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 14, no. 11, pp. 3847–3854, 2004.
- [30] D. B. Strukov, G. S. Snider, D. R. Stewart, and R. S. Williams, “The missing memristor found,” *Nature*, vol. 459, no. 7250, pp. 1154–1154, 2009.

- [31] L. O. Chua, “Memristor-The Missing Circuit Element,” *IEEE Transactions On Circuit Theory*, vol. 18, no. 5, pp. 507–519, 1971.
- [32] L. Chua, “If it’s pinched it’s a memristor,” *Semiconductor Science and Technology*, vol. 29, no. 10, p. 104001, 2014.
- [33] S. Duan, X. Hu, L. Wang, C. Li, and P. Mazumder, “Memristor-based RRAM with applications,” *Science China Information Sciences*, vol. 55, no. 6, pp. 1446–1460, 2012.
- [34] Y. Ho, G. M. Huang, and P. Li, “Dynamical Properties and Design Analysis for Non-volatile Memristor Memories,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 58, no. 4, pp. 724–736, 2011.
- [35] P.-F. Chiu, M.-F. Chang, C.-W. Wu, C.-H. Chuang, S.-S. Sheu, Y.-S. Chen, and M.-J. Tsai, “Low Store Energy, Low VDDmin, 8T2R Nonvolatile Latch and SRAM With Vertical-Stacked Resistive Memory (Memristor) Devices for Low Power Mobile Applications,” *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 47, no. 6, pp. 1483–1496, 2012.
- [36] Y. V. Pershin, S. La Fontaine, and M. Di Ventra, “Memristive model of amoeba learning,” *Physical Review E*, vol. 80, no. 2, p. 021926, 2009.
- [37] T. Driscoll, J. Quinn, S. Klein, H. T. Kim, B. J. Kim, Y. V. Pershin, M. Di Ventra, and D. N. Basov, “Memristive adaptive filters,” *Applied Physics Letters*, vol. 97, no. 9, p. 093502, 2010.
- [38] B. Muthuswamy, “Implementing Memristor Based Chaotic Circuits,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 20, no. 05, pp. 1335–1350, 2010.
- [39] M. Itoh and L. O. Chua, “Duality of Memristor Circuits,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 23, no. 01, p. 1330001, 2013.
- [40] B. Muthuswamy and L. O. Chua, “Simplest Chaotic Circuit,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 20, no. 05, pp. 1567–1580, 2010.
- [41] Y. Nishitani, Y. Kaneko, and M. Ueda, “Supervised Learning Using Spike-Timing-Dependent Plasticity of Memristive Synapses,” *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, vol. 26, no. 12, pp. 2999–3008, 2015.
- [42] H. Kim, M. P. Sah, C. Yang, T. Roska, and L. O. Chua, “Neural Synaptic Weighting With a Pulse-Based Memristor Circuit,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 59, no. 1, pp. 148–158, 2012.
- [43] L. O. Chua, V. Sbitnev, and H. Kim, “Hodgkin–Huxley Axon Is Made of Memristors,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 22, no. 03, p. 1230011, 2012.
- [44] Curtis, Barnes, Schnek, and Massarini, *Biología. Médica Panamericana*, 7 ed., 2008.
- [45] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*. Omega, 5 ed., 2008.

- [46] B. Cessac and M. Samuelides, “From neuron to neural networks dynamics,” *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 142, no. 1, pp. 7–88, 2007.
- [47] E. Izhikevich, “Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons?,” *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 15, no. 5, pp. 1063–1070, 2004.
- [48] M. I. Rabinovich, P. Varona, A. I. Selverston, and H. D. I. Abarbanel, “Dynamical principles in neuroscience,” *Reviews of Modern Physics*, vol. 78, no. 4, pp. 1213–1265, 2006.
- [49] M. Versace and B. Chandler, “The brain of a new machine,” *IEEE Spectrum*, vol. 47, no. 12, pp. 30–37, 2010.
- [50] P. R. Mickel, A. J. Lohn, and M. J. Marinella, “Memristive switching: physical mechanisms and applications,” *Modern Physics Letters B*, vol. 28, no. 10, p. 1430003, 2014.
- [51] L. Wang, E. Drakakis, S. Duan, P. He, and X. Liao, “Memristor Model and its Application for Chaos Generation,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 22, no. 08, p. 1250205, 2012.
- [52] H. H.-C. Iu and A. L. Fitch, “Controlling chaos in a memristor based circuit,” in *Development of memristor based circuits*, pp. 13–36, 2013.
- [53] T. Driscoll, Y. V. Pershin, D. N. Basov, and M. Di Ventra, “Chaotic memristor,” *Applied Physics A*, vol. 102, no. 4, pp. 885–889, 2011.
- [54] M. P. Sah, H. Kim, and L. O. Chua, “Brains are made of memristors,” *IEEE Circuits and Systems Magazine*, vol. 14, no. 1, pp. 12–36, 2014.
- [55] L. O. Chua, “Memristor, Hodgkin–Huxley, and Edge of Chaos,” *Nanotechnology*, vol. 24, no. 38, p. 383001, 2013.
- [56] Y. V. Pershin and M. Di Ventra, “Experimental demonstration of associative memory with memristive neural networks,” *Neural Networks*, vol. 23, no. 7, pp. 881–886, 2010.
- [57] J. J. Yang, M. D. Pickett, X. Li, D. a. a. Ohlberg, D. R. Stewart, and R. S. Williams, “Memristive switching mechanism for metal/oxide/metal nanodevices,” *Nature Nanotechnology*, vol. 3, no. 7, pp. 429–433, 2008.
- [58] Y. V. Pershin and M. Di Ventra, “Memory effects in complex materials and nanoscale systems,” *Advances in Physics*, vol. 60, no. 2, pp. 145–227, 2011.
- [59] L. O. Chua and S. M. Kang, “Memristive devices and systems,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 64, no. 2, pp. 209–223, 1976.
- [60] S. Vongehr and X. Meng, “The missing memristor has not been found,” *Scientific Reports*, vol. 5, p. 11657, jun 2015.

- [61] M. Di Ventra, Y. Pershin, and L. Chua, “Putting Memory Into Circuit Elements: Memristors, Memcapacitors, and Meminductors [Point of View],” *Proceedings of the IEEE*, vol. 97, no. 8, pp. 1371–1372, 2009.
- [62] Y. V. Pershin and M. Di Ventra, “Memristive circuits simulate memcapacitors and meminductors,” *Electronics Letters*, vol. 46, no. 7, p. 517, 2010.
- [63] M. Di Ventra and Y. V. Pershin, “On the physical properties of memristive, memcapacitive and meminductive systems.,” *Nanotechnology*, vol. 24, no. 25, p. 255201, 2013.
- [64] H. H.-C. Iu and A. L. Fitch, “Development of Memristor Based Circuits,” in *Development of memristor based circuits*, 2013.
- [65] J. Valsa, D. Biolek, and Z. Biolek, “An analogue model of the memristor,” *International Journal of Numerical Modelling: Electronic Networks, Devices and Fields*, vol. 24, no. 4, pp. 400–408, 2011.
- [66] Y. V. Pershin and M. Di Ventra, “Practical Approach to Programmable Analog Circuits With Memristors,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 57, no. 8, pp. 1857–1864, 2010.
- [67] H. Kim, M. P. Sah, C. Yang, T. Roska, and L. O. Chua, “Memristor Bridge Synapses,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 100, no. 6, pp. 2061–2070, 2012.
- [68] R. G. Bartle, *The Elements of Real Analysis*. Wiley, 2 ed., 1976.
- [69] R. Barboza and L. O. Chua, “The Four-Element Chua’s Circuit,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 18, no. 4, pp. 943–955, 2008.
- [70] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, and J. A. Vastano, “Determining Lyapunov exponents from a time series,” *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 16, no. 3, pp. 285–317, 1985.
- [71] J.-M. Ginoux, C. Letellier, and L. O. Chua, “Topological Analysis of Chaotic Solution of a Three-Element Memristive Circuit,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 20, no. 11, pp. 3819–3827, 2010.

Apéndices A

Los siguientes programas fueron realizados en el lenguaje Python 3 con Jupyter Notebook para poder obtener las simulaciones numéricas y gráficas que se mostraron en la tesis. La utilización de dicho lenguaje radicó principalmente, en que se buscó un lenguaje de software libre que permitiera simular e implementar las funciones de los modelos matemáticos para ser resueltos por cualquier usuario, sin necesidad de adquirir una licencia como la requerida para otro tipo de software y debido a la versatilidad que presenta Python fue que se realizaron los programas en este entorno.

A.1. Programa para la simulación del modelo HH

El siguiente programa es la definición de la función para la simulación de las ecuaciones del modelo de Hodgkin Huxley cuyos argumentos de entrada son el voltaje inicial, el tiempo de simulación en milisegundos y la corriente de excitación externa en μA , la salida son vectores de voltaje, corriente y tiempo.

```
1 def hh(v0, tsim, i_ext):
    import math
    import numpy as np
4     dt=0.001
    loop=int(tsim / dt)
    g_Na =120
7     e_Na=115
    g_K=36
    e_K=-12
10    g_L=0.3
    e_L=10.613
    t=np.arange(1, loop+1)*dt
13    V=np.zeros((loop,1))
    m=np.zeros((loop,1))
    h=np.zeros((loop,1))
16    n=np.zeros((loop,1))
    I=np.zeros((loop,1))
    V[0]=v0
19    def aM (V):
        x=(0.1*(25-V)) / (math.exp((25-V)/10)-1)
        return x
22    def bM (V):
        x=4*math.exp(-V/18)
```

```

25     return x
def aH (V):
    x=0.07*math.exp(-V/20)
    return x
28 def bH (V):
    x=1/(math.exp((30-V)/10)+1)
    return x
31 def aN (V):
    x=(0.01*(10-V))/(math.exp((10-V)/10)-1)
    return x
34 def bN (V):
    x=0.125*math.exp(-V/80)
    return x
37 m[0] = aM(V[0])/(aM(V[0])+bM(V[0]))
    h[0] = aH(V[0])/(aH(V[0])+bH(V[0]))
    n[0] = aN(V[0])/(aN(V[0])+bN(V[0]))
40 for i in range (0,loop-1):
    if 65>t[i]>20:
        I[i]=i_ext
43    else:
        I[i]=0
        V[i+1] = V[i] + dt*(I[i]-(V[i]-e_Na)*g_Na*h[i]*m[i]**3 -(V[i]-e_K
            )*g_K*n[i]**4 - (V[i]-e_L)*g_L)
46    m[i+1] = m[i] + dt*(aM(V[i])*(1-m[i])-bM(V[i])*m[i])
        h[i+1] = h[i] + dt*(aH(V[i])*(1-h[i])-bH(V[i])*h[i])
        n[i+1] = n[i] + dt*(aN(V[i])*(1-n[i])-bN(V[i])*n[i])
49 V=V-65
    return V, I, t

```

Para poder obtener la gráfica la Figura 2.7 se corrió el siguiente código que llama a la función definida con anterioridad.

```

1 import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
#(V, I, t)=hh(0,100,100)
4 plt.grid(True)
plt.plot(t,V)
plt.xlabel(r"$t_{ms}$", fontsize = 16)
7 plt.ylabel(r"$V_{mV}$", fontsize = 16)
plt.xticks([0,20,40,60,80,100],[r'$0$',r'$20$',r'$40$',r'$60$',r'$80$',r'$100$'])
plt.yticks([-80,-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-80$',r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$20$',r'$40$',r'$60$'])
10 a = plt.axes([.63, .61, .24, .24])
plt.plot(t,I)
plt.title('$I_{ext}$', fontsize = 18)
13 plt.xlabel(r"$ms$", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$\mu_A$", fontsize = 16)
plt.xticks([20,60,100],[r'$20$',r'$60$',r'$100$'])
16 plt.yticks([0,40,80,120],[r'$0$',r'$40$',r'$80$',r'$120$'])
plt.show()

```

Para las gráficas de las Figuras 2.8 y 2.9 únicamente se cambiaron los parámetros de corriente de excitación en el código anterior.

A.2. Programa para la simulación del modelo ML

El siguiente código es la función de las ecuaciones de Morris Lecar cuyos argumentos de entrada son el voltaje inicial, la corriente de excitación externa y el tiempo de simulación y argumentos de salida son los vectores de voltaje la corriente y el tiempo.

```
1 def ML(v0 , tsim , i_ext ):
    import math
    import numpy as np
4   dt=0.001
    loop=int ( tsim / dt)
    g_Ca =4.4
7   e_Ca=120
    g_K=8
    e_K=-84
10  g_L=2
    e_L=-60
    C_m=20
13  v1=-1.2
    v2=18
    v3=2
16  v4=30
    T0=15
    t=np . arange (1 , loop+1)* dt
19  V=np . zeros (( loop ,1))
    W=np . zeros (( loop ,1))
    I=np . zeros (( loop ,1))
22  V[0]=v0
    W[0]=0.0149
    def M_inf ( V):
25     x=0.5+0.5*math . tanh ((V-v1) /v2)
        return x
    def W_inf ( V):
28     x=0.5+0.5*math . tanh ((V-v3) /v4)
        return x
    def t_W ( V):
31     x=T0/( math . cosh ((V-v3) /(2*v4)))
        return x
    for i in range (0 , loop-1):
34     if t [ i]>20:
            I [ i]=i_ext
        else :
37         I [ i]=0
        V [ i+1] = V [ i] + dt*((I [ i]+(-V [ i]+e_Ca)*g_Ca*M_inf(V [ i])+(-V [ i]+
            e_K)*g_K*W [ i]+(-V [ i]+e_L)*g_L) /C_m)
        W [ i+1] = W [ i] + dt*((W_inf(V [ i])-W [ i]) / (t_W(V [ i])))
40    return V , t , I
```

Para poder obtener la gráfica la Figura 2.10 se utilizó el siguiente código que llama a la función “ML” definida con anterioridad.

```
import matplotlib.pyplot as plt
2 import numpy as np
(V , t , I)=ML(-35 , 200 , 100)
```

```

plt.grid(True)
5 plt.plot(t,V)
plt.xlabel(r"$t_{\text{ms}}$", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$V_{\text{mV}}$", fontsize = 16)
8 plt.xticks([0,50,100,150,200],[r'$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$',r'$200$'
])
plt.yticks([-60,-40,-20,0,20,40],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$
$20$',r'$40$'])
a = plt.axes([.63, .61, .24, .24])
11 plt.plot(t,I)
plt.title('$I_{\text{ext}}$', fontsize = 18)
plt.xlabel(r"$ms$", fontsize = 14)
14 plt.ylabel(r"$m_A$", fontsize = 14)
plt.xticks([0,50,100,150,200],[r'$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$',r'$200$'
])
plt.yticks([0,40,80,120],[r'$0$',r'$0.04$',r'$0.08$',r'$0.12$'])
17 plt.show()

```

A.3. Programa para la simulación del modelo FN

El siguiente código es la función de las ecuaciones de Fitzhugh Nagumo cuyos argumentos de entrada son la corriente de excitación externa y el tiempo de simulación y argumentos de salida son los vectores de estado x , y , la corriente y el tiempo.

```

def FN(i_ext, tsim):
2   import math
   import numpy as np
   dt=0.001
5   loop=int(tsim/dt)
   #a=1
   a=0.7
8   #b=0.05
   b=0.8
   #c=0.1
11  c=0.08
   t=np.arange(0,loop)*dt
   x=np.zeros((loop,1))
14  y=np.zeros((loop,1))
   I=np.zeros((loop,1))
   x[0]=0.5
17  y[0]=0.1
   for i in range(0,loop-1):
       if t[i]>20:
20         I[i]=i_ext
       else:
           I[i]=0
23         x[i+1] = x[i] + dt*(x[i]-(1/3*x[i]**3)-y[i]+I[i])
           y[i+1] = y[i] + dt*(c*(x[i]+a-b*y[i]))
   return x,y,t,I

```

Para poder obtener la gráfica de la Figura 2.11 se utilizó el siguiente código que llama a la función “FN” definida con anterioridad.

```

import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
3 (x,y,t,I)=FN(0.5,200)
  plt.grid(True)
  plt.plot(t,x)
6 plt.xlabel(r"$t_{\text{L}}(\text{ms})$", fontsize = 16)
  plt.ylabel(r"$x$", fontsize = 16)
  plt.xticks([0,50,100,150,200],[r'$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$',r'$200$'
    ])
9 plt.yticks([-2,-1.5,-1,-0.5,0,0.5,1,1.5,2],[r'$-2.0$',r'$-1.5$',r'$-1.0$'
    ,r'$-0.5$',r'$0.0$',r'$0.5$',r'$1.0$',r'$1.5$',r'$2.0$'])
  a = plt.axes([.63, .61, .24, .24])
  plt.plot(t,I)
12 plt.title('$I_{\text{ext}}$', fontsize = 18)
  plt.xlabel(r"$ms$", fontsize = 14)
  plt.xticks([0,50,100,150,200],[r'$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$',r'$200$'
    ])
15 plt.yticks([0,0.2,0.4,0.6],[r'$0$',r'$0.2$',r'$0.4$',r'$0.6$'])
  plt.show()

```

A.4. Programa para la simulación del modelo HR

El siguiente código es la función de las ecuaciones de Hindmarsh Rose cuyos argumentos de entrada son los parámetros α , b , c , d , r y s , la corriente de excitación externa y el tiempo de simulación y argumentos de salida son los estados x , y y z la corriente y el tiempo.

```

def HR(a,b,c,d,r,s,i_ext,tsim):
  import math
3  import numpy as np
    dt=0.001
    x_R=1.6
6  loop=int(tsim/dt)
    t=np.arange(0,loop)*dt
    x=np.zeros((loop,1))
9  y=np.zeros((loop,1))
    z=np.zeros((loop,1))
    I=np.zeros((loop,1))
12 for i in range(0,loop-1):
    if t[i]>100:
        I[i]=i_ext
15  else:
        I[i]=0
        x[i+1] = x[i] + dt*(y[i]-a*x[i]**3+b*x[i]**2-z[i]+I[i])
18  y[i+1] = y[i] + dt*(c-d*x[i]**2-y[i])
        z[i+1] = z[i] + dt*(r*(s*(x[i]+x_R)-z[i]))
  return x,y,z,t,I

```

Para poder obtener la gráfica la Figura 2.12 se utilizó el siguiente código que llama a la función “HR” definida con anterioridad.

```

1 import matplotlib.pyplot as plt

```

```

import numpy as np
(x,y,z,t,I)=HR(1,3,1,5,0.01,4,1.5,500)
4 #(x,y,z,t,I)=HR(1,2.82,1,5,0.02,4,3.5,500)
plt.grid(True)
plt.plot(t,x)
7 plt.xlabel(r"$t_{\text{ms}}$", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$x$", fontsize = 16)
plt.xticks([0,100,200,300,400,500],[r'$0$',r'$100$',r'$200$',r'$300$',r'$400$',r'$500$'])
10 plt.yticks([-2,-1.5,-1,-0.5,0,0.5,1,1.5,2,2.5],[r'$-2.0$',r'$-1.5$',r'$-1.0$',r'$-0.5$',r'$0.0$',r'$0.5$',r'$1.0$',r'$1.5$',r'$2.0$',r'$2.5$'])
a = plt.axes([.63, .61, .24, .24])
plt.plot(t,I)
13 plt.title('$I_{\text{ext}}$', fontsize = 18)
plt.xlabel(r"$ms$", fontsize = 14)
plt.xticks([0,200,400],[r'$0$',r'$200$',r'$400$'])
16 plt.yticks([0,1,2,3,4],[r'$0$',r'$1.0$',r'$2.0$',r'$3.0$',r'$4.0$'])
plt.show()

```

Para obtener el comportamiento caótico de la Figura 2.13 se cambió el valor del parámetro de entrada b , con el programa se obtiene la figura comentando la segunda línea y descomentando la tercera.

A.5. Gráfica del polinomio de equilibrio del modelo HH

El siguiente código es la función para la obtención de la gráfica del polinomio de equilibrio que se obtuvo de igualar a cero el campo vectorial. Se realizó una variación de voltaje tanto positivo como negativo para resolver el polinomio de equilibrio numéricamente los argumentos de entrada son la corriente de excitación externa y el tiempo de simulación y argumentos de salida son el el vector de voltaje y el vector de valores del polinomio de equilibrio.

```

1 def PeHH(tsim, i_ext):
    import math
    import numpy as np
4     dt=0.1
    loop=int(tsim/dt)
    g_Na =120
7     e_Na=115
    g_K=36
    e_K=-12
10    g_L=0.3
    e_L=10.613
    C_m=1
13    V=np.arange(-loop, loop)/100
    m=np.zeros((2*loop,1))
    n=np.zeros((2*loop,1))
16    h=np.zeros((2*loop,1))
    Peq=np.zeros((2*loop,1))
    I=i_ext
19    def aM(V):

```



```

    x=(0.1*(25-V)) / (math.exp((25-V)/10)-1)
    return x
22 def bM (V):
    x=4*math.exp(-V/18)
    return x
25 def aH (V):
    x=0.07*math.exp(-V/20)
    return x
28 def bH (V):
    x=1/(math.exp((30-V)/10)+1)
    return x
31 def aN (V):
    x=(0.01*(10-V))/(math.exp((10-V)/10)-1)
    return x
34 def bN (V):
    x=0.125*math.exp(-V/80)
    return x
37 for i in range (0,2*loop):
    m[i] = aM(V[i])/(aM(V[i])+bM(V[i]))
    h[i] = aH(V[i])/(aH(V[i])+bH(V[i]))
40 n[i] = aN(V[i])/(aN(V[i])+bN(V[i]))
    Peq[i] = (I-(V[i]-e_Na)*g_Na*h[i]*m[i]**3-(V[i]-e_K)*g_K*n[i]**4
            - (V[i]-e_L)*g_L)/C_m
V=V-65
43 return V, Peq

```

Para poder obtener la Figura 2.14 se utilizó el siguiente código que llama a la función “PeHH” y se obtiene para distintos valores de corriente de excitación externa.

```

import matplotlib.pyplot as plt
2 (V, Veq)=PeHH(2000,0)
(V, Veq1)=PeHH(2000,50)
(V, Veq2)=PeHH(2000,100)
5 plt.figure('Puntos de equilibrio modelo de Hodgkin-Huxley')
plt.plot(V, Veq, label='$I_{ext}=0 \mu A$')
plt.plot(V, Veq1, label='$I_{ext}=50 \mu A$')
8 plt.plot(V, Veq2, label='$I_{ext}=100 \mu A$')
plt.grid(True)
plt.axhline(0, color = 'gray')
11 plt.xlabel(r"$V(mV)$", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$I_m(A)$", fontsize = 16)
plt.legend(loc=1)
14 plt.yticks([-400,-200,0,200,400],[r'$-0.4$', r'$-0.2$', r'$0$', r'$0.2$', r'$0.4$'])
plt.xticks([-200,-150,-100,-50,0,50],[r'$-200$', r'$-150$', r'$-100$', r'$-50$', r'$0$', r'$50$'])
plt.show()

```

El siguiente código permite obtener numéricamente el valor del punto de equilibrio resolviendo el polinomio de equilibrio. Es posible variar el valor de los parámetros con valores distintos a los dados por Hodgkin y Huxley.

```

import numpy as np
import math
3 from scipy.optimize import fsolve

```

```

def f2(V):
    g_Na =120
    e_Na=115
6    g_K=36
    e_K=-12
9    g_L=0.3
    e_L=10.613
    C_m=1
12   V=V+65
    f=((-(V-e_Na)*g_Na*((0.07*math.exp(-V/20))/(0.07*math.exp(-V/20))
        +(1/(math.exp((30-V)/10)+1))))*((0.1*(25-V))/(math.exp((25-V)
        /10)-1))/((0.1*(25-V))/(math.exp((25-V)/10)-1)+(4*math.exp(-V
        /18))))**3-(V-e_K)*g_K*((0.01*(10-V))/(math.exp((10-V)/10)-1))
        /((0.01*(10-V))/(math.exp((10-V)/10)-1)+(0.125*math.exp(-V/80)))
        )**4-(V-e_L)*g_L/C_m
    return f
15 z=fsolve (f2, -50)

```

A.6. Obtención numérica del jacobiano del modelo HH

El siguiente código permite obtener la matriz jacobiana del modelo HH simbólicamente y sustituir tanto los parámetros del modelo como el valor del punto de equilibrio para obtener la matriz jacobiana asociada a un determinado punto de equilibrio en el cual ya pueden ser obtenidos los eigenvalores y eigenvectores y analizada la estabilidad de los puntos de equilibrio.

```

1 import sympy as sp
  from sympy import *
  from sympy.functions import exp
4 V,n,m,h,C_m,g_Na,e_Na,g_K,e_K,g_L,e_L,I=sp.symbols('V,n,m,h,C_m,g_Na,e_Na
    ,g_K,e_K,g_L,e_L,I', real=True)
  f1=(I-(V-e_Na)*g_Na*h*m**3 -(V-e_K)*g_K*n**4 -(V-e_L)*g_L)/C_m
  f2=((0.01*(10-V))/(exp((10-V)/10)-1))*(1-n)-(0.125*exp(-V/80))*n
7 f3=((0.1*(25-V))/(exp((25-V)/10)-1))*(1-m)-(4*exp(-V/18))*m
  f4=(0.07*exp(-V/20))*(1-h)-(1/(exp((30-V)/10)+1))*h
  F = sp.Matrix([f1,f2,f3,f4])
10 J=F.jacobian([V,n,m,h])
  F.jacobian([V,n,m,h]).subs([(g_Na,120),(e_Na,115),(g_K,36),(e_K,-12),(g_L
    ,0.3),(e_L,10.613),(C_m,1),(V,-65),(n,0.31768),(m,0.05293),(h,0.59612)
    ])

```

A.7. Gráfica de las ceroquinas del modelo ML

El siguiente código es la función para la obtención de la gráfica de las ceroquinas del modelo ML que se obtienen de igualar a cero el campo vectorial. Se realizó una variación de voltaje tanto positivo como negativo para graficar ambas ceroquinas, los argumentos de entrada son la corriente de excitación externa y el tiempo de simulación y argumentos de salida son el el vector de voltaje y los vectores de las ceroquinas.

```

1 def PeML(tsim , iext):
    import math
    import numpy as np
4   loop=int(tsim / 0.1)
    g_Ca =4.4
    e_Ca=120
7   g_K=8
    e_K=-84
    g_L=2
10  e_L=-60
    v1=-1.2
    v2=18
13  v3=2
    v4=30
    V=np.arange(-loop, loop)/100
16  W_1=np.zeros((2*loop, 1))
    W_2=np.zeros((2*loop, 1))
    I=iext
19  def M_inf (V):
        x=0.5+0.5*math.tanh((V-v1)/v2)
        return x
22  def W_inf (V):
        x=0.5+0.5*math.tanh((V-v3)/v4)
        return x
25  for i in range (0,2*loop):
        W_1[i] = (I+(-V[i]+e_Ca)*g_Ca*M_inf(V[i])+(-V[i]+e_L)*g_L)/((-V[i]
            ]+e_K)*g_K)
        W_2[i] = W_inf(V[i])
28  return V, W_1, W_2

```

Para poder obtener la Figura 2.15 se utilizó el siguiente código que llama a la función “PeML” y se obtiene para distintos valores de corriente de excitación externa, donde los cruces de las ceroclinas son los puntos de equilibrio.

```

import matplotlib.pyplot as plt
2 (V,W_1,W_2)=PeML(2000,0)
(V,W_11,W_22)=PeML(2000,500)
(V,W_111,W_222)=PeML(2000,200)
5 plt.figure('Puntos de equilibrio Morris-Lecar')
plt.plot(V,W_1, label='$I_{ext}=0\quad\mu A$')
plt.plot(V,W_2)
8 plt.plot(V,W_11, label='$I_{ext}=500\quad\mu A$')
plt.plot(V,W_111, label='$I_{ext}=200\quad\mu A$')
plt.grid(True)
11 plt.xlabel(r"$V$(mV)", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$W$", fontsize = 16)
plt.legend(loc=4)
14 plt.yticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$', r'$-40$', r'$-20$', r'$0$', r'$
    $20$', r'$40$', r'$60$'])
plt.xticks([-150,-100,-50,0,50],[r'$-150$', r'$-100$', r'$-50$', r'$0$', r'$
    $50$'])
plt.show()

```

El siguiente código permite obtener numéricamente el valor del punto de equilibrio resolviendo las ecuaciones simultáneas obtenidas a partir de igualar a cero el campo vectorial. Es posible variar el valor de los parámetros con valores distintos a los dados por Morris y Lecar.

```

import numpy as np
import math
3 from scipy.optimize import fsolve
def f2(z):
    g_Ca =4.4
6    e_Ca=120
    g_K=8
    e_K=-84
9    g_L=2
    e_L=-60
    v1=-1.2
12   v2=18
    v3=2
    v4=30
15   C_m=20
    T0=15
    V=z[0]
18   w=z[1]
    f=np.zeros(2)
    f[0]=((-V+e_Ca)*g_Ca*(0.5+0.5*math.tanh((V-v1)/v2))+(-V+e_K)*g_K*w+(-
        V+e_L)*g_L)/C_m
21   f[1]=((0.5+0.5*math.tanh((V-v3)/v4))-w)/(T0/(math.cosh((V-v3)/(2*v4))
        ))
    return f
z=fsolve(f2,[-50,1])

```

A.8. Obtención numérica del jacobiano del modelo ML

El siguiente código permite obtener la matriz jacobiana del modelo ML simbólicamente y sustituir tanto los parámetros del modelo como el valor del punto de equilibrio para obtener la matriz jacobiana asociada a un determinado punto de equilibrio en el cual ya pueden ser obtenidos los eigenvalores y eigenvectores y analizada la estabilidad de los puntos de equilibrio.

```

import sympy as sp
from sympy import *
3 V,w,C_m,g_Ca,e_Ca,g_K,e_K,g_L,e_L,v1,v2,v3,v4,T0=sp.symbols('V,w,C_m,g_Ca
    ,e_Ca,g_K,e_K,g_L,e_L,v1,v2,v3,v4,T0', real=True)
f1=(-V+e_Ca)*g_Ca*(0.5+0.5*tanh((V-v1)/v2))+(-V+e_K)*g_K*w+(-V+e_L)*g_L)
    /C_m
f2=((0.5+0.5*tanh((V-v3)/v4))-w)/(T0/(cosh((V-v3)/(2*v4))))
6 F = sp.Matrix([f1,f2])
J=F.jacobian([V,w])
F.jacobian([V,w]).subs([(g_Ca,4.4),(e_Ca,120),(g_K,8),(e_K,-84),(g_L,2),
    (e_L,-60),(v1,-1.2),(v2,18),(v3,2),(v4,30),(C_m,20),(T0,15),(V
    ,-6.08553822e+01),(w,1.49150250e-02)])

```

A.9. Programa para obtener la histéresis del canal de potasio del modelo HH

El siguiente código es la función de las ecuaciones HH donde ahora el voltaje será la entrada de excitación y tendrá la forma $A \sin(\omega t)$ para observar la histéresis en el canal de potasio, las variables de entrada para esta función es la amplitud de la señal A , la frecuencia ω y el tiempo de simulación y los argumentos de salida son los vectores de voltaje, corriente de potasio y tiempo.

```

def canalK(A,w,tsim):
    import math
3    import numpy as np
    dt=0.001
    loop=int(tsim/dt)
6    g_K=36
    e_K=12
    t=np.arange(0,loop)*dt
9    t=t/1000
    n=np.zeros((loop,1))
    V=np.zeros((loop,1))
12    i_K=np.zeros((loop,1))
    G_K=np.zeros((loop,1))
    def aN(V):
15        x=(0.01*(10+(V+e_K)))/(math.exp((10+(V+e_K))/10)-1)
        return x
    def bN(V):
18        x=0.125*math.exp((V+e_K)/80)
        return x
    for i in range(0,loop):
21        V[i]=A*math.sin((2*math.pi*w)*t[i])
    for i in range(0,loop-1):
        n[i+1]=n[i]+dt*(aN(V[i])*(1-n[i])-bN(V[i])*n[i])
24    for i in range(0,loop):
        G_K[i]=g_K*n[i]**4
        i_K[i]=(V[i])*G_K[i]
27    return V,i_K,G_K,t

```

Para obtener la Figura 4.5 se utilizó la función definida anteriormente con una frecuencia establecida de 100Hz , señalando la dirección del lazo de histéresis.

```

import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis_Canal_de_Potasio')
3 (V,i_K,G_K,t)=canalK(50,100,100)
plt.plot(V[30000:],i_K[30000:],label='$A=50\text{mV}\backslash n\backslash \omega=100\text{Hz}$')
plt.grid(True)
6 plt.axvline(0,color='gray')
plt.axhline(0,color='gray')
plt.legend(loc=4)
9 plt.xlabel(r"$V\text{(mV)}$", fontsize=20)
plt.ylabel(r"$I_K\text{(mA)}$", fontsize=20)
plt.arrow(10,21,8,11,length_includes_head="True",shape="full",
width=2.7,head_width=4.3)
12 plt.arrow(-18,-55,5,17,length_includes_head="True",shape="full",

```

```

        width=2.7, head_width=4.3)
plt.arrow(40, 4, -8, -1.7, length_includes_head = "True", shape = "full",
        width=2.7, head_width=4.3)
plt.arrow(-49, -35.5, -1, -19.5, length_includes_head = "True", shape = "
        full", width=2.7, head_width=4.3)
15 plt.yticks([-120,-100,-80,-60,-40,-20,0,20,40],[r'$-0.12$',r'$-0.1$',r'$
        -0.08$',r'$-0.06$',r'$-0.04$',r'$-0.02$',r'$0$',r'$0.02$',r'$0.04$'])
plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'
        $20$',r'$40$',r'$60$'])
plt.show()

```

Para obtener la Figura 4.6 se utilizó el mismo código únicamente que los vectores que se graficaron son el voltaje vs tiempo y la corriente de excitación vs tiempo.

Para obtener la Figura 4.7 se utilizó el siguiente código que grafica la histéresis variando las frecuencias de la señal de entrada y mostrando los resultados en la misma gráfica.

```

import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis_Canal_de_Potasio')
3 (V,i_K,G_K,t)=canalK(50,100,100)
(V1,i_K1,G_K1,t1)=canalK(50,200,100)
(V2,i_K2,G_K2,t2)=canalK(50,1000,100)
6 plt.plot(V[30000:],i_K[30000:], label='$A=50_mV$\n_$\omega=100_Hz$')
plt.plot(V1[30000:],i_K1[30000:], label='$\omega=200_Hz$')
plt.plot(V2[30000:],i_K2[30000:], label='$\omega=1_kHz$')
9 plt.grid(True)
plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
12 plt.legend(loc=4)
plt.xlabel(r"$V_{mV}$", fontsize = 20)
plt.ylabel(r"$I_{K_{mA}}$", fontsize = 20)
15 plt.yticks([-120,-100,-80,-60,-40,-20,0,20,40],[r'$-0.12$',r'$-0.1$',r'$
        -0.08$',r'$-0.06$',r'$-0.04$',r'$-0.02$',r'$0$',r'$0.02$',r'$0.04$'])
plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'
        $20$',r'$40$',r'$60$'])
plt.show()

```

Para obtener la Figura 4.8 se utilizó el mismo código anterior pero en lugar de graficar corriente de excitación, se graficó la conductancia.

Para obtener numéricamente la curva del comportamiento en CD del memresistor del canal de sodio del modelo de CD, se utilizó la misma función “canalK” definida anteriormente, la frecuencia se acercó lo más posible a cero aumentando el tiempo de simulación lo suficiente para poder obtener la Figura 4.9, todo esto se puede resumir en el código siguiente.

```

import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis_Canal_de_Potasio')
3 (V,i_K,G_K,t)=canalK(50,0.1,10000)
plt.plot(V[30000:],i_K[30000:])
plt.grid(True)
6 plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
plt.xlabel(r"$V_{mV}$", fontsize = 20)
9 plt.ylabel(r"$I_{K_{mA}}$", fontsize = 20)
plt.yticks([-800,-700,-600,-500,-400,-300,-200,-100,0,100],[r'$-0.8$',r'$
        -0.7$',r'$-0.6$',r'$-0.5$',r'$-0.4$',r'$-0.3$',r'$-0.2$',r'$-0.1$',r'

```

```

    '$0$',r'$0.1$']
plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$
    $20$',r'$40$',r'$60$'])
12 plt.show()

```

A.10. Programa para obtener la histéresis del canal de sodio del modelo HH

El siguiente código es la función de las ecuaciones HH donde ahora el voltaje será la entrada de excitación y tendrá la forma $A \sin(\omega t)$ para observar la histéresis en el canal de sodio, las variables de entrada para esta función es la amplitud de la señal A , la frecuencia ω y el tiempo de simulación y los argumentos de salida son los vectores de voltaje, corriente de sodio y tiempo.

```

def canalNa(A,w,tsim):
2   import math
   import numpy as np
   dt=0.001
5   loop=int(tsim/dt)
   g_Na=120
   e_Na=115
8   t=np.arange(0,loop)*dt
   t=t/1000
   m=np.zeros((loop,1))
11  h=np.zeros((loop,1))
   V=np.zeros((loop,1))
   alM=(0.1*(25+(V[0]-e_Na)))/(math.exp((25+(V[0]-e_Na))/10)-1)
14  beM=4*math.exp((V[0]-e_Na)/18)
   alH=0.07*math.exp((V[0]-e_Na)/20)
   beH=1/(math.exp((30+(V[0]-e_Na))/10)+1)
17  m[0]=alM/(alM+beM)
   h[0]=alH/(alH+beH)
   i_Na=np.zeros((loop,1))
20  G_Na=np.zeros((loop,1))
   def aM(V):
       x=(0.1*(25+(V-e_Na)))/(math.exp((25+(V-e_Na))/10)-1)
23     return x
   def bM(V):
       x=4*math.exp((V-e_Na)/18)
26     return x
   def aH(V):
       x=0.07*math.exp((V-e_Na)/20)
29     return x
   def bH(V):
       x=1/(math.exp((30+(V-e_Na))/10)+1)
32     return x
   for i in range(0,loop):
       V[i]=A*math.sin((2*math.pi*w)*t[i])
35  for i in range(0,loop-1):
       m[i+1]=m[i]+dt*(aM(V[i])*(1-m[i])-bM(V[i])*m[i])
       h[i+1]=h[i]+dt*(aH(V[i])*(1-h[i])-bH(V[i])*h[i])

```

```

38     for i in range (0,loop):
           G_Na[i]=g_Na*h[i]*m[i]**3
           i_Na[i] = (V[i])*G_Na[i]
41     return V,i_Na ,G_Na, t

```

Para obtener la Figura 4.5 se utilizó la función definida anteriormente con una frecuencia establecida de 100Hz, señalando la dirección del lazo de histéresis.

```

import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis_Canal_de_Sodio')
3 (V,i_Na ,G_Na, t)=canalNa(120,200,100)
plt.plot(V[30000:],i_Na[30000:], label='$A=120_mV$\n_{$\omega=200_Hz$}')
plt.grid(True)
6 plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
plt.legend(loc=1)
9 plt.xlabel(r"$V_(mV)$", fontsize = 20)
plt.ylabel(r"$i_{Na}_-(mA)$", fontsize = 20)
plt.arrow(50, 15, 8, 2.5, length_includes_head = "True", shape = "full",
width=2.7, head_width=5.3)
12 plt.arrow(-40, -140, -10, -25, length_includes_head = "True", shape = "
full", width=2.7, head_width=5.3)
plt.arrow(15,55, -8, -28, length_includes_head = "True", shape = "full",
width=2.7, head_width=5.3)
plt.arrow(-90, -67, 8, 9.7, length_includes_head = "True", shape = "full"
, width=2.7, head_width=5.3)
15 plt.xticks([-150,-100,-50,0,50,100,150],[r'$-150$',r'$-100$',r'$-50$',r'
$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$'])
plt.yticks([-250,-200,-150,-100,-50,0,50,100],[r'$-0.25$',r'$-0.2$',r'$
-0.15$',r'$-0.1$',r'$-0.05$',r'$0$',r'$0.05$',r'$0.1$'])
plt.show()

```

Para obtener la Figura 4.14 se utilizó el mismo código únicamente que los vectores que se graficaron son el voltaje vs tiempo y la corriente de excitación vs tiempo.

Para obtener la Figura 4.7 se utilizó el siguiente código que grafica la histéresis variando las frecuencias de la señal de entrada y mostrando los resultados en la misma gráfica.

```

import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis_Canal_de_Sodio')
3 (V,i_Na ,G_Na, t)=canalNa(120,200,100)
(V1,i_Na1 ,G_Na1, t1)=canalNa(120,500,100)
(V2,i_Na2 ,G_Na2, t2)=canalNa(120,10000,100)
6 plt.plot(V[30000:],i_Na[30000:], label='$A=120_mV$\n_{$\omega=200_Hz$}')
plt.plot(V1[30000:],i_Na1[30000:], label='$\omega=500_Hz$')
plt.plot(V2[30000:],i_Na2[30000:], label='$\omega=10_kHz$')
9 plt.grid(True)
plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
12 plt.legend(loc=2)
plt.xlabel(r"$V_(mV)$", fontsize = 20)
plt.ylabel(r"$i_{Na}_-(mS)$", fontsize = 20)
15 plt.xticks([-150,-100,-50,0,50,100,150],[r'$-150$',r'$-100$',r'$-50$',r'
$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$'])
plt.yticks([-300,-200,-100,0,100,200,300],[r'$-0.25$',r'$-0.2$',r'$-0.15$
',r'$-0.1$',r'$-0.05$',r'$0$',r'$0.05$',r'$0.1$'])

```



```
plt.show()
```

Para obtener la Figura 4.16 se utilizó el mismo código anterior pero en lugar de graficar corriente de excitación, se graficó la conductancia.

Para obtener numéricamente la curva del comportamiento en CD del memresistor del canal de sodio del modelo de CD, se utilizó la misma función “canalK” definida anteriormente, la frecuencia se acercó lo más posible a cero aumentando el tiempo de simulación lo suficiente para poder obtener la Figura 4.17, todo esto se puede resumir en el código siguiente.

```
import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis_Canal_de_Sodio')
3 (V,i_Na,G_Na,t)=canalNa(120,0.1,10000)
plt.plot(V[30000:],i_Na[30000:])
plt.grid(True)
6 plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
plt.xlabel(r"$V_{\text{mV}}$", fontsize = 20)
9 plt.ylabel(r"$i_{\text{Na}}_{\text{mA}}$", fontsize = 20)
plt.xticks([-150,-100,-50,0,50,100,150],[r'$-150$',r'$-100$',r'$-50$',r'$0$',r'$50$',r'$100$',r'$150$'])
plt.yticks([-10,0,10,20,30,40,50,60,70,80],[r'$-0.01$',r'$0.0$',r'$0.01$',r'$0.02$',r'$0.03$',r'$0.04$',r'$0.05$',r'$0.06$',r'$0.07$',r'$0.08$'])
12 plt.show()
```

A.11. Programa para obtener la histéresis del canal de potasio del modelo ML

El siguiente código es la función de las ecuaciones ML donde ahora el voltaje será la entrada de excitación y tendrá la forma $A\sin(\omega t)$ para observar la histéresis en el canal de potasio, las variables de entrada para ésta función es la amplitud de la señal A , la frecuencia ω y el tiempo de simulación y los argumentos de salida son los vectores de voltaje, corriente de potasio y tiempo.

```
def canalKML(A,w,tsim):
    import math
3    import numpy as np
    dt=0.001
    loop=int(tsim/dt)
6    g_K=8
    e_K=-84
    v1=-1.2
9    v2=18
    v3=2
    v4=30
12    T0=15
    t=np.arange(1,loop+1)*dt
    t=t/1000
15    V=np.zeros((loop,1))
    W=np.zeros((loop,1))
```

```

18     i_KML=np.zeros((loop,1))
W[0]=0.0149
    def W_inf (V):
        x=0.5+0.5*math.tanh(((V+e_K)-v3)/v4)
21     return x
    def t_W (V):
        x=T0/(math.cosh(((V+e_K)-v3)/(2*v4)))
24     return x
    for i in range (0,loop):
        V[i]=A*math.sin((2*math.pi*w)*t[i])
27     for i in range (0,loop-1):
        W[i+1] = W[i] + dt*((W_inf(V[i])-W[i])/(t_W(V[i])))
    for i in range (0,loop):
30     i_KML[i] = (V[i])*g_K*W[i]
    return V,i_KML,t

```

Para obtener las Figura 4.19 se utilizó la función definida anteriormente con una frecuencia establecida de 100Hz utilizando el siguiente código.

```

import matplotlib.pyplot as plt
2 plt.figure('Hist\`eresis_LMorris-Lecar')
(V,i_KML,t)=canalKML(50,100,100)
plt.plot(V[30000:], i_KML[30000:], label='$A=50_mV$\n_{$\omega=100_Hz$}')
5 plt.grid(True)
plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
8 plt.legend(loc=2)
plt.xlabel(r"$V_L$(mV)", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$i_{KML}$(\mu_A)", fontsize = 16)
11 plt.yticks([-4,-2,0,2,4,6],[r'$-4$',r'$-2$',r'$0$',r'$2$',r'$4$',r'$6$'])
plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$20$',r'$40$',r'$60$'])
plt.show()

```

Para obtener la Figura 4.20 se obtuvo de la misma forma únicamente variando las frecuencias de la señal y mostrando los resultados en la misma gráfica.

```

import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Hist\`eresis_LMorris-Lecar')
3 (V,i_KML,t)=canalKML(50,100,100)
(V1,i_KML1,t)=canalKML(50,300,100)
(V2,i_KML2,t)=canalKML(50,1000,100)
6 plt.plot(V[30000:], i_KML[30000:], label='$A=50_mV$\n_{$\omega=100_Hz$}')
plt.plot(V1[30000:], i_KML1[30000:], label='$\omega=300_Hz$')
plt.plot(V2[50000:], i_KML2[50000:], label='$\omega=1_kHz$')
9 plt.grid(True)
plt.axvline(0, color = 'gray')
plt.axhline(0, color = 'gray')
12 plt.legend(loc=2)
plt.xlabel(r"$V_L$(mV)", fontsize = 16)
plt.ylabel(r"$i_{KML}$(\mu_A)", fontsize = 16)
15 plt.yticks([-4,-2,0,2,4,6],[r'$-4$',r'$-2$',r'$0$',r'$2$',r'$4$',r'$6$'])
plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$20$',r'$40$',r'$60$'])
plt.show()

```

A.12. Programa para obtener la gráfica $v-i$ del modelo FN

El siguiente código es la función de las ecuaciones FN con entrada de voltaje de la forma $A\sin(\omega t)$ para observar la gráfica voltaje-corriente.

```
def viFN(A,w,tsim):
    import math
3    import numpy as np
    dt=0.001
    loop=int(tsim/dt)
6    a=0.7
    b=0.8
    c=0.1
9    t=np.arange(0,loop)*dt
    t=t/1000
    V=np.zeros((loop,1))
12    x=np.zeros((loop,1))
    y=np.zeros((loop,1))
    i_FN=np.zeros((loop,1))
15    x[0]=0.5
    y[0]=0.1
    for i in range(0,loop):
18        V[i]=A*math.sin((2*math.pi*w)*t[i])
    for i in range(0,loop-1):
        x[i+1]=V[i]+dt*(V[i)-(1/3*V[i]**3)-y[i])
21        y[i+1]=y[i]+dt*(c*(V[i]+a-b*y[i]))
    for i in range(0,loop):
        i_FN[i]=V[i]*(1-1/3*x[i]**2)
24    return V,i_FN,t
```

Para obtener la Figura 4.21 se utilizó la función definida anteriormente con una frecuencia establecida.

```
import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Histeresis FN')
3 (V,i_FN,t)=viFN(50,100,100)
plt.plot(V[30000:],i_FN[30000:],label='$A=50\text{ mV}\backslash n\omega=100\text{ Hz}$')
plt.grid(True)
6 plt.axvline(0,color='gray')
plt.axhline(0,color='gray')
plt.legend(loc=1)
9 plt.xlabel(r'$x\text{ (mV)}$', fontsize=20)
plt.ylabel(r'$i_{\text{FN}}\text{ (mA)}$', fontsize=20)
plt.yticks([-6000,-4000,-2000,0,2000,4000,6000],[r'$-6$',r'$-4$',r'$-2$',
    r'$0$',r'$2$',r'$4$',r'$6$'])
12 plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$
    $20$',r'$40$',r'$60$'])
plt.show()
```

A.13. Programa para obtener la gráfica $v-i$ del modelo HR

El siguiente código es la función de las ecuaciones HR con entrada de voltaje de la forma $A\sin(\omega t)$ para observar la gráfica voltaje-corriente.

```
1 def viHR(A,w,tsim):
    import math
    import numpy as np
4    dt=0.001
    loop=int(tsim/dt)
    a=1
7    b=3
    c=1
    d=5
10   r=0.01
    s=4
    x_R=-1.6
13   I=1.5
    t=np.arange(0,loop)*dt
    t=t/1000
16   x=np.zeros((loop,1))
    y=np.zeros((loop,1))
    z=np.zeros((loop,1))
19   V=np.zeros((loop,1))
    i_HR=np.zeros((loop,1))
    for i in range(0,loop):
22     V[i]=A*math.sin((2*math.pi*w)*t[i])
    for i in range(0,loop-1):
        x[i+1]=V[i]+dt*(y[i]-a*V[i]**3+b*V[i]**2-z[i])
25     y[i+1]=y[i]+dt*(c-d*V[i]**2-y[i])
        z[i+1]=z[i]+dt*(r*(s*(V[i]-x_R)-z[i]))
    for i in range(0,loop):
28     i_HR[i]=(V[i])*(b*x[i]-a*x[i]**2)
    return V,i_HR,t
```

Para obtener la Figura 4.22 se utilizó la función definida anteriormente con una frecuencia establecida.

```
import matplotlib.pyplot as plt
plt.figure('Hist\eresis_Hindmarsh-Rose')
3 (V,i_HR,t)=viHR(50,100,100)
plt.plot(V[50000:],i_HR[50000:],label='$A=50_mV$\n_$\omega=100_Hz$')
plt.grid(True)
6 plt.axvline(0,color='gray')
plt.axhline(0,color='gray')
plt.legend(loc=3)
9 plt.xlabel(r"$V_-(mV)$",fontsize=16)
plt.ylabel(r"$i_{HR}-(A)$",fontsize=16)
plt.yticks([-400000,-300000,-200000,-100000,0,100000,200000,300000],[r'$
-0.4$',r'$-0.3$',r'$-0.2$',r'$0.1$',r'$0$',r'$0.1$',r'$0.2$',r'$0.3$'
])
12 plt.xticks([-60,-40,-20,0,20,40,60],[r'$-60$',r'$-40$',r'$-20$',r'$0$',r'$
20$',r'$40$',r'$60$'])
plt.show()
```
