



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y  
DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO ELECTROFISIOLÓGICO Y LA GEOMETRÍA  
DETRÁS DE LA EXCITABILIDAD DE LAS CÉLULAS MARCAPASO DEL  
CORAZÓN MAMÍFERO

TESINA  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:  
JULIA ANDREA CATALINA FALCÓN CORTÉS

DIRECTOR:  
DR. MARCO ARIELI HERRERA VALDEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MEXICO, DF. NOVIEMBRE DE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Índice

<b>Preámbulo</b>	<b>2</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>5</b>
1.1. Fisiología Cardiovascular . . . . .	5
1.1.1. Nodo sinoatrial . . . . .	6
1.2. Modelo en 2-D para la excitabilidad de las células del corazón mamífero . . . . .	7
1.3. Trabajo relacionado . . . . .	9
<b>2. Modelo y resultados</b>	<b>11</b>
2.1. Dinámica del potencial de membrana en NSAc y NSAp . . . . .	13
2.2. Análisis de estabilidad local y bifurcación . . . . .	16
<b>3. Conclusiones</b>	<b>18</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>19</b>

## Preámbulo

El objetivo principal del corazón es bombear sangre a todo el cuerpo por medio de la contracción coordinada de millones de células cardiacas que forman un *circuito de conducción* (Figura 1). La cadena de señalización que da lugar a dicha contracción se origina, en condiciones normales, cuando un impulso excitatorio eléctrico recorre la membrana de las células de nodo sinoatrial (NSA)<sup>(1)</sup> ubicado en la parte superior de la aurícula derecha, del corazón mamífero, propagándose en ambos atrios y de ahí hacia los ventrículos por medio de las fibras de Purkinje (Figura 1).

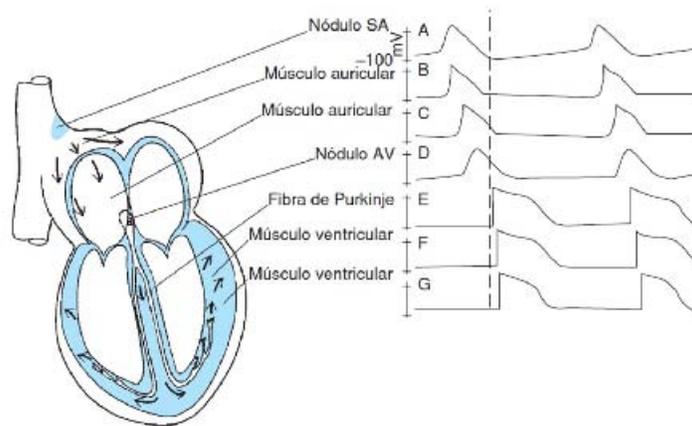


Figura 1: Circuito de conducción y potenciales de acción en las distintas células que lo forman. Figura tomada de Mohrman y Heller<sup>(1)</sup>

En general, las células del corazón tienen la capacidad de producir pulsos en el potencial transmembranal ( $v$ ) llamados potenciales de acción, de manera endógena. Los potenciales de acción de mayor amplitud, mayor duración, y posiblemente periodos mayores de oscilación son producidos por las células que aparecen después en la cadena activada por el sistema de conducción (Figura 1). Las células del corazón mamífero están conectadas por juntas comunicantes, proteínas que permiten la transmisión de corriente entre células vecinas. Es posible entonces pensar en el corazón como un sistema de osciladores fuertemente acoplados en el que la forma de éstos cambia conforme el potencial se propaga, por ejemplo: la pendiente del potencial de despegue se hace más pronunciada, la duración del potencial es más grande, y se tiene un mínimo menor. ¿Cómo y por qué es que este fenómeno surge? Para contestar la pregunta anterior, nos enfocaremos en la geometría detrás de la excitabilidad de las células del NSA que presentan un comportamiento similar al ya descrito y se tiene, además un cambio en el período de las oscilaciones para células *in vitro* (Figura 3)<sup>(2-4)</sup>.

El NSA está formado por las células centrales (NSAc), células marcapaso, y las células periféricas (NSAp), células de conducción<sup>(1;2;4;5)</sup>.

El potencial de acción de una célula se inicia cuando hay un intercambio de iones entre el interior de ésta y su medio externo. Este intercambio se da por medio de proteínas en la membrana de la célula conocidas como *canales* y *acarreadores*. En las células cardiacas el potencial de acción se inicia cuando los canales de sodio ( $Na^+$ ) y calcio ( $Ca^{2+}$ ) se abren y permiten el paso de estos iones al interior de la célula, iniciando la fase de depolarización. Después los canales de potasio ( $K^+$ ) se activan permitiendo el flujo de potasio intracelular hacia el exterior de la célula, creando una corriente de signo opuesto a la creada por el  $Ca^{2+}$  y el  $Na^+$ . Los canales de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$  se cierran eventualmente, lo que permite que el  $K^+$  restituya la polarización en la célula. Finalmente, los canales de  $K^+$  tienden a cerrarse cuando el potencial transmembranal baja ( $\sim 60$  mV)<sup>(1;5)</sup> (Figura 2).

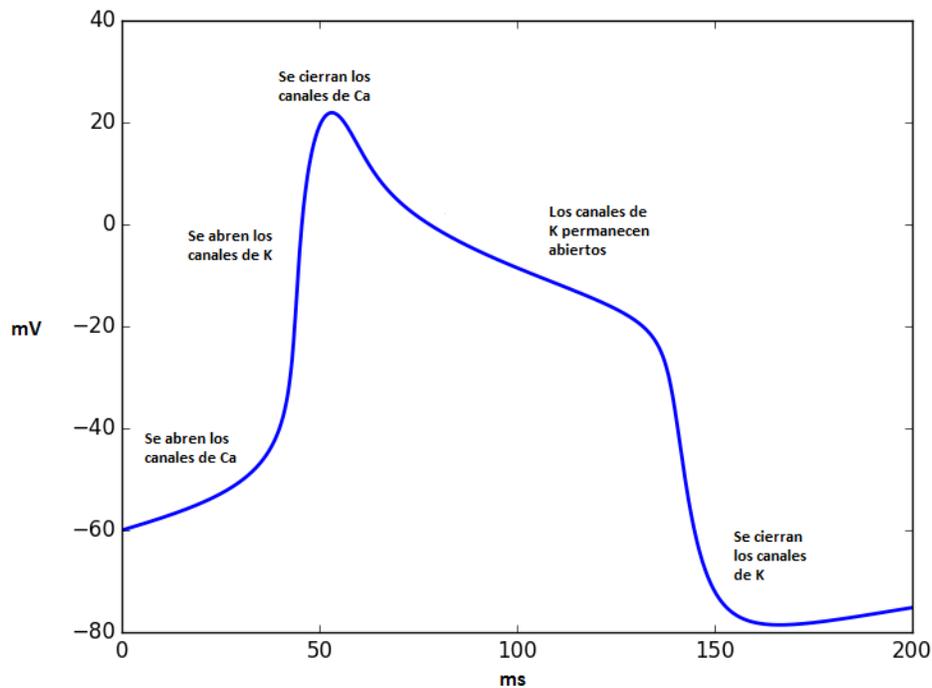


Figura 2: Secuencia de eventos durante la producción de un potencial de acción.

El perfil electrofisiológico de los distintos tipos de células cardiacas depende

de cambios en las contribuciones relativas de las corrientes que generan cambios en  $v$  que a su vez dependen de cambios en la expresión relativa de canales de  $Ca^{2+}$  y de  $K^+$  en cada una de ellas. La corriente de  $Na^+$  aporta cantidades ínfimas al despegue del potencial de las células en el NSA, por lo cual no será considerada<sup>(3;6)</sup>. Asumiendo que una célula cardíaca es una familia de sistemas dinámicos, dichos cambios de expresión de canales deben de estar asociados a cambios en la geometría del espacio fase.

Experimentalmente es posible estimar la contribución relativa de carga, en estado estable, para algunos canales que influyen al cambio en  $v$ , por medio del patch-clamp. Sin embargo, es imposible cuantificar y modificar, de manera precisa, la proporción de canales que hay en una célula por lo que no es fácil cuantificar los cambios electrofisiológicos que hay de una célula a otra. El objetivo de este trabajo es presentar, de manera breve, un modelo en tres dimensiones capaz de reproducir el comportamiento eléctrico de las células centrales (NSAc) y periferales (NSAp) del NSA. Dicho modelo explica las diferencias entre los perfiles electrofisiológicos de las células del NSAc y NSAp en términos de la expresión relativa en los canales de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ , explicando en particular las diferencias de amplitud, frecuencia y periodo observadas experimentalmente. Este estudio se basa en un análisis de estabilidad local y un análisis de bifurcación sobre el cociente que representa el número de canales de  $K^+$  sobre el número de canales de  $Ca^{2+}$  para ver la influencia que éste tiene en la dinámica de disparo en las células modeladas<sup>(7-10)</sup>.

Los resultados de este modelo permiten establecer explicaciones cuantitativas sobre las diferencias en los perfiles electrofisiológicos en células de NSA y explicar, mediante la teoría de bifurcación, la relación entre los patrones de expresión de canales y el comportamiento de una célula excitable en un contexto funcional.

## 1. Introducción

### 1.1. Fisiología Cardiovascular

La *homeostasis* es la capacidad que tienen los organismos vivos para mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno por medio de un mecanismo de intercambio regulado de materia y energía con el exterior. Ejemplos de homeostasis son la regulación de temperatura y el control del pH. Para cumplir esta tarea existe una sofisticada red de transporte: el sistema cardiovascular, cuyo principal motor es el corazón<sup>(1)</sup>.

El corazón mamífero se encuentra en el centro de la cavidad torácica y se mueve libremente durante la contracción y la relajación gracias a una pequeña cantidad de fluido que lo mantiene lubricado<sup>(1;5)</sup>.

Una acción de bombeo eficiente del corazón requiere de una coordinación precisa en la contracción de millones de células musculares cardíacas. El corazón es un músculo miogénico, es decir, se excita a sí mismo. La contracción de cada célula comienza cuando un impulso excitatorio eléctrico (potencial de acción) recorre su membrana<sup>(1)</sup>. La secuencia de las contracciones es producida por cambios en el potencial transmembranal ( $v$ ), debido al paso de iones<sup>(5)</sup> del nodo sinoatrial (NSA) situado en la parte superior de la aurícula derecha del corazón mamífero. El impulso eléctrico se transmite a lo largo de las aurículas pasando a los ventrículos por medio del nodo atrioventricular, siguiendo su flujo por las fibras de Purkinje, células de rápida conducción, que permiten una contracción casi simultánea de las células ventriculares (Figura 1). Este sistema de conducción permite la regularidad del ritmo cardíaco y asegura la coordinación de las contracciones atrioventriculares<sup>(1;5)</sup>.

Aunque el corazón sea capaz de latir por sí mismo existen otros sistemas que influyen de manera profunda en la función cardíaca. Por ejemplo, las entradas neuronales de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo (SNA); simpática y parasimpática<sup>(1)</sup>.

### 1.1.1. Nodo sinoatrial

El potencial de acción que genera las contracciones en el músculo cardíaco en mamíferos es iniciado en el NSA. Específicamente en las células centrales (NSAc). El impulso se propaga hacia las células periféricas (NSAp) y después sobre el músculo atrial<sup>(2;4)</sup>. La periferia del NSA es considerada por algunos autores como *tejido de transición* cuyo objetivo principal es el de conducir el potencial de acción de las células líder marcapaso (las centrales) hacia el músculo auricular<sup>(2)</sup>.

Existen diferencias morfológicas importantes entre las células del NSAc y NSAp, por ejemplo: en el centro las células son más pequeñas y tiene menos miofilamentos, fibras que proporcionan a la célula capacidad de contracción, con una organización más pobre que en la periferia. Existen, también, diferencias electrofisiológicas; en la periferia el potencial de despegue es menor, el potencial de acción tiene un ascenso más rápido, un valor de pico mayor, mayor amplitud, menor duración y un potencial diástolico máximo menor que el potencial de acción generado en las células NSAc (Figura 3(a)). Estos cambios se deben principalmente a las contribuciones relativas de las corrientes que contribuyen al cambio en  $v$  que dependen, a su vez, del número y tipos de proteínas transmembranales que facilitan el transporte iónico. Paradójicamente, en las células NSAp, observadas *in vitro*, la actividad marcapaso es más rápida que en el centro (Figura 3(b)). Por otro lado, el bloqueo de ciertos canales iónicos tiene efectos distintos en regiones diferentes, ya sea la central o la periferal<sup>(2;6;11)</sup>.

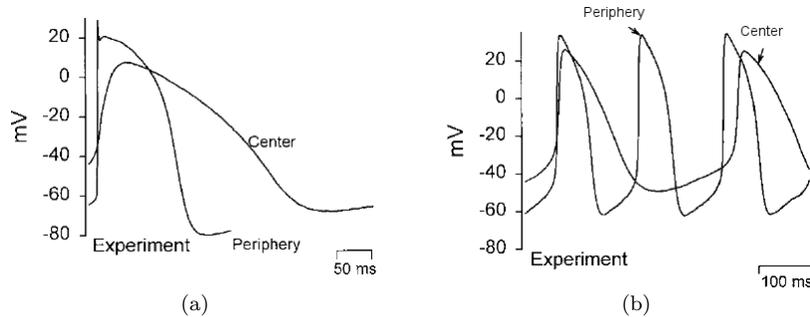


Figura 3: Datos experimentales del perfil electrofisiológico de las células NSAc y NSAp recolectados de tejido de corazón de conejo. Figura tomada de Zhang y Boyett<sup>(2)</sup>

Cabe mencionar que no existe evidencia experimental que explique las diferencias entre las células NSAc y NSAp en cuanto a su forma y sus propiedades farmacológicas, pero sí para las electrofisiológicas tal como lo muestran Zhang y Boyett<sup>(2;4)</sup>, Honjo y Toyama<sup>(3)</sup> e Irisawa y Giles<sup>(6)</sup>. Además la capacitancia celular ( $C_m$ ), asociada indirectamente al área de la superficie de las células, varía entre la periferia y el centro, por lo que las características del potencial de acción cambian con  $C_m$ <sup>(3;6)</sup>.

Considerando todas las diferencias ya citadas, se repasarán los distintos modelos que han sido construidos para reproducir los potenciales de acción de estas células. Después nos enfocaremos en un modelo dos dimensional que explica los patrones de actividad de las células en el NSA, formado tanto por las células periferales como las centrales, y que permite establecer una diferencia cuantitativa entre ambos tipos de células, pudiendo clasificarlas en términos de sus perfiles electrofisiológicos y de patrones específicos en la expresión de los canales.

## 1.2. Modelo en 2-D para la excitabilidad de las células del corazón mamífero

En 1990 Rasmusson publicó un modelo de catorce ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales para explicar las diferencias electrofisiológicas entre las células centrales y periferales del seno venoso, el equivalente al NSA en mamíferos, de la rana toro<sup>(12)</sup>. En 2011, Herrera Valdez y Lega propusieron reducciones del modelo de Rasmusson a tres y dos dimensiones. La reducción a tres dimensiones se basó, primero, en pruebas numéricas que muestran que algunas de las variables del sistema tienen una dinámica muy rápida en comparación a otras, lo que hace posible reemplazarlas por su estado estable, tal como lo hace Rinzel<sup>(9)</sup>. Por otro lado, bajo condiciones normales, los potenciales de acción no están asociados con los cambios significativos de las concentraciones transmembranales del  $Na^+$  y del  $K^+$ , así como a la concentración extracelular del  $Ca^{2+}$ ,

lo que permite hacer todas las concentraciones moleculares del modelo igual a su valor promedio. Lo anterior resulta en una ecuación en la que dos corrientes contribuyen mayoritariamente al cambio del potencial transmembranal  $v$ , otra ecuación para la activación de los canales de  $K^+$  y una más para la inactivación de los canales de  $Ca^{2+}$  <sup>(12)</sup>. La reducción a dos dimensiones se hizo considerando que el crecimiento en la activación de los canales de  $K^+$  ocurre en la misma dirección que la inactivación de los canales de  $Ca^{2+}$  como función de  $v$ . La idea es capturar la dinámica de ambas variables y reemplazarlas por una sola que juegue el papel de una variable de recuperación <sup>(12)</sup>.

Centrándose en el sistema de dos dimensiones expuesto por Herrera Valdez y Lega <sup>(12)</sup>, Herrera Valdez <sup>(13)</sup> desarrolla un análisis de bifurcación que relaciona de manera explícita la presencia relativa de canales iónicos en las neuronas motoras de *Drosophila Melanogaster* con los perfiles electrofisiológicos que éstas presentan. La cinética de los canales en el modelo está definida al considerar tipos específicos de canales iónicos con niveles significativos de expresión <sup>(13)</sup>. Así, si consideramos  $a_K$  como el cociente entre el número de canales de  $K^+$  entre el número de canales de  $Na^+$ , Herrera Valdez <sup>(13)</sup> trabaja con una familia de sistemas, un sistema para cada valor de  $a_K$ .

Como evidencia preliminar de un fenómeno similar pero en el corazón mamífero, Herrera Valdez <sup>(10)</sup> explica los patrones de actividad en la región marcapaso y propone que existe una relación explícita entre los diferentes tipos de células y la proporción de canales que hay en la membrana de éstas. Como consecuencia, éstas pueden ser clasificadas en términos de sus perfiles electrofisiológicos y de patrones específicos de la expresión relativa de los canales iónicos

La construcción de este modelo <sup>(10)</sup> asume que el potencial de membrana en el NSA depende sólo de dos corrientes iónicas; la de  $K^+$  y la de  $Ca^{2+}$  que son mediadas, respectivamente, por los canales del tipo rectificador tardío y por los canales del tipo L <sup>(11;12)</sup>. No se considera una corriente de fuga. Así, la ecuación que gobierna el cambio en el potencial de membrana asume que la suma de los movimientos de carga, al rededor, y a través de la membrana, es cero <sup>(14)</sup>. Como consecuencia,

$$C_m \partial_t v = -I_K(x, v; k_G) - I_{Ca}(x, v; k_G) \quad (1)$$

Donde la variable  $v$  representa el potencial transmembranal y la variable  $x$  es la activación de los canales de  $K^+$ . La ecuación que modela el cambio en  $x$  es representada por:

$$\partial_t x = \frac{x_\infty(v) - x}{\tau_x(v)} \quad (2)$$

donde  $x_\infty$  y  $\tau_x$  son funciones de  $v$  que representan el estado estable de (2) y la constante de tiempo para  $x$ , respectivamente <sup>(10)</sup>. Los modelos para NSAc y NSAp difieren en dos aspectos, en la capacitancia de la membrana  $C_m$  y en sus niveles relativos de expresión en los canales, representados por el cociente

$$a_K = \bar{a}_K / \bar{a}_{Ca} \text{ }^{(2;3;6;10)}.$$

Las soluciones del sistema (1)-(2) reproducen muchas de las principales propiedades de las oscilaciones marcapaso en las células centrales y periferales del NSA expuestas por Zhang<sup>(2)</sup>. Principalmente, las oscilaciones en las NSAc son más largas, con amplitudes más pequeñas y máximos menores en el cambio del voltaje a comparación con las células periferales<sup>(10)</sup>.

Herrera Valdez y Lega<sup>(12)</sup> mostraron que al hacer la concentración intracelular del  $Ca^{2+}$  igual a su valor promedio en el modelo en tres dimensiones, los períodos de oscilación del régimen marcapaso se ven afectadas<sup>(12)</sup>. Por tanto, este trabajo se enfoca en desarrollar y estudiar una extensión del modelo en dos dimensiones, ya descrito, que considera una ecuación extra para el cambio de la concentración intracelular del  $Ca^{2+}$  con el fin de estudiar los efectos específicos de las oscilaciones del  $Ca^{2+}$  durante la dinámica marcapaso.

Pasemos, ahora, a una breve reseña de los trabajos, tanto experimentales como matemáticos, que han sido fundamentales para el desarrollo de la teoría que aquí se expone. Iremos desde el trabajo pionero dado por Hodgking y Huxley en 1952, el cual les valió el premio nobel, hasta otros recientemente expuestos que modelan el comportamiento de las células del NSA.

### 1.3. Trabajo relacionado

El estudio teórico de la excitabilidad celular empezó con el trabajo pionero de Hodgkin y Huxley en 1952, donde hay una discusión detallada sobre la hipótesis de cómo fluyen las corrientes a través de la membrana celular. A partir de los datos que obtuvieron, Hodgking y Huxley propusieron una teoría biofísica y fueron capaces de construir un modelo de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales acopladas que explicó y reprodujo los resultados experimentales conocidos hasta ese entonces en referencia a la excitabilidad del axón gigante de calamar. Este modelo describe el cambio del potencial de membrana como función de tres corrientes iónicas: la de  $Na^+$ , la de  $K^+$  y una corriente de fuga, y considera la variable del voltaje  $v$  y tres variables más,  $m$ ,  $h$  y  $n$ , que describen el comportamiento de los canales de  $Na^+$  y de  $K^+$  en la membrana<sup>(14)</sup>.

A partir del trabajo seminal de Hodgking y Huxley<sup>(14)</sup> el estudio de la excitabilidad celular ha tomado dos vertientes distintas: Una dirección consiste en establecer modelos simplificados y la otra en desarrollar modelos multidimensionales que den una descripción tan detallada de las células como sea posible. Herrera Valdez y Lega<sup>(12)</sup> presentaron un listado de los trabajos desarrollados en ambas ramas. Nosotros nos enfocamos principalmente en el modelo propuesto por Rinzel<sup>(9)</sup>, el cual es una reducción del propuesto por Hodgking y Huxley<sup>(14)</sup>, en el modelo generalizado de Av-Ron<sup>(15)</sup> y en el modelo multidimensional expuesto por Zhang y Boyett<sup>(2)</sup> para el potencial de acción en el centro y la periferia del NSA del conejo.

En 1985, John Rinzel propone una reducción al modelo expuesto por Hodgking y Huxley<sup>(14)</sup> compuesta por dos ecuaciones diferenciales ordinarias. La mayor simplificación empleada por Rinzel se basa en la observación hecha por Fitz-Hugh de que la suma de las variables  $n$  y  $h$ , durante el potencial de acción, es aproximadamente constante. Esto permite combinar estas dos variables en una nueva variable de recuperación  $W$ <sup>(9;15)</sup>. Una reducción adicional consiste en asumir que la variable  $m$ , que representa la activación rápida del canal de  $Na^+$ , es igual a su estado estable  $m_\infty$ <sup>(9)</sup>. Por lo tanto, Rinzel logra capturar la excitabilidad celular utilizando un sistema continuo en dos dimensiones con una variable rápida de amplificación  $V$  (potencial de membrana) y una variable lenta de recuperación  $W$ . Más aún, dicho sistema puede reproducir respuestas de un sólo pico, disparos repetitivos y un comportamiento biestable al incrementar la concentración extracelular de  $K^+$ <sup>(7-9;16)</sup>, que también producen el sistema original de Hodgking y Huxley.

En 1991 E. Av-Ron et al. presentan un modelo minimal de excitabilidad neuronal basado en los trabajos de Hodgking y Huxley<sup>(14)</sup> y Rinzel<sup>(9)</sup> que exhibe tanto el comportamiento excitable de un sólo pico como el oscilatorio<sup>(7;8;16)</sup>. El modelo en dos dimensiones de Av-Ron, et al.<sup>(15)</sup> es una reducción de las ecuaciones de Hodgking y Huxley<sup>(14)</sup> y una extensión para el sistema presentado por Rinzel<sup>(9)</sup> dando algunas simplificaciones de las dependencias del voltaje y reemplazando constantes por parámetros<sup>(15)</sup>. Los diversos comportamientos de la célula excitable se encuentran al modificar la capacitancia máxima del  $K^+$  o del  $Na^+$ .

En el área de cardiofisiología el primer modelo de potencial de membrana fue publicado por Noble en 1962<sup>(17)</sup> basándose en el trabajo realizado por Hodgking y Huxley<sup>(14)</sup> y dando lugar a otros como el de Nygren et al. (1998)<sup>(18)</sup> para las células de atrio humano al igual que el trabajo de Courtemanche et al. (1998)<sup>(19)</sup> y los modelos para las células ventriculares humanas de Priebe y Beuckelmann (1998)<sup>(20)</sup> y Ten Tusscher et al. (2004)<sup>(21)</sup>. Dichos modelos se han caracterizado por contener un gran número de ecuaciones y parámetros, lo que hace difícil y costoso su cálculo computacional. Otro ejemplo interesante de estos modelos fue el propuesto por Zhang y Boyett<sup>(2)</sup>, en el cual se maneja un sistema de catorce dimensiones cuyo objetivo es el de reproducir los potenciales de acción de las células del NSAp y del NSAc del conejo. La principal hipótesis que se utilizó fue que el NSA es no homogéneo, tanto electrofisiológicamente, como anatómica y funcionalmente, y a partir de estas diferencias se variaron diversos parámetros en el sistema; tales como la capacitancia celular  $C_m$  y la conductancia de las distintas corrientes iónicas involucradas<sup>(2;3)</sup>. En este trabajo se encontró que las principales diferencias electrofisiológicas entre las células periferales y centrales del NSA se deben, principalmente, a que en el NSAp se tiene una mayor densidad de las corrientes de  $Na^+$  y  $K^+$ <sup>(2;4;6;11)</sup>. Estos últimos trabajos junto con lo hecho por Herrera Valdez, et al.<sup>(13;22)</sup> serán la base para el modelo que se presentará a continuación.

## 2. Modelo y resultados

Herrera Valdez<sup>(10;13)</sup> hace un análisis de bifurcación sobre (1)-(2) para obtener una idea de como algunos de los parámetros influyen en el comportamiento del sistema. El análisis se centra en el comportamiento local de los puntos fijos y del mecanismo bajo el cual surgen ciclos límite, los cuales dan lugar a sucesiones de potenciales de acción<sup>(7;8;10;16)</sup>. En particular, el análisis se concentra en el parámetro  $a_K$ , antes descrito, que es un indicador de las diferencias entre las células periferales y centrales del NSA<sup>(2;10)</sup>.

Ambos modelos (NSAc, NSAp) muestran oscilaciones que aparecen y desaparecen cerca de una bifurcación de Hopf<sup>(7;8;16)</sup>. El modelo NSAc produce estas oscilaciones para rangos pequeños de  $a_K$  en comparación a las del modelo NSA<sup>(10)</sup>, lo cual sugiere que los patrones de expresión relativa de los canales de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$  que resultan en estas oscilaciones en NSAc son más restrictivos, pero no menos robustos, que aquellos en el NSAp<sup>(10)</sup>.

El rol de la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  en la regulación del ritmo cardiaco no ha sido del todo caracterizado, en parte debido a las limitaciones experimentales. Una forma de entender mejor los efectos que tiene es mediante la modelación matemática. Así, en este trabajo se presenta una extensión del modelo en dos dimensiones presentado por Herrera Valdez<sup>(10)</sup> incluyendo una ecuación para el cambio de la concentración intracelular del  $Ca^{2+}$ , con el fin de estudiar los efectos que ésta tiene sobre las oscilaciones del pulso en el régimen marcapaso. Se considerarán cinco corrientes principales: la de  $Ca^{2+}$  mediada por un canal tipo L, la de  $K^+$  por un canal de tipo rectificador lento, los intercambiadores de  $Na^+ - Ca^{2+}$  y  $Na^+ - K^+$  y una corriente de  $Na^+$  transiente  $NaT$ . Así, utilizando la derivación termodinámica propuesta por Herrera Valdez<sup>(22)</sup> obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales:

$$C_m \partial_t v = -I_{Ca}(v, w, c) - I_K(v, w, c) - I_{NaT}(v, w) - I_{NaK}(v) - I_{NaCa}(v, c) \quad (3)$$

$$\partial_t w = w[F_w(v) - w]C_w(v) \quad (4)$$

$$\partial_t c = r_c(c_\infty - c) - k_c[I_{Ca}(v, w, c) - I_{NaCa}(v, c)] \quad (5)$$

Donde la ecuación (3) modela el cambio del voltaje en la membrana, la ecuación (4) describe la dinámica de la activación de los canales de  $K^+$  y la ecuación (5) especifica la evolución del cambio de la concentración intracelular la cual converge hacia su estado estable  $c_\infty$  con un incremento proporcional al transporte total de iones de  $Ca^{2+}$  vía los canales tipo L y el intercambiador  $Na^+Ca^{2+}$ . Las formas explícitas para las corrientes se pueden encontrar en el Cuadro 1. La idea general es que si se considera la función

$$S_u(v) = r_u \left[ \exp\left(s_u g_u \frac{v - v_u}{v_T}\right) - \exp\left(g_u (s_u - 1) \frac{v - v_u}{v_T}\right) \right] \quad (6)$$

las corrientes pueden verse, simplemente, como la multiplicación de un factor de amplitud por una fuerza de conducción dada por  $S_u(v)$ .

Las funciones  $F_w(v)$  y  $C_w(v)$  se derivan de la formulación general propuesta por Herrera Valdez<sup>(22)</sup>. La idea general se basa en que Hudking y Huxley<sup>(14)</sup> notaron que el perfil de activación de las corrientes registradas por medio de voltage-clamp siguen una forma sigmoideal que empieza con un intervalo de cambio lento y es seguido por un cambio rápido que converge exponencialmente a su estado estable, por lo que dichos perfiles pueden ser descritos por las soluciones de la familia de ecuaciones:

$$\{\partial_t u = u^k(F_u(v) - u)C_u(v), \quad k = 0, 1, \dots\} \quad (7)$$

con

$$F_u(v) = \frac{\exp(g_u \frac{v-v_u}{v_T})}{1 + \exp(g_u \frac{v-v_u}{v_T})} \quad (8)$$

$$C_u(v) = r_u \left[ \exp\left(s_u g_u \frac{v-v_u}{v_T}\right) + \exp\left(g_u(s_u - 1) \frac{v-v_u}{v_T}\right) \right] \quad (9)$$

donde, para el caso lineal ( $k = 0$ ), el parámetro  $s_u$  controla la simetría de la constante de tiempo  $1/C_u$  como función de  $v$ , y las soluciones de la ecuación (6) convergen siempre hacia su estado estable dado por  $F_u(v)$ , en otras palabras, existe un único punto fijo asintóticamente estable<sup>(23-25)</sup> con una constante de tiempo dada por  $1/C_u$ . Para el caso logístico ( $k = 1$ ) hay dos puntos fijos, un repulsor en  $u_* = 0$  y un atractor asintóticamente estable en  $u_* = F_u(v)$ . La constante de tiempo para la convergencia hacia  $F_u(v)$  es  $(C_u(v)F_u(v))^{-1}$ <sup>(22)</sup>.

Además, si el parámetro  $s_u$  es igual a  $1/2$  tenemos que las funciones  $C_u(v)$  y  $S_u(v)$  tienen un comportamiento similar al de las funciones  $\cosh(v)$  y  $\sinh(v)$ , respectivamente.

Corriente	Amplitud	Fuerza de conducción
$I_{NaT}$	$(1-w)\bar{a}_{Na}F(g_m T \frac{v-v_{mT}}{v_T})$	$S(\frac{v-v_{Na}}{v_T}, s_{Na})$
$I_K$	$w\bar{a}_K$	$S(\frac{v-v_K}{v_T}, s_K)$
$I_{Ca}$	$\tilde{a}_{Ca}Lc^{1-s_{Ca}}F(g_m \frac{v-v_m}{v_T})$	$S(2(\frac{v-v_{Ca}}{v_T}), s_{Ca})$
$I_{NaK}$	$\bar{a}_{NaK}$	$S(\frac{v-v_{NaK}}{v_T}, s_{NaK})$
$I_{NaCa}$	$\tilde{a}_{NaCa}c^{1-s_{NaCa}}$	$S(\frac{v-v_{NaCa}}{v_T}, s_{NaCa})$

Cuadro 1: Corrientes transmembranales usadas en el modelo (3)-(5). Se consideran las funciones auxiliares  $S(y, s) = e^{ys}(1 - e^{-y})$ ,  $C(y, s) = e^{ys}(1 + e^{-y})$ , y  $F(y) = \frac{e^y}{1+e^y}$

Así, considerar la formulación general para las corrientes dada por Herrera Valdez<sup>(22)</sup> y la inclusión de la dinámica del  $Ca^{2+}$  en el sistema (3)-(5) permite

apreciar detalles importantes acerca de la contribución de las distintas corrientes en el cambio de  $v$ , nos enfocaremos especialmente en las corrientes mediadas por los canales tipo L y los canales de tipo rectificador lento ( $Ca^{2+}$  y  $K^+$ ).

## 2.1. Dinámica del potencial de membrana en NSAc y NSAp

Para reproducir la dinámica de las células del centro del NSA se fijó la capacitancia de éstas en 20 pF, se consideró una amplitud máxima de corriente de  $Ca^{2+}$  de 12.5 pA y una amplitud máxima de corriente de  $K^+$  de 375 pA. Así, considerando los datos experimentales dados por Zhang y Boyett<sup>(2)</sup>, la dinámica para NSAp se obtuvo al tomar la capacitancia en 65 pF lo que hizo crecer las amplitudes máximas normalizadas para el  $Ca^{2+}$  y  $K^+$  por un factor de 40 con respecto a las del NSAc, lo cual puede pensarse como un incremento proporcional en la cantidad de canales en la membrana. Cabe notar que la diferencia entre las amplitudes máximas de corriente del NSAc y NSAp es mucho más grande que la diferencia entre sus capacitancias<sup>(10;12)</sup>.

Se consideran, para el análisis, sólo las corrientes de  $Ca^{2+}$  y de  $K^+$  ya que se ha demostrado, experimentalmente, que las corrientes dadas por el  $Na^+$ , mediadas por canales y transportadores ( $Na^+ - Ca^{2+}$ ,  $Na^+ - K^+$  y  $NaT$ ), aportan cantidades muy pequeñas al despegue del potencial de acción en las células del NSA<sup>(3;4;6)</sup>.

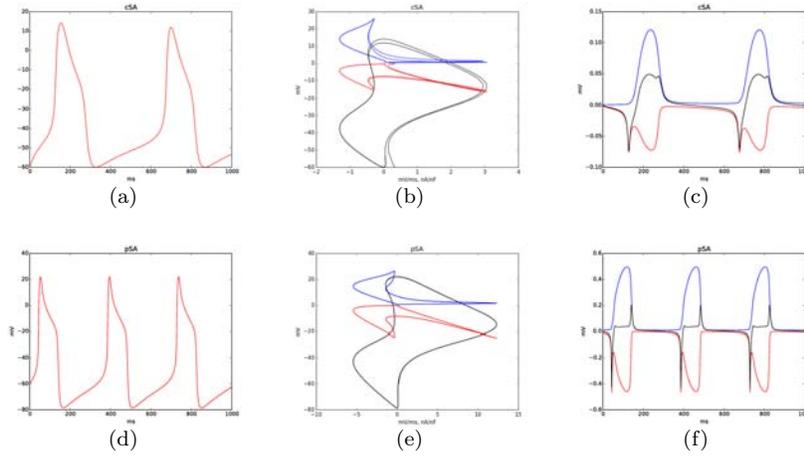


Figura 4: Soluciones al sistema (3)-(5). (a) (resp. (d)): Solucion al sistema (3)-(5) para NSAc (resp. NSAp) con parámetros dados en Tabla 1. (b) (resp (e)): Gráficas de  $\partial_t v$  contra el voltaje  $v$  (negro) y las corrientes de  $Ca^{2+}$  (rojo) y  $K^+$  (azul) para el NSAc (resp NSAp). (c) (resp. (f)): Activación de  $I_{Ca}$  (rojo),  $I_K$  (azul) y  $I_{Ca} + I_k$  (negro) en NSAc (resp NSAp)

En la Figura 4 se puede observar que el modelo dado por (3)-(5) es capaz de reproducir muchas de las características principales de la dinámica de la membrana observadas en el NSA del conejo, incluyendo el período, la amplitud y la velocidad máxima de los potenciales de acción para NSAc y NSAp<sup>(2)</sup>. Por ejemplo, dados los resultados obtenidos en la simulación, se puede notar que para las células centrales se tiene un cambio en  $v$  menor que para las células periferales, además NSAp tienen un periodo diastólico máximo mucho menor (-80 mv aprox.) que las NSAc (-60 mv aprox.). Por otro lado, el valor máximo de pico en las células de la periferia del NSA es más elevado que para las células del centro, con un valor aproximado de 20 mv y 10 mv, respectivamente. Además, el potencial de acción para NSAp tiene una duración menor y un período también menor que los que presentan las NSAc (Figura 4(a) y 4(d)).

Parámetro	Unidades	Central	Periferal
$C_m$	pF	20	65
$\bar{a}_K$	pA	375	15000
$\bar{a}_{Ca}$	pA	12.5	250
$\bar{a}_{NaKa}$	pA	12.5	25
$\bar{a}_{NaCa}$	pA	12.5	25
$\bar{a}_{NaT}$	pA	12.5	25
$v_{NaT}$	mV	-20	-20
$v_{Ca}$	mV	-22	-22
$v_K$	mV	-10	-10
$g_{mCa}$	mV	4	4
$g_{mNaT}$	mV	4	4
$g_{mK}$	mV	4	4
$r_c$	u	3e-2	3e-2
$k_c$	u	2e-9	2e-9
máx $\partial_t v$	mV/ms	3	12
mín $v$	mV	-60	-79.6
máx $v$	mV	12.7	21.3

Cuadro 2: Parámetros para los modelos NSAc y NSAp

La dinámica de cada una de las corrientes revela una doble activación de la corriente de  $Ca^{2+}$  durante cada potencial de acción (Figura 4(b), 4(c), 4(e) y 4(f)). La primera activación ocurre durante el despegue del potencial, y la segunda activación se da un poco después del descenso inicial del potencial de acción. En contraste, la corriente de  $K^+$  se activa sólo una vez y, como consecuencia, la suma de estas dos corrientes muestra múltiples picos. Las dos activaciones correspondientes a la corriente del  $Ca^{2+}$  han sido reportadas en varios estudios de la dinámica cardíaca<sup>(10;12;22)</sup>. Esta doble fluctuación se ve reflejada en el potencial de Nernst para el  $Ca^{2+}$ , el cual presenta dos fases de decaimiento, donde la primera y la más grande se da durante la activación de los canales de  $Ca^{2+}$  y la segunda sobre el doble pico de la corriente de  $Ca^{2+}$  (Figura 5).

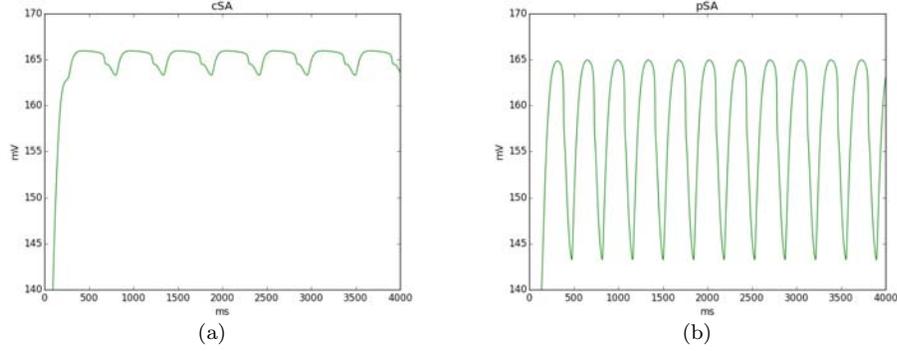


Figura 5: Dinámica del potencial de Nerst del  $Ca^{2+}$ . (a): Modelo NSAc. (b): Modelo NSAp

Además, los potenciales de Nerst para las corrientes de  $Ca^{2+}$  (Figura 5) exponen un comportamiento periódico con amplitud y frecuencia constantes, lo cual nos sugiere que podríamos considerar un valor constante del potencial de Nerst igual a su promedio (o a alguno de los extremos) y por lo tanto fijar la concentración intracelular del  $Ca^{2+}$  sin alterar la dinámica del modelo.

Pasemos, ahora, a un análisis de estabilidad local para el modelo (3)-(5)

## 2.2. Análisis de estabilidad local y bifurcación

La cantidad relativa de canales de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$  ( $a_K$ ) es un parámetro que podemos controlar y nos gustaría ver qué influencia tiene sobre la dinámica de nuestro sistema. Para esto presentaremos un análisis de bifurcación el cual se centrará en las trayectorias locales alrededor de los puntos de equilibrio y en el mecanismo bajo el cual ciclos límite (régimen marcapaso) emergen<sup>(7)</sup>.

Las coordenadas  $c$  y  $w$  para los puntos fijos son funciones de  $v$  (que a su vez depende de  $a_K$ )  $c_*(v)$  y  $w_*(v)$ <sup>1</sup>, respectivamente. Así pues, para encontrar los puntos fijos del sistema, bastará con encontrar la solución a:

$$I_*(v) = I_{Ca}(v, w_*(v), c_*(v)) + I_K(v, w_*(v), c_*(v)) + I_{NaT}(v) + I_{NaK}(v) + I_{NaCa}(v, c_*(v)) \quad (10)$$

Con lo que para cada valor de  $v$  que satisfaga (9), tenemos un punto de equilibrio del sistema  $(v_*, w_*(v_*), c_*(v_*))$ . Cada valor de  $v$  varía con respecto a

<sup>1</sup> $c_*(v)$  depende, estrictamente, también de  $w$ , que a su vez depende de  $v$ , por lo tanto  $w$  puede ser sustituida en  $c_*(v, w)$  por una función de  $v$ , o bien por una función de  $v_*$  en el caso de la terna que define un punto fijo

nuestro parámetro  $a_K$ , por lo que tenemos una familia de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. Para obtener la dinámica del NSAc y NSAp se fijó la capacitancia en 20 pF y 65 pF, respectivamente. En ausencia del cambio de otros parámetros, ambos modelos tienen un único punto fijo a lo largo de un intervalo grande para valores de  $a_K$

El análisis de estabilidad local se hizo considerando la matriz jacobiana asociada al sistema (3)-(5) y evaluándola en una familia de puntos fijos definida para un rango de valores de  $v$  <sup>(8;24;26;27)</sup>. Así pues, pudimos obtener los diagramas de bifurcación para los modelos NSAc y NSAp al variar solamente el parámetro  $a_K$  (Figura 6).

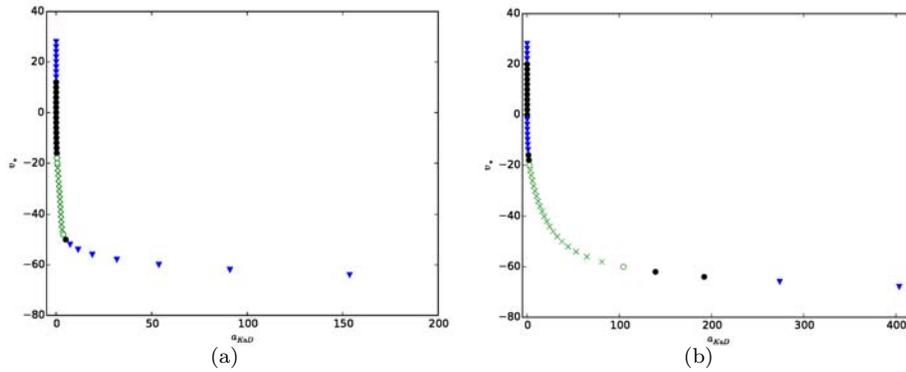


Figura 6: Diagramas de bifurcación para el sistema (3)-(5) con respecto a  $a_K$ . (a): Modelo NSAc. (b): Modelo NSAp. Los nodos asintóticamente estables son representados por los triángulos azules, los focos asintóticamente estables por círculos negros, los silla-nodo por círculos verdes vacíos y los silla-foco por cruces verdes.

Podemos observar, también, que los puntos fijos de cada uno de los sistemas varían entre nodos, focos, silla-nodo y silla-foco al incrementar  $a_K$ . El modelo de NSAc empieza con una sucesión de nodos asintóticamente estables, después focos asintóticamente estables hasta que una bifurcación de Hopf ocurre <sup>(7;8;16;25)</sup>. Después, aparece un silla-nodo que es seguido por una sucesión de puntos tipo silla-foco y otro punto silla-nodo. El régimen de marcapaso inicia cerca de esta bifurcación de Hopf <sup>(7;8)</sup>. Al crecer  $a_K$  otra bifurcación de Hopf ocurre <sup>(24-26)</sup> terminando el régimen marcapaso y otra sucesión de focos y nodos asintóticamente estables aparece. Ambos modelos presentan oscilaciones marcapaso que aparecen y desaparecen cerca de una bifurcación de Hopf <sup>(10)</sup>. El modelo NSAc produce oscilaciones para un rango significativamente más pequeño del parámetro  $a_K$  en comparación al modelo NSAp, lo cual sugiere que los patrones de la expresión relativa de los canales de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$  que resultan en un comportamiento de marcapaso es mucho más restrictivo para las células centrales que para las periferales <sup>(10)</sup>.

Una misma célula tiene comportamientos distintos dependiendo del régimen en el que se encuentre (Figura 6). Lo que rompe con el dogma prevalente en el que se pensaba a una célula como un sólo sistema de ecuaciones y no como una familia de ellos.

Se encontró también que el parámetro  $a_K$  induce cambios en el período de oscilación en el régimen marcapaso. Al incrementar  $a_K$  las trayectorias decrecen en su período de oscilación (Figura 7). Esto es, un aumento en  $a_K$  resulta en un decrecimiento en la longitud del ciclo límite y en un crecimiento en el período del ciclo.

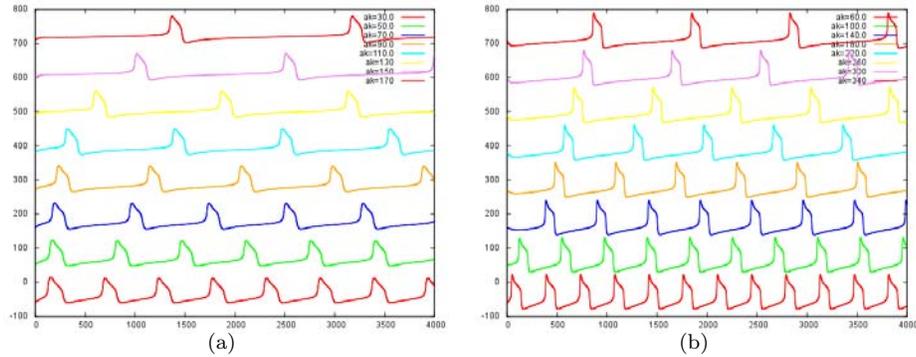


Figura 7: Cambio de los potenciales de acción para NSAc (a) y NSAp (b) al variar  $a_K$

Una manera de entender cómo es que este cambio ocurre es ver que el ciclo límite es la unión de cuatro trayectorias que empiezan y terminan donde el ciclo límite se intersecta con las ceroclinas del sistema<sup>(10)</sup>. Aumentar  $a_K$  acorta la longitud de la curva en las fases del despegue e inicio del descenso del potencial de acción y hace crecer la longitud de la curva de las fases de repolarización y potencial diastólico. El aumento en las fases de repolarización y potencial diastólico es mayor respecto al cambio de las fases de despegue e inicio del descenso del potencial. Esta noción es consistente con el hecho de que estas últimas fases corresponden al tiempo donde la activación de las corrientes de  $K^+$  incrementa<sup>(9;10;15)</sup>.

### 3. Conclusiones

Hemos propuesto un modelo de ecuaciones diferenciales no lineales en tres dimensiones que logra explicar, de manera directa, las diferencias electrofisiológicas que hay entre las células centrales y periferales del nodo sinoatrial en el

corazón mamífero, pudiendo clasificarlas matemáticamente en términos de su perfil eléctrico mediante una variación sistemática de patrones específicos en la expresión relativa de sus canales de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ , lo cual es imposible lograr experimentalmente de una forma exacta y certera. Este modelo es, además, predictivo ya que dado el cociente entre los canales de  $K^+$  y  $Ca^{2+}$  en una célula cardíaca se puede reproducir su perfil electrofisiológico. Por otro lado, por medio del diagrama de bifurcación, hemos demostrado que es posible que una célula no sea un sólo sistema dinámico sino que es una familia de éstos y que, por lo tanto, puede presentar comportamientos distintos (diparos de un sólo pico, con una y varias fases de repolarización, o un régimen oscilatorio) dependiendo de la cantidad relativa de canales que ésta tenga, lo que rompe con un dogma prevalente en la literatura de la neurociencia computacional y matemática<sup>(10;12;28-30)</sup>. El modelo expuesto logra ligar diferentes niveles de organización, ya que por medio de los genes de expresión de una célula pudimos reproducir, explicar y predecir, el potencial de acción (o perfil electrofisiológico) que esta presenta.

Además, logramos mostrar que el parámetro  $a_K$  no sólo influye en el cambio cualitativo de los puntos fijos de nuestro sistema, sino que afecta el período y la pendiente del potencial de acción de ambos tipos de células (NSAc y NSAp). Para valores más grandes de  $a_K$  se tiene un período mayor, una pendiente de despegue menos pronunciada y una duración del potencial menor.

Finalmente, por medio de las gráficas del cambio del potencial de Nernst del  $Ca^{2+}$  para ambos modelos, tanto el periferal como el central, logramos concluir que, debido a que el modelo converge hacia una trayectoria oscilatoria de período, frecuencia y amplitud constantes, es posible considerar un valor promedio para el potencial de Nernst, lo que fija la concentración intracelular del  $Ca^{2+}$  sin alterar la dinámica del sistema. Así, se hace factible considerar una reducción del modelo a dos dimensiones<sup>(10;12)</sup> con el fin de facilitar, aún más, los cálculos computacionales y analíticos y dejando inalterable el objetivo del sistema.

## Bibliografía

- [1] E. Mohrman and L. Heller. *Fisiología Cardiovascular*. McGraw-Hill, 6 edition, 2006. ISBN 970-10-6119-5.
- [2] Holden A. V. Kodama I. Honjo H. Lei M. Varghese T. Zhang, H. and M. R. Boyett. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 279(1):397–421, Jul 2000.
- [3] Boyett M. R. Kodama I. Honjo, H. and J. Toyama. Correlation between electrical activity and the size of rabbit sino-atrial node cells. *J. Physiol. (Lond.)*, 496 ( Pt 3):795–808, Nov 1996.
- [4] Dobrzynski H. Holden A.V Zhang, H. and R.M. Boyett. Heterogeneo-

- us sinoatrial node of rabbit heart-molecular and electrical mapping and biophysical reconstruction. *Springer*, 2003.
- [5] A. Guyton and J. Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. Elsevier, 13 edition, 2012. ISBN 9788480868198.
- [6] Brown H. F. Irisawa, H. and W. Giles. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol. Rev.*, 73(1):197–227, Jan 1993.
- [7] E. M. Izhikevich. *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007.
- [8] G. B. Ermentrout and D. H. Terman. *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- [9] J. Rinzel. Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. *Fed. Proc.*, 44(15):2944–2946, Dec 1985.
- [10] M. A. Herrera Valdez. *Geometry and nonlinear dynamics underlying excitability phenotypes in biophysical models of membrane potential*. PhD thesis, University of Arizona, 2014.
- [11] Mangoni M. E. Lueger A. Couette B. Nargeot J. Clark, R. B. and W. R. Giles. A rapidly activating delayed rectifier K<sup>+</sup> current regulates pacemaker activity in adult mouse sinoatrial node cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 286(5):H1757–1766, May 2004.
- [12] M. A. Herrera Valdez and J. Lega. Reduced models for the pacemaker dynamics of cardiac cells. *J. Theor. Biol.*, 270(1):164–176, Feb 2011.
- [13] McKiernan C.E. Berger D.S. Ryglewski S. Duch C. Herrera Valdez, M.A. and S. Crook. Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. pages 1–19, 4 2013. doi: 10.1007/s10827-012-0416-6,.
- [14] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)*, 117(4):500–544, Aug 1952.
- [15] Parnas H. Av-Ron, E. and L. A. Segel. A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron. *Biol Cybern.*, 65(6):487–500, 1991.
- [16] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*, volume 42. Springer Science & Business Media, 1983.
- [17] Denis Noble. A modification of the hodgkin—huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 160(2):317–352, 1962.

- [18] A Nygren, C Fiset, L Firek, JW Clark, DS Lindblad, RB Clark, and WR Giles. Mathematical model of an adult human atrial cell the role of  $k^+$  currents in repolarization. *Circulation Research*, 82(1):63–81, 1998.
- [19] Marc Courtemanche, Rafael J Ramirez, and Stanley Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 275(1):H301–H321, 1998.
- [20] Leo Priebe and Dirk J Beuckelmann. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circulation research*, 82(11):1206–1223, 1998.
- [21] KHWJ Ten Tusscher, D Noble, PJ Noble, and AV Panfilov. A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4):H1573–H1589, 2004.
- [22] M. A. Herrera Valdez. A unifying theory to describe transmembrane transport driven by pumps and channels derived from thermodynamic principles. 2015. Not-peer-reviewed.
- [23] S.H. Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry and engineering*. Westview Press, 1994.
- [24] D.W. Jordan and P. Smith. *Nonlinear Ordinary Differential Equations. An Introduction for Scientists and Engineers*, volume 4. Oxford University Press, 2007.
- [25] V.I. Arnold. *Ordinary Differential Equations*. Srpinger Science, 1992.
- [26] B. Hasselblatt and A. Katok. *A First Course in Dynamics with a Panorama of Recent Developments*, volume 1. Cambridge University Press, 2003.
- [27] W.G. Kelley and A.C. Peterson. *The Theory of Differential Equations. Classical and Qualitative*, volume 2. Springer Science, 2010.
- [28] Ronald M Harris-Warrick and Eve Marder. Modulation of neural networks for behavior. *Annual review of neuroscience*, 14(1):39–57, 1991.
- [29] Gina Turrigiano, LF Abbott, and Eve Marder. Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. *Science-AAAS-Weekly Paper Edition-including Guide to Scientific Information*, 264(5161):974–976, 1994.
- [30] Eve Marder and Dirk Bucher. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Current biology*, 11(23):R986–R996, 2001.