



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**UN MODELO BIOFÍSICO PARA ANALIZAR  
LA CONTRIBUCIÓN DE LAS CORRIENTES  
DE SODIO TRANSITORIAS Y PERSISTENTES  
EN LA DINÁMICA NEURONAL**

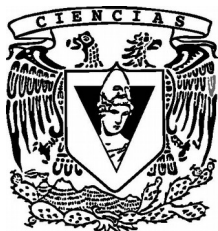
**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**FÍSICA**

**P R E S E N T A:**

**LORENA VIGNAU MANJARREZ**



**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. ERIN CHRISTY MCKIERNAN**

**Ciudad Universitaria, CDMX 2019**



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.

*A mi Abuela y a mi Pachichí*

*A Diego y Pablo, que pronto serán físicos*

## AGRADECIMIENTOS

La lista de las personas a las que quiero agradecer es muy larga porque he tenido la suerte de estar rodeada de familia, amigos y maestros de los que he aprendido muchísimo, principalmente a disfrutar. Aún así quiero mencionar a algunos.

A mi mamá, por ser el mejor ejemplo de fortaleza y bondad, por estar siempre ahí.

A mi papá, por transmitirme la pasión por aprender y darme su apoyo incondicional.

A los dos les agradezco infinitamente y les dedico este y todos los logros de mi vida.

A Diego y a Pablo, por los juegos, las complicidades y todo lo que me han enseñado.

A Rodrigo, por las horas de risas, las discusiones, por inspirarme a mejorar, por ser mi novio y mi mejor amigo.

A Erin, por el apoyo, la paciencia y todo lo que aprendí de ella académica y personalmente.

A Marco, Hortensia y León, por su tiempo y sus valiosos comentarios.

A los que de una u otra forma me empujaron a cerrar este ciclo y, lo sepan o no, me han marcado profundamente, son muchos pero especialmente a María, María Belén, Enrique, Ernesto, Alejandro, Ana Luisa y Pepe Marquina.

A mis hermanas de la vida Indira y Emilia y a mis amigos Benji, Chesco, Sepo, Rueda, Bety, Jero y Luis, por las aventuras que he vivido con ellos.



# Un modelo biofísico para analizar la contribución de las corrientes de sodio transitorias y persistentes en la dinámica neuronal.

Lorena Vignau Manjarrez

3 de octubre de 2019

## Índice

<b>1. Introducción.</b>	<b>5</b>
1.1. Estado del arte . . . . .	7
1.2. Justificación . . . . .	8
1.3. Objetivos e Hipótesis . . . . .	8
1.3.1. Objetivo General . . . . .	8
1.3.2. Objetivos Particulares . . . . .	9
<b>2. Antecedentes.</b>	<b>10</b>
2.1. Potenciales de acción y corrientes iónicas. . . . .	10
2.1.1. La membrana neuronal y los canales iónicos. . . . .	10
2.1.2. Qué es y cómo se genera un potencial de acción. . . . .	12
2.1.3. Corriente transitorias y corrientes persistentes. . . . .	12
2.2. Neurona motora. . . . .	13
2.3. Los experimentos y sus dificultades. . . . .	17
2.4. Los modelos neuronales. . . . .	18
2.4.1. El modelo de Hodgkin y Huxley: “El estándar de oro”. . . . .	18
2.4.2. Reducción a dos dimensiones. . . . .	19
2.4.3. Los problemas del estándar de oro. . . . .	20
2.4.4. Modelo termodinámico. . . . .	21
<b>3. Metodología.</b>	<b>22</b>
3.1. El modelo termodinámico ajustado para una neurona motora. . . . .	22
3.1.1. Parámetros biofísicos (significado y valores). . . . .	22
3.1.2. Valores de los parámetros en el modelo. . . . .	24
3.2. El código. . . . .	26
<b>4. Resultados.</b>	<b>26</b>
4.1. Exploración del modelo. . . . .	26
4.2. Validación del modelo. . . . .	31
4.3. El efecto de la corriente NaP es distinto según el régimen. . . . .	39
4.4. Disparos autosostenidos sin corriente de sodio persistente. . . . .	48
4.5. Comportamiento de histéresis sin corriente de sodio persistente . . . . .	50
<b>5. Conclusiones y discusión.</b>	<b>54</b>
<b>6. Apéndice</b>	<b>56</b>

## 1. Introducción.

Desde hace varios siglos se sabe que la contracción y relajación de los músculos ubicados por todo el cuerpo son el mecanismo responsable de mover el esqueleto (77). Al descubrir las células se vió que unas células especiales, a las que se llamó “*fibras musculares*”, eran quienes formaban al músculo y se contraían o se relajaban para moverlo. Aún quedaba la duda ¿por qué se contraen o relajan estas fibras? La respuesta llegó poco después cuando se descubrió la existencia de las neuronas y su rol en el movimiento del cuerpo.

Aunque ya se había utilizado el microscopio desde el finales del siglo XVII para observar tejidos, fue hasta finales del siglo XIX que Santiago Ramón y Cajal, usando la técnica de Camilo Golgi hizo las primeras descripciones de las células nerviosas y fue Ramón y Cajal quien propuso por primera vez que las neuronas eran la unidad fundamental del sistema nervioso (1).

En el caso de los mamíferos las neuronas se encuentran en el cerebro y en la espina dorsal (23). Es a través de ellas que se transmite la información en el cuerpo, desde el cerebro o la espina dorsal al resto del cuerpo y viceversa (46). Las fibras musculares están conectadas a un tipo especial de neuronas llamadas “neuronas motoras”. El sistema nervioso del ser humano tiene alrededor de  $10^{11}$  neuronas, de estas sólo el 0.0005 % son neuronas motoras (61). Aún siendo un porcentaje tan pequeño las motoneuronas son sumamente importantes ya que son la última conexión entre el sistema nervioso central y el músculo. Una neurona motora inerva un conjunto de fibras musculares o unidad motora. En general una neurona motora está conectada por un lado a las fibras musculares y por el otro a neuronas de otro tipo, son estas otras neuronas quienes mandan la señal de contraer o relajar el músculo.

Las neuronas se comunican entre ellas y con el resto del cuerpo a través de impulsos electroquímicos llamados “potenciales de acción”, a los que también se llama “disparos” o “impulsos”. Los potenciales de acción son cambios abruptos en el potencial eléctrico de la neurona que viajan a través del axón neuronal y llevan la señal a otra neurona o en el caso de las neuronas motoras a una fibra muscular (52).

Hay distintos tipos de potenciales de acción. Todos comparten varias características, este trabajo se enfoca en el comportamiento de neuronas motoras de la espina dorsal de mamíferos, específicamente en algunos de los potenciales de acción y patrones de estos que se observan en este tipo de neuronas. Las afirmaciones que se hagan respecto a ellos serán específicas a estos potenciales.

Los potenciales de acción se generan debido a corrientes iónicas que fluyen a través de la membrana neuronal. Los iones involucrados en generar estas corrientes son principalmente potasio ( $K^+$ ) y sodio ( $Na^+$ ) (2). Las concentraciones iónicas a cada lado de la membrana neuronal son distintas. Debido a la diferencia de concentración iónica, en el estado de reposo la membrana presenta una diferencia de potencial entre sus partes interna y externa (1). Esta diferencia de concentraciones iónicas crea un gradiente electroquímico (38).

La membrana celular tiene proteínas que forman canales que la atraviesan por completo, a través de estos canales es que pasan los iones de un lado de la membrana al otro (8). Los canales son selectivos a los tipos de iones, permiten el paso de un tipo específico de iones y lo hacen en condiciones específicas. Los canales tienen tres estados posibles, cerrado, abierto y refractario (1). Los iones se mueven a través de la membrana debido a distintas fuerzas que actúan sobre ellos. En este trabajo nos interesan sólo los canales por los que pasan los iones debido al gradiente de concentraciones y a la diferencia del potencial eléctrico (26).

La concentración de iones  $K^+$  dentro de la neurona es 20 veces mayor que fuera (1), el gradiente de concentración genera una fuerza que “empuja” a los iones  $K^+$  hacia fuera de la neurona. La concentración de iones  $Na^+$  es 10 veces mayor fuera de la neurona (1), este gradiente “jala” a los iones  $Na^+$  hacia dentro. Por otro lado cuando la diferencia de potencial (el potencial en la parte interna de la membrana menos el potencial en la parte externa) es negativa los dos tipo de iones ( $K^+$  y  $Na^+$ ) sienten una fuerza debida al gradiente eléctrico que los “jala” hacia dentro de la neurona. Cuando se igualan las fuerzas generadas por los gradientes de concentración y de potencial eléctrico

se llega a un equilibrio. Este equilibrio tiene un valor distinto para cada tipo de ión y está descrito por la ecuación de Nernst (ver antecedentes).

La diferencia de potencial a la que se encuentra la neurona cuando no hay estímulos externos y no se están generando disparos es el potencial de reposo  $V_0$ . El potencial de reposo de las neuronas tiene un valor entre -50mV y -80mV dependiendo el tipo de neurona (1).

Si no hay alguna fuerza externa que excite a la neurona el flujo de iones  $Na^+$  no es relevante (38). Sin embargo el flujo de  $K^+$  sí lo es (11), es por esto que el potencial de reposo neuronal es muy parecido al potencial de reposo del  $K^+$ , no es igual debido a las corrientes de fuga (ver antecedentes).

El potencial de reposo es un estado estable (4). Si se aplica sobre la neurona un impulso eléctrico suficientemente grande, es decir se aumenta su potencial y con esto también la probabilidad de disparo, este perturba a la neurona, la depolariza. Esta depolarización activa algunos de los canales iónicos cuya dinámica depende precisamente del potencial de la membrana, es decir que cuando aumenta el potencial aumenta la probabilidad de apertura de estos canales (28) y pasan de estar cerrados a estar abiertos. Los canales que tienen la dinámica más rápida (los primeros en abrirse) son los que permiten el paso de iones  $Na^+$  (38). Al abrirse estos canales los iones  $Na^+$  se mueven hacia el interior de la neurona impulsados por las mismas dos fuerzas antes mencionadas, la fuerza eléctrica y la de difusión. Este flujo positivo hacia el interior depolariza más a la neurona. El potencial aumenta hasta valores de entre 40 y 60 mV (1). En este punto los canales iónicos de  $Na^+$  se inactivan y se abren los que permiten el paso de iones  $K^+$ . Ahora las dos fuerzas que actúan sobre los iones  $K^+$  apuntan hacia el exterior de la neurona, lo que genera una corriente positiva hacia el exterior que repolariza la neurona.

En resumen, un potencial de acción se genera cuando la diferencia de potencial de la neurona aumenta desde valores al rededor de -60 mV hasta valores al rededor de 40 mV debido a una corriente de  $Na^+$  que entra a la neurona rápidamente y se detiene, la diferencia de potencial neuronal vuelve a bajar debido una corriente de  $K^+$  que sale de la neurona.

Al explicar la generación del potencial de acción se mencionó que una vez generado el disparo los canales iónicos que permiten el paso de iones  $Na^+$  se inactivan y el flujo positivo hacia el interior se detiene. Desde hace varias décadas se ha observado que existen en las neuronas un tipo de canales permeables al  $Na^+$  que tienen una dinámica distinta. Estos canales también son sensibles a los cambios de voltaje neuronal pero se activan a valores más bajos del potencial y no se inactivan aún después de generado el potencial de acción. Esta última característica es muy importante ya que el al no cerrarse estos canales siguen permitiendo el paso de una corriente positiva hacia el interior de la célula. Esta corriente que “persiste” después de generado el disparo neuronal se le llama “corriente persistente de sodio” ( $I_{NaP}$ ). A la otra parte de la corriente de sodio que fluye a través de los canales que se inactivan una vez generado el potencial de acción se le llama “corriente transitoria de sodio” ( $I_{NaT}$ ). Del total de la corriente de  $Na^+$  el porcentaje de corriente persistente es entre el 1 % (20) y el 5 % (51)

El mecanismo por el cual se genera un potencial de acción es básicamente el mismo en todas las neuronas sin embargo hay distintos patrones de disparos que cambian entre los distintos tipos de neuronas. Hay varias contracciones musculares del cuerpo que requieren de actividad constante, por ejemplo las contracciones de los músculos antigravitatorios o músculos de la postura, los que mantienen al cuello o a la espalda erguidos (25).

Estos patrones de disparo hacen que la neurona motora esté mandando la señal de contracción al músculo sin necesidad de estar recibiendo una señal de contracción desde otra neurona. Este tipo de respuesta en que el músculo está en una contracción continua sucede también y es muy eficiente en situaciones extremas (“fight or flight”) que ponen en riesgo la integridad del individuo (61). En este caso la neurona motora también se mantiene en actividad sin necesidad de que el resto del cerebro esté mandando la señal de contracción constantemente. A este tipo de patrones de disparo se les llama *disparos autosostenidos*.

En este trabajo llamaremos “disparos autosostenidos” específicamente al comportamiento en el

que la neurona recibe una señal y a partir de ese momento se mantiene activa (disparando) hasta que le llegue otra señal inhibitoria que “frene” los disparos. Este comportamiento es diferente de los disparos tipo “marcapasos”. En estos casos la neurona motora también se mantiene activa sin necesidad de estar recibiendo señales desde otras partes del cerebro. La diferencia entre los que aquí llamamos autosostenidos y los tipo marcapasos es que en los disparos tipo marcapasos, cuando llega una señal inhibitoria la neurona deja de disparar solamente durante el tiempo que recibe esta señal, una vez que para esta señal que la frena la neurona motora continúa disparando. El comportamiento marcapasos prácticamente no se da en neuronas motoras, sin embargo en este trabajo usamos el término “tipo marcapasos” para describir un patrón observado en las simulaciones y diferenciarlo del patrón de disparos autosostenidos.

Otra respuesta que presentan las neuronas motoras es el comportamiento de histéresis. Este fenómeno se puede ver cuando se aplica sobre la neurona una corriente de rampa. Una corriente de rampa es una corriente que va desde cero aumentando linealmente hasta llegar a un máximo para luego ir disminuyendo también linealmente hasta llegar otra vez a cero. Al aplicar este tipo de corriente sobre la neurona motora se puede ver que durante la subida de la rampa el valor de la corriente aplicada para el cual la neurona comienza a generar potenciales de acción no es el mismo valor para el cual la neurona deja de generar potenciales en la rampa de bajada(27). Este es un fenómeno importante ya que el que la neurona presente este comportamiento es un indicador del la región neuronal en la que se generan ciertas corrientes (39).

Desde que Hodking y Huxley propusieron el primer modelo para describir la dinámica de una neurona (2), el papel de la corriente transitoria de sodio queda bastante claro. No sucede lo mismo con la corriente persistente ya que se ha observado su presencia cuando se generan algunos patrones de disparo como los disparos autosostenidos y la histéresis pero no es claro si esta es necesaria o sólo suficiente para que se den estos patrones.

## 1.1. Estado del arte

La existencia de las corrientes persistentes de sodio ( $I_{NaP}$ ) en las neuronas se ha estudiado de diferentes formas para tratar de entender su papel en la dinámica neuronal.

Hay muchos trabajos y diferentes experimentos diseñados para estudiar el funcionamiento de las neuronas motoras, específicamente el papel de las corrientes iónicas en esta dinámica. Estos experimentos han sido una pieza clave en el mejor entendimiento de la dinámica neuronal, aún así las dificultades de experimentar en neuronas son grandes.

Existen muchos factores que hacen muy complejo este proceso. En algunos casos para estudiar el papel que juega una corriente específica en la dinámica neuronal se aplican drogas que suprimen la corriente. Asegurarse de que la corriente efectivamente se suprimió por completo es complicado, medir el efecto que la droga puede provocar en las otras corrientes de manera directa o indirecta también lo es (47). Más aún, no suprimir la corriente sino variar la amplitud que tiene para observar lo que esto genera en la dinámica neuronal es aún demasiado complejo.

Otro de los métodos de investigación que ha dado grandes resultados es la manipulación genética. Esta permite inhibir los genes que codifican la expresión de los canales iónicos por los que pasa una corriente específica. Este proceso es muy preciso ya que al saber el gen específico cuya expresión se está inhibiendo se sabe el tipo de canales específicos que no van a expresarse en la membrana neuronal. Aún así puede suceder que las propiedades homeostáticas de la neurona compensen estas deficiencias inducidas (47). Por otro lado la manipulación genética sigue siendo costosa y compleja lo que hace difícil explorar los efectos de quitar ciertas corrientes para muchas combinaciones de los valores de distintos parámetros neuronales.

Al analizar los resultados de los experimentos se ha observado la presencia de la  $I_{NaP}$  cuando hay disparos autosostenidos (53) (25) (30) y comportamiento de histéresis (27) (53) (41). Al suprimir la corriente  $I_{NaP}$  se dejan de presentar estos patrones lo que ha llevado a concluir que esta corriente es necesaria para generar estos patrones. Sin embargo, podría ser que la  $I_{NaP}$  fuera suficiente mas no necesaria en la generación de estos patrones, esto no es fácil de observar en los experimentos en primera instancia. Como se mencionó en el párrafo anterior, es muy complicado en un experimento estar seguro de que una corriente está completamente suprimida, de que no hay mecanismos de compensación en la neurona y de que no hay otra combinación de valores de parámetros neuronales en la cuál se den estos patrones de disparo.

## 1.2. Justificación

Aunque los disparos autosostenidos tienen un papel fundamental para la vida y son naturales en el funcionamiento sano del cuerpo hay experimentos que parecen mostrar que estas mismas respuestas pueden ser perjudiciales en algunos casos como lesiones en la médula espinal o en el caso de la esclerosis lateral amiotrófica (61). Entender el origen de estos comportamientos podría tener implicaciones clínicas y estas a su vez podrían tener implicaciones en tratamientos de lesiones de la médula y la esclerosis lateral amiotrófica.

En este trabajo se pretende dar una guía para los experimentos futuros que se hagan para estudiar los disparos autosostenidos y el comportamiento de histéresis. No se pretende explicar el papel de las corrientes persistentes en la generación de estos patrones.

Por un lado parece clara la importancia de un mayor entendimiento de la dinámica de las neuronas motoras, específicamente del origen de los disparos autosostenidos y la histéresis. Por otro lado queda también claro que precisamente experimentar en neuronas tiene grandes complicaciones. Por estas razones en este trabajo se propone hacer un análisis teórico de la neurona motora de mamífero haciendo simulaciones computacionales, usando un modelo matemático que describa la actividad neuronal como una familia de sistemas dinámicos. Esta manera de estudiar la neurona puede dar una visión más general de algunos rasgos de la actividad eléctrica de la misma y aunque los experimentos son fundamentales para comprobar cualquier resultado obtenido teóricamente, presentar un panorama general con un estudio teórico puede dar un marco de referencia o una guía al realizar nuevos experimentos. Esto puede acotar algunas de las complicaciones que los experimentos conllevan, por ejemplo la variación gradual de las amplitudes de las corrientes iónicas, la exploración de combinaciones distintas entre los valores de estas amplitudes y la supresión completa de las mismas.

El profundizar en el entendimiento del funcionamiento de los músculos esqueléticos, en general, puede llevar a desarrollos tecnológicos y medicinales, estudios como este en los que se trata de entender más a fondo el funcionamiento de los disparos autosostenidos en las neuronas motoras esqueléticas, en última instancia pueden dar la pauta para realizar más experimentos y más estudios sobre el tratamiento y quizá la cura de enfermedades o lesiones (como las mencionadas arriba) que hasta ahora pueden ser mortales o reducir considerablemente la calidad de vida.

## 1.3. Objetivos e Hipótesis

### 1.3.1. Objetivo General

Entender el papel de las corrientes persistentes de sodio en los patrones de disparo de las neuronas motoras de mamíferos.

### 1.3.2. Objetivos Particulares

- (a) Desarrollar un modelo matemático que describa fielmente el comportamiento eléctrico de una neurona motora de espina dorsal de mamífero, rata específicamente.

El modelo matemático utilizado en este trabajo es el modelo termodinámico desarrollado por Herrera Valdéz (64). Este se deriva de la ecuación de flujo de Nernst-Planck y se relaciona matemáticamente con el modelo de Hodgkin y Huxley (64). Los parámetros del modelo se ajustan de manera que describa una neurona motora de espina dorsal de rata.

Las neuronas motoras tienen características que las distinguen del resto de las neuronas, entre ellas hay algunas que podemos utilizar dentro del modelo para que este efectivamente describa el comportamiento de la neurona motora, por ejemplo la capacitancia, el potencial de reposo y la expresión de los genes que se presentan en este tipo de neuronas, de los que depende la actividad de los canales iónicos que permiten el flujo eléctrico en la neurona.

Para verificar la fidelidad del modelo, se comparan los resultados de la actividad eléctrica producidos por las simulaciones computacionales con los registros experimentales. En este caso vamos a comparar la frecuencia de disparos, la amplitud, la duración y la velocidad máxima de disparo.

*Hipótesis: Se puede reproducir la actividad eléctrica de la neurona motora de mamífero utilizando el modelo termodinámico ajustado.*

- (b) Explorar la actividad eléctrica de la neurona motora variando el balance entre la corriente total de  $Na^+$  (persistente y transitoria) y la corriente de  $K^+$ .

Una vez desarrollado el código que describe el modelo matemático termodinámico y ajustados los parámetros para simular computacionalmente la actividad eléctrica de una neurona motora, se varía, dentro de los rangos biofísicamente posibles, las amplitudes máximas de las corrientes de  $K^+$  y  $Na^+$  transitoria y persistente, se observa y analiza el cambio en la respuesta de la neurona.

*Hipótesis: Ajustando los valores de los parámetros, dentro de los valores biofísicamente posibles, se pueden observar diferentes respuestas de la neurona motora dependiendo del balance entre las corrientes  $I_{Na}$  y  $I_K$ .*

- (c) Explorar la actividad eléctrica de la neurona motora al variar la contribución de la corriente de sodio persistente a la corriente total de sodio.

Con el código desarrollado y ajustado para simular la neurona motora, se varía la amplitud máxima de la corriente de  $Na^+$  transitoria y se hacen simulaciones utilizando pulsos cuadrados y pulsos de rampa variando además la amplitud del pulso inyectado. Se grafica la respuesta eléctrica de la neurona y se exploran los rangos de valores de la amplitud máxima de  $Na^+$  transitoria (biofísicamente posibles) para los cuales la neurona presenta:

- Disparos autosostenidos.
- Histéresis (al aplicar un pulso de rampa).

*Hipótesis: Ajustando los valores de los parámetros, dentro de los valores biofísicamente posibles, se pueden producir disparos autosostenidos e histéresis (al inyectar pulsos de rampa), sin necesidad de la corriente persistente de sodio.*

## 2. Antecedentes.

### 2.1. Potenciales de acción y corrientes iónicas.

Las neuronas son la unidad básica del cerebro, es a través de ellas que se transmite la información del cerebro al cuerpo y viceversa. En el cerebro humano hay aproximadamente  $10^{11}$  neuronas, y miles de tipos distintos de ellas. Aunque tienen funciones y formas distintas todas comparten las mismas propiedades eléctricas (1). Entre las características que comparten las neuronas está la capacidad de producir potenciales de acción para comunicarse entre ellas y con las fibras musculares. Para entenderlos mejor primero hay que entender algunos otros conceptos.

#### 2.1.1. La membrana neuronal y los canales iónicos.

La membrana neuronal es una bicapa de fosfolípidos (18). Estos fosfolípidos tienen una parte hidrofóbica que tiende a alejarse de las soluciones acuosas, forman la parte interna de la membrana, y una parte hidrofílica que forma la parte externa de la membrana. Además hay en la membrana proteínas que van desde la parte interna de la neurona hasta la externa, a través de la bicapa de fosfolípidos (8). Estas proteínas funcionan como canales ya que permiten el paso de iones hacia dentro y hacia fuera de la célula. Este flujo iónico genera las corrientes que mantienen y cambian potencial de la neurona.

Los canales iónicos son selectivos a los distintos tipos de iones, es decir permiten el paso de un tipo de ion específico (11).

Estos canales tienen tres estados posibles: cerrado y activable, cerrado y no activable (refractario o inactivo) y abierto (activo) (1). Algunos de estos canales son sensibles al cambio en el potencial de la membrana, es decir cambian de estado cuando varía el valor del potencial.

Las Fuerzas que intervienen en el movimiento iónico:

Dependiendo el tipo de canal hay distintas fuerzas que intervienen en el flujo iónico neuronal. Los iones se mueven a través de los canales que nos interesan en este trabajo impulsados principalmente por dos fuerzas.

Fuerza eléctrica:

La membrana celular permite, aún en reposo el paso de iones  $K^+$ , lo que genera en la membrana celular una diferencia de potencial. Esta diferencia genera un gradiente eléctrico entre la parte interna y externa de la membrana. Este gradiente a su vez genera un campo eléctrico a través de ella. Debido a este campo hay un flujo de iones que se puede describir usando la ley de Ohm de la siguiente forma:

$$J_{drift} = -\mu_i z_i [C_i] \frac{\delta V}{\delta x} \quad (1)$$

donde J es el flujo de iones debido a la fuerza eléctrica (moléculas / seg  $cm^2$ ),  $\mu_i$  es la movilidad ( $cm^2 / V \cdot seg$ ),  $z_i$  la valencia del ion,  $[C_i]$  la concentración de ese ion (moléculas /  $cm^3$ ) y V es el potencial eléctrico (26).

Fuerza química:

La concentración de iones  $K^+$  es mayor dentro que fuera de la neurona (20 a 1 (1)) y la concentración de iones  $Na^+$  es mayor fuera que dentro (10 a 1 (1)). Debido a la diferencia de concentraciones se genera un flujo iónico que se puede describir usando la ley de Fick para difusión de la siguiente forma:

$$J_{diff} = -D \frac{\delta[C_i]}{\delta x} \quad (2)$$

donde  $J$  es el flujo iónico (moléculas / seg ·  $cm^2$ ),  $D$  es el coeficiente de difusión ( $cm^2$  / seg) y  $[C_i]$  la concentración de iones  $i$  (moléculas /  $cm^3$ ).

Se puede reescribir el coeficiente de difusión  $D$  como  $D = \frac{kT\mu_i}{q}$  dada la relación de Einstein, donde  $T$  es la temperatura absoluta en Kelvin,  $k$  la constante de Boltzmann ( $1.38 \times 10^{-23} J/K$ ),  $q$  la carga que lleva la molécula  $C$  y  $\mu_i$  la movilidad del ion  $i$  ( $cm^2/seg \cdot V$ ) (26). La ecuación que describe la difusión se ve de la forma:

$$J = -\frac{kT\mu_i}{q} \frac{\delta[C_i]}{\delta x} \quad (3)$$

El flujo total de iones es la suma de estas dos fuerzas, que están representadas en las ecuaciones 1 y 3. Al sumarlas tenemos que el flujo iónico total es:

$$J = -\mu_i z_i [C_i] \frac{\delta V}{\delta x} - \frac{kT\mu_i}{q} \frac{\delta[C_i]}{\delta x} \quad (4)$$

Ya que la densidad de corriente eléctrica es la densidad de flujo iónico multiplicado por la carga que llevan los iones ( $I_i = J z_i F$ ) (26), de la ecuación 4 se puede obtener una ecuación que describe la densidad de la corriente iónica en la neurona:

$$I_i = -(-\mu_i z_i^2 F [C_i] \frac{\delta V}{\delta x} + u_i z_i R T \frac{\delta[C_i]}{\delta x}) \quad (5)$$

Dónde  $I_i$  es la densidad de corriente iónica,  $u_i = \mu_i / N_A$ ,  $F$  la constante de Faraday (96,480  $C/mol$ ),  $R$  la constante de los gases (1.98  $cal/K \cdot mol$ ) y  $T$  la temperatura en Kelvin. Esta es la ecuación de Nernst Plank.

Cuando la corriente neta, del ion  $i$ , a través de la membrana es cero se dice que está en equilibrio. Si en la ecuación 5 la corriente  $I_i$  es cero, se puede despejar el cambio del potencial:

$$\frac{\delta V}{\delta x} = -\frac{RT}{z_i F} \frac{1}{[C_i]} \frac{\delta[C_i]}{\delta x} \quad (6)$$

Si se integra los dos lados de la ecuación se obtiene:

$$V_{out} - V_{in} = -\frac{RT}{z_i F} \ln \frac{[C_i]_{out}}{[C_i]_{in}} \quad (7)$$

y ya que el potencial de equilibrio ( $E_i$ ) para el ion  $i$  está definido como la diferencia del potencial dentro y fuera de la célula, tenemos que:

$$E_i = V_{out} - V_{in} = -\frac{RT}{z_i F} \ln \frac{[C_i]_{out}}{[C_i]_{in}} \quad (8)$$

Este potencial es llamado potencial de equilibrio o potencial de Nernst y tiene un valor distinto para cada ion.

Cuando la neurona está en reposo, el potencial de la membrana se parece mucho al potencial de equilibrio de  $K^+$  ya que el flujo de  $Na^+$  es prácticamente nulo (38). Hay también un ligero flujo de  $Cl^-$  que contribuye al valor del potencial de reposo de la membrana. Esta diferencia de potencial tiene un valor entre -57 mV y -80 mV (dependiendo el tipo de neurona)(1).



### 2.1.2. Qué es y cómo se genera un potencial de acción.

¿Qué es un potencial de acción?

Un potencial de acción es un cambio abrupto en el potencial eléctrico de la neurona (38), sube rápidamente y vuelve a bajar. El cambio en el potencial neuronal se da debido a corrientes eléctricas que entran y salen de la neurona. Aunque tienen características que los hacen distintos entre ellos (como su amplitud, su duración y su forma) y hay algunas excepciones que aquí no nos conciernen, en general son impulsos eléctricos de la forma "todo o nada". Es decir se manda una señal o no se manda. Los potenciales de acción sirven al cerebro como señales a través de las cuales recibe, analiza y transmite información (26). Las señales se transmiten de neurona a neurona (o fibra muscular) llevando información de todo tipo, estímulos de la vista, olfato, presión, etc. La respuesta del cerebro a estas señales se define debido a los caminos neuronales que siguen los potenciales (1).

¿Cómo se genera un potencial de acción?

Cuando una neurona recibe un impulso desde otra neurona (o desde un electrodo), cambia ligera y localmente su potencial de reposo. Estos cambios ligeros provocan que los canales iónicos sensible al cambio de voltaje se abran y permitan el flujo de iones a través de la membrana. Los canales de  $Na^+$  son los primeros en abrirse ya que se activan cuando el potencial de la membrana es más negativo (63) (19), por esto su dinámica es la más rápida (16). La corriente de cationes hacia el interior de la neurona está impulsada por las fuerzas mencionadas en la sección anterior, la fuerza eléctrica y la fuerza química. La corriente de  $Na^+$  hacia el interior sigue cambiando el potencial de la neurona, la depolariza. Al depolarizarse el potencial neuronal llega, en esta zona, hasta valores entre 40 y 60 mV. La señal eléctrica es el potencial de acción que es enviado a través del axón hacia otra neurona (o fibra muscular)(1).

Una vez generado el potencial, que tarda del orden de milisegundos (ms) en generarse (2), casi todos los canales permeables al sodio pasan a un estado inactivo. Mientras se van inactivando los canales de  $Na^+$  se van activando los canales de  $K^+$  (17). Estos canales de  $K^+$  permiten un flujo positivo hacia el exterior de la célula, impulsado por las mismas dos fuerzas. Esta corriente positiva hacia el exterior repolariza la neurona, el potencial vuelve a bajar a valores de -60mV aproximadamente.

Las concentraciones de  $Na^+$  y  $K^+$  se reestablecen por medio de transportadores. Los transportadores son también proteínas que atraviesan la membrana neuronal y que actúan como bombas usando energía (ATP) para mover los iones hacia dentro o hacia fuera de la neurona en contra de los gradientes electroquímicos. Estos mecanismos no dependen del cambio de voltaje.

### 2.1.3. Corriente transitorias y corrientes persistentes.

Como se mencionó anteriormente, los canales que permiten el flujo de los iones de sodio tienen una dinámica más rápida que los que permiten el flujo de  $Ca^{+2}$  y  $K^+$ . Se tenía la idea de que al inactivarse los canales de  $Na^+$  se detenía por completo el flujo de iones positivos hacia dentro de la neurona, sin embargo, en 1979, estudiando la dinámica de neuronas hipocámpales, Hoston y sus colegas notaron una corriente "anómala". La corriente que detectaron era un flujo de iones positivos que seguía entrando a la célula aún después de generado el potencial de acción (6). Esta corriente disminuía al aplicar tetrodoxina (TTX) y QX-314 (derivado de la lidocaína)(20) ambas neurotoxinas que bloquean las corrientes de  $Na^+$  y también al aplicar  $Mn^{+2}$  que bloquea las corrientes de  $Ca^{+2}$  (6), indicando que esta corriente "anómala" estaba compuesta por iones de  $Na^+$  y  $Ca^{+2}$ .

Más adelante recibieron el nombre de "corrientes interiores persistentes" (PIC's por sus siglas en inglés), debido a que *persisten*, es decir no se inactivan o lo hacen muy lentamente y mucho después de terminado el impulso eléctrico (25)(6) a diferencia de las corrientes de sodio transitorias, que se

inactivan rápidamente (20).

Para simplificar el estudio y no complicar el modelo matemático nos enfocaremos en la componente de  $Na^+$ , de las PICs.

Llamaremos  $I_{NaT}$  a la componente transitoria de la corriente total de  $Na^+$  e  $I_{NaP}$  a la componente persistente de la misma. El balance entre estas corrientes se refiere al porcentaje de la corriente total de  $Na^+$  que es transitoria y el porcentaje que es persistente.

Una vez descubiertas siguió el estudio de estas corriente persistentes en distintas partes del cerebro de invertebrados y vertebrados (51), en este caso nos interesa su papel en la dinámica de las neuronas motoras de la espina dorsal de mamíferos.

Basados en los resultados arrojados por distintos experimentos, muchos grupos de trabajo han propuesto que las PIC's son fundamentales para la formación de ciertos patrones de disparos durante el movimiento normal del cuerpo (52)(61). Tan importante parece ser el rol de las PICs en algunos tipos de disparos que varios científicos las consideran fundamentales en la formación de los disparos autosostenidos (40), los potenciales de meseta (10)(41) y el comportamiento de histéresis que presenta la neurona al aplicar sobre ella un pulso de rampa (52). Algunos de estos grupos de investigadores postulan además, que sin la presencia de las corrientes persistentes las neuronas motoras tienen una excitabilidad muy baja (52).

## 2.2. Neurona motora.

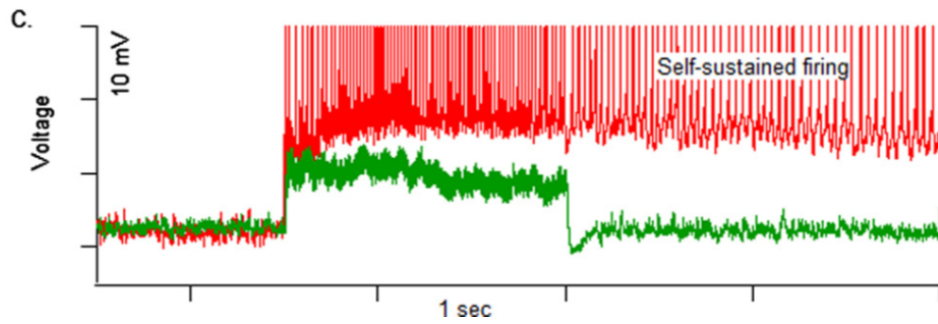
Antes de seguir, nos detendremos un poco para entender qué es una neurona motora, cómo se puede caracterizar para diferenciarla de otras neuronas y cuál es la relevancia de entender su dinámica.

Aunque el porcentaje de neuronas motoras es una parte muy pequeña del total de neuronas (menos del 0.0005 % en los seres humanos (61)), su papel en el funcionamiento del cuerpo es fundamental. Son el último puente de comunicación entre el sistema nervioso central y los músculos (52). La relación entre la contracción de la fibra muscular y el disparo de la neurona motora es prácticamente 1 a 1 (52), es decir a un disparo corresponde una contracción de la fibra muscular.

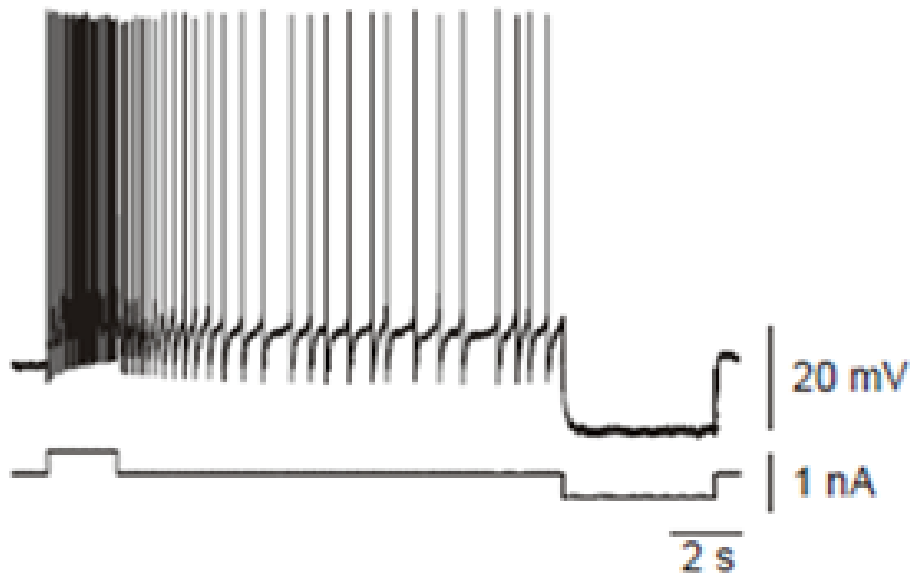
Las motoneuronas presentan distintos patrones de disparo especializados para distintos tipos de movimiento. Entre estos hay algunos que ayudan a hacer más eficiente la contracción muscular. Hay contracciones musculares que deben ser prolongadas. Los músculos antigravitatorios o músculos de la postura generalmente necesitan estar en contracción continua. Para mantener la espalda o la cabeza erguidas es necesario que los músculos se mantengan contraídos. También en movimientos isométricos, estos en los que el músculo está contraído pero la longitud de músculo no cambia (por ejemplo haciendo una plancha), se requiere una contracción constante (61). Hay patrones de disparos específicos que funcionan para mantener estas contracciones prolongadas de manera que no sea necesario mandar una señal a la neurona motora cada vez. En este caso nos interesan dos de estos patrones.

### 1 Disparos autosostenidos.

Como el nombre sugiere, los disparos autosostenidos son aquellos que se mantienen aún después de terminado el impulso externo. Una vez generados estos disparos generalmente requieren un pulso hiperpolarizante, *inhibitorio*, que los detenga (52).



(a) Disparos autosostenidos (61).



(b) Disparos autosostenidos (37).

Figura 1: Las dos figuras son ejemplos de disparos autosostenidos, hay respuesta de la neurona aún cuando ya no hay pulso externo. En la figura 1b se ve además el pulso inhibitorio que es necesario aplicar para que la neurona deje de disparar.

En la figura 1a, la línea roja es la respuesta de la neurona a un pulso. El pulso se aplica durante 1 segundo, en ese espacio la respuesta de la neurona son disparos continuos con una frecuencia prácticamente constante. Cuando el pulso externo para, la frecuencia de los disparos disminuye notablemente pero sigue disparando de forma constante.

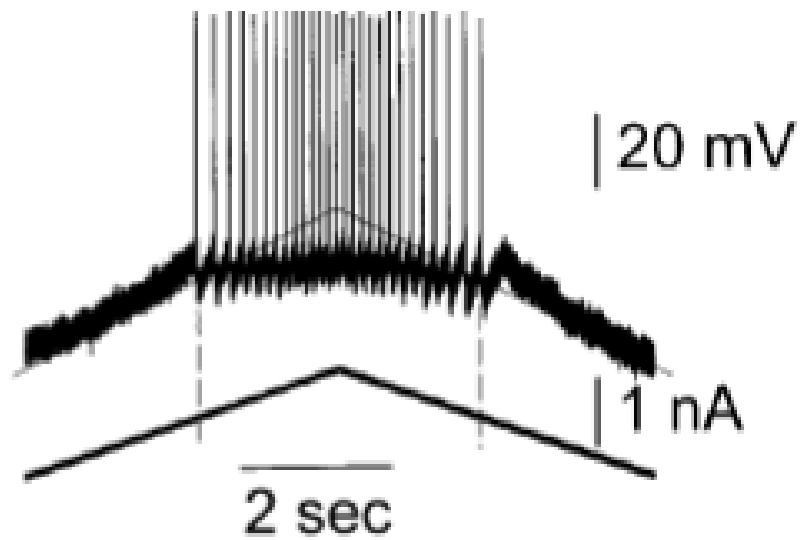
En la figura 1b se ve también cómo la neurona dispara con una mayor frecuencia mientras se le aplica un pulso. La frecuencia de disparos disminuye cuando el pulso se deja de aplicar pero la respuesta neuronal continúa. Al final se aplica un pulso inhibitorio que hace que la neurona deje de disparar.

## 2 Histéresis.

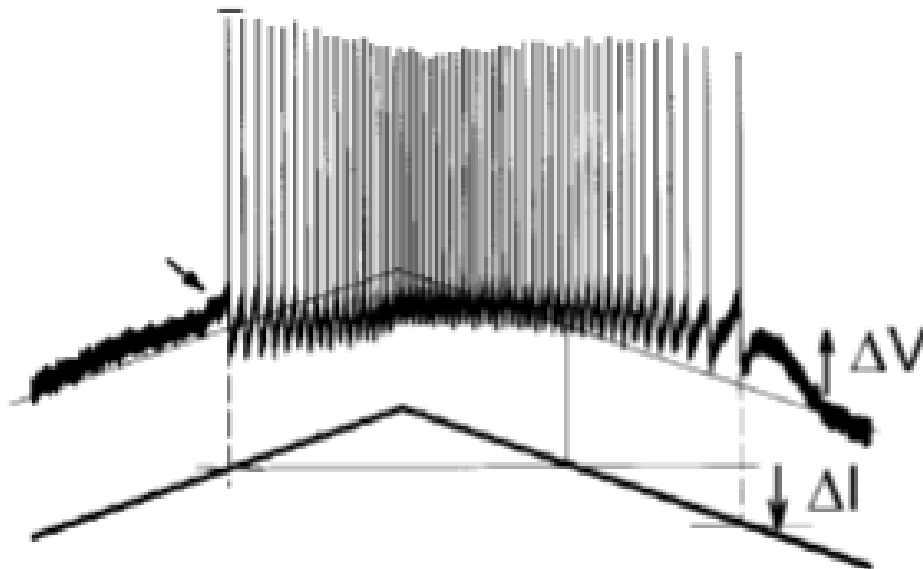
Este fenómeno se observa al aplicar un pulso en forma de rampa sobre la neurona. Un pulso de rampa es aquél que va aumentando linealmente desde 0 nA hasta un valor máximo y luego descenden, linealmente también 2a. El fenómeno de histéresis se refiere en este caso a que la

respuesta neuronal, es decir la frecuencia y amplitud con la que se producen los disparos dado un cierto valor del potencial neuronal al subir la rampa de potencial no es igual que al bajar. En la figura 2a se ve simétrico el comportamiento de la neurona al rededor del valor máximo de la corriente inyectada.

El estudio del comportamiento de histéresis en las neuronas es importante ya que su presencia o falta de ella es un indicador del lugar neuronal en que genera el potencial de acción (39). Se ha observado experimentalmente que las corrientes persistentes están presentes cuando se da este comportamiento (52).



(a) No se ve el comportamiento de histéresis al aplicar el pulso de rampa (31).



(b) Comportamiento de histéresis al aplicar un pulso de rampa (31).

Figura 2

Estos patrones de disparo son especialmente relevantes en los músculos antigravitatorios, movimientos isométricos (25) y en la respuesta tipo “fight or flight” (61) (40). Al registrar estos patrones se ha registrado también la presencia de la corriente persistente.

### 2.3. Los experimentos y sus dificultades.

Se han diseñado distintos experimentos para estudiar específicamente el papel de la corriente persistente en la dinámica neuronal.

Varios de estos experimentos utilizan drogas para bloquear alguna corriente en específico. Por ejemplo tetrodoxina (6) o QX-314 (20) que se usan para bloquear las corrientes de  $Na^+$ .

El administrar drogas en las neuronas (o en cualquier parte del cerebro) trae algunas consecuencias, por ejemplo la redundancia, al sentir bloqueada una de sus funciones, la neurona puede compensar el problema.

Los canales son selectivos a cada tipo de ion, y por lo tanto cada tipo de canal permite el flujo de un tipo específico de corriente, lo que no es claro aún es la influencia que tienen todos los demás canales en la generación de una corriente, aunque no sea directamente ellos los que permiten su flujo (47). Se conoce la relación que hay entre ciertas corrientes y la generación de ciertos patrones de disparo, sin embargo se ha observado que al bloquear conductancias específicas la neurona puede seguir generando estos patrones de disparo, es decir que existen distintas combinaciones de mecanismos que pueden producir los mismo patrones de disparo (47).

Lo más probable es que estos sean mecanismos de redundancia.

Por otro lado las drogas pueden ser poco específicas. Por ejemplo la tetrodoxina puede usarse para bloquear la corriente persistente de  $I_{NaP}$  pero si la concentración no es la adecuada se bloquean también los canales iónicos que permiten el paso de la corriente  $I_{NaT}$ . Esto puede sugerir que aunque las drogas son una excelente herramienta para estudiar las corrientes neuronales, pueden ser un poco “inexactas” en algunos casos.

Por otro lado, se ha estudiado cuáles son los genes específicos que codifican la expresión de los canales iónicos en la membrana neuronal. Se han estudiado específicamente los genes que controlan la expresión de los canales de  $Na^+$  y  $K^+$  sensibles a los cambios de voltaje. En el caso de los canales de  $Na^+$  el resultado del análisis molecular parece indicar que son al menos 14 genes distintos los que codifican la expresión de estos canales (43). Estos genes reciben el nombre de  $Na_vX.a$  el Na determina que son genes que controlan la expresión de canales de sodio ( $Na^+$ ), el subíndice  $v$  indica que estos canales son sensibles a los cambios de voltaje,  $X$ , donde  $X = (1, 2)$ , indica la familia de los canales y  $a$ , donde  $a = [1,9]$ , x, una variación dentro de la familia. El enfoque genético permite una mayor especificidad en la corriente que se elimina y esto permite estudios más dirigidos.

A partir de experimentos se ha podido identificar qué genes codifican los canales por los que fluyen las corrientes transitorias y qué genes codifican la expresión de los canales por los que fluyen las corrientes persistentes (parece ser que hay genes que intervienen en ambas (76)). Esto ofrece la posibilidad de suprimir por completo ciertas corrientes iónicas. Sin embargo no es tan fácil “jugar” con la genética, ya que aunque se inactiven los genes que codifican la expresión de los canales de sodio persistentes, puede suceder que las propiedades homeostáticas de la neurona intervengan para compensar los cambios ocurridos (47).

Ya sea usando drogas o manipulando la expresión genética existen variables que es muy difícil medir y más aún controlar.

Hacer un análisis teórico de la dinámica neuronal permite controlar variables como la expresión de canales exacta o la amplitud de las corrientes iónicas sin que se presenten efectos de compensación.

## 2.4. Los modelos neuronales.

### 2.4.1. El modelo de Hodgkin y Huxley: “El estándar de oro”.

En 1952 Hodgkin y Huxley propusieron un modelo matemático, para representar la actividad eléctrica del axón gigante de calamar (2).

Se observaron tres corrientes. La corriente de  $I_K$  que fluye hacia afuera de la célula (corriente exterior),  $I_{Na}$  que fluye hacia adentro de la neurona (corriente interior) y  $I_L$  que es una corriente de fuga (leaking) que no depende del voltaje, está activa todo el tiempo y no está compuesta sólo por cationes.

Utilizando sólo estas tres corrientes es posible modelar con bastante precisión los potenciales de acción observados en la neurona.

Para simplificar y focalizar los estudios no siempre se toman en cuenta en los modelos todas las corrientes iónicas (29), diferentes modelos toman en cuenta distintas corrientes, en este caso se consideran solamente las de potasio y sodio y la de fuga compuesta solamente por iones  $Na^+$  y  $K^+$ .

Hodgkin y Huxley propusieron que la membrana neuronal puede estudiarse como un circuito equivalente compuesto por un capacitor, resistores y corrientes (2). La membrana neuronal funciona como un capacitor que mantiene las cargas dentro y fuera de la neurona separadas. Esta separación de cargas crea una diferencia de potencial. A través de este “capacitor” (membrana neuronal) se encuentran los resistores que son los canales iónicos. A través de los resistores pasan las corrientes eléctricas, es decir los iones, principalmente  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$  y  $Cl^-$ . Al entrar o salir estas corrientes cambian la diferencia de potencial de la neurona.

Basándose en la primera ley de Kirchoff que postula que la suma de las corrientes que pasan por un nodo debe ser cero (16), Hodgkin y Huxley proponen que la suma de la corriente membranal y la corriente capacitiva debe ser cero y modelaron la dinámica neuronal con la siguiente ecuación:

$$C_M \frac{dV}{dt} = I - I_i \quad (9)$$

En la ecuación (9)  $C_M$  representa la capacitancia de la membrana y es un valor que depende principalmente del tamaño de la neurona,  $\frac{dV}{dt}$  es el cambio del potencial debido al flujo de iones hacia dentro y fuera de la célula,  $I$  es la corriente que recibe la neurona del exterior, puede ser de otra neurona o la inyectada a través de un electrodo para realizar un experimento e  $I_i$  es la suma de las corrientes iónicas, que en el caso de Hodgkin y Huxley es  $i = Na, K$  y  $L$ .

Cada una de estas corrientes tiene una expresión distinta dependiendo de sus propiedades.

Hodgkin y Huxley proponen que los canales iónicos pueden modelarse como resistencias eléctricas que impiden o permiten el flujo de la corriente (2), así las corrientes eléctricas pueden expresarse de la siguiente forma:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) \quad (10)$$

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V - V_k) \quad (11)$$

$$I_L = \bar{g}_L (V - V_L) \quad (12)$$

Las ecuaciones (10) - (12) están basadas en la ley de Ohm  $V = RI$  y la relación inversa entre la conductancia ( $g$ ) y la resistencia ( $R$ )  $g = \frac{1}{R}$ . En estas ecuaciones  $\bar{g}_i$  representa la conductancia de los canales para cada ion,  $V$  es el potencial de membrana (cuyo valor cambia al entrar corriente a la célula)  $n$ ,  $m$  y  $h$  son variables de activación e inactivación de los canales y  $V_i$  es el potencial de reverso o potencial de Nernst de cada ion (ecuación 8). La  $m$ ,  $h$  y  $n$  son variables que describen la tasa de activación e inactivación de los canales que permiten el flujo de iones (2). La dinámica de cada una de estas variables está descrita por una ecuación diferencial (13, 14 y 15).

Variabes de activación e inactivación:

En la ecuación 10 hay dos variables  $m$  y  $h$  que representan la activación e inactivación, respectivamente, de los canales permeables al  $Na^+$ . En la ecuación 11 está la variable  $n$  de activación de los canales iónicos permeables al  $K^+$ . Las variables  $n$ ,  $m$  y  $h$  describen la probabilidad de que el canal iónico esté abierto o cerrado (72), la probabilidad depende también del voltaje, de modo que para describir al sistema son necesarias las ecuaciones que describen la dinámica de estas variables:

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (13)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (14)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (15)$$

Aquí,  $\alpha_i$  es una función “forward” que describe la tasa con la cual los canales pasan de un estado A (por ejemplo cerrado) a un estado B (por ejemplo abierto). La  $\beta_i$  es una función “backward” que describe el proceso contrario (la tasa de rapidez con la que el estado B pasa al estado A). El estado neto de la reacción está dado por la unión de estas dos funciones (72) como se muestra en las ecuaciones 13, 14 y 15. Estas funciones  $\alpha_i(V)$  y  $\beta_i(V)$  se ajustan para describir el comportamiento de los datos recolectados.

El modelo de Hodgkin y Huxley es un modelo de 4 dimensiones ya que tenemos 4 variables y 4 ecuaciones diferenciales que describen la dinámica del modelo.

Este modelo de 4 dimensiones basado en la ecuación de un capacitor ha sido por más de medio siglo el estándar para los estudios de la dinámica neuronal y ha generado una gran cantidad de resultados indispensables para la medicina actual.

#### 2.4.2. Reducción a dos dimensiones.

El modelo de Hodgkin y Huxley es muy útil, sin embargo trabajar con tantas variables puede no ser práctico.

En 1985 Rinzel propuso una manera de reducir el sistemas de 4 dimensiones planteado por Hodgkin y Huxley a un sistema de 2 dimensiones haciendo dos consideraciones (9).

La primera consideración se basó en las observaciones hechas por Richard FitzHugh en 1961. Estas observaciones muestran que durante la generación del potencial de acción la suma entre la variable de activación de  $K^+$  ( $n$ ) y la variable de inactivación del  $Na^+$  ( $h$ ) se mantiene practicamente constante (5). Usando esta aproximación, Rinzel propuso una forma de reducir el sistema de 4 a 3 dimensiones. Juntado las variables  $h$  y  $n$  en una sola variable  $W$ , que llamo variable de recuperación (9). Rinzel



reemplazó la variable  $n$  de activación del  $K^+$  de la siguiente forma  $n = W/s$  y la variable  $h$  de inactivación del  $Na^+$  por  $h = 1 - W$  donde:

$$W = \frac{s[n + s(1 - h)]}{1 + s^2} \quad (16)$$

y  $s = \frac{(1-h_0)}{n_0}$  donde  $h_0$  y  $n_0$  son los valores en el reposo. Esto reduce el sistema de 4 dimensiones a 3 (16).

La segunda consideración que hizo Rinzel fue pensar a la variable de activación del  $Na^+$  ( $m$ ) como un parámetro cuasi estático. Esto se puede hacer ya que las unidades de  $m$  son un orden de magnitud más chicas que las de  $n$  y  $h$  (16), es decir los canales de  $Na^+$  se abren casi instantáneamente al sentir el cambio de potencial, mientras que los de  $K^+$  son, en comparación, más lentos (9). Así, se sustituye la ecuación (15) por el estado estable  $m_\infty(V)$ .

Haciendo estas dos consideraciones, el modelo de Hodgkin y Huxley puede representarse como un modelo de 2 dimensiones con las siguientes ecuaciones:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I - \bar{g}_{Na} m_\infty^3(V)(1 - W)(V - V_{Na}) - \bar{g}_K \left(\frac{W}{s}\right)^4 (V - V_K) - \bar{g}_L (V - V_L) \quad (17)$$

$$\frac{dW}{dt} = \frac{W_\infty(V) - W}{\tau(V)} \quad (18)$$

Esta reducción ha sido ampliamente estudiada y utilizada para modelar la actividad eléctrica neuronal y ha probado su efectividad (17).

En este trabajo usaremos un modelo de 2 dimensiones que aunque no es el mismo de Hodgkin y Huxley utiliza las mismas variables por lo cual la reducción de Rinzel es válida y extremadamente útil.

### 2.4.3. Los problemas del estándar de oro.

Una forma de clasificar los modelos neuronales es a partir de su enfoque, hay algunos que tienen un enfoque más fisiológico y otros un enfoque más fenomenológico.

Al decir un enfoque fisiológico se hace referencia a un modelo que basa sus parámetros en las propiedades biofísicas de la neurona y los ajusta a los datos obtenidos de experimentos, sin embargo la representación de la actividad eléctrica puede no ser tan exacta. Por otro lado, un modelo con un enfoque fenomenológico es uno que puede simular la actividad neuronal de manera precisa sin embargo los métodos por los cuales se genera esa actividad no están basados en los mecanismos biofísicos de la neurona. Estos modelos imitan de manera muy apegada a la realidad las respuestas neuronales, pero no toman en cuenta su biología.

El modelo de Hodgkin y Huxley es sin duda el estándar de oro y sigue siendo a la fecha una herramienta extremadamente útil en el estudio de la dinámica neuronal, sin embargo presenta algunos problemas que son relevantes para cierto tipo de estudios, por ejemplo este.

La forma en la que el modelo de Hodgkin-Huxley modela a los canales iónicos es como resistencias ohmicas, es decir, basandose en la ley de Ohm  $V = RI$ . Aquí la relación entre el voltaje y la resistencia es lineal y la relación de los canales iónicos y el cambio del potencial neuronal no lo es.

Como se mencionó antes, hay dos fuerzas que mueven a los iones a través de la membrana, la fuerza eléctrica y la fuerza provocada por la diferencia de concentraciones. Aunque estas dos fuerzas están contempladas en el potencial de Nernst, que es utilizado en los modelos tipo Hodgkin-Huxley, la forma en que se describe a la corriente es exclusivamente en términos de la fuerza eléctrica y no se

contempla la difusión (64).

La forma en la que se construye el modelo de termodinámico es a partir de principios básicos de la física. El modelo está basado en la ecuación de flujo de Nernst-Planck.

#### 2.4.4. Modelo termodinámico.

Al igual que el modelo de Hodgkin-Huxley el modelo termodinámico describe las corrientes iónicas desde una perspectiva macroscópica y no se enfoca en en los detalles del paso de iones a través de la membrana.

El modelo se deriva de principios básicos de la física. Parte de la ecuación de flujo de Nernst-Planck 19 que toma en cuenta la fuerza eléctrica y la de difusión en el movimiento iónico (29).

$$\vec{\phi}_i = -\mu_i(K_B T \nabla C_i + q_e z_i C_i \nabla U) \quad (19)$$

Esta ecuación describe el flujo transmembranal del ion  $i$  (la corriente  $I_i$ ), donde  $\mu_i$  es la movilidad eléctrica,  $U$  el potencial eléctrico,  $K_i$  es la constante de Boltzman,  $T$  es la temperatura absoluta en Kelvin,  $C_i$  la concentración,  $z_i$  la valencia del ion y  $q_e$  la carga del electrón.

Usando el término de integración  $\exp(zU/v_B)$  e integrando de 0 a  $L$ , donde 0 y  $L$  representan los límites extra e intra celulares del canal respectivamente, se pueden reescribir las expresiones para describir las corriente iónicas de la siguiente forma (64) (Derivación completa (65)):

$$I_i = \bar{a}_i T \sqrt{[C_i]_{in}[C_i]_{out}} \sinh \left[ \frac{z_i(v - v_i)}{2v_B} \right] \quad (20)$$

Donde  $\bar{a}_i$  representa la amplitud máxima de la corriente neta del ion  $i$  y se representa de la forma:

$$\bar{a}_i = 2 \left( \frac{\mu_i z_i q_e \exp\left(\frac{z_i U_m}{v_B}\right)}{\int_0^L \frac{dx}{A(x)} \exp\left(\frac{z_i U_m}{v_B}\right)} \right) \quad (21)$$

En los experimentos se ve que la relación entre el potencial de la membrana y las corrientes no es lineal. Al obtener las expresiones de las corrientes iónicas a partir de la ecuación de flujo de Nernst-Planck 20 se obtiene una relación que es una resta de exponenciales, no es lineal. Esta expresión de las corrientes se ajusta mejor a los datos experimentales que la relación lineal que usan los modelos basados en la conductancia (CB por sus siglas en inglés) como el modelo Hodgkin-Huxley. Además capta fenómenos no lineales como la rectificación (64).

Aunque este modelo es más complejo matemáticamente el gran avance en métodos numéricos para resolver ecuaciones no lineales y la capacidad de cómputo actual hacen que obtener una solución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias sea sencillo. Por esta razón el usar aproximaciones lineales no es necesario.

Una de las principales ventajas que tiene el modelo termodinámico es que cada parámetro dentro de la ecuación representa una característica biofísica de la neurona. Esto permite ajustar el modelo dadas las mediciones experimentales de las características neuronales, es decir usar los datos originales obtenidos de mediciones experimentales. A su vez esto permite hacer simulaciones en las que la mayoría de los parámetros neuronales se fijan y se varía el valor de uno específico para estudiar la respuesta neuronal. Los dos modelos CB y termodinámico están matemáticamente relacionados, ya que el CB es una aproximación lineal al termodinámico (64).

### 3. Metodología.

#### 3.1. El modelo termodinámico ajustado para una neurona motora.

En la sección anterior explicamos brevemente las ventajas y el origen del modelo termodinámico sin embargo para poder utilizarlo es necesario enterderlo más a fondo de forma que se puedan ajustar los valores de los parámetros para que efectivamente describa la actividad eléctrica de la neurona motora.

Las ecuaciones que describen al modelo son:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I(V, t) - I_K(V, w) - I_{NaT}(V, w) - I_{NaP}(V) - I_{NaKa}(V) \quad (22)$$

$$\tau_W \frac{dw}{dt} = \left[ \frac{1}{1 + B_W^{-1}} - w \right] [B_W^\sigma w + B_W^{(\sigma-1)} w] \quad (23)$$

La ecuación (22) describe el cambio del potencial de la membrana, tomando en cuenta la corriente saliente de potasio ( $I_K$ ), las corrientes entrantes de sodio transitoria ( $I_{NaT}$ ) y persistente ( $I_{NaP}$ ) y una corriente  $I_{NaKa}$  que no tiene activación ni inactivación que ayuda a restituir las concentraciones de  $K^+$  y  $Na^+$  usando energía (ATP), se le llama “bomba de sodio-potasio” (68).  $I(V, t)$  es el estímulo externo que entra a la neurona, y las expresiones para las corrientes son:

$$I_K(V, w) = \bar{a}_K w \left( \exp\left(\frac{V - V_K}{V_B}\right) - \exp\left(\frac{(\sigma_{KaD} - 1)(V - V_K)}{V_B}\right) \right) \quad (24)$$

$$I_{NaT}(V, w) = \bar{a}_{NaT}(1 - w) \left( \exp\left(\frac{\sigma_{NaT}(V - V_{Na})}{V_B}\right) - \exp\left(-\frac{(\sigma_{NaT})(V - V_{Na})}{V_B}\right) \right) \left( \frac{B_{NaT}}{1 + B_{NaT}} \right) \quad (25)$$

$$I_{NaP}(V) = \bar{a}_{NaP} \left( \exp\left(\frac{V - V_{Na}}{2V_B}\right) - \exp\left(-\frac{V - V_{Na}}{2V_B}\right) \right) \left( \frac{B_{NaP}}{1 + B_{NaP}} \right) \quad (26)$$

y

$$B_i = \exp\left(\gamma_i \left( \frac{V - V_{1/2i}}{V_B} \right)\right) \quad (27)$$

Donde  $s = NaP, NaT$  y  $K$ .

Sustituyendo la ecuación 27 en 23 y las ecuaciones 24 - 26 en 22 tenemos un sistema de dos ecuaciones diferenciales con variables  $V$  y  $w$  y varios parámetros.

Los valores que se van a utilizar para estos parámetros son los reportados en la literatura. En los casos en los que no se reporte tal cual el parámetro se seleccionará un valor para el cuál las simulaciones gráficas hechas con el modelo reproduzcan lo más fielmente los registros experimentales.

##### 3.1.1. Parámetros biofísicos (significado y valores).

Una de las ventajas importantes que tiene el modelo de termodinámico es que todos los parámetros de la ecuación representan una constante física o una característica de la neurona o sus canales.

- $C_M$  Capacitancia: *capacidad de la membrana de mantener separadas las cargas eléctricas*. Es importante no confundir la capacitancia con la capacitancia específica. La capacitancia específica tiene el mismo valor para todas las células ( $1 \mu F/cm^2$ ) ya que depende del medio de aislamiento y todas la membranas celulares están formadas por una bicapa de fosfolípidos con propiedades muy similares (1). Aunque esta variable se puede medir directamente en experimentos y el valor reportado, en neuronas motoras, varía entre 130 pF(59) y 200 pF (56), hay estudios que demuestran que debido a las dificultades en los experimentos en los que se obtienen estas mediciones estos valores pueden, de hecho, variar mucho de lo reportado (57).
- $V_R$  Potencial de reposo: es el potencial que tiene la membrana cuando no está generando potenciales de acción. Este depende de las concentraciones iónicas dentro y fuera de la célula y de la permeabilidad a esos iones. Se calcula sumando los potenciales de equilibrio de los distintos iones. Ya que las concentraciones iónicas varían dependiendo del tipo de neurona y la permeabilidad de la membrana, el potencial de membrana varía también desde -80mV hasta -60mV (32).
- $V_i$  Potencial de equilibrio del ion i: también llamado potencial de Nernst, es el potencial para el cual el flujo neto de iones i es cero, este potencial se calcula con la ecuación de Nernst 8 y depende de las concentraciones iónicas (ver antecedentes).  
En el caso de la “bomba de sodio-potasio” el potencial de Nerst es una combinación de  $V_{Na}$ ,  $V_K$  y el potencial de ATP  $V_{ATP} = -430mV$  (29).
- $V_{1/2i}$  Potencial medio de activación: Este parámetro se refiere al valor del potencial de la membrana para el cual la mitad de los canales iónicos que generan la corriente i están abiertos. El valor de este parámetros varía dependiendo del tipo de corriente.
- $\tilde{a}_i$  Amplitud máxima: Este valor también se puede medir directamente y se refiere al valor máximo que tiene la corriente  $I_i$ , en Amperes (A), durante la generación del potencial de acción. También varía dependiendo del tipo de corriente.
- $\gamma_i$  *Gating charge de activación*: Son corrientes que se generan dentro de la membrana celular debido al reordenamiento de moléculas que se da como respuesta a los cambio en el potencial de la membrana. Las corrientes participan en la apertura y el cierre de los canales iónicos (7). El valor que tienen depende del tipo de canal, por lo tanto depende del gen que condifica la expresión de ese canal. No tiene unidades.
- $\tau_w$  Constante de tiempo: La medida del tiempo de respuesta de la neurona a un impulso sináptico (21).
- $\sigma_w$  Simetría de la constante de tiempo: La simetría de la constante de tiempo.
- $V_B$  Potencial de Boltzmann: Este se calcula con la ecuación:

$$V_B = \frac{k_B T}{q_e}$$

$k_B = 1.38065812e-20$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura en Kelvin (en este caso la temperatura del cuerpo humano 309 K) y  $q_e = 1.60217733e-19$  es la carga del electrón (33) .

### 3.1.2. Valores de los parámetros en el modelo.

Una vez descritos los parámetros buscamos en la literatura los valores que se han reportado para estos parámetros en las neuronas motoras de espina dorsal de mamífero, específicamente rata.

Parámetro	Valor	Unidades	Descripción	Referencia
Constantes físicas				
$q_e$	$1.6 \times 10^{-19}$	C	Carga fundamental del electrón.	(33)
$k_B$	$1.38 \times 10^{-20}$	mJ/K	Constante de Boltzmann.	(26)
Propiedades de la membrana				
$T$	$273.15 + 37$	K	Temperatura del cuerpo humano.	(33)
$v_B = \frac{kT}{q_e}$	25.43	mV	Potencial de Boltzman.	
$C_M$	50	pF	Capacitancia de la membrana.	(57)*
$V_{Na}$	60.0	mV	Potencial de Nernst para el $Na^+$ .	(73)
$V_K$	-89.0	mV	Potencial de Nernst para el $K^+$ .	(73)
$V_{NaKa}$	-69.0	mV	Potencial de Nernst de la boma de sodio potasio.	(12)
vATP	-430	mV	Potencial de Nernst del ATP	(29)

Cuadro 1: Parámetros, valores, unidades, descripción y referencia de los parámetros utilizando en el modelo. \* Debido a las dificultades que existen para medir el valor real de la capacitancia, se ajustó este valor de manera que la respuesta del modelo fuera lo más parecida posible a los valores experimentales.

Parámetro	Valor	Unidades	Descripción	Referencia
Propiedades de los canales iónicos				
$V_{1/2NaT}$	-19.0	mV	Potencial medio de activación de la corriente de $Na^+$ transitoria.	(19)
$V_{1/2NaP}$	-45	mV	Potencial medio de activación de la corriente de $Na^+$ persistente.	(63)
$V_{1/2w}$	-9	mV	Potencial medio de activación de la corriente de $K^+$ .	(13)
$\gamma_{KaD}$	4.0	-	<i>Gating charge de activación de KaD</i>	*
$\gamma_{NaT}$	5.0	-	<i>Gating charge de activación de NaT</i>	*
$\gamma_{NaP}$	4.0	-	<i>Gating charge de activación de NaP</i>	*
$\sigma_{KaD}$	0.3	-	Simetría de la constante de tiempo de K	Ajustada para reproducir el comportamiento experimental.
$\sigma_{NaT}$	0.5	-	Simetría de la constante de tiempo de NaT	(22)
$\sigma_{NaP}$	0.5	-	Simetría de la constante de tiempo de NaP	(22)
$\sigma_{NaKa}$	0.5	-	Simetría de la constante de tiempo de NaKa	Ajustada para reproducir el comportamiento experimental
$\bar{\tau}_w$	0.5 a 2.5	mS	Constante de tiempo máxima	
$\tilde{a}_{NaT}$	1 a 3	nA	Máxima amplitud de corriente para $Na^+T$	(34)**
$\tilde{a}_{NaP}$	53 a 159	pA	Máxima amplitud de corriente para $Na^+P$	(39)
$\tilde{a}_K$	4.3 y 15 a 25	nA	Máxima amplitud de corriente para $K^+$	(62) (54)
$\tilde{a}_{NaKa}$	57 - 67	pA	Máxima amplitud de corriente de la bomba de NaKa	***
$Rate_{KaD}$	1.0	na		(24)
Propiedades de los iones				
$Z_{Na}$	+1		Valencia del $Na^+$	(38)
$Z_K$	+1		Valencia del $K^+$	(38)

Cuadro 2: Parámetros, valores, unidades, descripción y referencia de los parámetros utilizando en el modelo. \* No tienen unidades. \*\* Ya que el modelo que se usó no contempla la contribución de la corriente de  $Ca^{+2}$ , el valor de la corriente de  $Na^+$  es a veces más alto que los reportados experimentalmente para compensar esta deficiencia. \*\*\* Los valores reportados experimentalmente para  $\tilde{a}_{NaKa}$  son ligeramente más bajos (entre 10 y 30 pA (49)) que los utilizados en este estudio, se ajustó el valor para poder reproducir de manera más exacta el comportamiento neuronal experimental.

### 3.2. El código.

En el apéndice se encuentra el código que se desarrolló para hacer las simulaciones.

## 4. Resultados.

### 4.1. Exploración del modelo.

Se desarrolló un código en *jupyter notebook* con el que se graficó la respuesta al resolver las ecuaciones diferenciales 22 y 23 con diferentes valores de los parámetros.

Una vez teniendo el código, se hicieron simulaciones modificando los valores de varios de los parámetros para generar intuición acerca de la sensibilidad del modelo a los cambios de ese parámetro y para identificar los diferentes comportamientos del modelo.

Se hicieron simulaciones variando los potenciales medios de activación, la simetría de la constante de tiempo, además de la amplitudes de las corrientes de potasio, de sodio persistente, sodio transitoria y el balance de las corrientes de sodio.

El “balance” de las corrientes de sodio se refiere al porcentaje que representa alguna de las corrientes del total de corriente de sodio. Si se dice que el balance de corriente persistente es 1% y la amplitud de la corriente de sodio ( $I_{Na}$ ) es 2 nA, significa que la amplitud de la corriente transitoria es de 1.98 nA y la amplitud de la persistente es 20 pA.

Aquí se muestran sólo algunos ejemplos de las simulaciones que se hicieron.

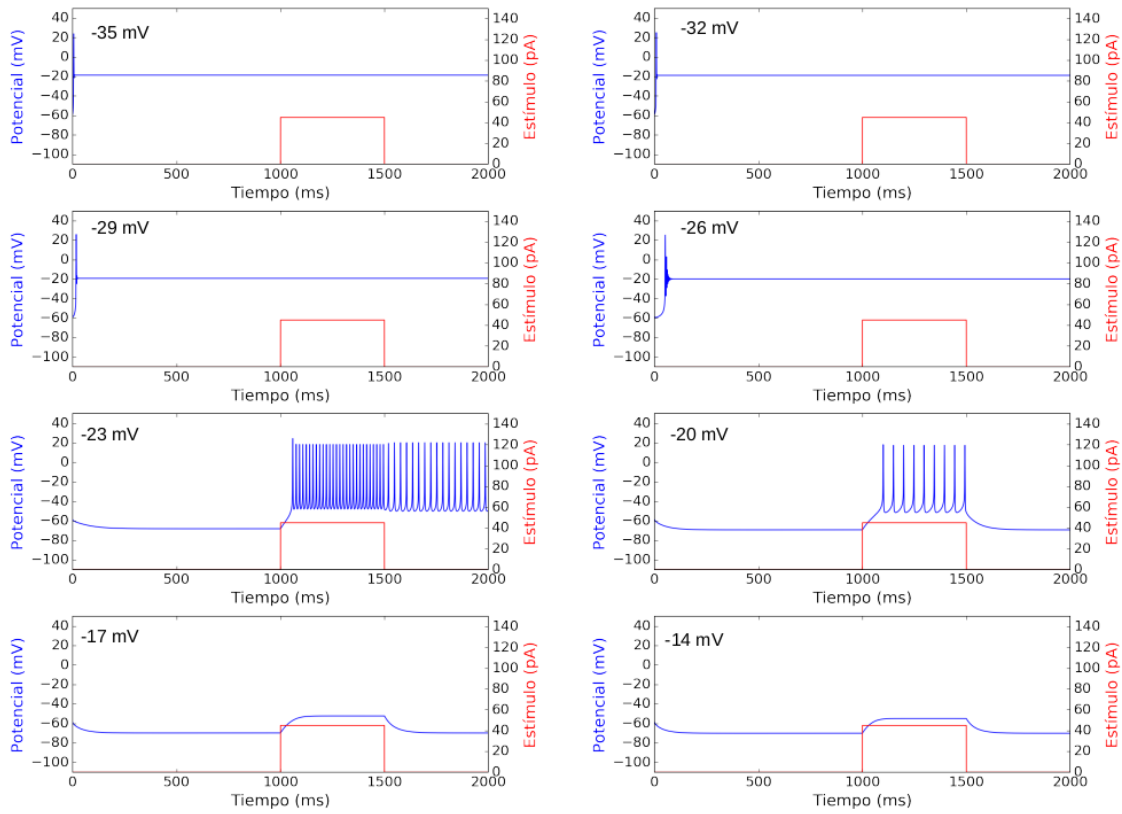


Figura 3: Variación del  $V_{1/2NaT}$ , desde -35 mV hasta -14 mV en pasos de 3 mV, el  $V_{1/2NaP}$  es -45 mV.



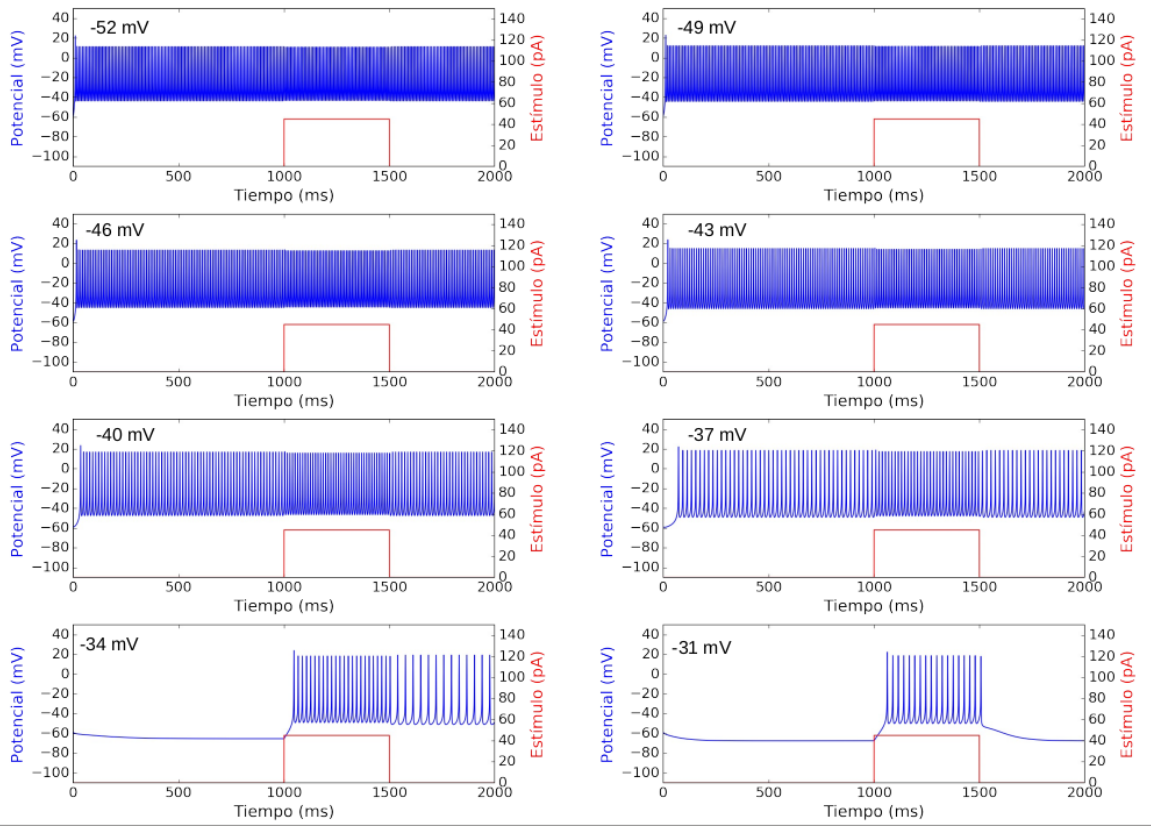


Figura 4: Variación del  $V_{1/2NaP}$ , desde -52 mV hasta -31 mV en pasos de 3 mV, el  $V_{1/2NaT}$  es -19mV.

En las figuras 3 y 4 la amplitud máxima de  $I_{NaP}$  es 50 pA, la de  $I_{NaT}$  es 7.5 nA, la de  $I_K$  es 16 nA. El modelo es sensible a la variación del  $V_{1/2NaP}$ , mientras más chico es este valor más excitable es el sistema. Por otro lado si el  $V_{1/2NaT}$  es muy bajo el modelo no presenta disparos aunque está en un estado depolarizado (cerca de -20 mV). En las simulaciones en que el  $V_{1/2NaT}$  es -23 mV y -20 mV el modelo sí presenta disparos al aplicarle un pulso. Si el  $V_{1/2NaT}$  es mayor el modelo no dispara aún cuando se aplica un pulso.

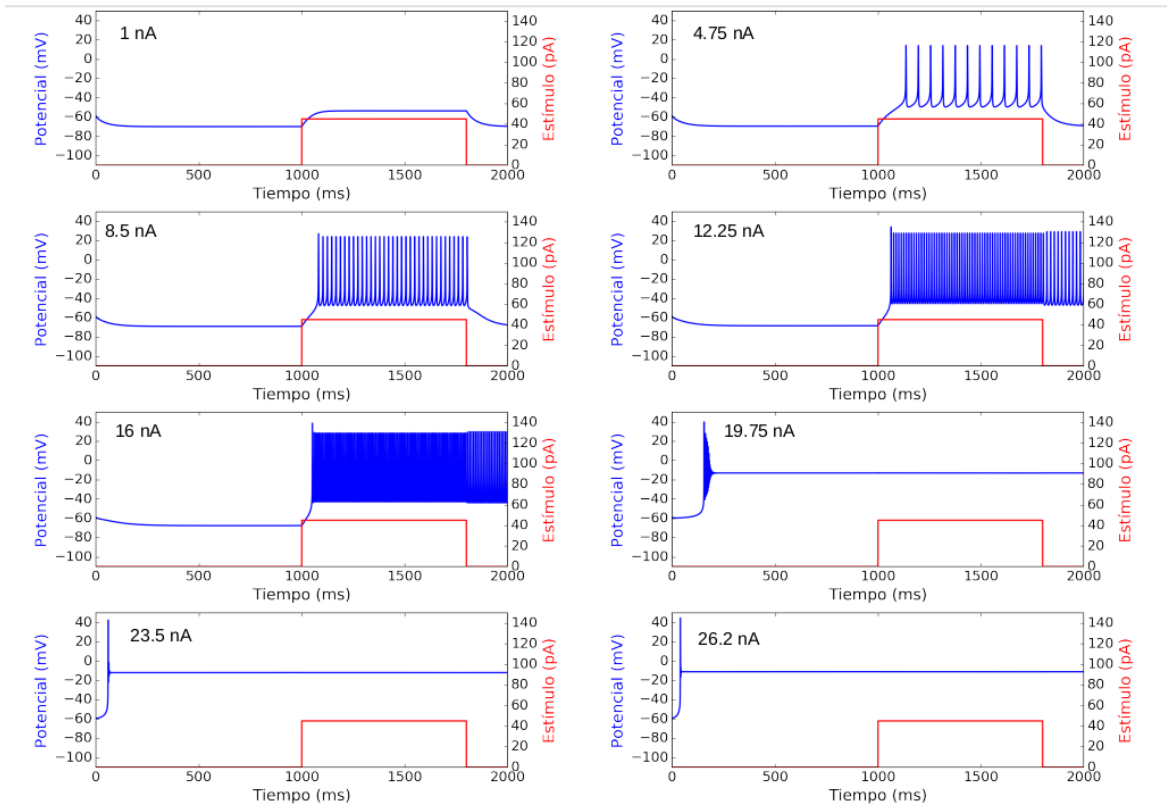


Figura 5: La amplitud de la  $I_{NaT}$  varió desde 1 nA hasta 27 nA en pasos de 3.75 nA.  $I_K = 12$  nA,  $I_{NaP} = 0$  nA.

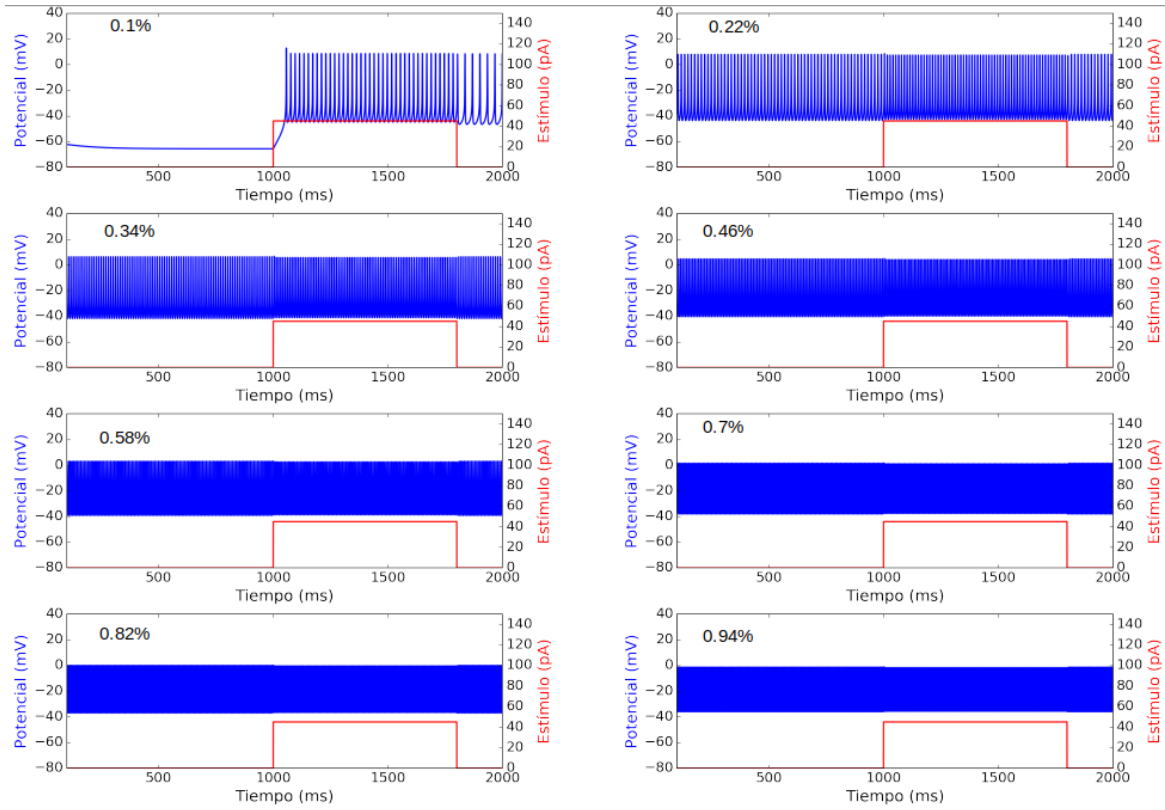


Figura 6: El balance entre las corrientes  $I_{NaT}$  e  $I_{NaP}$  se varió de manera que en la primera simulación la  $I_{NaP}$  representa el 0.1% del total de la corriente de sodio y va subiendo hasta 0.94% en pasos de 0.12%.  $I_K = 12$  nA,  $I_{Na} = 6$  nA.

En el proceso de exploración del modelo y su sensibilidad se notó que hay dos respuestas esencialmente distintas que tiene el modelo al variar la amplitud de la corriente de sodio persistente. Para explorar estos dos tipos de respuesta se seleccionaron dos conjuntos de parámetros, a cada uno de los conjuntos le llamaremos “régimen”.

Los criterios para seleccionar estos regímenes fueron dos: que los valores de los parámetros estuvieran dentro de los rangos biofísicos reales y que cada uno de presentara alguno de los dos tipos de respuesta que se encontraron.

El cuadro 3 muestra los valores que se usaron para configurar los dos regímenes que se analizaron.

Parámetros	Régimen 1	Régimen 2
Amplitud máxima de $I_K$ ( $\tilde{a}_K$ )	6.8 nA	7.8 nA
Amplitud máxima de $I_{NaKa}$ ( $\tilde{a}_{NaKa}$ )	67 pA	60 pA
Amplitud máxima de $I_{NaP}$ ( $\tilde{a}_{NaP}$ )	0 a 115 pA	0 a 160 pA
Amplitud corriente inyectada	50 pA	60 pA
Pendiente del pulso de rampa	70 pA / 700 mS	80 pA / 700 mS

Cuadro 3: Definición de los dos regímenes que se analizaron.

Para la mayoría de las simulaciones se inyectó a la neurona un pulso cuadrado. Un pulso cuadrado se refiere a un pulso que tiene la misma magnitud desde que se empieza a inyectar hasta que se detiene. En algunas de las simulaciones se utilizó un pulso de rampa simétrico. El pulso de rampa simétrico empieza en 0 pA y va aumentando de forma lineal hasta llegar a un máximo y en este punto empieza a disminuir (con la misma rapidez con la que subió) hasta volver a 0 pA. En este caso el tiempo que tarda en llegar de 0 pA a la amplitud máxima es de 700 ms y ya que es una rampa simétrica el tiempo que tarda en llegar de la máxima amplitud a 0 pA es también 700 ms. Por lo tanto la pendiente de la rampa inyectada se puede describir como la amplitud máxima de la corriente inyectada sobre el tiempo que tarda en llegar a este punto desde 0 pA.

## 4.2. Validación del modelo.

A partir de este punto, todas las simulaciones están hechas usando los valores reportados en las tablas 1 y 2 exceptuando los parámetros especificados en la tabla 3, cuyos valores están especificados en esa misma tabla o en cada figura. Los valores de las amplitudes máximas se reportan en valor absoluto.

Una vez configurados los regímenes se compararon los disparos con los datos experimentales para comprobar que el modelo está simulando la respuesta de una neurona motora de mamífero lo más fielmente posible.

- **Frecuencia de disparo:**

La frecuencia de disparos en neuronas motoras de mamíferos va desde 21 Hz (48) hasta 200 Hz (25). En las figuras 7 a 10 se ve que las frecuencias de disparos de los dos regímenes están dentro de los rangos reportados en los experimentos.

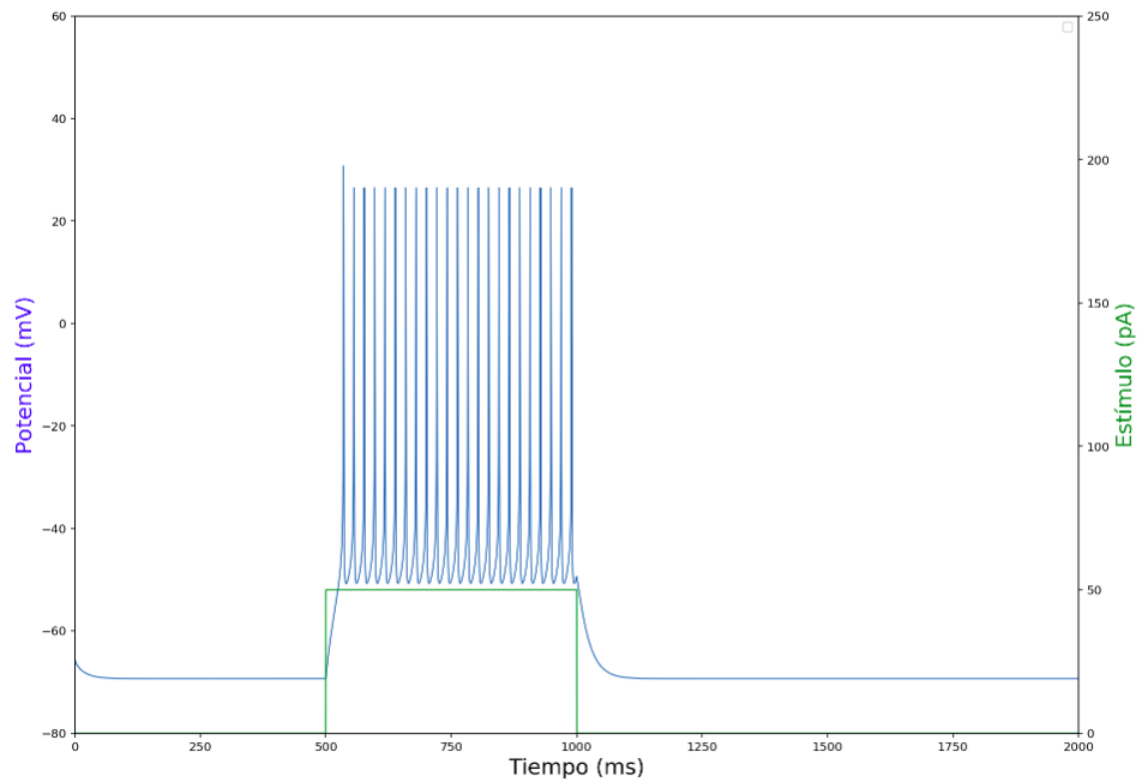


Figura 7: Régimen 1.  $\tilde{a}_{NaP} = 5$  pA, la frecuencia de disparos en el régimen 1 es del orden de 46 Hz.

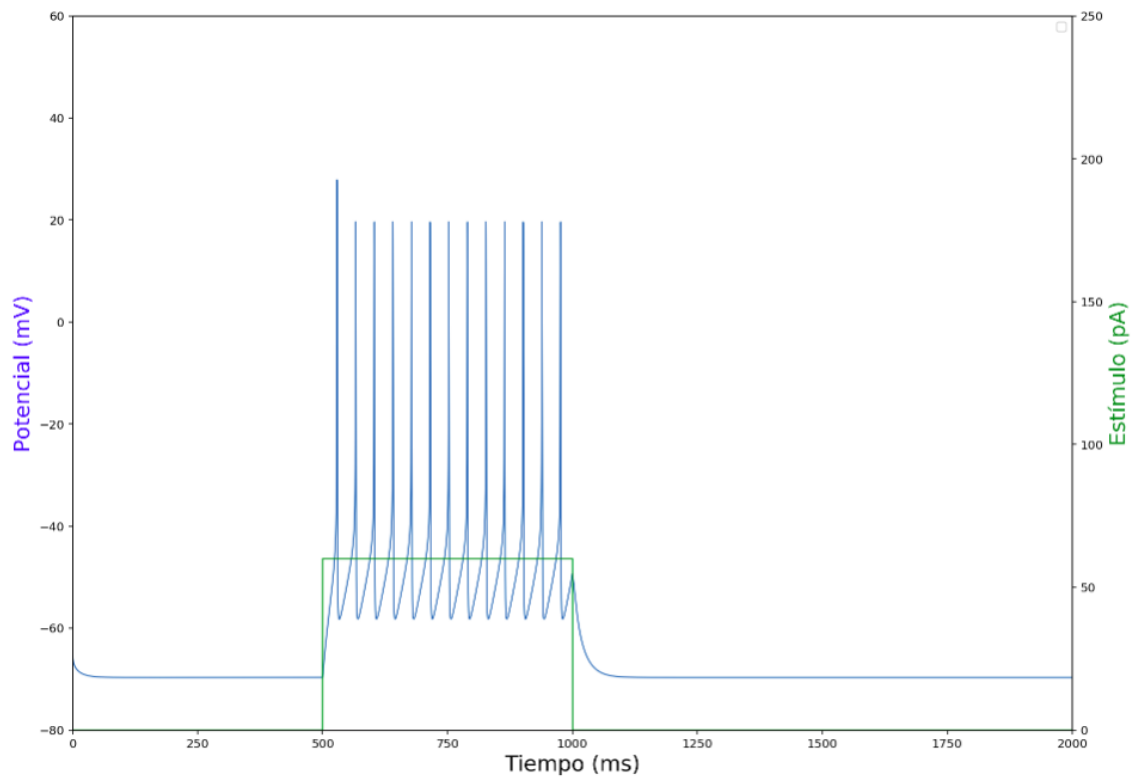


Figura 8: Régimen 2.  $\widetilde{NaP} = 5$  pA, la frecuencia de disparos en el régimen 2 es del orden de 26 Hz.

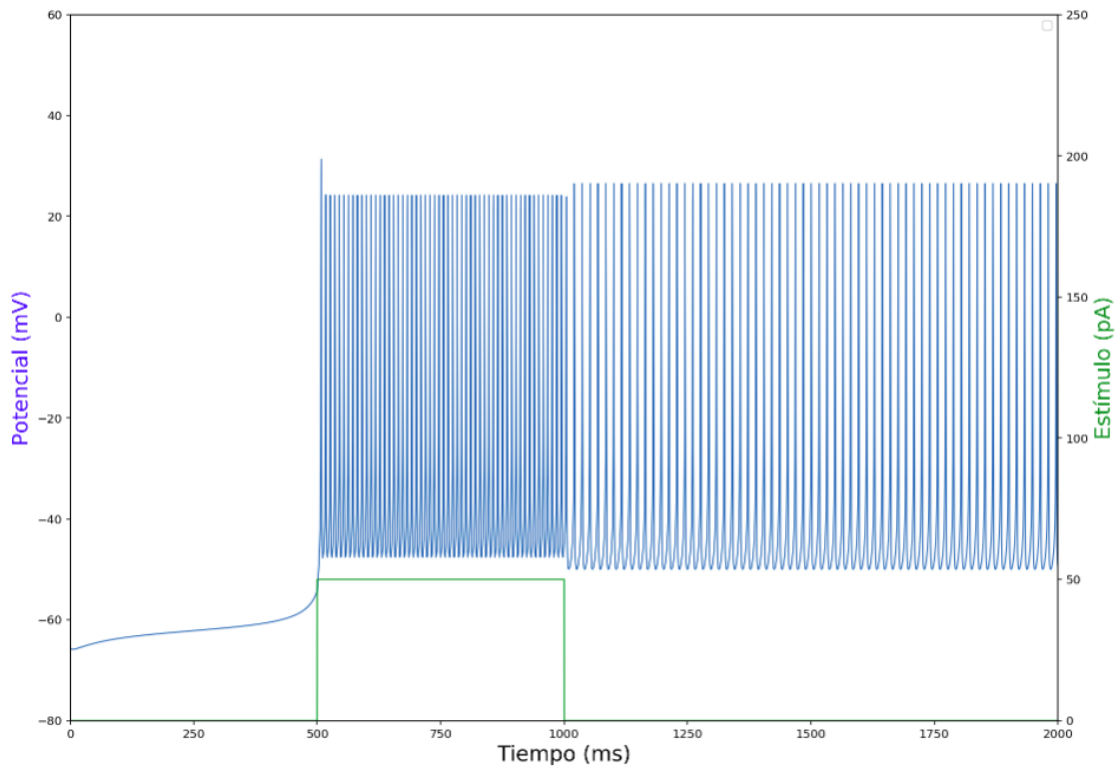


Figura 9: Régimen 1.  $\tilde{a}_{NaP} = 115$  pA, la frecuencia de disparos en el régimen 1 durante la inyección del pulso es del orden de 128 Hz y de 62 Hz cuando no hay pulso externo.

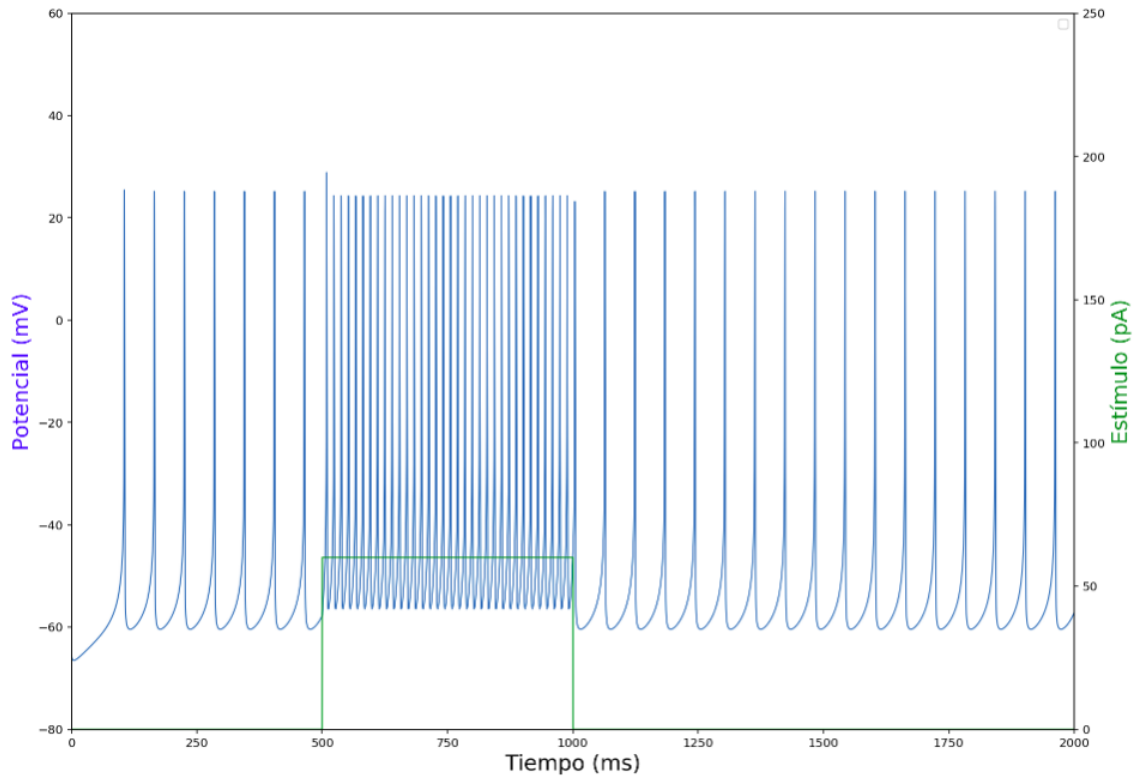


Figura 10: Régimen 2.  $\tilde{a}_{NaP} = 160$  pA, la frecuencia de disparos en el régimen 2 durante la inyección del pulso es del orden de 72 Hz y de 18 Hz cuando no hay pulso externo.

■ **Velocidad máxima de los disparos (dV/dt):**

La velocidad máxima de disparos en motoneuronas de rata va desde  $126 \pm 41$  hasta  $163 \pm 28$  V/s (31).

En las figuras 11 y 12 se ve que la velocidad máxima de los disparos en los regímenes 1 y 2 está dentro del rango reportado experimentalmente.



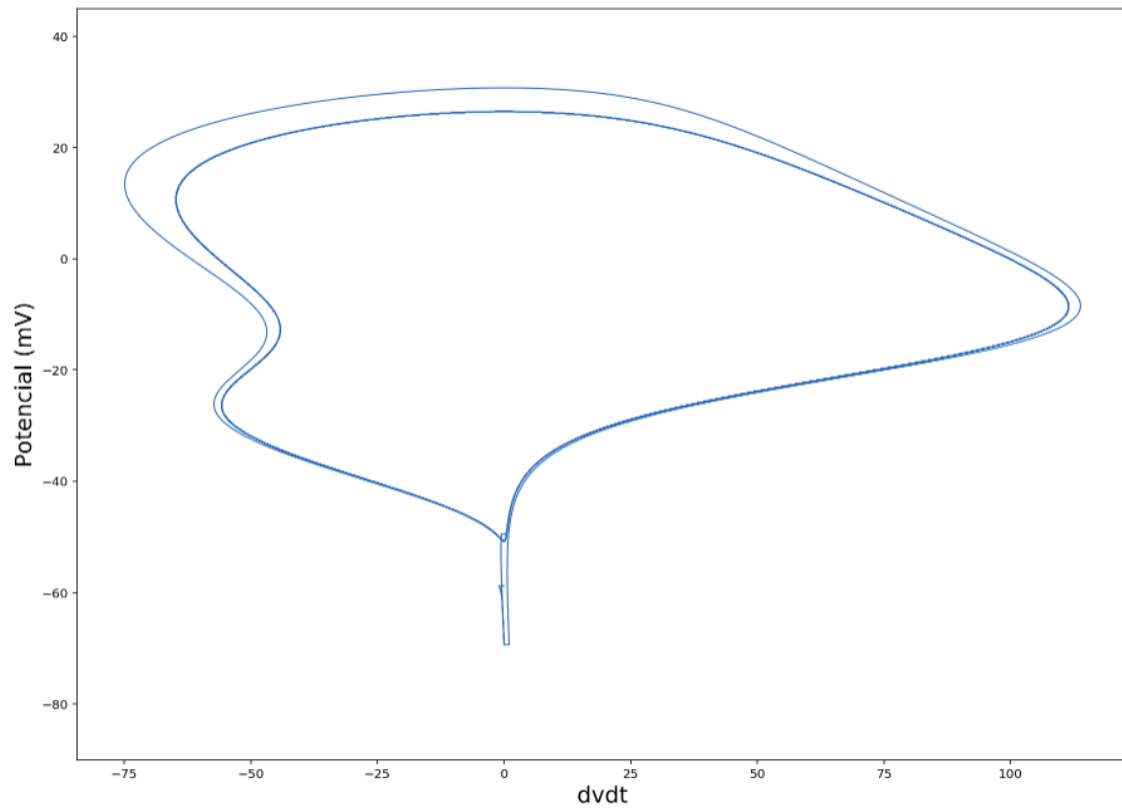


Figura 11: Régimen 1. El valor de la velocidad máxima de disparos es al rededor de 120 V/s.

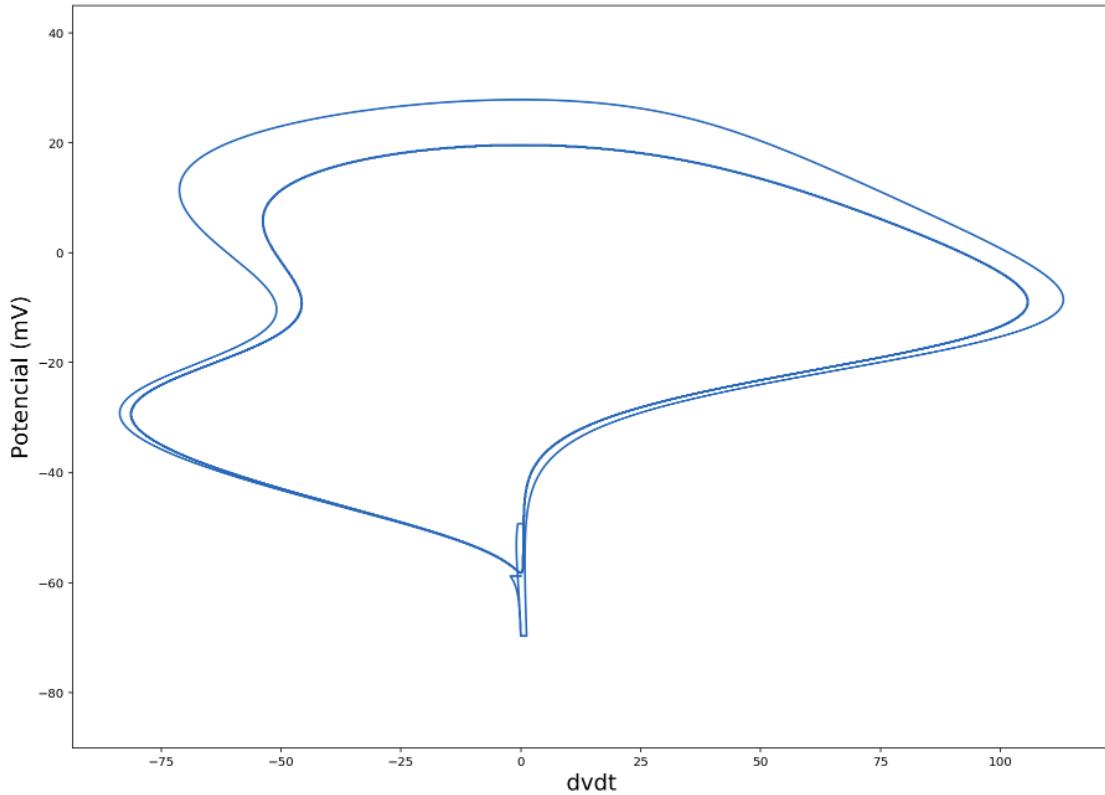


Figura 12: Régimen 2. El valor de la velocidad máxima de disparos es al rededor de 120 V/s.

- **Amplitud de los disparos:**

La amplitud de los potenciales de acción en neuronas motoras de rata se reporta desde 50 mV (48) hasta 84 mV (45). En las figuras 7 a 10 se ve que la amplitud de los disparos está entre 80 mV y 90 mV.

- **Duración de los disparos:**

La duración del disparo completo en una neruona motora de rata es del orden de 3 ms (50). En las figuras a de 13 y 14 se ve que la duración de los disparos en los regímenes 1 y 2 es del orden de 3 ms.

- **Amplitud y forma de las corrientes iónicas:**

Los valores de la amplitud máxima de cada una de las corrientes iónicas están reportados en 2. En las figuras b, c y d de 13 y 14 se ven los valores usados en el modelo. En el caso de la  $\tilde{a}_{NaT}$  el valor usado es ligeramente mayor debido a que en este modelo no se está tomando la contribución de la corriente de  $Ca^{+2}$ . Es estas figuras se ve además como la  $I_{NaP}$  se activa antes de generarse el potencial y sigue aún después de terminado el potencial.

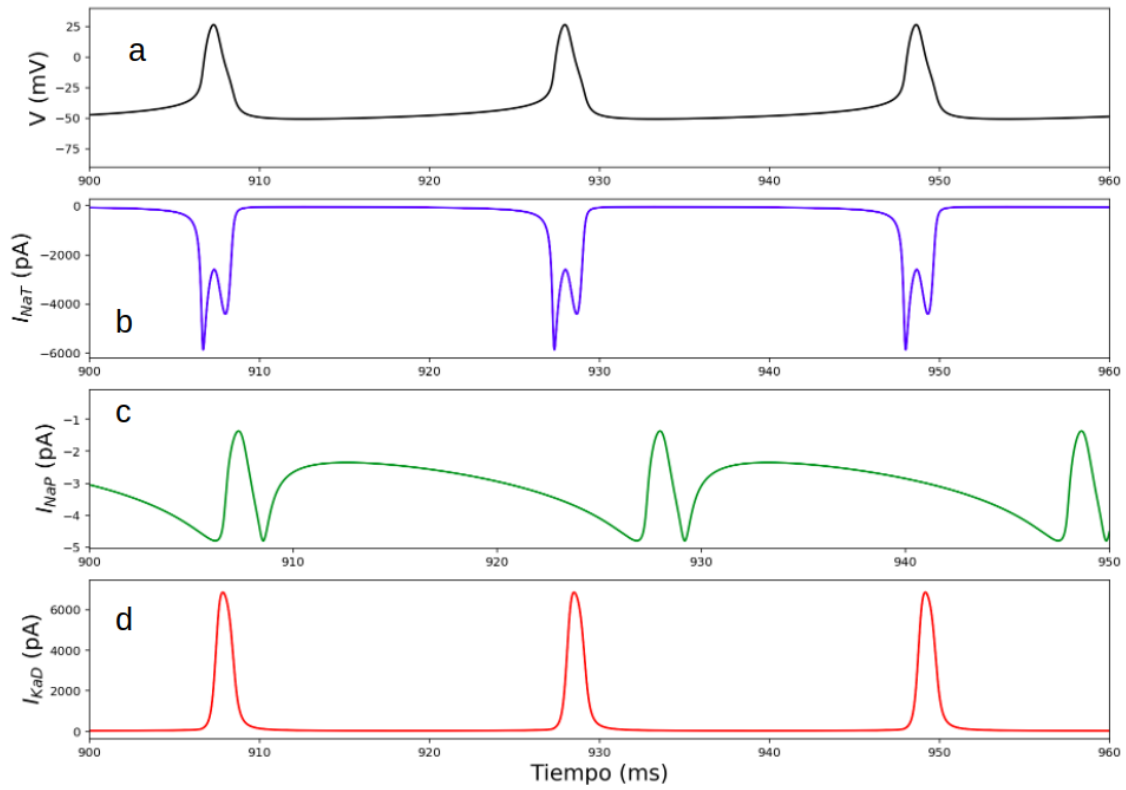


Figura 13: Régimen 1. Las corrientes graficadas individualmente durante la formación de un potencial de acción.

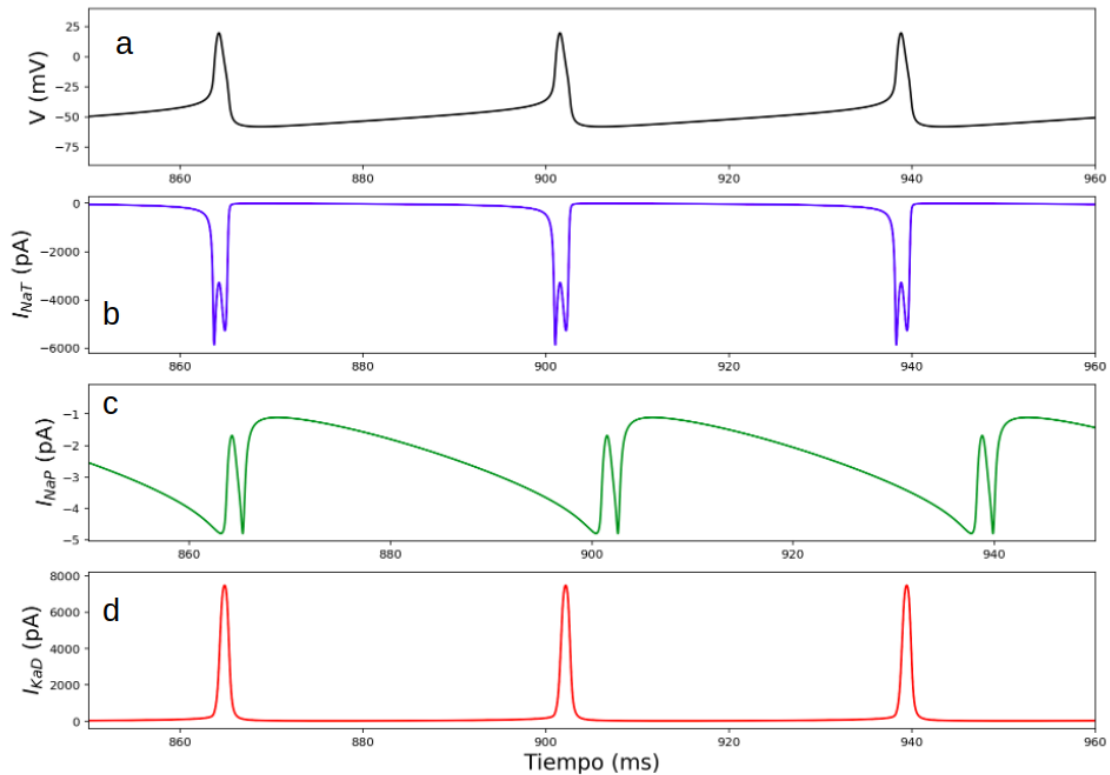


Figura 14: Régimen 2. Las corrientes graficadas individualmente durante la formación de un potencial de acción.

### 4.3. El efecto de la corriente NaP es distinto según el régimen.

En este estudio vamos a llamar “disparos autosostenidos” al comportamiento en el cual la neurona dispara mientras se le inyecta un pulso y se queda disparando aún terminado ese pulso. Este es el tipo de comportamiento que se mencionó en la sección de antecedentes. Vamos a llamar “disparos tipo marcapasos” al comportamiento de la neurona en el que está disparando sin necesidad de tener ningún impulso externo. La neurona que estamos modelando no funciona como una célula cardíaca, pero la forma de disparar sin impulso externo se parece a los disparos marcapasos, por esta razón, los llamaremos así sólo para referirnos a ese tipo de comportamiento y diferenciarlos de los disparos autosostenidos.

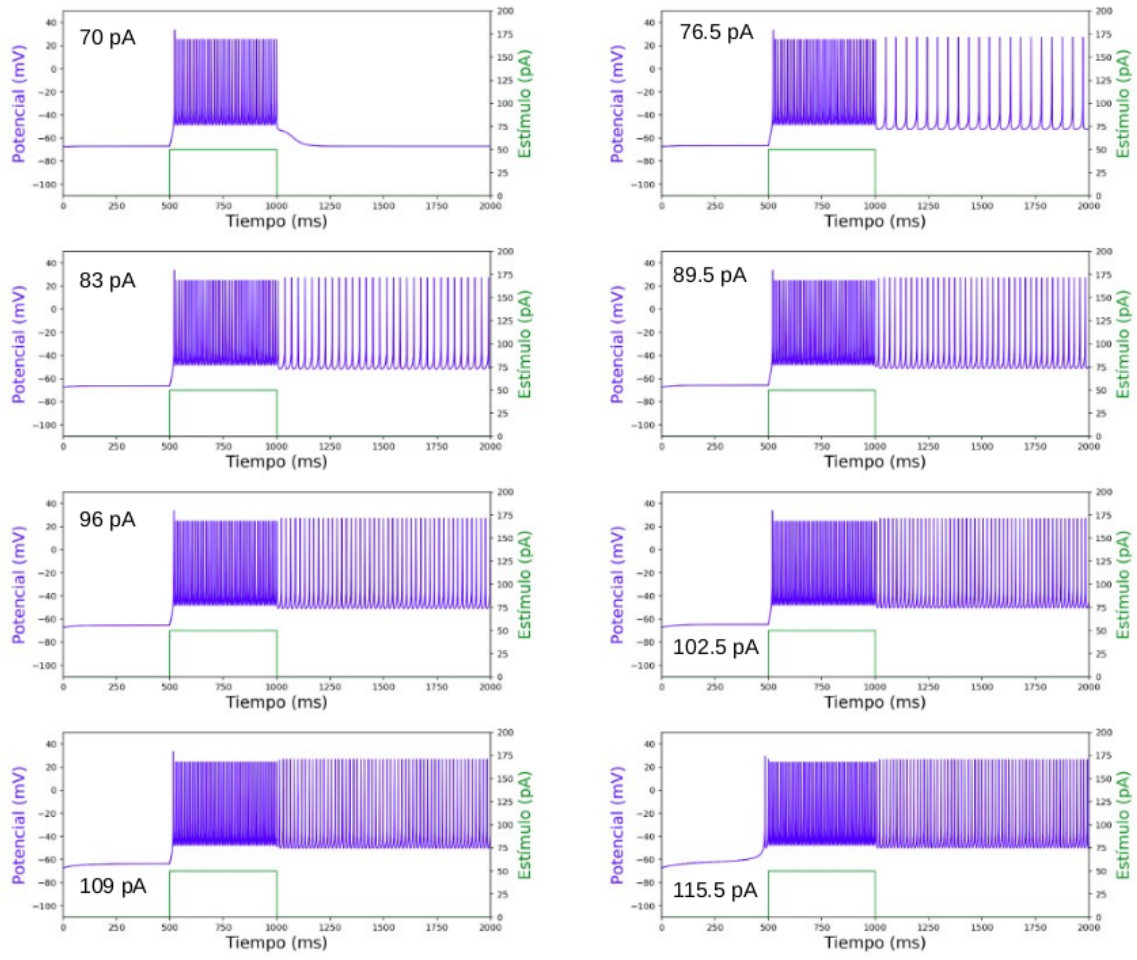


Figura 15: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{NaT} = 6$  nA,  $\tilde{a}_{KaD} = 6.8$  nA, el potencial de reposo inicial  $V_0 = -65.7$  mV. La  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 115 pA.

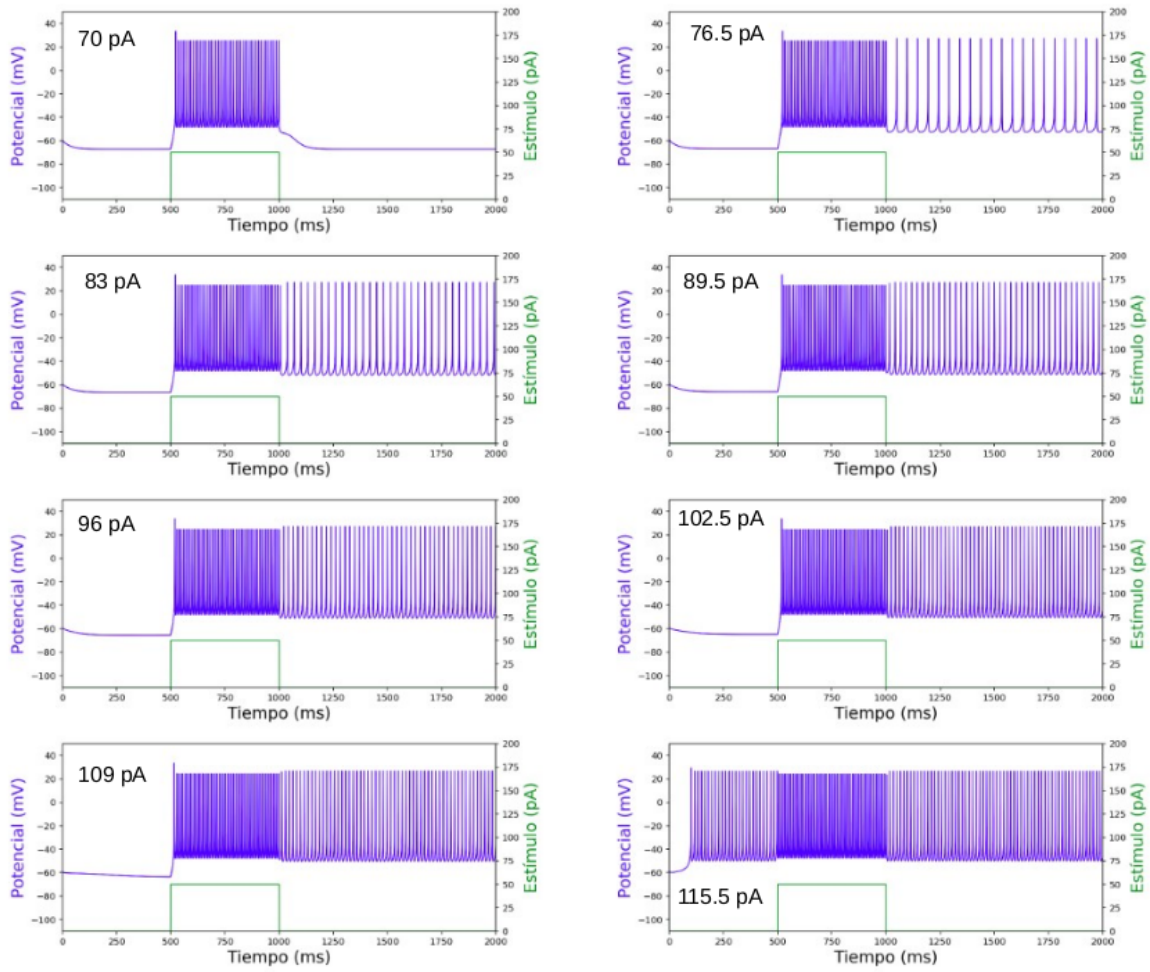


Figura 16: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{NaT} = 6 \text{ nA}$ ,  $\tilde{a}_{KaD} = 6.8 \text{ nA}$ , el potencial de reposo inicial  $V_0 = -58.7 \text{ mV}$ . La  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde  $70 \text{ pA}$  hasta  $115 \text{ pA}$ .

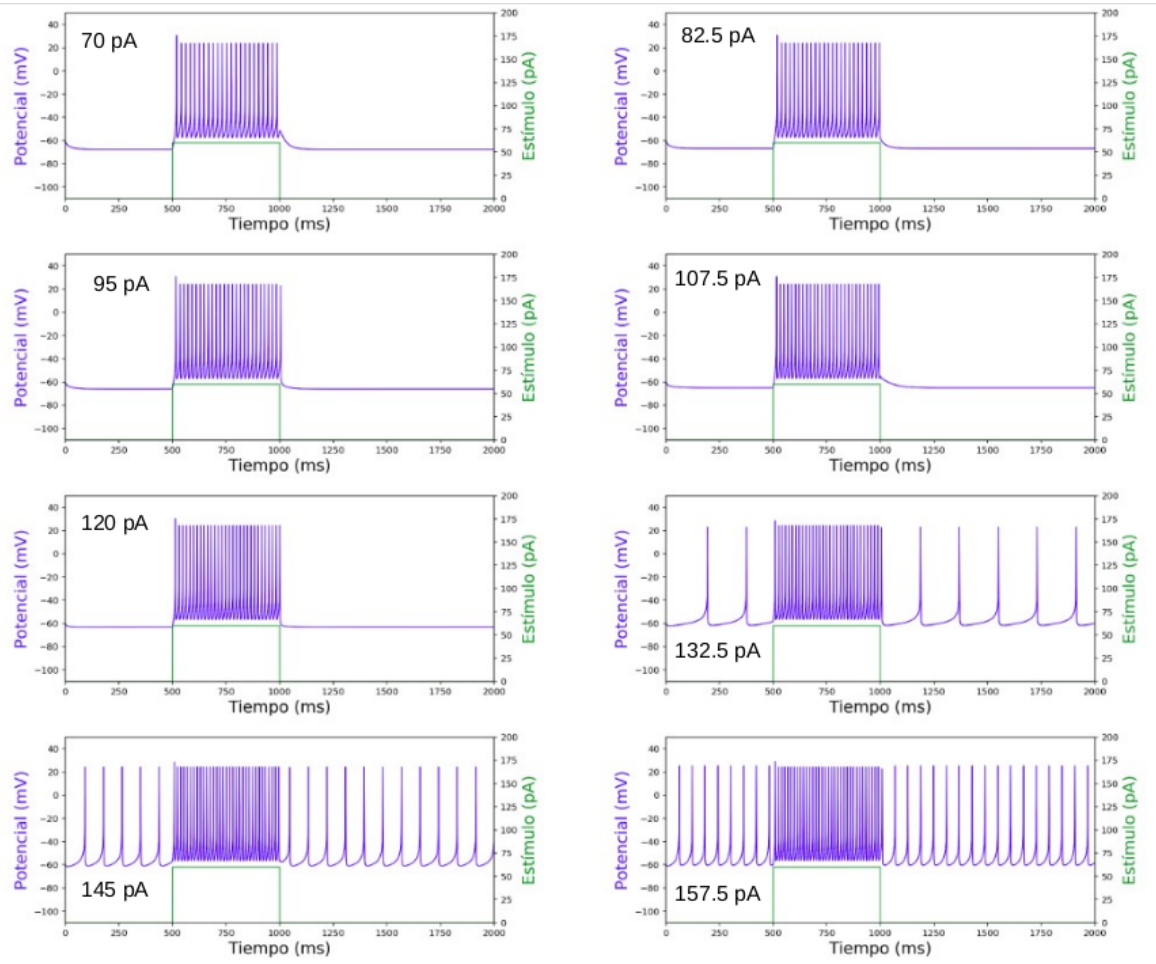


Figura 17: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{NaT} = 6$  nA,  $\tilde{a}_{KdD} = 7.8$  nA, el potencial de reposo inicial  $V_0 = -66.8$  mV. La  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 157.5 pA.

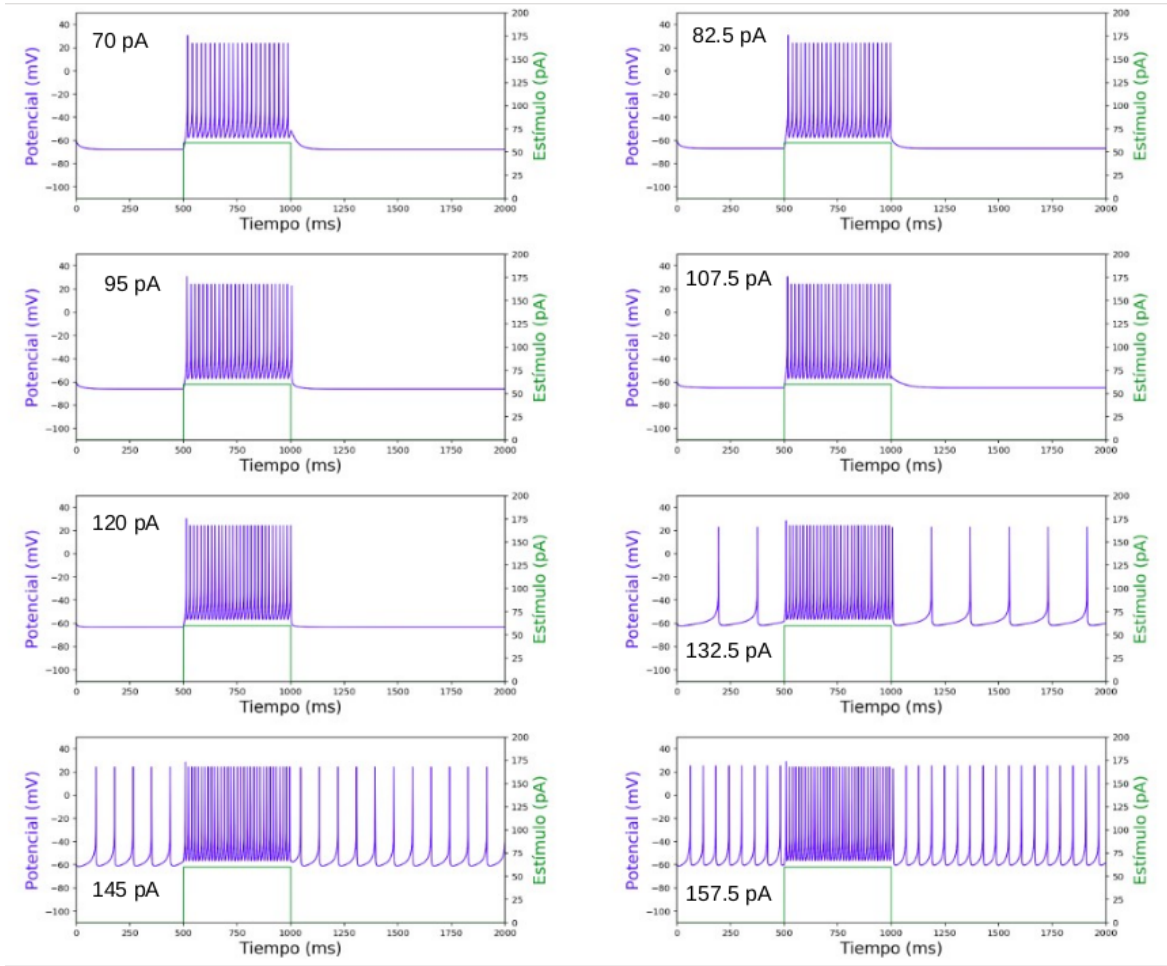


Figura 18: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{NaT} = 6$  nA,  $\tilde{a}_{KdD} = 7.8$  nA, el potencial de reposo inicial  $V_0 = -58.7$  mV. La  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 157.5 pA

En las figuras 15 y 16 el modelo está en las condiciones del régimen 1. En 15 el potencial de reposo  $V_0$  es  $-65.7$  mV y al aumentar la amplitud máxima de la  $I_{NaP}$  el modelo empieza a presentar disparos autosostenidos. En 16 el potencial de reposo inicial  $V_0$  es  $-58.8$  mV, en esta figura se ve que al aumentar la amplitud máxima de  $I_{NaP}$  lo suficiente (23.1 nA) el modelo presenta un comportamiento tipo marcapasos.

En las figuras 17 y 18 el modelo está en las condiciones del régimen 2. En 17 el potencial de reposo inicial  $V_0$  es  $-66.8$  mV y en 18 el potencial de reposo inicial  $V_0$  es  $-58.8$  mV, en las dos figuras el comportamiento del modelo es igual, al aumentar la amplitud máxima de la  $I_{NaP}$  el modelo presenta un comportamiento tipo marcapasos.

Cuando la neurona se encuentra en el régimen 1 y la  $I_{NaP}$  es muy pequeña los patrones de disparo de la neurona son iguales, sin embargo, estando en las condiciones del régimen 1 las condiciones iniciales afectan el comportamiento de la neurona al aumentar la amplitud máxima de  $I_{NaP}$ . Al subir el potencial de reposo la neurona se comporta de forma parecida al régimen 2, es decir comienza a disparar aún antes de inyectar el pulso. Aumenta su frecuencia de disparo mientras se inyecta el pulso y sigue disparando cuando termina el pulso. Al bajar el potencial de reposo en las condiciones iniciales la neurona nunca dispara antes de inyectado el pulso, pero sí tiene disparos autosostenidos después de terminado el pulso externo.



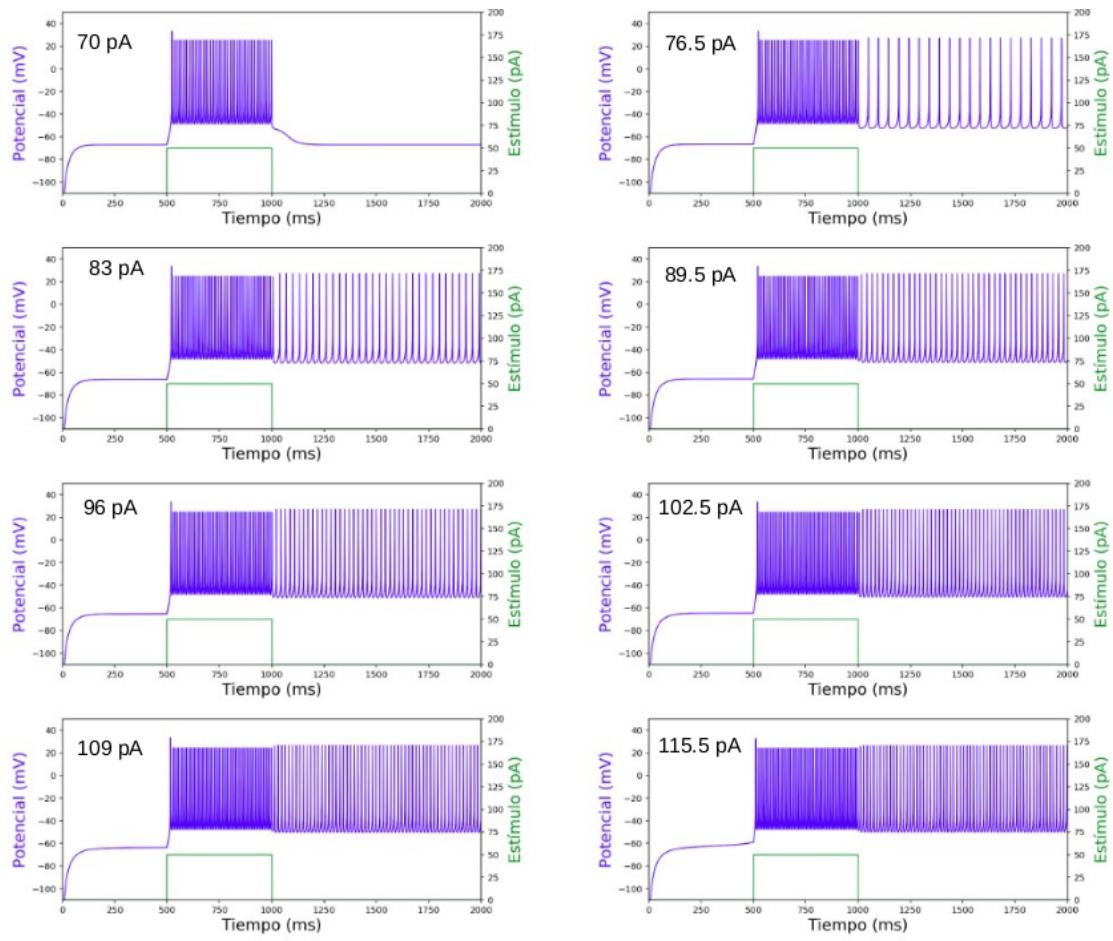


Figura 19: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{NaT} = 6 \text{ nA}$ ,  $\tilde{a}_{KaD} = 6.8 \text{ nA}$ , el potencial de reposo inicial  $V_0 = -133 \text{ mV}$ . La  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 115.5 pA.

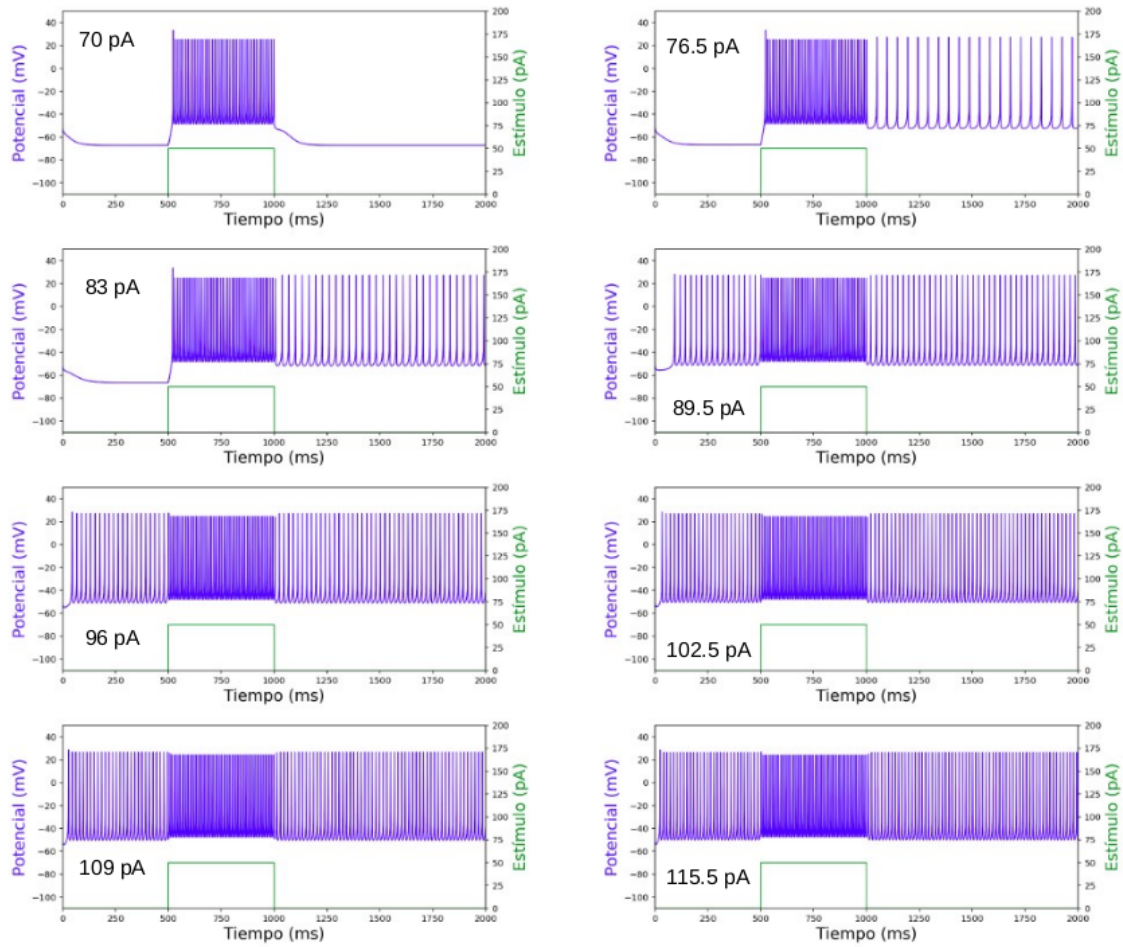


Figura 20: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{NaT} = 6 \text{ nA}$ ,  $\tilde{a}_{KaD} = 6.8 \text{ nA}$ , la  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 115.5 pA. El potencial de reposo inicial  $V_0$  es -50 mV, la neurona está depolarizada.

En la figura 19 el modelo está en las condiciones del régimen 1. El potencial de reposo inicial  $V_0$  está hiperpolarizado (-113 mV), está fuera del rango biofísico reportado experimentalmente, pero se ve que aún aumentando la  $\tilde{a}_{NaP}$  el modelo no cambia su comportamiento. En esta figura el modelo no presenta un comportamiento tipo marcapasos. Por otro lado lo que se ve en la figura 20 es diferente, aquí el modelo está también en las condiciones del régimen 1 pero el potencial inicial de reposo  $V_0$  es -50 mV, es decir la neurona está depolarizada. Se ve que al aumentar poco la  $\tilde{a}_{NaP}$  la neurona empieza a tener un comportamiento tipo marcapasos.

En las figuras 21 y 22 el modelo está en las condiciones del régimen 2 aunque el potencial de reposo inicial es distinto en cada caso -113 mV y -50 mV respectivamente. En estas dos figuras, aunque cambien las condiciones iniciales el comportamiento al aumentar  $\tilde{a}_{NaP}$  es el mismo, siempre es tipo marcapasos.

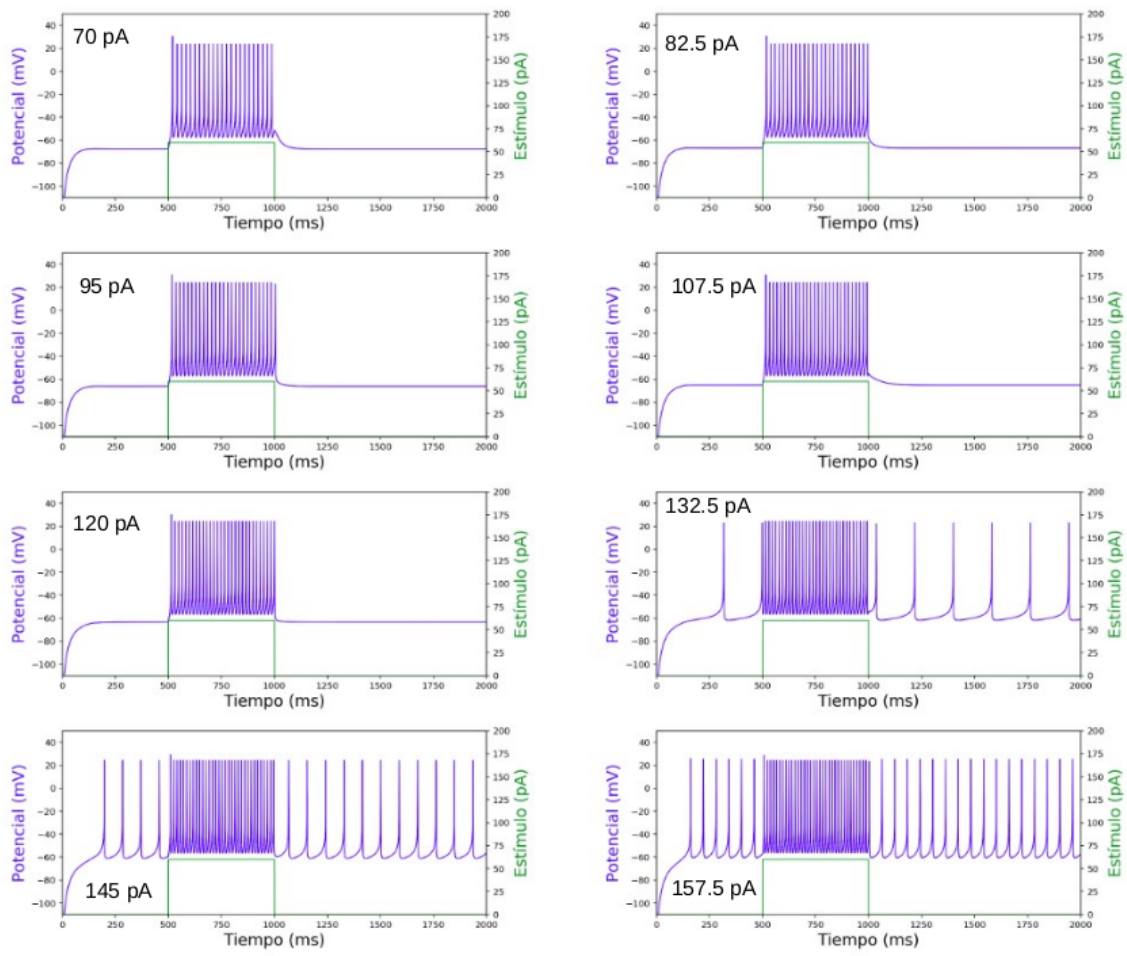


Figura 21: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{NaT} = 6$  nA,  $\tilde{a}_{KaD} = 7.8$  nA, el potencial de reposo inicial  $V_0 = -133$  mV. La  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 157.5 pA.

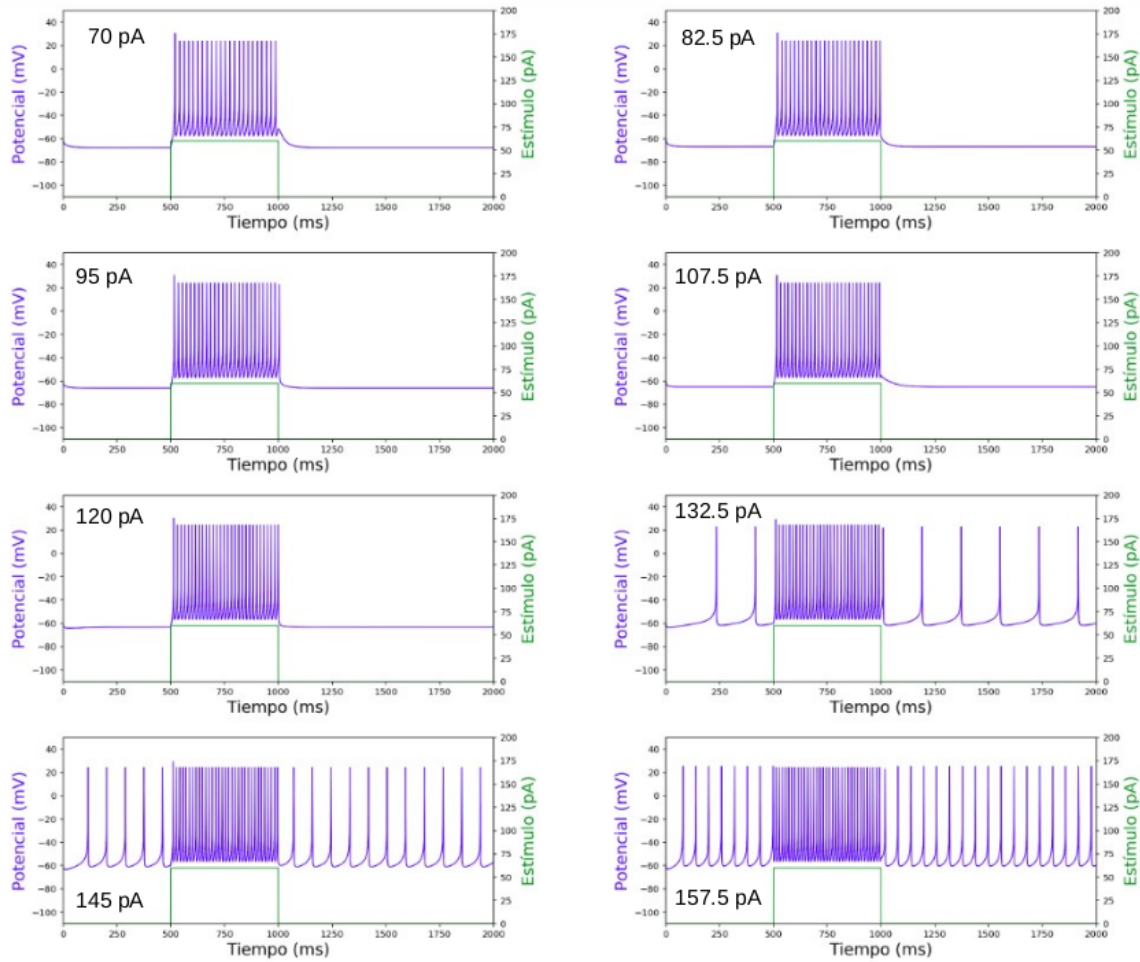


Figura 22: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{NaT} = 6$  nA,  $\tilde{a}_{KdD} = 7.8$  nA, la  $\tilde{a}_{NaP}$  varió desde 70 pA hasta 157.5 pA. El potencial de reposo inicial  $V_0$  es -50 mV, la neurona está depolarizada.

El hecho de que las condiciones iniciales cambien el tipo de respuesta que tiene el sistema hace pensar que este régimen podría ser descrito por una familia de sistemas dinámicos biestables(38). Este comportamiento observado en el régimen 1 es diferente al del régimen 2. En el régimen 2 la neurona no parece ser descrita por sistemas dinámicos biestables ya que cambiar las condiciones iniciales no cambian la respuesta de la neurona.

Otra característica que ilustra la diferencia entre el régimen 1 y el régimen 2, es el pulso inhibitorio, es decir un pulso negativo que se inyecta cuando la neurona está disparando para “obligarla” a detenerse.

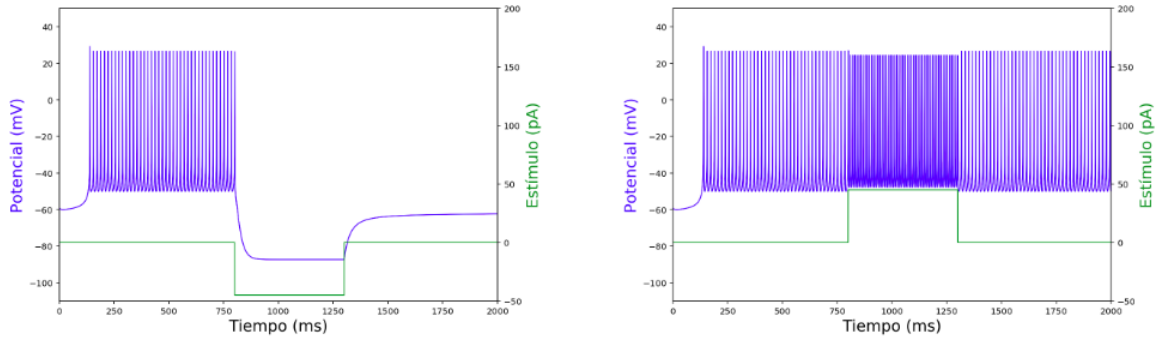


Figura 23: Condiciones del régimen 1. Potencial inicial de reposo  $V_0 = -58.8$  mV.

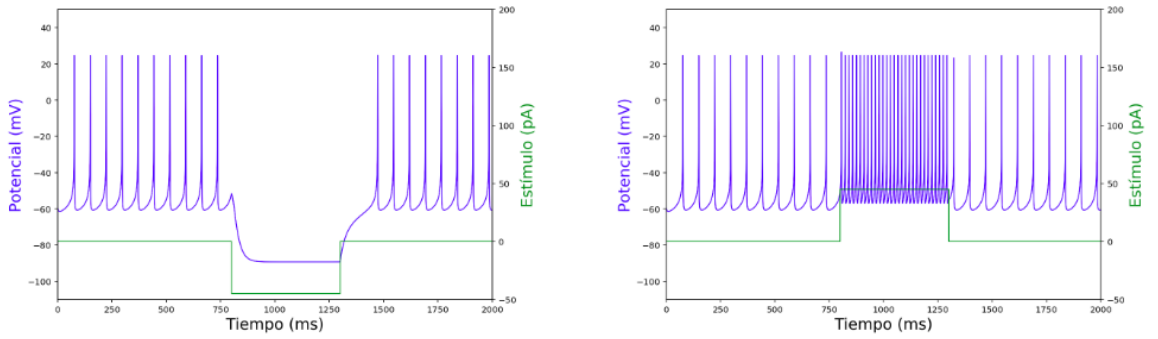


Figura 24: Condiciones del régimen 2. Potencial inicial de reposo  $V_0 = -58.8$  mV.

En las figuras 23 y 24 la neurona está disparando antes de que se inyecte un pulso, parece un comportamiento tipo marcapasos. En ambas figuras al inyectar un pulso positivo (derecha) la frecuencia de los disparos aumenta y al terminar el pulso la neurona baja la frecuencia pero sigue disparando. Lo que distingue a los comportamientos es el pulso inhibitorio. En la figura 23 el pulso inhibitorio hace que la neurona deje de disparar y una vez que se deja de inyectar este pulso la neurona no vuelve a disparar. En la figura 24 el pulso inhibitorio también hace que la neurona deje de disparar pero una vez terminado este pulso la neurona vuelve a disparar.

Lo que se puede observar en esta simulación es que el efecto de la corriente persistente en la dinámica de la neurona no siempre es el mismo. El efecto puede ser diferente cuando varían los balances entre las amplitudes de las corrientes  $I_K$ ,  $I_{NaT}$  y  $I_{NaP}$ .

#### 4.4. Disparos autosostenidos sin corriente de sodio persistente.

Sabemos que cuando hay corriente  $I_{NaP}$  se puede presentar disparos autosostenidos, esto se ve en las figuras 9 y 15. Sin embargo puede ser que la presencia de la  $I_{NaP}$  sea una condición suficiente mas no necesaria para la generación de este patrón de disparos.

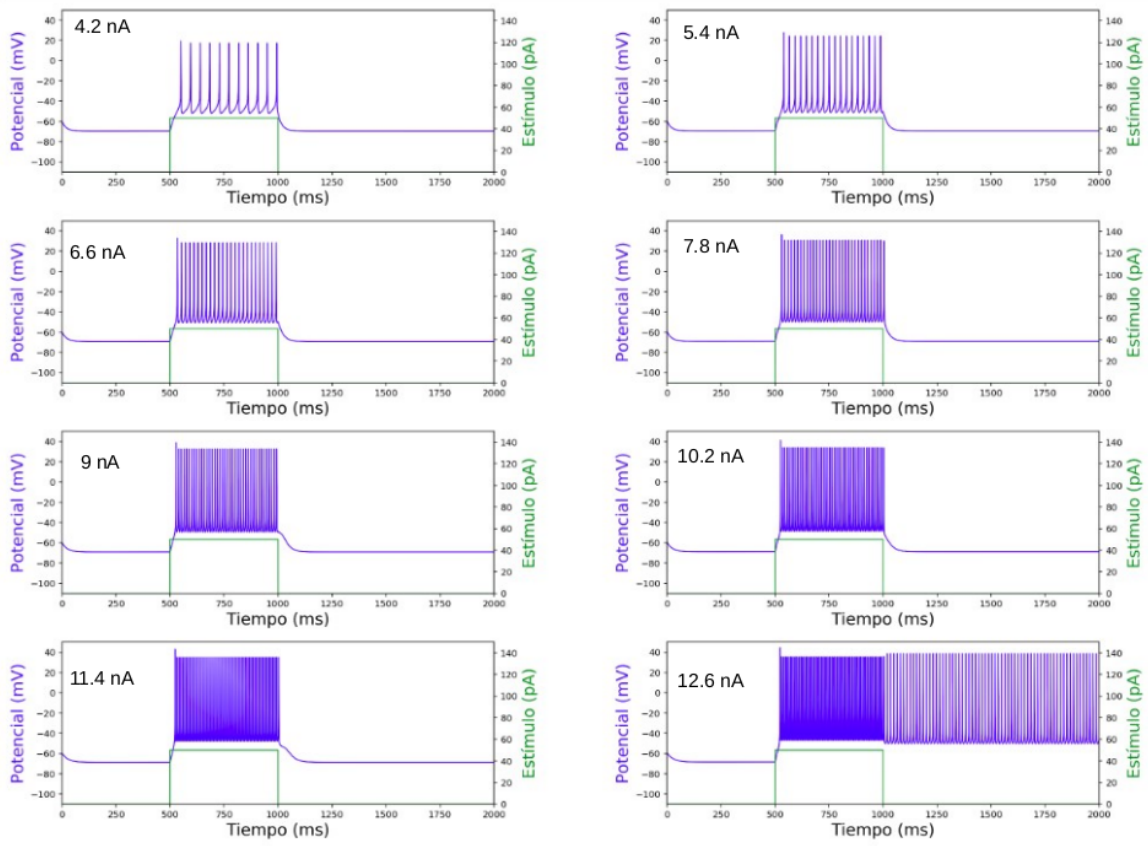


Figura 25: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{KaD} = 6.8$  nA.  $\tilde{a}_{NaP} = 0$  pA, potencial de reposo inicial  $V_0 = -58.8$  mV. La  $\tilde{a}_{NaT}$  varió desde 4.2 nA hasta 12.6 nA.



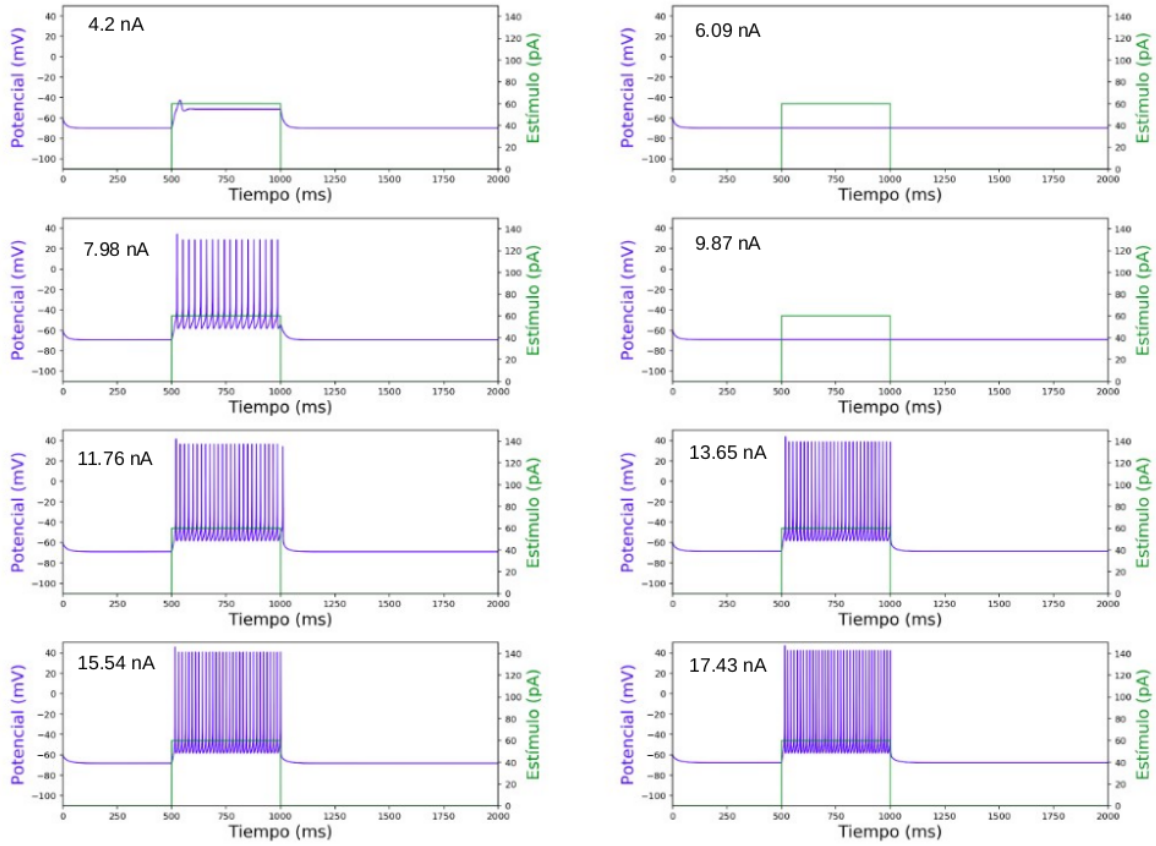


Figura 26: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{KaD} = 7.8$  nA.  $\tilde{a}_{NaP} = 0$  pA, potencial de reposo inicial  $V_0 = -58.8$  mV. La  $\tilde{a}_{NaT}$  varió desde 4.2 nA hasta 17.4 nA.

En la figura 25 se ve que si la neurona está en las condiciones del régimen 1 la neurona puede presentar disparos autosostenidos sin necesidad de la  $I_{NaP}$ . Por otro lado en la figura 26 se ve que si la neurona está en las condiciones del régimen 2, aún variando el balance entre  $I_K$  y  $I_{NaP}$  la neurona no presenta disparos autosostenidos.

#### 4.5. Comportamiento de histéresis sin corriente de sodio persistente

Las siguientes simulaciones fueron hechas aplicando un pulso de rampa con las pendientes descritas en la tabla 3.

Primero reproducimos el comportamiento de histéresis en presencia de la  $I_{NaP}$ .

En la figura 27 la neurona está en las condiciones del régimen 1. En esta figura se ve el comportamiento de histéresis con la presencia de la  $I_{NaP}$ , conforme aumenta la  $\tilde{a}_{NaP}$  es más claro este comportamiento.

En la figura 28 la neurona está en las condiciones del régimen 2. Cuando la  $\tilde{a}_{NaP}$  es menor se ve la histéresis, sin embargo conforme aumenta la amplitud de la  $I_{NaP}$  el comportamiento de histéresis no es tan evidente.

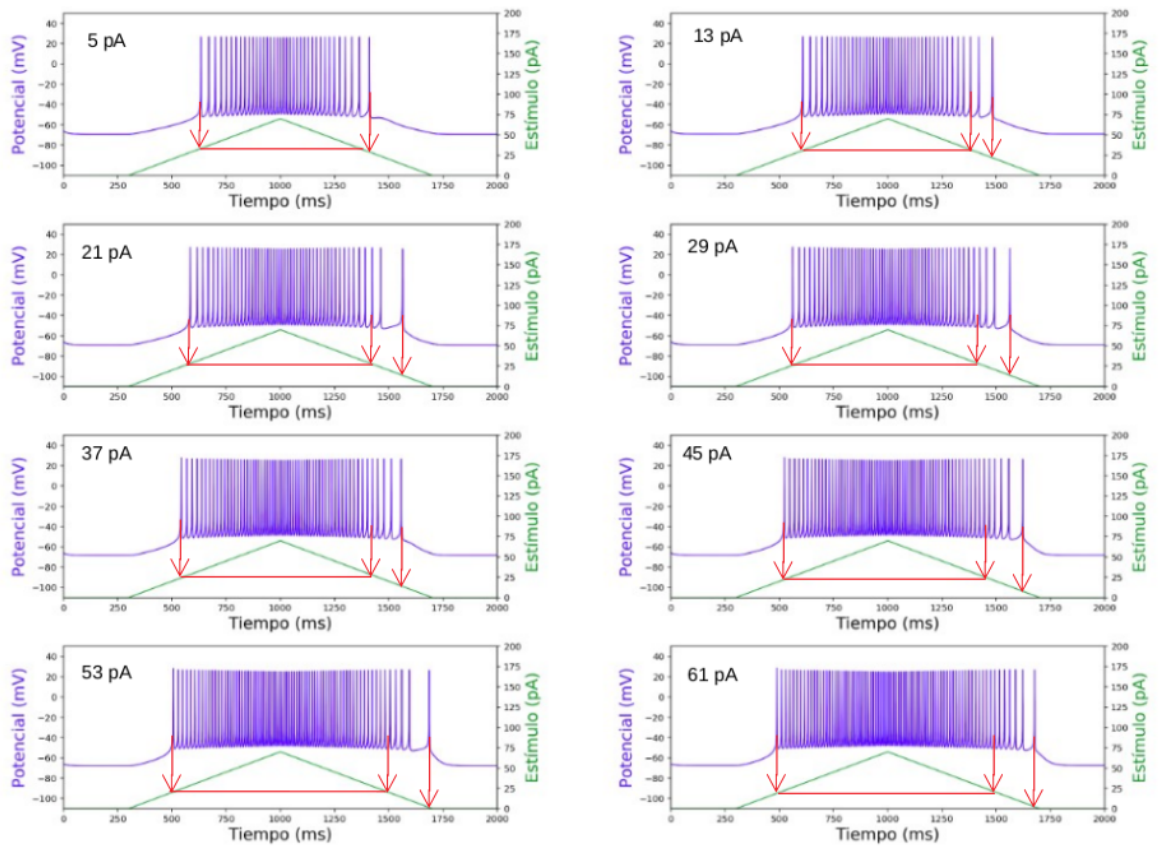


Figura 27: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{NaT} = 6 \text{ nA}$   $\tilde{a}_{KdD} = 6.8 \text{ nA}$ , potencial de reposo inicial  $V_0 = -65.8 \text{ mV}$ . La  $\tilde{a}_{NaP}$  varía desde  $5 \text{ pA}$  hasta  $61 \text{ pA}$ .



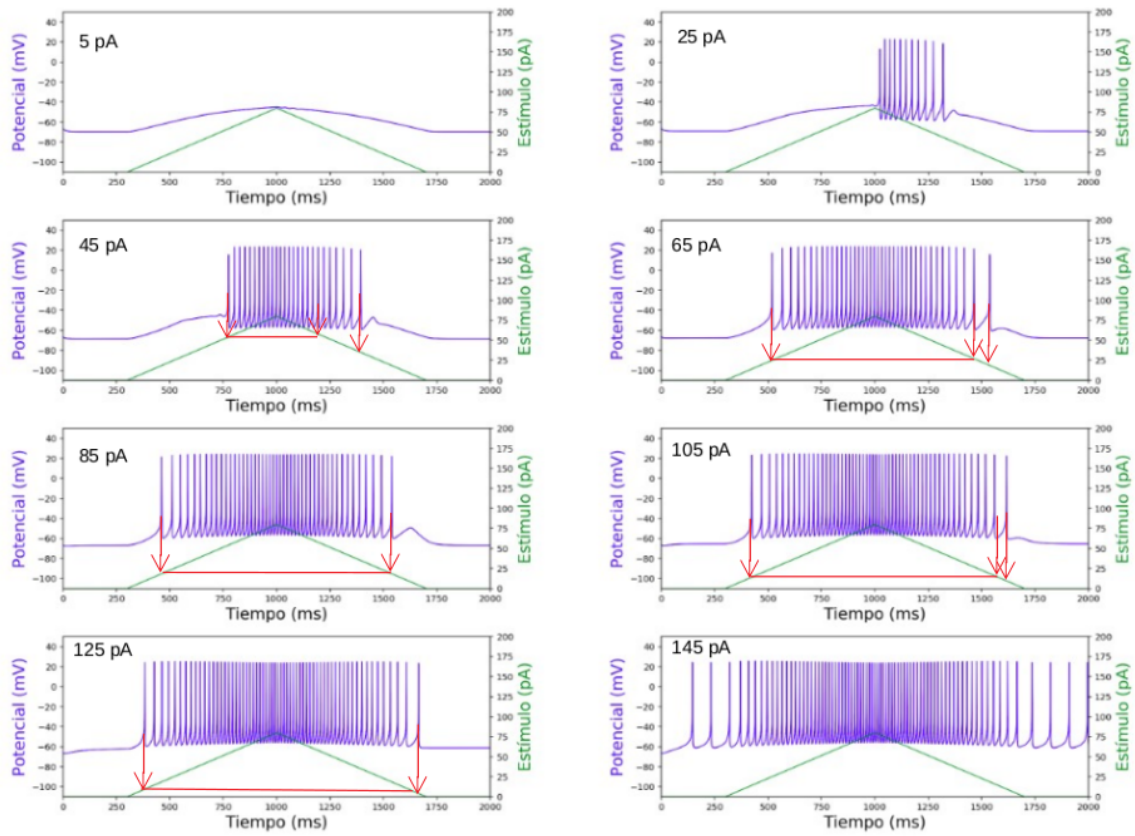


Figura 28: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{NaT} = 6$  nA  $\tilde{a}_{KaD} = 7.8$  nA, potencial de reposo inicial  $V_0 = -65.8$  mV. La  $\tilde{a}_{NaP}$  varía desde 5 pA hasta 145 pA.

En las figuras 27 y 28 se ve que en presencia de  $I_{NaP}$  los dos regímenes pueden presentar histéresis.

En la figura 29 el modelo está en las condiciones del régimen 1 sin  $I_{NaP}$ . Se ve que el modelo presenta histéresis aún sin la presencia de la corriente persistente.

En la figura 30 el modelo está en las condiciones del régimen 2 sin  $I_{NaP}$ . Cuando la  $\tilde{a}_{NaT}$  está entre 7 y 10 nA el comportamiento de histéresis es claro. Conforme aumenta  $\tilde{a}_{NaT}$  la histéresis es menos clara pero parece sí haberla.

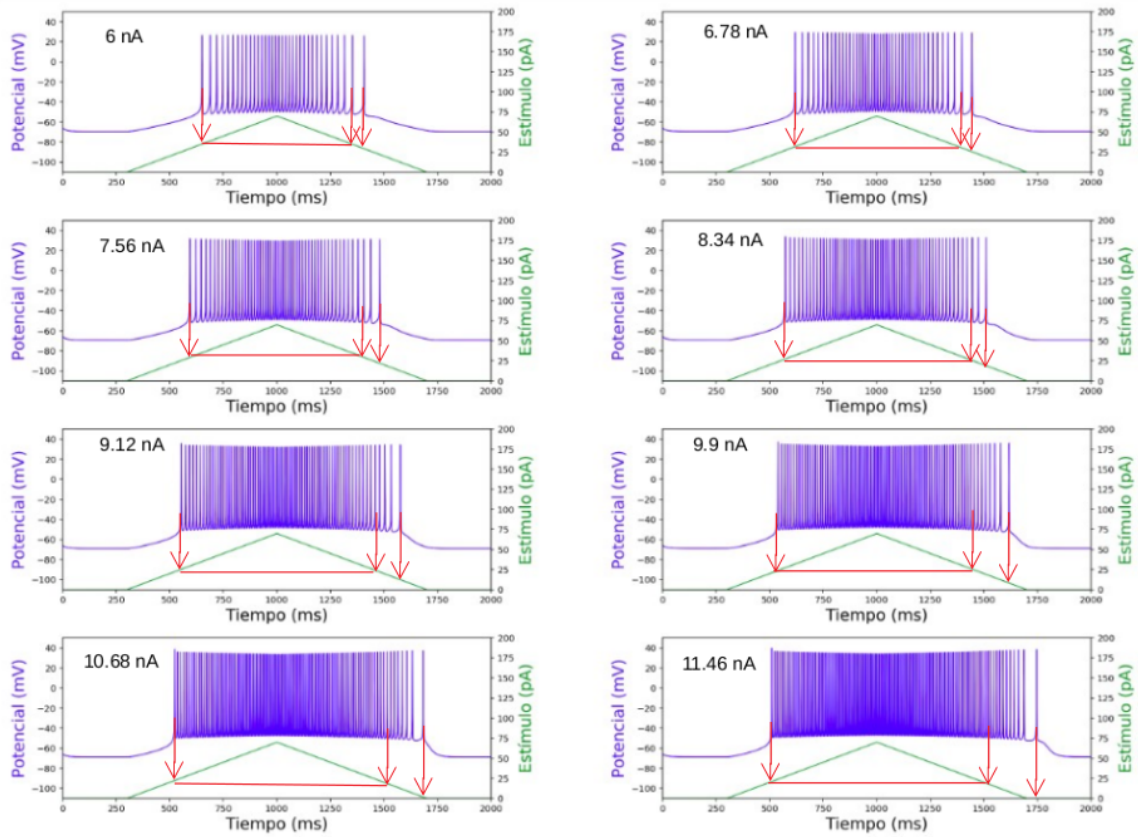


Figura 29: Condiciones del régimen 1.  $\tilde{a}_{NaP} = 0$  nA  $\tilde{a}_{KaD} = 6.8$  nA, potencial de reposo inicial  $V_0 = -65.8$  mV. La  $\tilde{a}_{NaT}$  varía desde 6 nA hasta 12 nA.

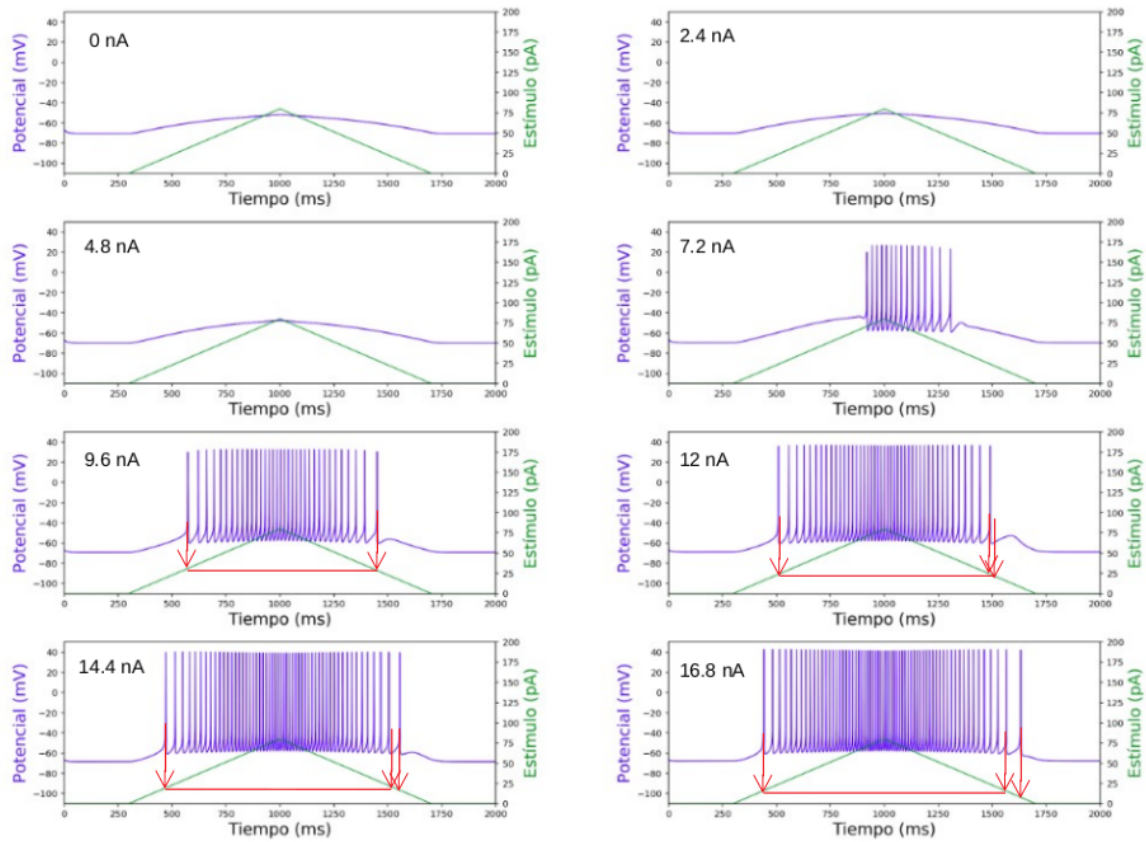


Figura 30: Condiciones del régimen 2.  $\tilde{a}_{NaP} = 0$  nA  $\tilde{a}_{KaD} = 7.8$  nA, potencial de reposo inicial  $V_0 = -65.8$  mV. La  $\tilde{a}_{NaT}$  varía desde 0 nA hasta 17 nA.

Lo que podemos observar en estas simulaciones es que aunque es cierto que un comportamiento de histéresis se puede presentar cuando hay presencia de  $I_{NaP}$  con ciertos balances entre  $I_K$  y  $I_{NaT}$  se puede dar el comportamiento de histéresis sin la presencia de  $I_{NaP}$ .

## 5. Conclusiones y discusión.

El papel que tienen las corrientes persistentes de sodio en la dinámica neuronal varía según las condiciones de la neurona, la respuesta es diferente si los balances entre las corrientes  $I_K$  y  $I_{Na}$  son diferentes.

En las figuras 15, 16, 19 y 20 el balance entre  $I_K$  e  $I_{Na}$  es aproximadamente 53% y 47% respectivamente (condiciones del régimen 1) y en las figuras 17, 18, 21 y 22 la proporción es aproximadamente 57% y 43% respectivamente (condiciones del régimen 2).

En el régimen 1 la corriente rectificadora  $I_K$  es menor, la neurona es más excitable y la respuesta de la neurona al aumentar la amplitud máxima de  $I_{NaP}$  varía al cambiar el potencial de reposo. Si el potencial de reposo es mayor la neurona presenta una respuesta tipo marcapasos (figura 15), la  $I_K$  no es suficiente para frenar el efecto que tiene la  $I_{NaP}$  en la depolarización de la membrana. Esto es aún más evidente en la figura 20 cuando el potencial de reposo está super polarizado y aún con muy poca  $I_{NaP}$  la corriente rectificadora no frena su efecto. Por otro lado cuando el potencial de reposo es

menor o está hiperpolarizado, como en las figuras 16 y 20, aún aumentando la amplitud máxima de la  $I_{NaP}$  la neurona no presenta un patrón tipo marcapasos y es hasta que hay un impulso externo que depolarice la membrana que se generan disparos.

El comportamiento en las condiciones del régimen 2 es diferente. En este caso la amplitud de la corriente rectificadora  $I_K$  es mayor, la neurona es menos excitable y la respuesta al aumentar la amplitud de la  $I_{NaP}$  no cambia. En este caso la  $\tilde{a}_{NaP}$  debe ser mayor de 132 pA para que la corriente rectificadora no pueda detener su efecto. Si es menor aún el cambio de condiciones iniciales no es suficiente para impedir el freno de la corriente rectificadora.

Estos resultados muestran que las corrientes de sodio persistentes tienen un papel complejo en la dinámica neuronal. Su presencia tiene resultados distintos si las demás condiciones en la neurona varían.

Esto es importante ya que aunque los disparos autosostenidos son una de las respuestas posibles de la neurona en la presencia de corriente persistente de sodio, no son la única.

### **Corrientes persistentes en los disparos autosostenidos y la histéresis:**

Las corrientes persistentes de sodio son una condición suficiente pero no necesaria para la generación de disparos autosostenidos y el comportamiento de histéresis.

En las figuras 15 y 19 se ve claramente que los disparos autosostenidos pueden darse cuando hay  $I_{NaP}$ . Esto indica que la  $I_{NaP}$  es una condición suficiente para que se de este comportamiento. Sin embargo en la figura 25 no hay  $I_{NaP}$  y aún así al aumentar  $\tilde{a}_{NaT}$  la neurona presenta disparos autosostenidos.

En las figuras 27 y 28 la neurona está en el régimen 1 y en el régimen 2 respectivamente, en los dos casos se ve el comportamiento de histéresis al aplicar el pulso de rampa.

Aunque en la figura 28 cuando la  $\tilde{a}_{NaP}$  es mayor a 80 pA es menos claro y habría que comprobar que efectivamente se está presentando la histéresis haciendo un conteo de espigas, cuando la  $\tilde{a}_{NaP}$  es menor a 80 pA se ve claramente el comportamiento.

En la figura 27 al aumentar la  $\tilde{a}_{NaP}$  es claro que hay histéresis.

En las figuras 29 y 30 no hay presencia de la corriente  $I_{NaP}$  y aún así hay comportamiento de histéresis. En algunas de las simulaciones habría que hacer el conteo de espigas para comprobar que efectivamente se presente el fenómeno, sin embargo hay otras simulaciones en las que es claro el comportamiento aún sin la presencia de la  $I_{NaP}$ .

Lo que se ve en las figuras es que si la corriente rectificadora no es suficientemente grande no frena el efecto depolarizador de la  $I_{NaT}$ .

Hay que tener en cuenta que este modelo sólo toma en consideración dos de las corrientes neuronales y deja fuera la contribución de la corriente de  $Ca^{+2}$ . Aunque el modelo se complica, sería interesante e importante hacer el análisis tomando en cuenta la corriente de calcio, en su parte transitoria y persistente.

También sería importante profundizar el estudio haciendo el análisis matemático del modelo usando estos dos regímenes. Considerar cada uno de ellos como una familia de sistemas dinámicos y analizar los diagramas de fase, los puntos fijos y las bifurcaciones. Con esto se podría verificar que efectivamente uno de los regímenes corresponde a una familia de sistemas biestables (régimen 1) mientras que el otro no (régimen 2).

El trabajo pretende servir de guía para realizar experimentos que repliquen las condiciones analizadas y así verificar si se presentan estos patrones. Es decir verificar que la presencia de las corrientes persistentes de sodio es una condición suficiente pero no necesaria para generar disparos autosostenidos ni histéresis.

Ya que los disparos autosostenidos y la histéresis se han observado no sólo en comportamientos del cuerpo sano si no también en los espasmos musculares en casos de esclerosis laterla amiotrófica y lesiones de la médula espinal, entender las condiciones en las que se producen puede tener un impacto en su tratamiento.

## **6. Apéndice**

```

# Modelo neurona motora

# Impotar librerias

# Importamos librerias para graficar y dar formato a las figuras.

import matplotlib.pyplot as plt # Libreria para graficar.
import matplotlib.ticker as ticker # Libreria para reescalar unidades en las figuras.
from mpl_toolkits.axes_grid1.inset_locator import mark_inset # Módulo para insetar en
las figuras.
from mpl_toolkits.axes_grid.inset_locator import inset_axes # Módulo para insertar en
las figuras.

# Hacer figuras de alta definición.
%config InlineBackend.figure_formats = {'png', 'retina'}
plt.rcParams['axes.labelsize'] = 18 # Establecer tamaño de la fuente para las
etiquetas de las figuras.
plt.rcParams['axes.titlesize'] = 20 # Establecer tamaño de la fuente para el título
de las figuras.
plt.rcParams['font.size'] = 16 # Establecer el tamaño de la fuente para los números
en las figuras.
plt.rcParams['lines.linewidth'] = 1.0 # Establecer ancho de las líneas.

# Importamos las librerias para hacer operaciones matemáticas.

import numpy as np
import scipy as sc
from scipy import integrate # Módulo para resolver ecuaciones diferenciales.

# Importamos la libreria con algunos de los valores de los parámetros físicos y
biofísicos que se usaran en el modelo.

from datos_neurona_motora import *

# Definimos funciones que se usaran en el modelo.

# Función para calcular el potencial de Boltzmann dando como parámetro la
temperatura, que en este caso
# cooresponde a la temperatura promedio del cuerpo humano, 37°C.
def vBoltzmann(tempCelcius=37.0):
    return kBoltzmann*(zeroT+tempCelcius)/eCharge

# Función que calcula los potenciales de Nernst, teniendo como parámetros las
concentraciones internas
# y externas de cada tipo de ion.
def vNernst(cIn=140.0, cOut=5.0, val=1.0, tempCelcius=37.0):
    vT= kBoltzmann*(zeroT+tempCelcius)/eCharge
    vN= vT * sc.log(cOut/cIn) / val
    return vN

# Función que calcula los potenciales de Boltzmann y Nernst y los asigna a variables
dentro del diccionario para
# usarlos en el modelo.
def calcReversalPotentials(parDict):
    parDict['vT'] = vBoltzmann(parDict['tempCelcius'])
    parDict['vCl'] = vNernst(cIn=parDict['inCl'], cOut=parDict['outCl'], val=-1.0,
tempCelcius=parDict['tempCelcius'])
    parDict['vCa'] = vNernst(cIn=parDict['inCa'], cOut=parDict['outCa'], val=2.0,
tempCelcius=parDict['tempCelcius'])
    parDict['vNa'] = vNernst(cIn=parDict['inNa'], cOut=parDict['outNa'], val=1.0,
tempCelcius=parDict['tempCelcius'])
    parDict['vKa'] = vNernst(cIn=parDict['inKa'], cOut=parDict['outKa'], val=1.0,
tempCelcius=parDict['tempCelcius'])

```

```

parDict['vATP']= -430.0;
parDict['vNaKa'] = 3*parDict['vNa'] - 2*parDict['vKa'] + parDict['vATP']
return parDict

# Normaliza los potenciales por el potencial de Boltzmann (vT)
def normalizeVolts(parDict):
    nDict={}
    for k,i in parDict.items():
        if ((k.find('v')==0)|(k.find('vHalfP')==0)):
            nn=k.find('overvT')
            if nn>0:
                nDict[k]=parDict[k[:nn]]/parDict['vT']
            else:
                nDict[k+'overvT']=parDict[k]/parDict['vT']

    parDict.update(nDict)
    return parDict

# Normaliza las amplitudes
def normalizeAmps(parDict):
    nDict={}
    vC= parDict['Cm'] * parDict['vT']
    nDict['vTCm']=vC
    for k,i in parDict.items():
        nn=k.find('overvTCm')
        if nn>0:
            nDict[k]=parDict[k[:nn]]/vC
        elif k.find('a_')==0:
            nDict[k+'overvTCm']=parDict[k]/vC

    parDict.update(nDict)
    return parDict

# Definimos funciones exponenciales.

def nExpSub(y, s=0.5):
    ee = sc.exp(y)
    return (ee**s) * (1 - 1/ee)

def nExpSum(y, s=0.5):
    ee = sc.exp(y)
    return (ee**s) * (1 + 1/ee)

def nExpSigmoid(y):
    ee = sc.exp(y)
    return ee/(1+ee)

# Definimos las función diferenciales.

def NaTNaPKD(U,t,p):
    y,w=U
    # Gating:
    yyKaD = p['gainP_KaD']*(y-p['vHalfP_KaDovervT'])
    wInf = nExpSigmoid(yyKaD)
    wRate = p['rateP_KaD'] * nExpSum(yyKaD,s=p['symmP_KaD'])
    mtInf = nExpSigmoid(p['gainP_NaT']*(y-p['vHalfP_NaTovervT']))
    mpInf = nExpSigmoid(p['gainP_NaP']*(y-p['vHalfP_NaPovervT']))
    # Corrientes:
    jNaT = p['a_NaTovervTCm'] * mtInf * (1-w) * nExpSub(y-p['vNaovervT'],
s=p['symm_NaT'])
    jNaP = p['a_NaPovervTCm'] * mpInf * nExpSub(y-p['vNaovervT'], s=p['symm_NaP'])
    aK = (p['a_KaDovervTCm'] * w )
    jK = aK * nExpSub(y-p['vKaovervT'], s=p['symm_KaD'])
    jNaKa = p['a_NaKaovervTCm'] * nExpSub(y-p['vNaKaovervT'], s=p['symm_NaKa'])

```

```

# Dinámica:
dy = p['jStim'](t) - jNaT - jNaP - jK - jNaKa
dw = w * (wInf-w)* wRate
if p['verboseSimulation']:
    print(t,p['a_NaT'], p['a_NaP'], p['a_KaD'])
return dy,dw

# Simulador de la neurona.

def simulate2DNeuron(p,graph=1,plotStim=1,plotLFP=0):
    orbit=sc.integrate.odeint(func=p['rhs'], y0=p['ic'], t=p['sampTimes'],
    args=(p,),rtol=p['rTol'],\
        atol=p['aTol']).transpose()

    y=orbit[0]
    v=orbit[0]*p['vT']
    w=orbit[1]
    dvdt= sc.zeros(len(v))
    dvdt[1:] = (v[1:]-v[:-1])/p['timeStep']
    mtInf = nExpSigmoid(p['gainP_NaT']*(y-p['vHalfP_NaTovervT']))
    mpInf = nExpSigmoid(p['gainP_NaP']*(y-p['vHalfP_NaPovervT']))
    iKaD = p['a_KaD'] * w * nExpSub(y-p['vKaovervT'], s=p['symm_KaD'])
    iNaT = p['a_NaT'] * mtInf * (1-w) * nExpSub(y-p['vNaovervT'], s=p['symm_NaT'])
    iNaP = p['a_NaP'] * mpInf * nExpSub(y-p['vNaovervT'], s=p['symm_NaP'])
    iNaKa = p['a_NaKa'] * nExpSub(y-p['vNaKaovervT'], s=p['symm_NaKa'])
    iStim = (p['jStim'](p['sampTimes']))*p['vTCm']
    xx={'v':v, 'w':w, 'y':y, 'dv/dt': dvdt, 'iNaKa':iNaKa, 'iKaD':iKaD, 'iNaT':iNaT,
    'iNaP':iNaP, \
        'iStim':iStim, 'sampTimes': p['sampTimes']}
    if graph:
        ax1=list()
        fig1=plt.figure(figsize=(15,5))
        plt.ioff()
        r=1; c=1
        for n in sc.arange(r*c):
            ax1.append(fig1.add_subplot(r,c,n+1))

            ax1[0].plot(xx['sampTimes'],xx['v'])
            ax1[0].set_xlabel('Time (ms)')
            ax1[0].set_ylabel('V (mV)')
            ax1[0].set_ylim(-90,65)
            plt.ion(); plt.draw()
            plt.show()
    return xx

# Define la corriente que se inyecta en la neurona.

def UpTopDn(t,upStart=200.0,upStop=400, dnStart=600.0,dnStop=800.0,rampAmp=1.0):
    slope_up = rampAmp/(upStop-upStart)
    int_up = -slope_up*upStart
    slope_dn = -rampAmp/(dnStop-dnStart)
    int_dn= rampAmp-slope_dn*dnStart
    c1=sc.int16((upStart<t)&(t<=upStop))
    c2=sc.int16((upStop<t)&(t<=dnStart))
    c3=sc.int16((t>dnStart)&(t<=dnStop))
    y=c1*(slope_up*t +int_up)+ c2*rampAmp+ c3*(slope_dn*t +int_dn)
    return y

# Definimos una función que crea el diccionario con los valores de los parámetros
biofísicos de la
# neurona motora.

def pars(timeMax=15.0,timeStep=3e-4, includeSyn=1):

```



```

p = membrana_motora.copy()
#p=parameters2D(includeSyn)

# Amplitudes de las corrientes de sodio y potasio.
p['a_NaT']=2.0e3
p['a_NaP']=0.1e1
p['sympP_KaD'] = 0.3

p['a_KaD']= 16.0e3 #3*p['a_NaT'] #8*p['a_NaT']
p['a_NaKa'] = 0.03*p['a_NaT'] #0.067e3
p['rateP_KaD']=1.0

# Potenciales medios de activación de las corrientes de sodio transitoria,
persistente y la
# corriente de potasio.
p['vHalfP_NaT']=-19.0
p['vHalfP_NaP']=-45.0
p['vHalfP_KaD']=-9.0

# Condiciones iniciales.
p['ic']= [-2.45, 0.005]

# Tiempo en el que empieza y termina el pulso aplicado sobre la neurona.
p['upStart']=500.0
p['upStop']=500.01
p['dnStart']=1000.0
p['dnStop']=1000.01

# Amplitud del pulso inyectado.
p['rampAmp']=60

p['Cm'] = 50

p['rhs']=NaTNaPKD
p['timeMax']=timeMax
p['timeStep']=timeStep
p['sampTimes']=sc.arange(0,p['timeMax'],p['timeStep'])
p=calcReversalPotentials(p)
p=normalizeVolts(p)
p=normalizeAmps(p)
p['verboseSimulation']=0
return p

# Se resuelve la ecuación diferencial

p1=pars(timeMax=2000,timeStep=0.0003)
p1=calcReversalPotentials(p1)
p1=normalizeVolts(p1)
p1=normalizeAmps(p1)

p1['jStim'] = lambda tt: (UpTopDn(t=tt,upStart=p1['upStart'],upStop=p1['upStop'],
dnStart=p1['dnStart'],dnStop=p1['dnStop'],rampAmp=p1['rampAmp']))/p1['vTCm']
p1['verboseSimulation']=0
xx=simulate2DNeuron(p1,graph=0)

# Se grafica la respuesta de la neurona al modelo

fig = plt.figure(figsize=(15,11))
ax = fig.add_subplot(111)
ax.plot(xx['sampTimes'],xx['v'], '-')

ax2 = ax.twinx()
ax2.plot(xx['sampTimes'],xx['iStim'], '-g', label = 'temp')
ax.legend(loc=0)

```

```

ax.set_xlabel("Tiempo (ms)")
ax.set_ylabel(r"Potencial (mV)", color = 'b')
ax2.set_ylabel(r"Estímulo (pA)", color = 'g')
ax2.set_ylim(0, 250)
ax.set_ylim(-80,60)
ax.set_xlim(0,2000)

# Se grafican las corrientes que intervienen en el modelo.

ax1=list()
fig1=plt.figure(figsize=(15,11))
plt.rcParams['lines.linewidth'] = 1.6
plt.ioff()
r=4; c=1
for s in sc.arange(r*c):
    ax1.append(fig1.add_subplot(r,c,s+1))

ax1[0].plot(xx['sampTimes'],xx['v'],'k')
ax1[0].set_ylabel('V (mV)')
ax1[0].set_ylim(-90,40)
ax1[0].set_xlim(900,950)

ax1[1].plot(xx['sampTimes'],xx['iNaT'],label=r'$I_{NaT}$', color = 'b')
ax1[1].set_ylabel('$I_{NaT}$ (pA)')

ax1[1].set_xlim(900,950)

ax1[2].plot(xx['sampTimes'],xx['iNaP'],label=r'$I_{NaP}$', color = 'g')
ax1[2].set_ylabel('$I_{NaP}$ (pA)')

ax1[2].set_xlim(900,950)
#ax1[2].set_ylim(-60000,10)
print(max(xx['iNaP']), max(xx['iNaT']))

ax1[3].plot(xx['sampTimes'],xx['iKaD'],label=r'$I_{KaD}$', color = 'r')
ax1[3].set_ylabel('$I_{KaD}$ (pA)')
ax1[3].set_xlabel('Tiempo (ms)')
ax1[3].set_xlim(900,950)

# Se grafica el dV/dt

fig1=plt.figure(figsize=(15,11))
plt.plot(xx['dv/dt'],xx['v'])
plt.xlabel('dvdT')
plt.ylabel('Potencial (mV)')
plt.ylim(-90,45)

# Se varían los parámetros y se grafica la respuesta.

p1=pars(timeMax=2000,timeStep=0.003)
p1['balance'] = 0.045
p1['a_Na'] = 2.0e3
p1['a_NaP'] = p1['a_Na'] * p1['balance']
p1['a_NaT'] = p1['a_Na'] * (1-p1['balance'])
p1['a_KaD'] = 3*p1['a_NaT']
p1['rateP_KaD'] = 1.0
p1['ic'] = [-2.45, 0.005]
p1['vHalfP_NaT'] = -19
p1['vHalfP_NaP'] = -45
p1['vHalfP_KaD'] = -9
p1['symmp_KaD'] = 0.3

```

```

p1['upStart']=500.0
p1['upStop']=500.01
p1['dnStart']=1000.0
p1['dnStop']=1000.01

p1['rampAmp']=20

aNaPs=sc.arange(0.007,0.012,0.0007)

num_sims=len(aNaPs)
sims=list()
cols=2; rows=sc.ceil(num_sims/sc.float32(cols))
print('Número de valores del balance de Na que se van a usar para hace simulaciones
',num_sims)

for n in range(num_sims):
    p1['balance']=aNaPs[n]
    p1['a_NaP']= p1['a_Na'] * p1['balance']
    p1['a_NaT']= p1['a_Na'] * (1-p1['balance'])

    print('Performing simulations with %s=%g'%( 'balance',p1['balance']))

    p1=calcReversalPotentials(p1)
    p1=normalizeVolts(p1)
    p1=normalizeAmps(p1)
    p1['jStim'] = lambda tt:
    (UpTopDn(t=tt,upStart=p1['upStart'],upStop=p1['upStop'],dnStart=p1['dnStart'],\
    dnStop=p1['dnStop'],rampAmp=p1['rampAmp'])))/
    p1['vTCm']
    p1['verboseSimulation']=0
    xx=simulate2DNeuron(p1,graph=0)
    sims.append(xx)

fig=plt.figure(figsize=(18,13))
plt.ioff()
ax=list()

for n in sc.arange(num_sims):
    xx=sims[n]
    ax.append(fig.add_subplot(rows,cols,n+1))
    ax[n].plot(xx['sampTimes'], xx['v'], color='b')
    ax2 = ax[n].twinx()

    ax2.plot(xx['sampTimes'],xx['iStim'], color='r') # Formato gráfica neurona
    monoestable
    str1 = r'%s=%g'%( 'aNaP',aNaPs[n])

    ax[n].set_ylim(-80,40)
    ax[n].set_xlim(100,2000)
    ax2.set_ylim(0,150)

    ax[n].set_xlabel('Tiempo (ms)')
    ax[n].set_ylabel('Potencial (mV)', color='b')
    ax2.set_ylabel('Estímulo (pA)', color='r')
    plt.subplots_adjust(left=0.05, bottom=0.05, right=0.98, top=0.98, wspace=0.4,
    hspace=0.3)
    plt.ion(); plt.draw()

```

```
# Diccionario de datos de la neurona motora.
```

```
eCharge=1.60217733e-19  
kBoltzmann=1.38065812e-20  
zeroT=273.15
```

```
membrana_motora = {  
    'inNa': 15.0,  
    'outNa': 145.0,  
    'inKa': 140.0,  
    'outKa': 5.0,  
    'outCa': 2.5,  
    'inCa': 1e-4,  
    'inCl': 10.0,  
    'outCl': 100.0,  
    'Cm': 130.0,  
    'tempCelcius': 37.0,  
    'vATP': -430.0,  
    'symmP_KaD': 0.3,  
    'symmP_NaT': 0.5,  
    'symm_NaT': 0.5,  
    'symm_NaP': 0.5,  
    'symm_KaD': 0.5,  
    'symm_NaKa': 0.5,  
    'gainP_NaT': 5.0,  
    'gainP_NaP': 4.0,  
    'gainP_KaD': 4.0,  
    'rTol': 1e-6,  
    'aTol': 1e-9,  
    'a_NaKa': 0.067e3  
}
```

## Referencias

- [1] Eric R. Kandel, James H. Schwartz & Thomas M. Jessell. *Principles of Neural Science*. 4th Edition.
- [2] A.L. Hodgkin & A.F. Huxley (1952). *A Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. Journal of Physiology 171: 500-544.
- [3] A.L. Hodgkin & A.F. Huxley (1952). *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo*. Journal of Physiology 116: 497-506.
- [4] Ichiji Tasaki & Susumo Hagiwara (1957). *Demonstration of two stable potential states in the squid giant axon under tetraethylammonium chloride*. The Journal of General Physiology. Vol. 40 NO. 6: 859-885.
- [5] Richard FitzHugh (1961). *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*. Biophysical Journal Vol. 1 445-466.
- [6] J.R. Hoston, D.A. Prince & P.A. Schwartzkroin (1979). *Anomalous inward rectification in hippocampal neurons*. Journal of Neurophysiology 3: 889-895.
- [7] Clay M. Armstrong & Francisco Bezanilla (1972). *Currents related to movement of gating particles of the sodium channels*. Nature Vol. 242: 459-461.
- [8] Bertil Hille (1978). *Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches*. Biophysical Journal vol. 22: 283-294.
- [9] John Rinzel (1985). *Excitation dynamics: insights from simplified membrane models*. Theoretical trends in neuroscience. 2944-2946.
- [10] R. Llinás & M. Sugimori (1980). *Electrophysiological properties of in vitro purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices*. Journal of Physiology 305: 171-195.
- [11] Gary Yellen. (1987). *Permeation in potassium channels: Implications for channel structure*. Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 16: 227-246.
- [12] P De Weer, David C Gadsby & RF Rakowski. (1988). *Voltage dependence of the na-k pump*. Annual Review of Physiology, 50(1):225-241, 1988.
- [13] Antonius M. J. VanDongen, Georges C. French, John A. Drewe, Rolf H. Joho & Arthur M. Brown (1990). *Alternation and Restoration of K Channel Function by Deletions at the N- and C-Termini*.
- [14] C.R. French, P. Sah, k.J. Buckett & P.W. Gage (1990). *A Voltage-dependent persistent sodium current in mammalian hippocampal neurons*.

- [15] Mario Raggenbass, Michel Goumaz, Edoardo Sernasi, Eliane Tribollet & Jean Jaques Dreifuss. (1991). *Vasopressin Generates a Persistent Voltage-dependent Sodium Current in a Mammalian Motoneuron*. The Journal of Neuroscience 11(6): 1609-1616.
- [16] E. Av-Ron, H. Parnas & L. A. Segel (1991). *A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron*. Biological Cybernetics 65: 487-500.
- [17] E. Av-Ron, H. Parnas & L. A. Segel (1993). *A basic biophysical model for bursting neurons*. Biological Cybernetics 69: 87-95.
- [18] Kimberly Wells, Akhlaq A. Farooqui, Leopold Liss & Lloyd A. Horrocks (1995). *Neural membrane phospholipids in Alzheimer disease*. Neurochemical Research Vol. 20: 1329-1333.
- [19] Boris V. Safronov & Werner Vogel (1995). *Single Voltage-activated  $Na^+$  and  $K^+$  channels in the somata of rat motoneurons*. Journal of Physiology 487.1: 91-106.
- [20] Wayne E. Crill (1996). *Persistent Sodium Current In Mammalian Central Neurons*. Annual Review of Physiology 58: 349-62.
- [21] Christof Koch, Moshe Rapp & Idan Segev (1996). *A brief history of time (constants)*. Cerebral Cortex Vol. 6: 93-101.
- [22] Marco Martina & Peter Jonas (1997). *Functional differences in  $na^+$  channel gating between fast-spiking interneurons and principal neurons of rat hippocampus*. The Journal of Physiology, 505(3):593-603.
- [23] Michael Gershon 1998 *The Second Brain: The Scientific Basis of Gut Instinct and a Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestines*.
- [24] M. Martina, J.H. Schultz, H. Ehmke, H. Monyer & P. Jonas (1998). *Functional and molecular differences between voltage-gated  $K^+$  channels of fast-spiking interneurons and pyramidal neurons of rat hippocampus*. Journal of Neuroscience, 18(20):8111-8125.
- [25] Ole Kiehn & Torsen Eken (1998). *Functional role of plateau potentials in vertebrate motor neurons*. Current Opinion in Neurobiology 8: 746-752.
- [26] Daniel Johnston and Samuel Miao-Sin Wu *Foundations of cellular neurophysiology* 1996.
- [27] Hans Hultborn (1999). *Plateau Potentials and their role in regulationg motoneuronal firing*. Progress in Brain Research Vol. 123, chapter 3.
- [28] John A. White, Jay T. Rubinstein & Alan R. Kay *CHannel noise in neurons*. Trends in Neuroscience, Vol. 23, No. 3: 131-137.

- [29] L.P. Endresen, K. Hall, J.S. Hoye & J. Myrheim (2000). *A theory for the membrane potential of living cells*. European Biophysics Journal 29: 90-103.
- [30] R.H. Lee & C.J. Heckman (2001). *Essential role of a fast persistent inward current in action potential initiation and control of rhythmic firing*. Journal of neurophysiology 85: 472-475.
- [31] David J. Bennett, Yunru Li & Merek Siu (2001). *Plateau Potentials in Sacrocaudal Motoneurons of Chronic Spinal Rats, Recorded in Vitro*. Journal of Neurophysiology vol. 86 1955-1971.
- [32] R.K. Powers & M.D. Binder (2001). *Input-Output functions of mammalian motoneurons*. (PubMed) 143:137-263.
- [33] B. Hille. Ion channels of excitable membranes. Sinauer Sunderland, MA, 2001.
- [34] SOM Ketelaars, JA Gorter, EA Van Vliet, FH Lopes da Silva & WJ Wadman (2001). *Sodium currents in isolated rat ca1 pyramidal and dentate granule neurones in the post-status epilepticus model of epilepsy*. Neuroscience, 105(1):109-120.
- [35] Ronald M. Harris Warrick (2002). Current opinion in Neurobiology Vol. 12:646-651.
- [36] Christopher A. Del Negro, Nahohiro Koshiya, Robert J. Butera, Jr. & Jeffrey C. Smith. (2002). *Persistent Sodium Current, Membrane Properties and Bursting Behavior of Pre-Botzinger Complex Inspiratory Neurons In Vitro*. Journal of neurophysiology. 88: 2242-2250.
- [37] Aidas Alaburda, Jean-Francois Perrier & Jorn Hounsgaard (2002). *Mechanisms Causing Plateau Potentials in Spinal Motoneurons* MFI 12.5.9. The Panum Institute, Copenhagen University.
- [38] Eugene M. Izhikevich (2004). *Dynamical systems in neuroscience: The geometry of excitability and bursting*.
- [39] Randall K. Powers & Marc D. Binder (2003). *Persistent Sodium and Calcium Currents in Rat Hypoglossal Motoneurons*. Journal of Neurophysiology vol 89: 615-624.
- [40] C.J. Heckman, Robert H. Lee & Robert M. Browstone (2003). *Hyperexcitable dendrites in motoneurons and their neuromodulatory control during motor behavior*. TRENDS in Neurosciences 26-12: 688-695.
- [41] Yunru Li & David J. Bennett (2003). *Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats*. Journal of Neurophysiology Vol 90: 857-869.
- [42] Francois Rugiero, Mohini Mistry, Dominique Sage, Joel A. Black, Stephen G. Waxman, Marcel Crest, Nadine Clerc, Patrick Delmas & Maurice Gola. (2003). *Selective Expression of a Persistent Tetrodotoxin-Resistant Na Current and NaV1.9 Subunit in Myenteric Sensory Neurons*. The journal of Neuroscience 23(7): 2715-2725.

- [43] Stephen G. Waxman, Matthew J. Craner & Joel A. Black (2004). *Na<sup>+</sup> Channel expression along axons in multiple sclerosis and its models*. TRENDS in Pharmacological Science Vol. 25 No. 11.
- [44] Bruno Cormery, Eric Beaumont, Kristina Csukly & Phillip Gardiner. (2005). *Hindlimb unweighting for 2 weeks alters physiological properties of rat hindlimb motoneurons*. Journal of Physiology 568.3 pp. 841-850.
- [45] P. J. Harvey, Y. Li, X. Li, & D. J. Bennett (2005) *Persistent sodium currents and repetitive firing in motoneurons of the sacrocaudal spinal cord of adult rats*. Journal of Neurophysiology 96: 1141-1157.
- [46] Francisco López-Muñoz, Jesús Boya & Cecilio Alamo (2006). *Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramon y Cajal*. Brain Research Bulletin 70: 391-405.
- [47] Eve Marder & Jean-Marc Goaillard. (2006). *Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function*. Nature Reviews- Neuroscience. Vol.7 : 563-575.
- [48] Sabrina Tazerat, Jean-Charles Viemari, Pascal Darbon, Laurent Vinay & Frédéric Brocard (2007). *Contribution of Persistent Sodium Current to Locomotor Patterns Generation in Neonatal Rats*. Journal of Neurophysiology 98: 613-628.
- [49] Kathryn S. Richards, Kurt Bommert, Gabor Szabo & Richard Miles (2007). *Differential expression of *na<sup>+</sup>/k<sup>+</sup>- atpase*  $\alpha$ -subunits in mouse hippocampal interneurons and pyramidal cells*. The Journal of Physiology, 585(2):491-505.
- [50] Sabrina Tazerart, Laurent Vinay & Frédéric Brocard. (2008). *The Persistent Sodium Current Generates Pacemaker Activities in the Central Pattern Generator for Locomotion and Regulates the Locomotor Rhythm*. The Journal of Neuroscience. 28(34):8577-8589.
- [51] T. Kiss (2008). *Persistent Na-channels: origin and function*. Acta Biologica Hungarica 59 (suppl.) 1-12.
- [52] C.J. Heckman, Allison S. Hyngstrom & Michael D. Johnson (2008). *Active properties of motoneurons descending neuromodulation, focused local inhibition*. Journal of Physiology 586.5: 1225-1231.
- [53] C.J. Heckman, Michael Johnson, Carol Mottram & Jenna Schuster (2006). *Persistent Inward Currents in spinal motoneurons and their influence on human motoneurons firing patterns*. The Neuroscientist.
- [54] Durga P. Mohapatra, Hiroaki Misonou, Pan Sheng-Jun, Joshua E. Held, D. James Surmeier & James S. Trimmer (2009). *Regulation of intrinsic excitability in hippocampal neurons by activity-dependent modulation of the *kv2.1* potassium channel*. Channels, 3(1):46-56.



- [55] Yue Dai, Kevin P. Carlin, Zongming Li, Douglas G. McMahon, Robert M. Brownstone & Larry M. Jordan (2009) *Electrophysiological and Pharmacological Properties of Locomotor Activity-Related Neurons in cfos-EGFP Mice*. *Journal of Neurophysiology* 102: 3365-3383.
- [56] Marin Manuel, Caroline Iglesias, Maud Donnet, Félix Leroy, C. J. Heckman & Daniel Zytnicki. (2009). *Fast Kinetics, High-Frequency Oscillations, and Sub primary Firing Range in Adult Mouse Spinal Motoneurons*. *The Journal of Neuroscience* 29(36): 11246-11256.
- [57] Jorge Golowasch, Gladis Thomas, Adam L. Taylor, Arif Patel, Arlene Pineda, Christopher Khalil & Farzan Nadim (2009). *Membrane Capacitance measurements revisited: Dependence of capacitance value on measurement method in nonisopotential neurons*. *Journal of Neurophysiology* 102: 2161-2175.
- [58] J. Antonio Lamas, Marcos Romero, Antonio Reboreda, Estela Sanchez & Sandro J. Ribeiro. (2009). *A riluzole- and valproate-sensitive persistent sodium current contributes to the resting membrane potential and increases the excitability of sympathetic neurones*. *Eur J Physiol* 458:589-599.
- [59] Yue Dai, Kevin P. Carlin, Zongming Li, Douglas G. McMahon, Robert M. Brownstone & Larry M. Jordan (2009). *Electrophysiological and pharmacological properties of locomotor activity-related neurons in cfos-EGFP mice*. *Journal of Neurophysiology* 102: 3365-3383.
- [60] Arnaud Pambo-Pambo, Jacques Durand, & Jean-Patrick Gueritaud. (2009). *Early Excitability Changes in Lumbar Motoneurons of Transgenic SOD1<sup>G85R</sup> and SOD1<sup>G93A-Low</sup> Mice*. *Journal of Neurophysiology* 102: 3627-3642.
- [61] S.M. ElBasiouny. J.E. Schuster & C.J. Heckman (2010). *Persistent inward current in spinal motoneurons: Important for normal function but potentially harmful after spinal cord injury and in amyotrophic lateral sclerosis*. *Clinical Neurophysiology* 121: 1669-1679.
- [62] Koji Yashiro, Karl B. Thor & Edward C. Burgard. (2010). *Properties of urethral rhabdosphincter motoneurons and their regulation by noradrenaline*. *Journal of Physiology* 588.24 pp 4951-4967.
- [63] Yue Dai & Larry M. Jordan. (2011). *Tetrodotoxin-, dihydropyridine-, and riluzole-resistant persistent inward current: novel sodium channels in rodent spinal neurons*. *Journal of Neurophysiology*. 106: 1322-1340.
- [64] Herrera-Valdez, M. (2012). *Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities*. *PLoS ONE*, 7(4), e34636.
- [65] Herrera-Valdez, M. (2012). *Text S1. Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities*. *PLoS ONE*, 7(4), e34636.

- [66] Kevin E. Power, Kevin P. Carlin & Brent Fedirchuk. (2012). *Modulation of voltage-gated sodium channels hyper-polarizes the voltage threshold for activation in spinal motoneurons*. Exp Brain Res 217:311-322.
- [67] Yul Young Park, Daniel Johnston & Richard Gray. (2012). *Slowly inactivating component of Na current in perisomatic region of hippocampal CA1 pyramidal neurons*. Journal of Neurophysiology 109: 1378-1390.
- [68] Herrera-Valdez, Erin C. McKiernan, Sandra D. Berger, Stefanie Ryglewski, Carsten Duch & Sharon Crook (2013). *Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron*. Journal of Computational Neuroscience. vol. 34: 211-229.
- [69] Geir Halmes, Tuomo Maki-Marttunen, Daniel Keller, Klas H. Pettersen, Ole A. Andreassen & Gaute T. Einevoll (2016). *Effects of ionic diffusion on extracellular potentials in neural tissue*. PLOS Computational Biology.
- [70] Leonid P. Savtchenko, Mu Ming Poo & Dmitri A. Rusakov (2017). *Electrodiffusion phenomena in neuroscience: a neglected companion*. Nature Reviews Neuroscience, vol 18: 598-612.
- [71] Andreas Solbra, Aslak Wigdahi Bergersen, Jonas van den Brink, Anders Malthe-Sorensen, Gaute T. Einevoll & Geir Halmes (2018). *A Kirchoff-Nernst-Plack framework for modeling large scale extracellular electrodiffusion surrounding morphologically detailed neurons*. PLOS Computational Biology.
- [72] Eric Schwartz (2015). *Kinetic theory of the Hodgkin Huxley Gating Variables n, m, h*.
- [73] Daniel Johnston & Samuel Miao-Sin Wu *Foundation of Cellular Neurophysiology*.
- [Scholarpedia Meiss] Prof. James Meiss, Applied Mathematics University of Colorado, Boulder, CO, USA (SCHOLARPEDIA).
- [75] Eugene M. Izhikevich, Editor-in-Chief of Scholarpedia, the peer-reviewed open-access encyclopedia (SCHOLARPEDIA).
- [76] <http://channelpedia.epfl.ch>
- [77] Stanford University. <https://web.stanford.edu>.