



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

FUNDAMENTOS TERMODINÁMICOS PARA INVESTIGAR
CAMBIOS EN POTENCIAL DE MEMBRANA EN CÉLULAS
EXCITABLES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FÍSICA

PRESENTA:

BRISA ESTHER RANGEL TORRES

ASESORA:

DRA. ERIN CHRISTY MCKIERNAN

Ciudad de México, CDMX, 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice general

1	Introducción	1
	Objetivos	3
2	Bases biofísicas.	4
3	Modelos matemáticos para los cambios eléctricos en células excitables.	15
4	Modelos electrodifusivos.	21
	Modelos de termodinámicos.	21
	Modelo termodinámico (Herrera-Valdez, 2018)	24
5	Exploración del modelo termodinámico	32
6	Conclusiones y discusión	50
7	Apéndice	53
8	Código	71

A la memoria de mi padre Jorge Rangel Galindo que en paz descanse.

A mi madre Zully Edith Torres Guadarrama.

Agradecimientos

Si logré llegar a esta instancia, a la culminación de una de las etapas más importantes de mi vida, es porque hubo personas que siempre estuvieron conmigo, brindándome su apoyo. Por esto dedico unas palabras a todos aquellos que siempre han estado ahí, familiares y amigos sin los cuales ésto no habría sido posible.

Quiero agradecer a mi madre por su amor, esfuerzo y apoyo incondicional. Por inculcarme el amor a la ciencia, junto con mi abuelo Adolfo. Por todo el amor, motivación y el cariño.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por el apoyo a mi formación.

A la Dra. Erin Mckiernan por todo su apoyo y atención para la realización de este trabajo, por ser una persona que comparte sus enseñanzas y conocimientos, por su paciencia y dedicación.

A mis sinodales Hortensia González, León Islas, Ayari Fuentes y Elisa Domínguez, por su tiempo y sus valiosos comentarios.

A mis amigos de toda la vida, unos más recientes, que me han apoyado en todo momento y me han brindado valiosos momentos de felicidad; Giselle, Ana, Alejandro, Fanny, Mauricio, Axel, Fernando. A Efraín por todo el amor, amistad y experiencias compartidas en este ciclo, además de su constante apoyo en mis estudios. A Luisa y Hugo por las incontables horas de estudio y debates llenos de conocimientos que han dado fruto, por su compañía a lo largo de la carrera. Gracias por todos y cada uno de los momentos que me han regalado.

A mi hermosa familia Torres, y a mis hermanos Jorge, Octavio, Alejandro y Fatima, por su comprensión, amor y apoyo.

Resumen

En esta tesis se analiza, explora, desglosa y explica, un nuevo modelo propuesto en (Herrera-Valdez, 2018). El modelo se desglosa a partir de los fundamentos termodinámicos, para describir partiendo de esta nueva fundamentación la dinámica del potencial de membrana en células excitables. Se realiza un primer acercamiento a esta nueva derivación, escribiendo un código para simularlo y comparar los resultados de las simulaciones con observaciones empíricas. Para esto se adaptó el modelo general a una célula motora de mamíferos, seleccionando los parámetros de forma apropiada y extrayendo los valores de la literatura. Se estudio el espacio de parámetros para neuronas motoras, tales como las máximas amplitudes de corriente, los potenciales medios de activación, el potencial para el cual se abren los canales de compuerta dependientes del voltaje, la tasa de activación del canal de K^+ y la corriente de entrada. Al hacerlo se encontró una familia de comportamientos dinámicos cualitativos. Por ejemplo, el fenómeno de histéresis, es decir, la asimetría en la respuesta de la célula (en la frecuencia y amplitud a la que se producen los disparos) dado un cierto valor del potencial celular. 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 Lee and Heckman (1998); Jachin (2000). También se observa en neuronas motoras biestables, las cuales se asocian a la inervación de las fibras musculares resistentes a la fatiga Lee and Heckman (1998). El comportamiento encontrado es solamente uno de los comportamientos que pueden ser estudiados con el modelo Herrera-Valdez (2018). Otros fenómenos de interés son los presentados al variar la población de canales. Otros comportamientos de interés son las patologías en células cardiacas, comportamiento de corrientes persistentes, entre otros. Por lo que vale la pena seguir analizando y explorando dicho modelo.

Capítulo 1

Introducción

Las neuronas juegan un papel importante en el cerebro. Estas son capaces de procesar, recibir y transmitir información (Izhikevich, 2007; Herrera-Valdez and Lega, 2011). Por esto es indispensable comprender sus partes fundamentales y saber cómo responden a estímulos externos (Kandel et al., 2000; Blaustein et al., 2011). También son llamadas células excitables ya que generan cambios grandes, rápidos y transitorios en el potencial membranal como respuesta a un estímulo (Blaustein et al., 2011; Blumenfeld and Tikhonov, 2012; Johnston and Wu, 1994; Izhikevich, 2007). Estas respuestas se presentan debido a los cambios en estructuras proteicas especializadas (canales iónicos y bombas iónicas) en la membrana celular, que controlan el flujo de iones dentro y fuera de la membrana celular (Karp, 2009; Johnston and Wu, 1994; Blaustein et al., 2011).

Los primeros experimentos que permitieron hacer mediciones cuantitativas del potencial membranal en células excitables consistían en acercar un electrodo a la célula y registrar el potencial extracelular. Estos comenzaron con Luigi Galvani (1738-1798) quien mostró las contracciones que se observaban en ancas de rana en respuesta a un estímulo eléctrico externo. (Revisado por (López Barneo, 2011)). Los electrofisiólogos de la época especulaban acerca de la generación del potencial eléctrico en la membrana y los mecanismos detrás del cambio en este en función de esos datos experimentales. En 1871 Bernstein publicó su teoría de la membrana (Bernstein, 1871), en donde expuso que existe una diferencia en las concentraciones de los iones en ambos lados de la célula. Además, explicó en su trabajo que en reposo la electrodifusión pasiva de los iones de potasio (K^+) hacia el exterior de la célula es la responsable del potencial de membrana (Latorre, 1996). Sin embargo no fue hasta que se desarrolló la técnica de fijado de voltaje, que se pudieron tener registros extra e intra celulares (Latorre, 1996; Kandel et al., 2000). Con esta técnica Hodgkin y Huxley iniciaron una serie de experimentos, cuyos resultados los llevaron a concluir que existe una dependencia entre el potencial de membrana y el cambio en la permeabilidad de la membrana respecto a ciertos iones, en particular al K^+ y al sodio (Na^+) (Kandel et al., 2000). A partir de sus experimentos desarrollaron un modelo de la dinámica de las corrientes iónicas. Este modelo publicado en 1952 es el "modelo estándar" y sirve como base fundamental para la comprensión de los flujos transmembranales (Hodgkin and Huxley, 1952).

El modelo de Hodgkin y Huxley fue derivado a partir de una analogía entre la membrana celular y un circuito eléctrico (Kandel et al., 2000; Gerstner et al., 2014). A partir de este modelo surgen otros que lo simplifican, es decir, reducen el número de ecuaciones que des-

criben la dinámica del potencial celular, estos son el modelo simplificado de Rinzel (Rinzel, 1985) y AvRon (Av-Ron et al., 1991). Estos modelos, logran reproducir potenciales de acción registrados experimentalmente. Sin embargo, aun cuando se ha logrado reducir el número de ecuaciones, estos modelos resultan de la analogía entre la membrana celular y un circuito eléctrico y por lo tanto esta representación tiene problemas conceptuales. Por esto mismo si se quieren estudiar fenómenos observados experimentalmente, como lo es el sesgo del flujo de un ion, es decir, la rectificación, resulta imposible ya que no se incluye un término para el fenómeno. La rectificación (un sesgo en la corriente de una molécula transportada a través de la membrana en una de las dos direcciones de transporte (Herrera-Valdez, 2018)) es un fenómeno que se ha observado en distintos experimentos (Katz, 1949) provocado por un flujo bidireccional asimétrico.

Por lo tanto, si se tiene un modelo que tenga sus fundamentos en la fisiología y termodinámica celular sin comparaciones con un circuito eléctrico, entonces la representación de la dinámica del potencial membranal puede tener mejores predicciones.

Los modelos termodinámicos describen el cambio en el potencial membranal de células excitables a partir de las bases energéticas, de transporte y las leyes físicas que dictan el movimiento iónico a través de la membrana (Nelson, 2004; Nicolis, 1977; Herrera-Valdez, 2018; Endresen et al., 2000). Uno de los modelos termodinámicos que parte de los principios básicos de la física, es el de Endresen, quien publicó en el 2000 su artículo Endresen et al. (2000). En éste desarrolla las ecuaciones que describen la dinámica celular basándose en los principios termodinámicos.

En relación con este trabajo, Herrera-Valdez publica en el 2018 un modelo termodinámico (Herrera-Valdez, 2018). El modelo termodinámico es relevante ya que permite incluir varios canales iónicos, así como los diferentes tipos de transporte iónico, responsables de la excitabilidad, describiéndolos a partir de la energía. Lo que permite describir el transporte transmembranal, ya sea mediante los canales iónicos como por bombas, lo que ayuda a diferenciar los distintos tipos de transporte transmembranal, así como estudiar propiedades no lineales (Herrera-Valdez, 2018). El modelo permite estudiar el papel que juega cada parámetro, que caracteriza a la célula excitable, como son los potenciales medios de activación de cada canal, el sesgo que tienen a ir hacia adentro o hacia afuera (es decir, un término manipulable de rectificación), así como las amplitudes en las corrientes, la temperatura, en su mayoría son propiedades de la célula medible experimentalmente o que pueden calcularse a partir de estas, lo cual permite analizar cómo influye dicho parámetro en la generación de señales eléctricas. Con las simulaciones resultantes de aplicar este modelo se puede obtener información acerca de la respuesta esperada en el momento de trabajar experimentalmente.

Por lo tanto, es importante su análisis y validación, ya que permite describir a distintas células excitables, los distintos tipos de transporte, así como investigar los cambios en la expresión genética. Todo partiendo de una descripción que ya no necesita comparar las propiedades de excitabilidad de la membrana celular con un circuito eléctrico, sino describiéndolas desde los principios termodinámicos.

A continuación, se explorará y desglosará cada ecuación derivada en por Herrera Valdez en Herrera-Valdez (2018). Además, se aplicará este modelo al estudio de la dinámica de una neurona motora en mamíferos, analizando cualitativamente la generación de señales eléctricas a partir de una simulación computacional.

El presente trabajo se divide de la siguiente manera;

Capítulo 2. Se dan a conocer los conceptos físicos y biológicos, que sirven como base para la descripción de la generación de señales eléctricas en la membrana celular.

Capítulo 3. Se presenta un repaso histórico por los modelos utilizados para analizar la actividad eléctrica celular.

Capítulo 4. Se deducirán detalladamente las ecuaciones del modelo termodinámico desarrollado por [Herrera-Valdez \(2018\)](#). Éste permite simular los cambios en potencial de membrana debida a la electrodifusión de iones.

Capítulo 5. Se explorará y analizará cualitativamente el modelo termodinámico en una célula motora en mamíferos. Para esto se desarrolló un código [8](#) en Python resolviendo las ecuaciones para las corrientes de K^+ , Na^+ y la de la bomba Na^+K^+ . Posteriormente se simularán los cambios en el potencial de membrana de la célula motora en mamíferos, en función de sus parámetros biofísicos.

Objetivos

- Entender los fenómenos físicos y biofísicos que nos ayudan describir el movimiento de los iones a través de canales y transportadores en la membrana celular, con el propósito de entender la generación de señales eléctricas en la membrana celular.
- Explicar y entender deduciendo cada una de las partes que conforman las ecuaciones del modelo termodinámico [Herrera-Valdez \(2018\)](#), justificando que cada una de éstas parte de los principios físicos básicos. El modelo matemático utilizado es el modelo electrodifusivo propuesto y desarrollado por Herrera-Valdez en ([Herrera-Valdez, 2018](#)). Se mostrarán cada una de las expresiones matemáticas y su derivación a partir de los principios termodinámicos.
- Explorar los registros computacionales del modelo termodinámico. Para lo que se desarrollará un código en dos dimensiones del modelo ([Herrera-Valdez, 2018](#)). A partir de este se realizarán simulaciones con los distintos parámetros que caracterizan a una célula motora en mamíferos. Al variar estos parámetros y a partir de la simulación computacional entender la excitabilidad. Cabe mencionar que otros modelos se han hecho en invertebrados, pero nunca antes en neuronas motoras de mamíferos.

Capítulo 2

Bases biofísicas.

Para comprender como trabaja el cerebro, el corazón y otros órganos con células excitables, es preciso comprender las leyes físicas que las gobiernan (Izhikevich, 2007; Kandel et al., 2000; Karp, 2009). En el presente trabajo se busca avanzar en la comprensión de cómo se generan los cambios eléctricos en la membrana de una célula excitable, partiendo de una descripción basada en los principios termodinámicos y biofísicos, sin la necesidad de comparar a las propiedades de excitabilidad de la membrana con un circuito eléctrico. Por lo tanto, en este capítulo se revisarán los conceptos clave para el desarrollo de las ecuaciones que describen la dinámica de la membrana celular.

La célula es la unidad fundamental de un ser vivo (Blaustein et al., 2011). En animales se caracterizan por estar rodeadas de una bicapa fosfolipídica, que entre otras funciones aísla al núcleo y a otros componentes altamente organizados como enzimas y proteínas especializadas, separándolos así del medio externo (Blaustein et al., 2011; Blumenfeld and Tikhonov, 2012; Kandel et al., 2000).

Las células excitables, como son las células sensoriales, nerviosas y las musculares (Aidley and Ashley, 1998; Kandel et al., 2000), son aquellas en las que se propagan sin decremento, las señales eléctricas presentando cambios súbitos y de gran amplitud en el potencial de membrana, respondiendo rápidamente a un estímulo externo. Estas grandes variaciones rápidas y transitorias del potencial membranar en respuesta a ciertos estímulos (Izhikevich, 2007; Blaustein et al., 2011; Nelson, 2004), se deben al movimiento transmembranar de partículas cargadas llamadas iones. Los iones se encuentran distribuidos en el interior y exterior de la célula con distintas concentraciones en ambos lados; en ambos lados se encuentran iones como K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+ , Cl^- , así como otros aniones (partículas cargadas negativamente), como son HCO_3^- , PO_4^{3-} , ácidos nucleicos, entre otros. Sin embargo, en el medio intracelular se encuentran concentraciones mayores de K^+ y aniones. Por otro lado en el medio extracelular hay mayor concentración de Na^+ y Cl^- (Alberts, 2010; Kandel et al., 2000; Blaustein et al., 2011). La distribución de iones en una célula excitable en mamíferos se muestra en la Figura 2.1.

Los iones no pueden atravesar la célula debido a la membrana plasmática (representada en la Figura 2.2), la cual consiste en un mosaico de proteínas y lípidos. La membrana celular está compuesta por fosfolípidos anfipáticos que tienen una cabeza de fosfato hidrofílica y una cola hidrofóbica que consiste en dos cadenas de ácidos grasos, los cuales se encuentran en la superficie de la membrana. Por otro lado, los iones del interior y del exterior de la célula

son hidrófobos. Estos iones y el agua se atraen debido a que las moléculas del agua son polares. Por lo tanto, para que un ion penetre la bicapa lipídica tendría que adquirir una gran cantidad de energía, de tal forma que esta sobrepase las fuerzas de atracción entre el ion y las moléculas de agua que lo rodean (Kandel et al., 2000; Blaustein et al., 2011; Nelson, 2004). Es por esto que los movimientos iónicos a través de la membrana se dan mediante los canales iónicos o bien por bombas, que son proteínas especializadas para el transporte de iones.

Básicamente hay dos medios para el movimiento de sustancias a través de una membrana: pasivamente por electrodifusión o activamente por un proceso de transporte. Ambos tipos de movimientos conducen al flujo neto de un ion o compuesto en particular. El término flujo neto indica que el movimiento de la sustancia hacia adentro o hacia afuera de la célula no está balanceado, sino que uno excede al otro. El transporte activo se refiere a que se produce un movimiento neto de un ion específico o de otras moléculas a través de la membrana en contra de su gradiente electroquímico. Por otro lado, el transporte pasivo, se refiere al transporte a través de la membrana a favor del gradiente electroquímico de la molécula transportada.

Se conocen diferentes procesos por los que las sustancias se mueven a través de las membranas: difusión simple a través de la bicapa lipídica, difusión simple a través de un canal acuoso revestido de proteínas, difusión facilitada por un transportador de proteínas, y transporte activo, que requiere una "bomba" proteínica y capaz de mover las sustancias contra un gradiente de concentración (Karp, 2009). Comenzaremos revisando el transporte pasivo electrodifusivo, el cual muchas veces es a través de los canales iónicos.

Canales iónicos.

Los canales iónicos son proteínas macro moleculares especializadas. A través de éstas fluyen los iones y un solo canal puede conducir a una velocidad de 1 a 100 millones de iones por segundo (Blaustein et al., 2011). Los canales iónicos atraviesan la bicapa lipídica y están en contacto con el medio acuoso debido a que la proteína del canal forma un poro lleno de agua que permite que los iones crucen la membrana por electrodifusión (Johnston and Wu, 1994; Kandel et al., 2000), cabe mencionar que solo los canales de poros muy grandes, como las porinas o las uniones comunicantes permiten flujos electrodifusivos.

Debido a que la función principal de los canales iónicos en células excitables es generar señales eléctricas transitorias, existen mecanismos reguladores para controlar la cantidad de tiempo que un canal permanece abierto y activo (Kandel et al., 2000). Algunos de estos mecanismos son, por ejemplo:

- Canales regulados por compuertas, que tienen una probabilidad de apertura que depende del voltaje.
- Canales activados por ligandos.
- Canales controlados mecánicamente por presión o estiramiento.

Bajo la influencia de estos reguladores, los canales entran en uno de tres estados funcionales: cerrado y activable (en reposo), abierto (activo), o cerrado y no activable (Kandel et al., 2000).

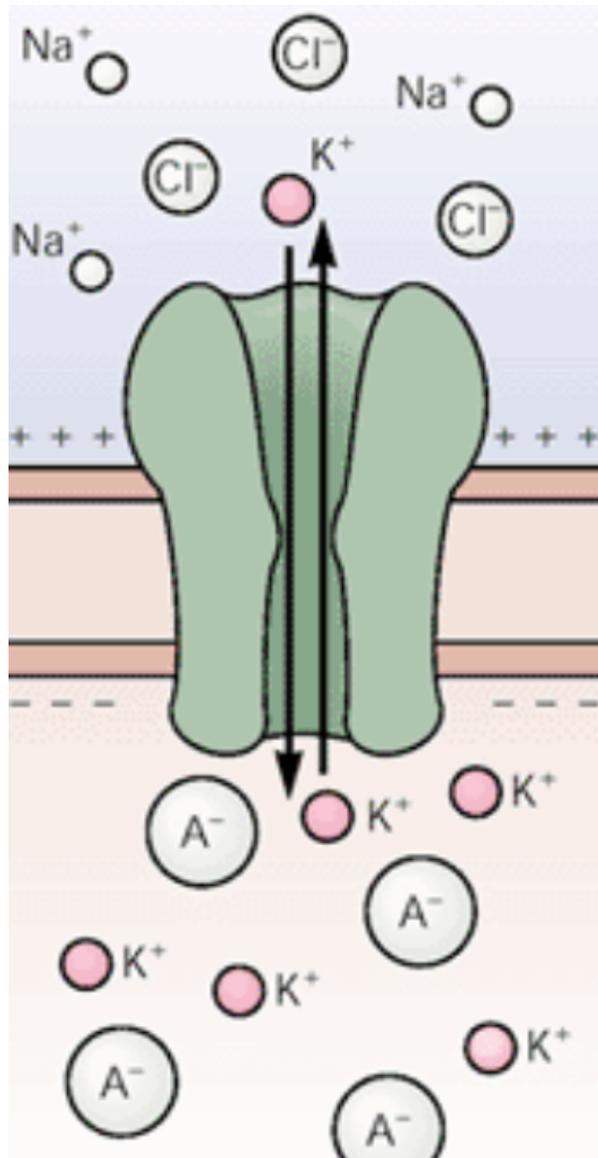


Figura 2.1: Representación de un canal iónico. (Kandel et al., 2000)

Otra propiedad importante de los canales iónicos es que son selectivos a ciertos iones, esta selectividad resulta de que el canal tiene una región estrecha dentro del poro que actúa como un filtro. El filtro de selectividad tiene un cierto tamaño y forma y actúa como un tamiz molecular para evitar que pasen iones más grandes (Blaustein et al., 2011; Kandel et al., 2000). Sin embargo, la selectividad también requiere una interacción específica entre el ion y filtro de selectividad. Los iones se unen fuertemente a las moléculas de agua (es decir, están hidratadas), y deben arrojar algunas aguas para que entren a través del filtro de selectividad estrecho. Un tipo específico de ion se moverá a través del canal sólo si la interacción de enlace del ion con el filtro de selectividad compensa la pérdida de aguas, es decir, si son energicamente viables (Blaustein et al., 2011).

Debido a la diferencia de concentraciones iónicas en ambos lados de la membrana, los iones

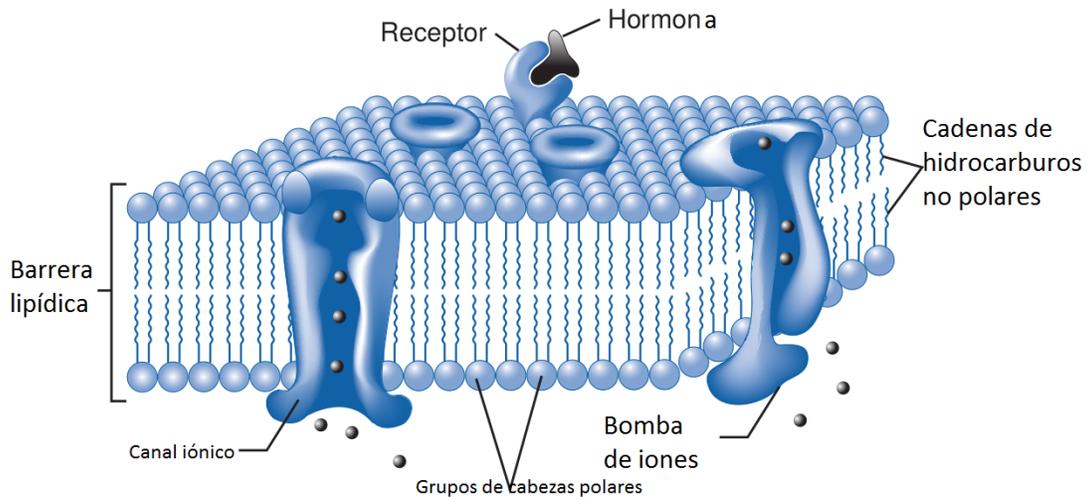


Figura 2.2: Bicapa lipídica de la membrana plasmática, con varias proteínas que cumplen funciones de transporte y señalización. También son representados; un receptor de hormonas, un canal de iones y una bomba de iones (Blaustein et al., 2011)

están sujetos a la fuerza de arrastre química que depende del gradiente de concentración y una fuerza de arrastre eléctrica, que a su vez depende de la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana (Kandel et al., 2000). Para una mejor comprensión del flujo de corriente de un ion a través del canal iónico, se describirán brevemente los fenómenos y las leyes físicas que intervienen en este movimiento.

* Ley de Fick, la cual describe la difusión de los iones.

* Ley de Ohm, la cual describe el potencial eléctrico al que son sometidos los iones al moverse.

Con estas y la relación de Einstein, la cual relaciona la ley de Fick y la ley de Ohm, se puede desarrollar la ecuación de Nernst-Planck, que describe el flujo electrodifusivo de los iones (Johnston and Wu, 1994).

Difusión.

La difusión es el proceso mediante el cual las moléculas se mueven y mezclan. Este es un movimiento aleatorio impulsado por la energía cinética de las moléculas (Nelson, 2004). En la difusión, una sustancia tiende a moverse de regiones de alta concentración a regiones de baja concentración (Blaustein et al., 2011). Cada sustancia individual en un espacio tiene su propio gradiente de concentración, independiente de la concentración de otras sustancias. Lo que causa el flujo neto es simplemente que, si hay más partículas en un lado de la membrana que en el otro lado, y si cada partícula tiene la misma probabilidad de saltar en una u otra dirección, entonces saldrán más del lado con mayor población inicial. La mera probabilidad parece "empujar" a las partículas (Nelson, 2004). Entre mayor sea la diferencia en las concentraciones, la rapidez de difusión aumenta. De este modo, puede haber distintas velocidades y direcciones de difusión para diferentes moléculas en una sola célula (Karp, 2009).

Algunas moléculas pueden cruzar la membrana plasmática como lo son el oxígeno (O) y el dióxido de carbono (CO_2). La dirección del flujo de estas moléculas depende de la concentración relativa de la sustancia en ambos lados de la membrana (Karp, 2009).

La difusión de las partículas en la membrana celular está descrita por la Ley de Fick, cuya ecuación es.

$$J_{diff} = -D \frac{\partial[C]}{\partial x}. \quad (2.1)$$

En esta ecuación D es el coeficiente de difusión en unidades de (cm^2 / s), el cual depende de la temperatura y está vinculado con la facilidad con la que se moverán las partículas en la solución. x es el espesor de la membrana celular, (asumiendo la dirección del movimiento en una dimensión) y $\partial[C]$ el cambio en la concentración ($[C]$) de los iones. (Johnston and Wu, 1994).

Mediante este fenómeno de difusión, los iones comienzan su movimiento a través de la membrana. La dirección se debe a las distintas concentraciones de estos iones en la parte extra e intracelular.

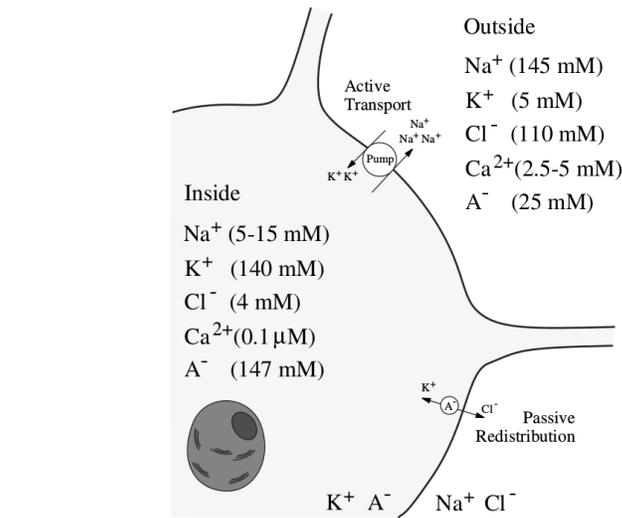


Figura 2.3: Concentración iónica de los principales iones afuera y adentro de la membrana celular. (Izhikevich, 2007)

Cada molécula en un movimiento aleatorio se mueve de forma totalmente independiente de las demás.

Algunos solutos como el CO_2 , por ejemplo, pueden difundirse simplemente a través de la bicapa lipídica, pero la gran mayoría no. En su lugar, su transferencia depende de proteínas de transporte de membrana especializadas que atraviesan la bicapa lipídica. La diferencia entre las moléculas sin carga que atraviesan la membrana por simple difusión y las moléculas con carga, es que las moléculas cargadas atraviesan la membrana por electrodifusión, y al contrario de la simple difusión que solo depende de sus concentraciones, en el caso de los iones, al ser partículas cargadas, están sometidas a las leyes de campo eléctrico, como la ley de Ohm que describiremos a continuación. La electrodifusión del K^+ , por ejemplo, va hacia afuera de la célula porque la concentración de K^+ en el interior es mayor que la de afuera.

El Na^+ por otro lado, se encuentra en mayor concentración afuera de la célula, por lo que la difusión de este es hacia adentro de la célula. Las concentraciones de algunos iones en la célula se muestran en la Figura 2.3.

Ley de Ohm.

Las partículas cargadas en la célula experimentan una fuerza resultante de la interacción de las cargas eléctricas y el campo eléctrico debido al entorno biológico. En este caso, las cargas positivas y negativas se acumulan en los lados opuestos de la superficie de la membrana, creando un gradiente de potencial eléctrico a través de la membrana (Izhikevich, 2007; Kandel et al., 2000).

La diferencia de potencial entre el exterior e interior de la membrana, ocasiona que los iones en movimiento interaccionen con un campo eléctrico creado por esta diferencia de potencial. Esta fuerza debida al flujo eléctrico es descrita por la ley de Ohm:

$$J_{elctrico} = -\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.2)$$

Aquí z es la valencia del ion, $[C]$ la concentración de ese ion, en unidades de (moléculas / cm^3), V es el potencial eléctrico y μ es la movilidad del ion dada en ($cm^2/V * s$) (Johnston and Wu, 1994).

La ley de Ohm nos dice que el flujo de iones será igual al producto de un coeficiente de proporcionalidad y la fuerza impulsora para el ion (el cambio de potencial).

El proceso de transporte electrodifusivo es un proceso fuera del equilibrio y las ecuaciones que lo describen no son independientes entre ellas. Para la descripción de este proceso nos será de utilidad el principio de Onsager.

Principio de Onsager.

Las leyes que dictan el movimiento iónico a través de la membrana descritas anteriormente, así como en general en los procesos disipativos cerca del equilibrio se pueden considerar como relaciones lineales entre los flujos y las fuerzas involucradas (Arroyo et al., 2018). Las leyes fenomenológicas como la ley de Fick y de Ohm son ejemplos de esto. Estas relaciones pueden escribirse de la siguiente forma general:

$$J_i = \Sigma L_{ij} X_j, \quad (2.3)$$

donde X_j son las fuerzas impulsoras y L_{ij} son los coeficientes fenomenológicos, por ejemplo, en la ecuación de la ley de Fick el coeficiente de difusión, y en el caso de la ley de Ohm el coeficiente de conductividad eléctrica.

El teorema de Onsager da una relación de reciprocidad que se cumple para los procesos irreversibles. Ésta enuncia que si el flujo que corresponde al proceso i es influenciado por la fuerza X_j del proceso j , entonces el flujo j también es influenciado por la fuerza del proceso i a través del mismo coeficiente fenomenológico, es decir $L_{ij} = L_{ji}$ (Blumenfeld and Tikhonov, 2012; Arroyo et al., 2018; Prigogine-Ilya et al., 1961). En este caso nos referimos a que los iones, que son transportados a través de la membrana celular sometidos a la electrodifusión se pueden describir con un mismo coeficiente fenomenológico. Esto fue descrito por primera vez por Einstein.

Relación de Einstein.

Al estudiar la difusión desde la teoría cinética, Einstein propuso que la relación entre el coeficiente de difusión y la movilidad de un ion es,

$$D = \frac{\mu k_{\beta} T}{q}, \quad (2.4)$$

con μ la movilidad molar de un ion en (cm^2 / Vs), T la temperatura en Kelvin (K), q la carga en Coulombs (C) y k_{β} la constante de Boltzmann ($1.38 \times 10^{-23} J/K$).

Esta relación nos muestra como las dos fuerzas están ejerciendo la misma influencia sobre el movimiento iónico, y por lo tanto los iones presentan la misma resistencia si se encuentran en el mismo medio, como es en el caso de la membrana celular, por lo que ambos flujos, la difusión y la velocidad de corriente eléctrica son aditivos (Johnston and Wu, 1994). Con esto es posible describir el flujo de una molécula cargada en la membrana celular, dado por la ecuación de Nernst-Planck.

Ecuación de Nernst-Planck.

La ecuación de Nernst-Planck nos sirve para calcular el flujo de un ion que atraviesa la membrana celular (Kandel et al., 2000). Como ya se dio a conocer, la difusión y la fuerza electromotriz son los fenómenos responsables de que haya un flujo de iones, y por lo tanto la generación de señales eléctricas. La relación de Einstein nos permite escribir el flujo total como una suma de estas dos fuerzas (Kandel et al., 2000; Johnston and Wu, 1994). Partiendo de la relación de Einstein, tenemos que:

$$D = \frac{k_{\beta} T \mu}{q}. \quad (2.5)$$

Sustituyendo este valor en la ecuación de Fick, se obtiene que,

$$J_{diff} = \frac{k_{\beta} T \mu}{q} \frac{\partial [C]}{\partial x}. \quad (2.6)$$

El flujo eléctrico está descrito por la ecuación,

$$J_{electrico} = -\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.7)$$

Por lo tanto, el flujo total es la suma de ambos,

$$J = - \left(\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{k_{\beta} T \mu}{q} \frac{\partial [C]}{\partial x} \right). \quad (2.8)$$

La forma de densidad de corriente puede obtenerse dividiendo entre el número de Avogadro $Na = 6.02 \times 10^{23} / mol$ (Johnston and Wu, 1994) y multiplicando por la valencia z la constante de Faraday $F = Naq$, entonces se obtiene la corriente iónica:

$$I = - \left(\mu z F [C] \frac{\partial V}{\partial x} + z F D \frac{\partial [C]}{\partial x} \right) \quad (2.9)$$

$$I = -zFD\left(\frac{\partial[C]}{\partial x} + \frac{zF}{RT}[C]\frac{\partial V}{\partial x}\right) \quad (2.10)$$

donde I es la corriente iónica (A/cm^2), $F = 96480Cmol$ la constante de Faraday, $R = 1.98cal/Kmol$ la constante de los gases y $u = \mu/N_a$, la movilidad molar en unidades de ($cm^2/Vsmol$) (Johnston and Wu, 1994). La ecuación (??) es la ecuación de Nernst-Planck. Ésta describe el flujo pasivo de los iones a través de la membrana debido a las corrientes impulsadas por los potenciales electro-químicos. El signo negativo nos indica que este flujo va en sentido contrario al cambio en el potencial y al cambio en las concentraciones iónicas totales (Johnston and Wu, 1994).

Igualando la ecuación (2.10) a cero, se obtiene el estado de equilibrio de la membrana. Resolviendo la misma se obtiene el potencial en el cual el flujo de un ion está en equilibrio. Igualando la ecuación (??) a cero e integrando obtenemos el potencial de reposo para un ion,

$$\frac{dV}{dx} = \frac{RT}{zF[C]} \frac{d[C]}{dx} \quad (2.11)$$

Integrando desde el interior ($x = 0$) hasta el exterior ($x = L$), recordando que $K_{\beta=R/N_a}$ se obtiene:

$$V_L - V_0 = \frac{k_{\beta}T}{zq} \ln \frac{C_L}{C_0}. \quad (2.12)$$

Es decir, en algún momento se logra un equilibrio: el gradiente de concentración y el gradiente de potencial eléctrico ejercen fuerzas iguales y opuestas que se compensan entre sí, y la corriente neta de membrana cruzada es cero (Izhikevich, 2007). El valor de tal potencial de equilibrio depende de la especie iónica, y está dado por la ecuación de Nernst (2.12). Este potencial también es llamado potencial de equilibrio, y únicamente si la membrana es permeable a este ion, puede considerarse como el potencial de membrana para el cual el flujo transmembranal neto de un ion específico es cero (Johnston and Wu, 1994; Izhikevich, 2007).

El potencial de Nernst para los iones más importantes en neuronas de mamíferos a una temperatura de 37 °C con las concentraciones mostradas en la Figura (2.3) son los presentados a continuación:

- $V_{0Na^+} = 90$ mV a 61 mV.
- $V_{0K^+} = -90$ mV.
- $V_{0Cl^-} = -89$ mV.
- $V_{0Ca^{2+}} = 136$ mV a 146 mV.

(Izhikevich, 2007).

La capacidad de una célula para generar estos potenciales, es debido a los gradientes de concentración tan pronunciados a través de su membrana plasmática. Estos gradientes no pueden ocurrir por difusión simple. Más bien, estos gradientes son mantenidos por transporte activo. Las proteínas que realizan transporte activo a menudo se denominan "bombas" (Kandel et al., 2000; Karp, 2009).

Bombas iónicas.

El transporte activo depende de proteínas de membrana integrales que se unen selectivamente a un soluto particular y lo mueven a través de la membrana en un proceso impulsado por cambios en la conformación de la proteína. El movimiento de un soluto contra un gradiente consume energía. En consecuencia, el movimiento endergónico de iones u otros solutos a través de la membrana contra un gradiente de concentración está acoplado a un proceso exergónico, como la hidrólisis del ATP, la absorción de la luz, el transporte de electrones o el flujo de otras sustancias en sus gradientes (Karp, 2009). Estas proteínas son las encargadas de bombear iones en contra de su gradiente electro-químico. (Blaustein et al., 2011).

Una de las bombas más importantes es la de $Na^+ - K^+$, la cual extrae 3 moléculas Na^+ e introduce 2 moléculas K^+ . La energía necesaria para este proceso es obtenida a partir del ATP (Johnston and Wu, 1994; Kandel et al., 2000).

El transporte activo y pasivo se pueden definir termodinámicamente partiendo de la energía libre necesaria para transportar partículas a través de la membrana celular. Esta representación será descrita a continuación.

Trabajo útil para el transporte molecular.

Como hemos visto, el transporte transmembranal, así como actividad biológica de las membranas es consecuencia de sus notables propiedades físicas. Éstas son flexibles y selectivamente permeables. (Keener and Sneyd, 2009; Blaustein et al., 2011; Johnston and Wu, 1994).

El transporte a través de membranas celulares evidencia el carácter abierto de las células desde el punto de vista termodinámico, es decir, como sistemas que intercambian materia y energía con su entorno. De este modo la célula se puede representar como un sistema abierto (Johnston and Wu, 1994; Glaser, 2012). El potencial de membrana y sus cambios se deben al transporte transmembranal. Estos transportes como muchos procesos biológicos pueden describirse energéticamente usando la energía libre de Gibbs, $G = H - TS$, donde H es la entalpía, S la entropía y T la temperatura del sistema (Blaustein et al., 2011).

El cambio en la cantidad de energía libre, es una medida del "trabajo útil" que puede usarse en el curso de una reacción química (Lehninger et al., 2005). La energía libre de Gibbs, es una medida conveniente en el estudio del transporte transmembranal, ya que se puede considerar que no hay cambios significativos en la temperatura ni en la presión (Blaustein et al., 2011).

Un proceso como una reacción química o el movimiento iónico a través de diversos mecanismos, ocurre espontáneamente sólo si $\Delta G \leq 0$. Sin embargo, las funciones celulares dependen en gran medida de moléculas para las cuales la energía libre de formación es positiva ($\Delta G \geq 0$) (Lehninger et al., 2005) para llevar a cabo estas reacciones termodinámicamente desfavorables, es decir, que requieren de un suministro extra de energía, llamadas endergónicas. Las células las acoplan a otras reacciones que liberan energía (espontáneas o exergónicas), de modo que el proceso global es exergónico (Lehninger et al., 2005). La fuente usual de la energía libre en reacciones biológicas acopladas es la energía liberada por hidrólisis en trifosfato de adenosina (ATP) (Lehninger et al., 2005).

De esta forma la energía libre de Gibbs y en particular su cambio, ΔG , representa la energía

requerida para transportar a una molécula hacia adentro o hacia afuera de la célula. Por lo tanto, ΔG nos permite saber la dirección de una reacción o proceso bioquímico (Lehninger et al., 2005; Herrera-Valdez, 2018).

Lo presentado hasta este momento es para entender la generación de señales eléctricas a partir del movimiento de iones. Una de estas señales eléctricas, de gran importancia, al ser responsable de la comunicación entre y dentro de células, es el potencial de acción. Por lo que en la siguiente sección se describirá brevemente la generación de este impulso eléctrico, haciendo uso de los conceptos vistos anteriormente.

Potencial de acción.

El potencial de acción, es un proceso por el cual las células excitables se comunican, tanto entre ellas como internamente. Este es el resultado de los fenómenos descritos en los apartados anteriores por los cuales se rige el transporte transmembranal.

El potencial de acción es un impulso eléctrico, que se da como respuesta a un estímulo externo con ciertas características. Este se propaga a lo largo de la membrana de una célula excitable (Kandel et al., 2000).

Las señales que recibe una célula perturban su voltaje transmembranal, con la variación del potencial cambia la permeabilidad membranal. Es decir, cuando hay un estímulo externo adecuado, los canales sensibles al voltaje de la zona cambian de estar cerrados a estar abiertos, lo que desata un proceso de excitabilidad (Blaustein et al., 2011; Kandel et al., 2000). Al decir que el estímulo debe ser adecuado, nos referimos a que debe rebasar un rango de voltaje en el cual es más probable que la célula dispare. Este rango de voltaje depende de la célula y está relacionado con el sensor de los canales sensibles al voltaje (Aidley and Ashley, 1998).

El desplazamiento del voltaje, resultado de un estímulo externo, provoca que los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje se abran. Esto ocurre en distintos tiempos. Primero los canales de Na^+ se abren rápidamente. El aumento en la permeabilidad al Na^+ resulta en una corriente entrante de carga positiva. Por lo tanto, el potencial de membrana se vuelve menos negativo, acercándose al potencial de equilibrio del Na^+ ($50 - 60mV$). Cuando un potencial de membrana se hace menos negativo se conoce como despolarización de la membrana. Está corriente de Na^+ es rápida y transitoria (Kandel et al., 2000; Aidley and Ashley, 1998; Blaustein et al., 2011; Nelson, 2004; Purves, 2016). Posteriormente, se abren los canales de K^+ sensibles al voltaje. Este cambio produce una corriente de K^+ hacia afuera de la membrana. El potencial membranal se acerca al potencial de equilibrio del K^+ ($-90mV$). Después de un tiempo, los canales de K^+ se cierran. Lo que no ocurre al instante, por lo que se permite que el potencial membranal llegue a valores más negativos que en reposo ($\sim -70mV$). A esto se le llama hiperpolarización de la membrana. Cuando se llega a este momento, si se estimula a la célula, con un pulso mayor al rango umbral, no se desatará un potencial de acción. Esto se debe a que los canales de Na^+ quedan inactivos un momento. Después de la repolarización, los canales de K^+ sensibles a voltaje se cierran y el potencial de reposo se restablece (Purves, 2016; Kandel et al., 2000).

El potencial de acción es un proceso en el que cambia rápidamente y transitoriamente el potencial membranal, en el que se ven involucrados distintos transportes. Por un lado, el transporte pasivo a través de los canales iónicos y por otro lado, para restablecer el gradiente de concentración, el transporte activo mediante bombas. Por lo que hay casos, en los que se

hace uso de modelos matemáticos para facilitar la visualización y comprensión del fenómeno global. En el siguiente capítulo, se da un repaso histórico de los modelos matemáticos y su papel en la comprensión de la generación de señales eléctricas en células excitables.

Capítulo 3

Modelos matemáticos para los cambios eléctricos en células excitables.

La importancia del uso de modelos para entender actividad eléctrica en células excitables.

Un sistema biológico, como lo es el crecimiento de una población, la catálisis enzimática y el mismo cuerpo humano, involucra muchas variables y comportamientos interactuando continuamente (Blaustein et al., 2011). La construcción de un modelo matemático y su posterior simulación, es un método que nos permite analizar al sistema en términos de un conjunto de parámetros que lo describen por completo, así se puede predecir el comportamiento y evolución de los sistemas biológicos (Endresen et al., 2000; Izhikevich, 2007).

Los modelos sirven para estudiar y comprender el comportamiento de un sistema de estudio en el tiempo y en el espacio (Gerstner et al., 2014; Ermentrout and Terman, 2010). Con estos se puede estudiar y plantear distintos escenarios sin necesidad de realizar un experimento, por lo que suelen ser más económicos y con esto permiten entender la dinámica de distintos elementos por separado y dan pie a nuevas predicciones (Herrera-Valdez, 2012). Cada modelo tiene limitantes de acuerdo al contexto y a las variables con las que fueron construidos.

En particular, una célula excitable puede presentar una variedad de respuestas (disparos) y comportamientos ante un estímulo, esto hace que sea de gran dificultad su estudio experimental (Herrera-Valdez, 2012). Existen distintos tipos de modelos en células excitables. Los fenomenológicos reproducen muchos de los experimentos pero no toman en cuenta la biofísica completa detrás de cada proceso (Gerstner et al., 2014; Ermentrout and Terman, 2010). Un ejemplo de este tipo de modelos son los llamados modelos de "integración y disparo" los cuales toman en cuenta una primera aproximación de la dinámica de la célula excitable y los potenciales de acción son descritos como eventos que ocurren en el tiempo (Gerstner et al., 2014). Estos no intentan describir el mecanismo o biofísica detrás, por lo que no hay corrientes iónicas. Los modelos de integración y disparo tienen dos componentes separadas que son necesarias para definir su dinámica: primero, una ecuación que describe la evolución del potencial de membrana y segundo, un mecanismo para generar picos (Gerstner et al., 2014). Los modelos de integración y disparo son extremadamente simplificados. No toman en cuenta la biofísica de la célula. (Gerstner et al., 2014).

Los fisiológicos; por otro lado, toman en cuenta las propiedades biofísicas de la célula, y tratan de ajustar los datos experimentales. La mayor parte de los parámetros son tomados de datos experimentales. Por lo tanto, toman en cuenta las propiedades biofísicas de la célula y estos pueden ser medidos experimentalmente en su mayoría. Sin embargo muchas veces no logran reproducir lo observado experimentalmente o suelen ser complicados computacionalmente (Izhikevich, 2007; Johnston and Wu, 1994; Gerstner et al., 2014).

Uno de los modelos fisiológicos, pioneros y clave en el entendimiento de las propiedades eléctricas de la célula y que ha marcado el camino para saber cómo es la generación y transmisión de un estímulo nervioso mediante la descripción del flujo de moléculas a través de la membrana (Keener and Sneyd, 2009; Johnston and Wu, 1994), es el modelo de Huxley y Hodgkin (Hodgkin and Huxley, 1952). En éste se ven las propiedades de excitabilidad de la membrana celular por primera vez como un sistema dinámico, sirviendo como base para una serie de modelos en los que se busca entender la generación de potenciales de acción.

Para comprender mejor los conceptos básicos involucrados en el modelado de células excitables, es preciso dar un repaso a la historia de los modelos en esta rama.

Modelo de Hodgkin y Huxley.

En 1952 Hodgkin y Huxley publicaron su artículo Hodgkin and Huxley (1952). En éste presentan los resultados obtenidos al experimentar con el axón ¹ gigante del calamar y proponen un modelo matemático en el que buscaban comprender la generación de potenciales de acción, ajustando los datos obtenidos en sus experimentos con el propósito de comprender mejor la generación de señales eléctricas en este tipo de células (Kandel et al., 2000; Ermentrout and Terman, 2010). Para su modelo propusieron un circuito eléctrico equivalente, en el que se representa a la membrana que separa iones del medio extra celular del intracelular, como una capacitancia. Los canales iónicos, que atraviesan la membrana, transportando selectivamente distintos iones, se les representa como resistencias. Tomando en cuenta que los canales cambian de un estado abierto a uno cerrado y viceversa dependiendo del voltaje (Kandel et al., 2000; Blaustein et al., 2011; Johnston and Wu, 1994).

Sus experimentos consistieron en introducir dos electrodos (dos alambres de plata) en el axón de la neurona de un calamar. Uno de los electrodos registraba el voltaje transmembranal y el otro inyectaba corriente para mantener constante el potencial (Johnston and Wu, 1994). Con esto analizaron las propiedades y cambios de las conductancias celulares.

Encontraron además la contribución de distintas corrientes, principalmente las de K^+ , Na^+ y una corriente de fuga I_L , como las principales responsables del cambio en la permeabilidad membranal en el axón del calamar y por lo tanto en el potencial (Hodgkin and Huxley, 1952; Johnston and Wu, 1994).

Posteriormente representaron la corriente en la célula como el resultado de la suma de una corriente capacitiva ($I = C_M dV/dt$) y la corriente iónica que fluye a través de los canales, por lo que la corriente total que pasa a través de la membrana (por conservación de carga), es la suma de estas corrientes iónicas en el axón:

$$I_M = C_M \frac{dV}{dt} + I_K + I_{Na} + I_L, \quad (3.1)$$

¹Prolongación de la neurona por la que esta transmite impulsos nerviosos (Leviton et al., 2002).

donde C_M es la capacitancia membranal específica de cada célula, V el potencial membranal e I la corriente de cada ion.

Cada corriente fue considerada como óhmica, es decir que cumple con la relación, $I = \Delta V/R$ y es representada como el producto de las conductancias g_i donde $i = K^+, Na^+, Na^+K^+$, es el ion correspondiente a cada corriente, y la diferencia de potencial. Recordando que la conductancia es inversamente proporcional a la resistencia, escribimos la conductancia en función de la resistencia, por lo que $g = 1/R$ y sus unidades son los Siemens [S].

La corriente depende tanto de la activación de canales abiertos (n^4 para el potasio y m^3h para el sodio), así como de la diferencia entre el potencial de membrana V_i y el potencial de equilibrio E_i (Johnston and Wu, 1994), por lo que cada corriente de la forma $I = \Delta V \cdot g$ queda explícitamente como

$$I_M = C_M \frac{dV}{dt} + g_K(V, t)(V - E_K) + g_{Na}(V, t)(V - E_{Na}) + g_L(V, t)(V - E_L), \quad (3.2)$$

con

$$g_K(V, t) = n^4 g_k, \quad (3.3)$$

$$g_{Na}(V, t) = m^3 h g_{Na}, \quad (3.4)$$

donde m, h y n son las variables de activación e inactivación de los canales de Na^+ y de activación de los canales de K^+ respectivamente.

Estas conductancias cambian conforme lo hacen las variables de activación, que a su vez dependen del voltaje aplicado (Hodgkin and Huxley, 1952). Los canales iónicos pueden estar en dos estados. Uno está caracterizado por la tasa de velocidad con la que pasan de un estado abierto a un estado cerrado que es α , mientras que el otro está caracterizado por β , la tasa de velocidad con la que pasan del estado cerrado al abierto. Estas tasas de reacción dependen del voltaje, es decir, del potencial membranal (Ermentrout and Terman, 2010).

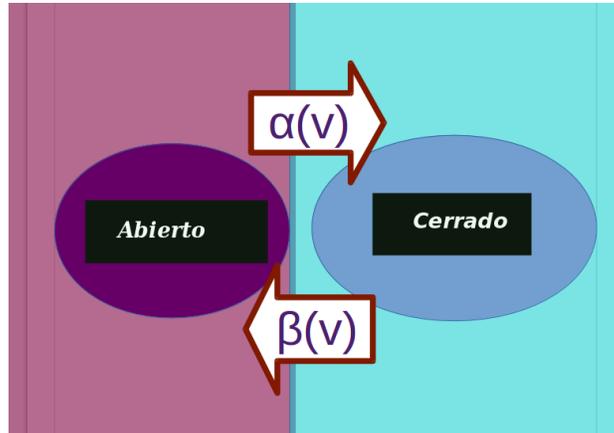


Figura 3.1: Representación visual de las tasas de activación para pasar de un estado a otro.

Tomando en cuenta un número m correspondiente a la fracción de canales abiertos, entonces $(m - 1)$ es la fracción de canales cerrados. Entonces podemos representar el cambio

de un estado a otro en el tiempo como;

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m. \quad (3.5)$$

El estado estable $\frac{dm}{dt} = 0 = m_\infty$, se representa en términos de las tasas:

$$m_\infty = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}. \quad (3.6)$$

La constante de tiempo se expresa como:

$$\tau = \frac{1}{\alpha + \beta}, \quad (3.7)$$

por lo que reescribimos el cambio de estado en términos de esta constante de tiempo (3.7) y del estado estable (3.6) de la siguiente forma;

$$\frac{dm}{dt} = \frac{(m_\infty - m)}{\tau}. \quad (3.8)$$

Es decir que el cambio de estado converge al estado estable con una constante de tiempo τ (Av-Ron et al., 1991; Ermentrout and Terman, 2010). Las conductancias entonces cambian conforme lo hacen estas variables dependientes del voltaje. Las ecuaciones que describen la dinámica de estas variables, son las siguientes:

$$\frac{di}{dt} = \alpha_i(1 - n) - \beta_i n, \quad (3.9)$$

mientras que sus puntos estables son

$$i_\infty = \frac{\alpha_i}{\alpha_i + \beta_i}, \quad (3.10)$$

$$\tau_i = \frac{1}{\alpha_i + \beta_i}, \quad (3.11)$$

donde i puede tomar los valores de n, m o h . La dinámica de estas variables en este modelo fue descrita elevando las soluciones de estas ecuaciones lineales a una cierta potencia.

Representado por las ecuaciones (3.2, 3.3, 3.4 y 3.5) un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales, el modelo de Hodgkin y Huxley (el cual abreviaremos de ahora en adelante como HH) describe el potencial de acción de axones con solo tres tipos de canales iónicos, reproduciendo bien las observaciones experimentales con el axón de calamar (Johnston and Wu, 1994). Este sirvió y sirve de base para la comprensión de potenciales de acción, sin embargo, es posible reducirlo matemáticamente hablando. Por otro lado, para describir la biofísica de células excitables se parte de representarlas como un circuito eléctrico. Por lo que a partir de este modelo se han formulado otros para la descripción de la generación de señales eléctricas en células excitables. A continuación, presentaremos un par de modelos que tienen sus bases en el modelo HH.

Reducción del modelo de Hodgkin y Huxley y generalizaciones.

El modelo [Hodgkin and Huxley \(1952\)](#) fue el primero que logró reproducir las observaciones experimentales del axón del calamar con un modelo teórico que involucra las corrientes transmembranales ([Ermentrout and Terman, 2010](#)). Sin embargo, las ecuaciones con las que se puede describir la dinámica celular pueden reducirse, y con esta finalidad Rinzel publica su artículo ([Rinzel, 1985](#)), donde retoma la contribución hecha por FitzHugh. En esta, FitzHugh propone una variable W en la que muestra que para reducir las ecuaciones HH, se puede suponer que la suma de las variables n y $-h$ es aproximadamente constante. La variable W muestra que la inactivación de los canales de Na^+ son proporcionales a los de activación del K^+ ([Av-Ron et al., 1991](#)). Tomando esto en cuenta, Rinzel reemplaza estas variables $n = w/s$ y $h = 1 - w$ por la nueva variable

$$W = \frac{s[n + s(1 - h)]}{1 + s^2}, \quad (3.12)$$

donde $s = 1 - h_{00}$ y h_0 y n_0 son los valores de reposo de n y h .

Rinzel también propone que al ser la activación del canal de sodio m muy rápida en comparación con la duración cambio del potencial, se puede aproximar a su estado estable, es decir, $m = m_\infty$.

Más tarde se publicó el modelo simplificado de Av-Ron ([Av-Ron et al., 1991](#)). El cual presenta una reducción en las ecuaciones de HH, en el cual propone que la actividad eléctrica de la célula puede describirse a partir de unos pocos canales iónicos. Además de tomar en cuenta las simplificaciones de Rinzel, AvRon reescribe las tasas de apertura de los canales de la siguiente manera:

$$\alpha = \lambda \exp[a(V - V_{\frac{1}{2}})], \quad (3.13)$$

y

$$\beta = \lambda \exp[-a(V - V_{\frac{1}{2}})]. \quad (3.14)$$

En estas expresiones λ y $V_{\frac{1}{2}}$ son elegidos para ajustarse a los datos.

Sustituyendo las ecuaciones (3.13) y (3.14) en la variable de activación para el Na^+ m , obtenemos

$$m_\infty = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = \frac{1}{1 + \exp[-2a(V - V_{\frac{1}{2}})]}. \quad (3.15)$$

Los parámetros incluidos en esta simplificación muestran de manera explícita parámetros biofísicos, siendo $V_{\frac{1}{2}}$ el potencial para el cual la mitad de los canales están abiertos, $a = 2k_\beta/Tq$ con k_β la constante de Boltzmann, T la temperatura absoluta y q la carga que se mueve a través de la membrana.

Las ecuaciones que describen el cambio en el potencial, toman la siguiente forma:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I - g_{Na} m_\infty^3 (1 - W)(V - V_{Na}) - g_K \left(\frac{W}{s}\right)^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L), \quad (3.16)$$

mientras que la función de apertura de los canales es

$$\frac{dW}{dt} = \frac{W_\infty - W}{\tau}, \quad (3.17)$$

donde el estado estable de la activación de canales es

$$W_\infty = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = \frac{1}{1 + \exp[-2a(V - V_{\frac{1}{2}})]}, \quad (3.18)$$

y la constante de tiempo

$$\tau = \frac{1}{\lambda \exp[a(V - V_{\frac{1}{2}})] + \lambda \exp[-a(V - V_{\frac{1}{2}})]}. \quad (3.19)$$

A pesar de la reducción en las ecuaciones y su generalización, así como la introducción de parámetros biofísicos, realizados al modelo de HH por Rinzel y Av-Ron. Aun cuando sí es tomada en cuenta la electrodifusión de los iones en la ecuación de Nernst, al final la descripción es reducida a aplicar la ley de Ohm, ya que se parte de la analogía de la célula con un circuito eléctrico.

Partiendo del hecho de que la célula es un sistema termodinámico abierto y no desde la analogía con un circuito eléctrico, se busca explorar a fondo un modelo en el que se pueden manipular propiedades no lineales de la dinámica en células excitables (Herrera-Valdez, 2018; Herrera-Valdez et al., 2013; Herrera-Valdez, 2012), entre otros, desde una base termodinámica, dónde cada elemento tenga una base termodinámica.

Una versión de modelos que pueden ser más fiables en el sentido fisiológico de la generación de señales eléctricas, son los que parten de los principios termodinámicos, describiendo a la célula excitable y la dinámica en los cambios eléctricos de la membrana desde una base de fundamentos termodinámicos. Por lo que en el siguiente capítulo estudiaremos el desarrollo de dichos modelos termodinámicos.

Capítulo 4

Modelos electrodifusivos.

Como ya se dio a conocer, el modelo de HH y otros modelos basados en éste, parten de la suposición de que la membrana celular puede modelarse como un circuito eléctrico, lo que deja de lado la descripción termodinámica celular, por ejemplo, que los flujos transmembranales se deben a la energía disponible en la célula para llevar a cabo el transporte.

Los modelos termodinámicos como lo son (Endresen et al., 2000; Herrera-Valdez, 2012, 2018) parten de los principios fundamentales de la física, como son las leyes de la termodinámica, física estadística y electromagnetismo. Desde estos principios, se puede describir con mayor precisión fisiológica el cambio en el potencial membranal en células excitables (Herrera-Valdez, 2018; Endresen et al., 2000).

La principal diferencia con los modelos basados en HH, es que en los modelos termodinámicos se parte del cambio de energía necesaria para el transporte a través de la molécula y no de la analogía de la membrana celular con un circuito eléctrico, ya no se usan conductancias.

En breve se da un repaso por la historia de estos modelos y las bases en común. Posteriormente se presenta el reciente modelo de (Herrera-Valdez, 2018). Se explorará y se irá derivando desde los principios termodinámicos y sus ecuaciones. Este modelo tiene ciertas ventajas sobre los anteriores modelos termodinámicos debido a que es genérico, permitiendo estudiar distintas células, agregar de manera simple distintos transportes en una sola expresión. Además, permite estudiar, incluyendo un término para su manipulación, fenómenos observados experimentalmente, como la rectificación (Katz, 1949; Herrera-Valdez, 2018). De esta forma se puede avanzar en la comprensión de las señales eléctricas en células excitables.

Modelos de termodinámicos.

En los modelos termodinámicos se parte de que las ecuaciones para corrientes iónicas que fluyen a través de canales e intercambiadores, se derivan a partir de la ley de distribución de Boltzmann (Boltzmann, 1968), que establece que una partícula en equilibrio térmico gasta menos tiempo en estados de mayor energía que en estados de menor energía (Endresen et al., 2000). El supuesto de Markov (Markov, 1906) que dice que las probabilidades de transición de un sistema estocástico (de tipo Markov) solo dependen de su estado actual, y el principio de balance detallado (Onsager, 1931) que dice que las leyes microscópicas de la física son invariantes con respecto a la inversión temporal (Endresen et al., 2000; Herrera-Valdez, 2018).

Es decir, la descripción completa de las propiedades de excitabilidad es a partir de los principios biofísicos, por el contrario a los modelos derivados de HH que parten todos de la suposición de que la membrana celular es un circuito eléctrico y se toman parámetros como la conductancia que no se mide directamente, sino que tiene que calcularse a través de la pendiente de la curva corriente-voltaje.

En estos modelos se parte de la ecuación de Nernst que también puede derivarse de la teoría de Boltzmann (Endresen et al., 2000), la cual nos dice que la probabilidad de encontrar a un ion en un estado con energía ϵ_0 es

$$P_{\epsilon_0} = \frac{e^{-\beta\epsilon_0}}{\sum e^{-\beta\epsilon_0}}, \quad (4.1)$$

donde ϵ_0 es la energía en ese estado, $\beta = 1/k_\beta T$ con k_β la constante de Boltzmann y T la temperatura en Kelvin (Tong, 2009).

También podemos calcular la probabilidad relativa en equilibrio de que un ion en función de sus concentraciones esté en el lado intracelular (i) o extracelular (e) de la membrana (Endresen et al., 2000):

$$\frac{P_i}{P_e} = \frac{[C_i]}{[C_e]} = \exp\left(\frac{-zq(V_i - V_e)}{k_\beta T}\right), \quad (4.2)$$

con z la valencia del ión, q la carga fundamental y donde $V_i - V_e$ representa el cambio en el potencial V (Ermentrout and Terman, 2010; Herrera-Valdez, 2018; Endresen et al., 2000).

Descripción termodinámica de la apertura de canales dependientes del voltaje.

En esta descripción termodinámica, los canales dependientes del voltaje son descritos a partir de la energía.

Definiendo una variable x que representa un punto entre los dos lados de la membrana, se puede representar la fracción promedio de canales abiertos en función de las tasas de reacción para que cambie de abierto a cerrado, α , o que pase de cerrado a abierto, β . El cambio de estado de la compuerta se puede escribir como:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha(1 - x) - \beta(x) = \frac{x_\infty - x}{\tau}, \quad (4.3)$$

donde $x_\infty = \alpha/\alpha + \beta$ representa el estado estable y $\tau = 1/\alpha + \beta$ la constante de tiempo o tiempo de relajación.

En términos de la energía disponible, la diferencia de energía entre el estado abierto y el estado cerrado se calcula mediante:

$$\Delta G = G_{Abierto} - G_{Cerrado} = q(v_x - v). \quad (4.4)$$

El término qv representa el cambio en la energía potencial eléctrica debido a la redistribución de la carga durante la transición, y el término $q(v_x - v)$ representa la diferencia en la energía mecánica entre los estados; el potencial medio de activación v_x (es decir, el estado para el cual

la mitad de los canales iónicos están activados), y el potencial de membrana, v (Endresen et al., 2000). En el equilibrio, $dx/dt = 0$ por lo que se cumple la igualdad

$$\frac{x_\infty}{1 - x_\infty} = \frac{\alpha}{\beta}. \quad (4.5)$$

Esta relación se debe al principio detallado de Onsager (2.3). Esta tasa de probabilidad también está dada por la distribución de Boltzmann (Herrera-Valdez, 2018; Endresen et al., 2000), por lo que juntando la ecuación (4.4) con el hecho de que

$$\frac{\alpha}{\beta} = \exp\left(\frac{-\Delta G}{k_{\beta t}}\right) = \frac{\alpha}{\beta} = \exp\left(\frac{-(q(v_x - v))}{k_{\beta T}}\right), \quad (4.6)$$

se obtiene el cambio de estado de la compuerta de los canales dependientes del voltaje,

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{x_\infty}{1 - x_\infty} = \exp\left(-\frac{\Delta G}{k_{\beta T}}\right), \quad (4.7)$$

y una expresión para el estado estable en términos de la energía libre

$$x_\infty = [1 + \exp(q(v_x - v))]^{-1}, \quad (4.8)$$

donde q es la carga elemental. de esta manera se describe la dinámica de apertura de los canales dependientes del voltaje.

Modelo electrodifusivo de Endresen (2000).

En su modelo Endresen (Endresen et al., 2000), da una fórmula explícita para el potencial de membrana de las células en términos de las concentraciones iónicas intracelulares y extracelulares, deriva las ecuaciones para las corrientes iónicas que fluyen a través de canales, intercambiadores y bombas electrogénicas. Su teoría es probada con un modelo simplificado en células excitables del corazón (Endresen et al., 2000).

En éste, deriva el flujo total como la suma de una corriente capacitiva (movimiento de carga alrededor de la membrana) y una corriente transmembranal, que fluye a través de los canales iónicos,

$$C_m \partial_t V + I_t = 0, \quad (4.9)$$

en la cual C_m es la capacitancia membranal, V el potencial e I_t las corrientes transmembranales. La corriente transmembranal total, es proporcional al flujo ϕ por el área A , es decir:

$$I = qz\phi A = cte. \quad (4.10)$$

Este flujo a través de los canales iónicos es la suma de cada canal, suponiendo que cada canal transporta un solo tipo de ion. La corriente de un ion queda representada por

$$I = (zq)^2 u([S]_e[S]_i)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{A_0 v \sinh\left(\frac{zq(v-v_s)}{2k_{\beta T}}\right)}{d \sinh\left(\frac{zqv}{2k_{\beta T}}\right)} \right), \quad (4.11)$$

donde A_0 es la sección de área, i es la corriente transmembranal de un ion, z la valencia de dicho ion, q la carga elemental, $[S_{i,e}]$ representa la concentración del ion respectivo en el medio intracelular o extracelular, mientras que v y v_s son el potencial y el potencial de equilibrio respectivamente.

Partiendo de la ecuación (4.7), (Endresen et al., 2000) muestra un modelo que se basa en el modelo de canalización de Ehrenstein y Lecar (1977) (Endresen et al., 2000), entre otros. En este, las tasas de activación de los canales dependientes del voltaje (usando la distribución de probabilidad de Boltzmann) α y β están dadas por;

$$\alpha = \lambda \exp\left(\frac{\left(-\frac{q}{2}\right)(v_x - v)}{k_\beta T}\right), \quad (4.12)$$

y

$$\beta = \lambda \exp\left(\frac{\left(\frac{q}{2}\right)(v_x - v)}{k_\beta T}\right). \quad (4.13)$$

En estas, λ es una constante para ajustar el modelo.

La constante de tiempo, τ , se puede escribir como un coseno hiperbólico que queda en términos del potencial,

$$\tau = 2\lambda \cosh\left(\frac{\frac{q}{2}(v_x - v)}{k_\beta T}\right)^{-1}. \quad (4.14)$$

Estas ecuaciones forman la base de los modelos electrodifusivos siguientes y muestra la importancia de tener las bases biofísicas claras en la descripción de la célula excitable, proporcionando un nuevo camino para nuevas y mejores predicciones.

A continuación se mostrará la deducción ecuación por ecuación del modelo (Herrera-Valdez, 2018). En este se puede generalizar el flujo transmembranal, dependiendo de que tipos de transporte estén involucrados, y con esto se describe a las células excitables de una manera más cercana a su fisiología. Para mostrar las ecuaciones desarrolladas por Herrera-Valdez (2018) desde los principios termodinámicos, comenzaremos describiendo la dinámica celular partiendo del trabajo necesario para transportar un ion hacia afuera o dentro de la membrana.

Modelo termodinámico (Herrera-Valdez, 2018)

Para modelar matemáticamente las células excitables resolvemos una ecuación diferencial a primer orden no lineal. Esta ecuación nos dice que el cambio en el voltaje de la célula está determinado por la suma de sus corrientes iónicas, esto suponiendo que los canales iónicos son selectivos a un sólo tipo de ion. Recordemos que la corriente a través de la membrana es

$$C_m \partial_t V + I_t = 0. \quad (4.15)$$

Entonces un sistema mínimo de ecuaciones para la excitabilidad celular se puede construir mediante las siguientes ecuaciones diferenciales;

$$\partial_t V = f(v, w; p), \quad (4.16)$$

$$\partial_t w = g(v, w; p). \quad (4.17)$$

En estas f y g son funciones que dependen del potencial v , de la tasa de apertura del canal de K^+ , w , además de varios parámetros p , tales como el potencial de Boltzmann, la temperatura, la capacitancia de la membrana, el potencial de activación de cada canal. Tomando en cuenta la contribución a la corriente transmembranal de los canales iónicos de K^+ y de Na^+ , así como la bomba Na^+K^+ , podemos escribir la función f como

$$f(v, w; p) = \frac{1}{C_m} (-N_{Na}(1-w)S_{Na}(w)\Phi_{Na}(v) - N_K w \Phi_{K^+}(v) - N_{NaK} \Phi_{NaK}(v)), \quad (4.18)$$

donde S_{Na^+} , representa la función de apertura de los canales de Na^+ , que al ser muy rápida se aproxima a su estado estable, N_i con $i = Na^+, K^+$ o NaK , es el número de canales abiertos de dicho ion y Φ la corriente del canal iónico. Podemos representar la proporción de los canales de K^+ abiertos mediante la función g ,

$$g(v, w; p) = w(S_w - w)\tau_w^{-1}. \quad (4.19)$$

Como hemos visto se toman en cuenta los canales dependientes del voltaje, suponiendo que α y β cumplen con la siguiente relación:

$$\frac{\alpha}{\beta} = \exp\left(\frac{-\Delta G}{k_\beta T}\right) \quad (4.20)$$

con $\Delta G = q(v_x - v)g_i$, el cambio de energía, donde g_i es una variable que depende de cada canal $i = Na^+$ o K^+ , llamado voltaje de compuerta o (gating charge) y v_x es el potencial medio de activación (v_m para el sodio y v_w para el potasio. Elegimos entonces las tasas que cumplen esta relación como:

$$\alpha = r \exp\left(-b \frac{\Delta G}{k_\beta T}\right) \quad (4.21)$$

y

$$\beta = r \exp\left((1-b) \frac{\Delta G}{k_\beta T}\right), \quad (4.22)$$

donde ΔG es el cambio de energía libre y r es la tasa del flujo de moléculas en unidades de $mol/ms \cdot \mu m^2$. b es una variable que puede tomar como únicos valores 0 o 1, ya que representa la dirección de flujo de las moléculas. Por ejemplo, si el parámetro b pertenece al intervalo $[0,1]$, entonces los términos $b(\Delta G)$ y $(b-1)(\Delta G)$ tienen signos opuestos. Estos términos pueden entenderse como las energías necesarias para el transporte de las moléculas en las direcciones de avance y retroceso, respectivamente, con el sesgo del transporte en la dirección de avance cuando b está cerca de 1, y en la dirección de retroceso cuando está cerca de 0. De las ecuaciones (4.7) y (4.8), en este caso se obtiene el estado estable en función de la energía

$$S_{m,w\infty} = [1 + \exp(q(v - v_{m,w}))g_i]^{-1}, \quad (4.23)$$

donde i representa un ion de Na^+ o K^+ . Sin embargo la apertura del canal de Na^+ se aproxima al valor estable, ya que es muy rápida. Por lo tanto, la tasa de apertura τ_w del K^+ queda descrita por

$$\tau_w^{-1} = r \exp\left((b_w - 1)g_w \frac{v - v_w}{v_T}\right) + \exp\left(b_w g_w \frac{v - v_w}{v_T}\right) \quad (4.24)$$

con g el potencial de apertura de un canal de K^+ , b es un número entre 0 y 1 que representa el sesgo en el flujo. De esta manera queda descrita la dinámica de apertura de los canales de potasio con $i = w$.

Flujo total.

Si usamos las definiciones dadas para α y β , se puede describir el flujo a través de los canales iónicos. El flujo total que atraviesa a la membrana se calcula mediante

$$\Phi = \alpha - \beta = r \left(\exp \left(-b \frac{\Delta G}{k_\beta T} \right) - \exp \left((1-b) \frac{\Delta G}{k_\beta T} \right) \right). \quad (4.25)$$

La función Φ , representa el flujo de iones de una manera genérica. Para poder aplicarla a un tipo específico de transporte transmembranal, basta con calcular ΔG , a continuación se muestra como se calcula para diferentes tipos de transporte.

Usaremos las etiquetas c y d las cuales sirven para representar compartimentos de salida y llegada de iones durante el transporte. Por ejemplo, para el potasio que es transportado a través de canales, $c = 1$ y $d = 0$ (parte de un medio intracelular y llega a un medio extracelular). En cambio, para el potasio transportado por la bomba de sodio-potasio, $c = 0$ y $d = 1$ (los iones de potasio son bombeados de fuera hacia adentro).

Tomando en cuenta esto, la distribución de probabilidad de que un ion se encuentre con cierta energía, ΔG , es $P = e^{\beta \Delta G}$ y podemos reescribir la expresión para el cambio en la energía libre ΔG dada por la ecuación (4.4) de la siguiente manera:

$$\Delta G = n_i(c_i - d_i) \left(k_\beta T \ln \frac{[i_0]}{[i_1]} - qz_i V \right). \quad (4.26)$$

En esta i puede ser un ion de Na^+ , K^+ o de la bomba NaK . Además queda explicito el número de moléculas n_i que cruzan y en qué dirección lo hacen. $[i_0]$ e $[i_1]$ son las concentraciones extra e intracelulares respectivamente. Tomando en cuenta que los iones transportados tienen carga q , entonces para este caso, la energía libre es la energía potencial de dicho ion. Esta energía potencial eléctrica es

$$E_{pot.} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Qq}{x} = qV(x) = qzV(x). \quad (4.27)$$

Si la molécula i es un ion entonces z es distinto de cero y la ecuación se puede reescribir como

$$\Delta G_i = ez_i n_i (c_i - d_i) (v_i - V), \quad (4.28)$$

donde v_i es el potencial de Nernst de cada ion, descrito con la ecuación

$$v_i = \frac{k_\beta T}{ez} \ln \left(\frac{[i_0]}{[i_1]} \right). \quad (4.29)$$

Otro caso, es en el que la molécula no está cargada, por lo que $z = 0$, entonces la energía se simplifica a

$$\Delta G_i = n_i (c_i - d_i) k_\beta T \left(\ln \frac{[i_0]}{[i_1]} \right). \quad (4.30)$$

Se debe recordar que si $\Delta G < 0$ el transporte favorable termodinámicamente es el pasivo o electrodifusivo y si $\Delta G > 0$ se requiere de energía extra, es decir el transporte requiere de una fuente externa de energía (bomba). Para poder describir de manera general los distintos movimientos transmembranales, escribimos el trabajo total para transportar diferentes iones como la suma de cada uno de estos. Es decir; supongamos que m tipos de moléculas se mueven a través de la membrana de forma paralela, entonces la energía total requerida para el flujo total debido al transporte de dichas moléculas, es la suma de las energías necesarias para transportar cada tipo de molécula. En otras palabras,

$$\Delta G = \sum \Delta G_m. \quad (4.31)$$

Además, como se quiere describir a todos los movimientos transmembranales, se debe recordar que el transporte no será siempre en la misma dirección, y que este movimiento transmembranal se puede dar a favor o en contra del gradiente electro-químico dependiendo del tipo de molécula.

Como se vio en el Capítulo 2, las funciones celulares dependen en gran medida de moléculas para las cuales la energía libre de formación es positiva $\Delta G \geq 0$. Para llevar a cabo estas reacciones termodinámicamente desfavorables, es decir que requieren de un suministro extra de energía (llamadas endergónicas) las células las acoplan a otras reacciones que liberan energía, las espontáneas (exergónicas), de modo que el proceso global es exergónico (Lehninger et al., 2005). En este caso las reacciones endergónicas necesitan energía extra. De manera general, para el transporte activo podemos escribir el trabajo:

$$\Delta G_{extra} = qV_{extra}. \quad (4.32)$$

La energía total es la suma de las energías requeridas por cada partícula

$$\Delta G = \delta G_{extra} + \Delta G_i, \quad (4.33)$$

donde si sucede que $\Delta G > 0$, entonces $\delta = 1$ y 0 en otro caso. En el caso del transporte activo endergónico siempre sucede que $\Delta G > 0$. Si la energía es tomada por la ruptura de ATP, la reacción está dada de la siguiente forma:



Entonces el trabajo requerido es:

$$\Delta G_{extra} = q \cdot \Delta G_{ATP}^0 + \frac{k_\beta T}{q} \ln \left(\frac{[ADP][P_i]}{[ATP]} \right) = qv_{ATP}, \quad (4.35)$$

con $[ADP]$ la concentración de nucleótido adenosín difosfato, $[ATP]$ la concentración de nucleótido adenosín trifosfato y $[P]$ la concentración de fosforo. El potencial para la reacción se puede aproximar a $v_{ATP} \sim -450mV$ (Herrera-Valdez, 2018). Esta puede cambiar dependiendo de las concentraciones de ADP , ATP y P Endresen et al. (2000).

Tomando en cuenta los casos anteriores, primero reescribamos la energía total requerida, dada por la ecuación (4.28) de la siguiente manera;

$$\frac{-\Delta G}{k_\beta T} = \frac{\eta v - v_i}{V_T}, \quad (4.36)$$

donde

$$\eta = \sum_{i=1}^m n_i z_i (d_i - c_i), \quad (4.37)$$

y

$$v_0 = \sum_{i=1}^m n_i z_i (d_i - c_i) v_i - \delta_{extra} v_{extra}. \quad (4.38)$$

Además tenemos

$$v_T = \frac{k_\beta T}{q}. \quad (4.39)$$

Entonces el flujo total $\alpha - \beta$ queda reescrito como:

$$\alpha - \beta = \phi = r \exp\left(b \left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right) - \exp\left((b-1) \left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right). \quad (4.40)$$

De esta forma y recordando que $v_0 = k_\beta T \ln[i]_0/[i]_1$, podemos también escribirlo en términos de las concentraciones de cada ion (s) transportado como:

$$\phi = r \cdot \prod_{i=1}^m \left(\frac{[i_s]_0}{[i_s]_1}\right)^{(s n_i (d_i - c_i))} \exp\left(b \left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right) - \prod_{i=1}^m \left(\frac{[i_s]_0}{[i_s]_1}\right)^{(b-1) n_i (d_i - c_i)} \exp\left((b-1) \left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right). \quad (4.41)$$

Entonces, el flujo transmembranal puede representarse en una sola expresión incluyendo en esta los dos tipos de transporte, electrogénico y no electrogénico, además de incluir todos los iones involucrados. El parámetro η es un número entero tal que, si $\eta > 0$, una carga positiva es transportada hacia el interior o bien una carga negativa es transportada hacia el exterior, y por otro lado para $\eta < 0$, la carga positiva se transporta hacia el exterior o la carga negativa se transporta hacia el interior. El producto $q\eta$ representa la carga neta movida a través de la membrana, en relación con el compartimento extracelular. Como consecuencia, si $\eta = 0$, entonces el transporte es no electrogénico y no depende del potencial transmembranal. Otros parámetros como el potencial de Nernst v_0 y el potencial v_T describen la naturaleza termodinámica del transporte.

Corriente transmembranal.

En el transporte electrogenico, la carga total transportada a lo largo de la membrana es distinta de cero, por lo que podemos escribir la corriente total multiplicando el flujo por la carga total transportada, con qr en unidades $A\mu m^2$ de densidad de corriente:

$$i = q\eta r \exp\left(b \left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right) - \exp\left((b-1) \left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right). \quad (4.42)$$

Dinámica del potencial transmembranal.

Podemos modelar la dinámica del potencial transmembranal definiendo a N como el número de canales y p la proporción de canales activos. Entonces la corriente es

$$\Phi = qNr p \phi(v), \quad (4.43)$$

donde

$$\phi = \exp\left(b\left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right) - \exp\left((b-1)\left(\frac{\eta v - v_0}{v_T}\right)\right), \quad (4.44)$$

definiendo $a = qNr$ en unidades de $pA/\mu m^2$. La corriente total que pasa a través de la membrana es la suma de una corriente de capacitiva (es decir, cambios en la densidad de carga en las superficies interna y externa de la membrana) y una corriente iónica (es decir, paso de iones a través de la membrana). De ahí que la corriente total I este dada por:

$$C_v \partial v = - \sum_{i=1}^N a_i p_i \phi_i(v). \quad (4.45)$$

Modelo termodinámico de excitabilidad en célula motora en mamíferos.

Para mostrar la aplicación del modelo se presenta el análisis de un disparo rápido dentro de una neurona motora en mamíferos, debida a un estímulo externo. En este se consideran tres corrientes principales de las cuales depende el potencial transmembranal; el canal de K^+ y el de Na^+ que son dependientes del voltaje, además de la bomba $Na - K$ que es una ATPasa. La proporción de canales de K^+ activados es representada por la variable $w \in [0, 1]$, siendo también la proporción de canales de Na^+ inactivos (Av-Ron et al., 1991), por lo que $(1 - w)$ representa la proporción de canales no inactivos de Na^+ . La función de activación de los canales se modela como una función senoidal para ajustarse de acuerdo a los datos experimentales. Se considera que la tasa de activación del canal de sodio es rápida y está descrita en función de su estado estable (Av-Ron et al., 1991). La dinámica del potencial membranal de la neurona está dada por la siguiente ecuación:

$$C_m \partial_t v = -(1-w)S_{Na}(v)a_{Na}\Phi_{Na}(v) - wa_K\Phi_K(v) - a_{Na-K}\Phi_{Na-K}(v). \quad (4.46)$$

Aquí S_{Na} es el estado estable de la apertura de canales de Na^+ , definido a continuación. Recordamos también que w es la tasa de apertura del canal de K^+ . La dinámica de esta tasa es

$$\partial_t w = w \left(\frac{S_w(v) - w}{\tau} \right), \quad (4.47)$$

donde

$$S_w(v) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}, \quad (4.48)$$

y

$$\tau_w = \frac{1}{\alpha + \beta}. \quad (4.49)$$

Además, recordando que

$$\frac{\alpha}{\beta} = \exp\left(g_i \left(\frac{v_{m,w} - v}{v_T} \right)\right), \quad (4.50)$$

el estado estable de apertura para los canales se puede reescribir como

$$S_i(v) = \frac{\exp\left(g_i \frac{v - v_{m,w}}{v_T}\right)}{1 + \exp\left(g_i \frac{v - v_{m,w}}{v_T}\right)}, \quad (4.51)$$

donde i etiqueta el tipo de ion que puede ser Na^+ o K^+ . El parámetro g_i controla la tasa de cambio del estado estable como una función del potencial. El potencial $v_{m,w}$ es el potencial medio de activación para el sodio o el potasio respectivamente. Es decir el potencial en el que la mitad de los canales están abiertos.

En particular, y ya que la tasa de activación de los canales de Na^+ se aproxima al estado estable, la tasa activación de los canales de potasio K^+ y τ_w^{-1} queda descrito por la siguiente expresión:

$$\tau_w^{-1} = r \left(\exp \left((b-1)g_w \frac{v-v_w}{v_T} \right) + \exp \left(b_w g_w \frac{v-v_w}{v_T} \right) \right). \quad (4.52)$$

El parámetro b representa un sesgo en el cambio conformacional para la activación. Los valores de b cercanos a 0 representan una tasa a favor de la desactivación. Por el contrario, b cerca de 1 representa que esta misma tasa se inclina hacia la activación [Herrera-Valdez \(2018\)](#).

Las ecuaciones del sistema mínimo de excitabilidad celular para la neurona motora quedan explícitamente como:

$$C_m \partial_t v = -(1-w) \frac{\exp \left(g_{Na^+} \frac{v-v_m}{v_T} \right)}{1 + \exp \left(g_{Na^+} \frac{v-v_m}{v_T} \right)} a_{Na} \Phi_{Na}(v) - w a_K \Phi_K(v) - a_{Na-K} \Phi_{NaK}(v). \quad (4.53)$$

Recordando que $a = qN_l r_l$ con N_l el número de sitios en la membrana dónde se encuentra el l -ésimo transporte y el flujo ϕ está dado por la ecuación (4.44). A continuación se muestra el flujo descrito por las expresiones de cada corriente sin rectificación, es decir $b = 1/2$:

$$\phi = 2\eta q r \sinh \left(\frac{\eta(v-v_0)}{2v_T} \right). \quad (4.54)$$

El flujo de los iones de potasio es

$$\phi_{KaD} = 2q r_{KaD} \sinh \left(\frac{v-v_{0KaD}}{2v_T} \right) \quad (4.55)$$

mientras que el flujo de los iones de sodio es

$$\phi_{NaT} = 2q r_{NaT} \sinh \left(\frac{v-v_{0NaT}}{2v_T} \right). \quad (4.56)$$

De la ecuación (4.35), se tienen las ecuaciones para la bomba de Na-K. Esta bomba mueve tres iones de sodio hacia afuera de la célula mientras que mueve dos de potasio hacia el exterior, por lo que el potencial de equilibrio para la bomba queda en términos de las potenciales de Nernst ([Herrera-Valdez, 2018](#)) como

$$V_{NaK} = v_{ATP} + 3v_{Na} - 2v_K, \quad (4.57)$$

por lo que la corriente dada por la ecuación (4.44). Calculando el valor de $\eta = 3z_{Na^+}(1-0) - 2z_{K^+}(0-1) = 3(1)(1) - 2(1)(-1) = 1$, obtenemos entonces la corriente de la bomba

$$\phi_{NaK} = q r_{NaK} \exp \left(b \frac{v-v_{NaK}}{v_T} \right) - \exp \left((b-1) \frac{v-v_{NaK}}{v_T} \right). \quad (4.58)$$

En el caso en el que $b=0$;

$$\phi_{NaK} = qr_{NaK} \left(1 - \frac{\exp(v_{ATP} + 3v_{Na} - 2v_K - v)}{v_T} \right), \quad (4.59)$$

o en términos de las concentraciones como,

$$\phi_{NaK} = qr_{NaK} \left(1 - \left(\frac{[Na]_0}{[Na]_1} \right)^3 - \left(\frac{[K]_0}{[K]_1} \right)^2 \right) \exp \left(\frac{v - v_{ATP}}{v_T} \right). \quad (4.60)$$

La ecuación, (4.44) mostrada aquí es una ecuación general; derivada en (Herrera-Valdez, 2018), a partir de la energía libre de Gibbs, es decir de una expresión que cuantifica el trabajo necesario para transportar los iones a través de la membrana celular. También toma en cuenta la velocidad y carga elemental, así como la dirección del transporte. Por lo tanto, hemos visto que de los principios básicos de la termodinámica se puede describir la dinámica de una célula excitable. Una de las principales ventajas de las expresiones genéricas es que los ajustes a las corrientes iónicas pueden hacerse directamente a partir de los datos obtenidos en los experimentos de patch-clamp sin mucho esfuerzo, y sin tener que imponer a los datos la suposición de que la relación entre corriente y voltaje es lineal (Herrera-Valdez, 2018). Tales ajustes de corriente pueden incluirse directamente en las ecuaciones que describen el cambio en el potencial de la membrana para obtener una dinámica de esta, sin necesidad de tener que ajustar las variables, como es el caso en la mayoría de las veces con los modelos basados en la conductancia. Además se incluye un término que representa el sesgo direccional en el flujo de iones, ya sea hacia adentro o afuera de la célula. Este termino de rectificación nos permite analizar este fenómeno energético mediante el cambio de energía que implica el transporte transmembranal, y se asume así que este fenómeno es debido a cambios en la estructura tridimensional de las proteínas (Herrera-Valdez, 2018).

La formulación resultante puede adoptar diferentes formas (ver ecuación 4.40 y 4.41). Esta característica del modelo puede ser útil para los cálculos numéricos, o simplemente para hacer un seguimiento de las diferentes variables de interés (Herrera-Valdez, 2018).

Para poder observar los distintos tipos de respuestas presentadas por la célula motora en mamíferos y saber los parámetros a los cuales es sensible si estos cambian, programé un código (8) en Python que nos muestra la variación del potencial membranal con respecto al tiempo de respuesta a un estímulo externo. A continuación se explorará el modelo haciendo simulaciones computacionales de la célula motora al variar distintos parámetros a los cuales resultó ser sensible, y se analizará cualitativamente estas respuestas del potencial membranal de una célula motora de mamífero.

Capítulo 5

Exploración del modelo termodinámico

El modelo termodinámico de [Herrera-Valdez \(2018\)](#) se exploró desarrollando un modelo numérico basado en el sistema de ecuaciones diferenciales en dos dimensiones presentado en el capítulo anterior, es decir, tomando en cuenta la corriente de K^+ , de Na^+ y la bomba de ATPasa. Se decidió trabajar con sólo estas corrientes para comenzar un análisis base minimalista y en próximos trabajos compararlo con modelos de conductancia con los mismos canales principales. Además, si se desean estudiar otros canales, solo basta con añadir las corrientes de las moléculas que atraviesan la membrana a la ecuación (4.45).

A partir de la simulación computacional (8), realizada en Python, de la actividad eléctrica se compara la respuesta de la célula ante un mismo estímulo de inyección de corriente externo. Para poder desarrollar una intuición y validación de cómo responde la célula ante distintos estímulos y cambios en los parámetros de una célula, así como de los valores que definen el tipo de transporte involucrado en el fenómeno de comunicación, se realizó la variación de los parámetros característicos de una célula motora en mamíferos.

Se realizaron cambios de los parámetros tales como las máximas amplitudes de corriente, es decir, el número de canales que existen en la membrana. Las máximas amplitudes de corriente nos dan un indicador de la expresión genética del canal. Este valor se puede normalizar dividiendo entre la capacitancia membranal. Otro tipo de parámetros variados son los potenciales medios de activación, es decir el valor del potencial en el cual la mitad de canales iónicos son activados. También tenemos el potencial para el cual se abren los canales de compuerta dependientes del voltaje y la tasa de activación del canal de K^+ . Además, se puede variar la corriente de entrada que puede ser:

- Cuadrada: la corriente se mantiene en un valor fijo desde que empieza hasta detenerlo.
- Rampa triangular: en este tipo de inyección de corriente, está aumenta linealmente con una velocidad constante hasta llegar a un valor máximo, disminuye con la misma rapidez con la que fue aumentando.
- Meseta: al igual que la rampa triangular comienza aumentar linealmente hasta llegar a un valor en el cual se mantiene fija la corriente y después comienza a disminuir linealmente con la misma rapidez con la que fue aumentando.

Los pulsos de inyección de corriente se eligieron para abarcar distintos casos, por ejemplo, en los trabajos de ([David J. Bennett, 2001](#); [Carp et al., 2008](#); [Lee and Heckman, 1998](#)) se

usan pulsos triangulares con duración de hasta 2s para estudiar las respuestas de tipo meseta (David J. Bennett, 2001) y relaciones frecuencia-corriente en neuronas motoras en mamíferos (Carp et al., 2008). En un pulso cuadrado, al ser activada la población de canales de forma inmediata, se observa un estímulo que se puede obtener con experimentos del tipo patchclamp en los que el estímulo es inmediato. Con este tipo de pulso, es fácil realizar un análisis de la forma del potencial de acción, la frecuencia del pulso entre otros análisis cualitativos. Los pulsos triangulares y de meseta nos ayudan a hacer un análisis que se puede asemejar a una célula en el cuerpo del animal. Es decir, al aumentar progresivamente la corriente vemos como se activan los canales de un tipo iónico poco a poco, y esto proporciona el tiempo necesario para que la célula tenga otro tipo de respuestas, por ejemplo, la inactivación de otros canales. De esta forma se tiene una respuesta que se da de manera natural en una célula excitable y se observan fenómenos como la histéresis ¹ que es algo observado en las registros experimentales. A partir de realizar las variaciones se obtuvieron distintas respuestas de disparo presentadas por la célula en distintos experimentos, ver figura (5.4).

En las simulaciones se adaptaron los parámetros biofísicos de una neurona motora en mamíferos. En la tabla 5.1 se muestran los parámetros biofísicos que caracterizan a la célula motora. En la tabla 5.2 se muestran los parámetros característicos y que se pueden variar en el modelo.

Simulaciones

En el Capítulo 8 se muestra el código usado para la realización de las simulaciones. Como primer paso se obtuvo la forma del potencial de acción para distintos estímulos (ver Figura 5.2) y las contribuciones de las corrientes principales en un pulso cuadrado (ver Figura 5.3). En esta, observamos que el potencial de acción tiene una amplitud aproximada de 70 mV y una duración de aproximadamente 2ms. Al observar las corrientes, notamos que la corriente de Na^+ se activa antes que la de K^+ . Esto es acorde a lo que se ha encontrado en la literatura al respecto, la comparación se muestra en la Figura (5.2) del lado derecho.

¹No se presenta simetría, ya sea respecto al potencial o en la frecuencia.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidades	Referencia
Constantes físicas				
q_e	Carga fundamental del electrón	1.602×10^{-19}	C	Johnston and Wu (1994)
K_B	Constante de Boltzmann	1.381×10^{-20}	mJ/K	Johnston and Wu (1994)
$V_B = KT/q_e$	Potencial de Boltzmann	25.43	mV	(Johnston and Wu, 1994)
T	Temperatura Absoluta	273.15	K	Johnston and Wu (1994)
Propiedades de la célula				
T	Temperatura del cuerpo humano	$273.15 + 37$	K	Johnston and Wu (1994)
Z_K	Valencia del K^+	+1	-	Aidley and Ashley (1998)
Z_{Na}	Valencia del Na^+	+1	-	Aidley and Ashley (1998)
V_{Na}	Potencial de Nernst para el Na^+	60.0	mV	Johnston and Wu (1994)
V_K	Potencial de Nernst para el K^+	-89	mV	Johnston and Wu (1994)
V_K	Potencial de Nernst para la bomba NaK^+	-69	mV	David J. Bennett (2001)
C_M	Capacitancia de la membrana	50	PF	Jorge Golowasch (2009) *

Tabla 5.1: Parámetros biofísicos, descripción, valores, unidades y referencia característicos de la neurona motora de un mamífero.*Valor ajustado para que la respuesta de la neurona sea lo más parecido a valores registrados experimentalmente.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidades	Referencia
\bar{a}_{Na}	Amplitud máxima de la corriente de Na^+	1 a 3	no tienen unidades _i	Bennett (2003)
\bar{a}_K	Amplitud máxima de la corriente de K^+	200 a 450	no tienen unidades	oji Yashiro (2010); Durga P. Mohapatra-Hiroaki Misonou-Pan Sheng-Jun (2009)
V_m	Potencial medio de activación de la corriente de Na^+	-40 a -10	mV	Vogel (1995)
V_w	Potencial medio de activación de la corriente de K^+	-10 a 5	mV	Brown (1990)
g_K	'Gating charge' de activación	4	no tienen unidades	Valor ajustado
g_{Na}	'Gating charge' de activación	4	no tienen unidades	Valor ajustado
τ^{-1}	Tasa de activación del canal de k^+	1 a 2.5	ms	M. Martina-J.H. Schultz-H. Ehmke (1998)

Tabla 5.2: Tabla 2. Parámetros, descripción, valores, unidades y referencia de la neurona motora de un mamífero. utilizados en el modelo termodinámico.

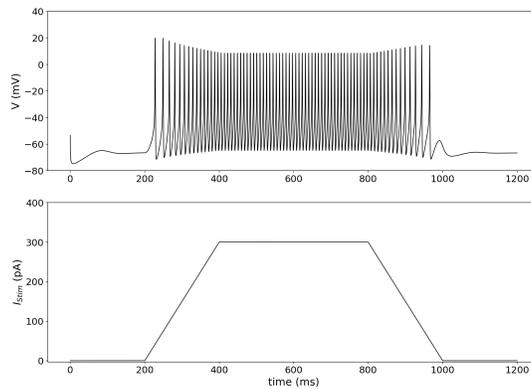


Figura 5.1: Se muestra la respuesta en mV vs ms con la simulación, a un pulso de corriente de $300pA$ de amplitud y una duración de $800ms$ en forma de meseta. Nota: Para este tipo de pulso de corriente no se encontró un registro experimental para neurona motora, sin embargo en (Beraneck et al., 2004) se muestra el uso de esta forma de pulso en otra neurona.

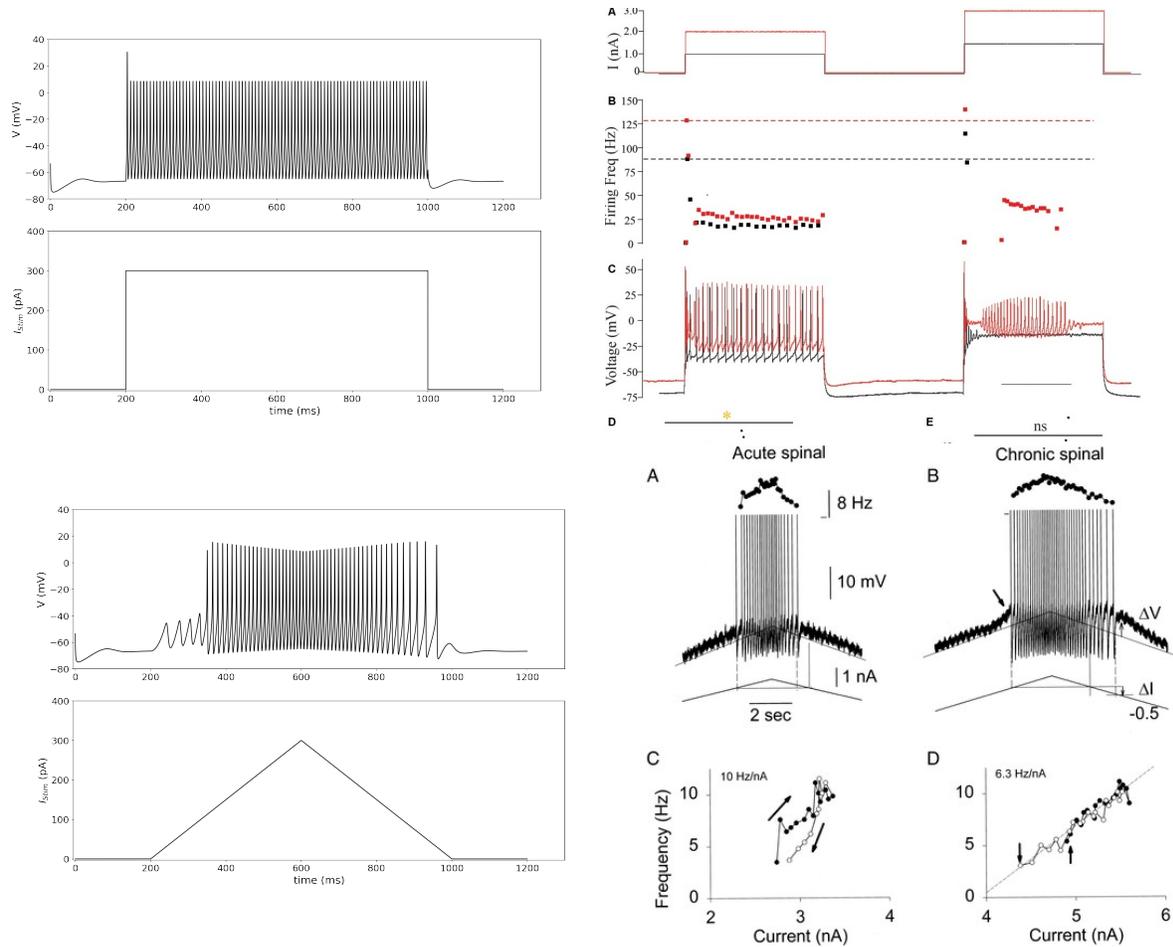


Figura 5.2: Del lado izquierdo se muestra la respuesta en mV vs ms con la simulación, a un pulso de corriente de $300pA$ de amplitud y una duración de $800ms$ en forma cuadrada (izquierda) o en forma triangular (abajo). Del lado derecho se muestran registros experimentales en motoneuronas de conejo (Steele et al., 2020) y (abajo) en motoneuronas de ratas (David J. Bennett, 2001)

Las siguientes figuras muestran el efecto que tiene el variar un sólo parámetro al dejar los otros fijos. Los pulsos de inyección usados son los mostrados en las Figuras (5.2 y 5), los cuales tienen la misma duración ($800ms$) y amplitud ($300pA$). Para llegar al rango de datos mostrado en las tablas 5.2, primero se hicieron pruebas variando estos parámetros en distintos rangos para poder darnos una idea de los valores en los cuales se tiene una respuesta biofísica, estas pruebas se muestran en el Apéndice 7. El tiempo del pulso de inyección es elegido para poder comparar con registros experimentales que estudian fenómenos de interés para motoneuronas, como la histéresis (David J. Bennett, 2001; Lee and Heckman, 1998; Carp et al., 2008) o disparos en forma de mesetas, por ejemplo la Figura (5.4), en la que se estudian mesetas en motoneuronas de ratas.

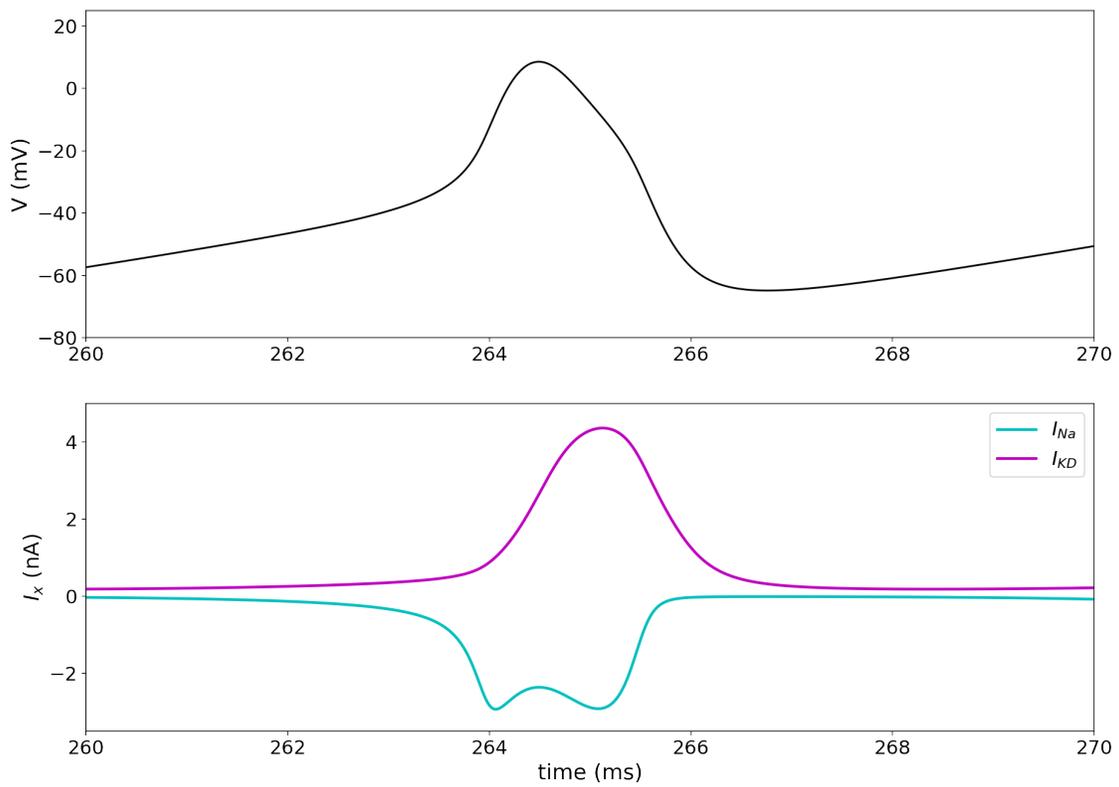


Figura 5.3: Potencial de acción en unidades de (mV), en respuesta a un pulso de corriente cuadrado de ($300pA$) con una duración de ($800ms$) (arriba) y contribución de cada una de las corrientes de Na^+ y K^+ (abajo). Nota: se realiza una ampliación en los primeros $10ms$ del pulso.

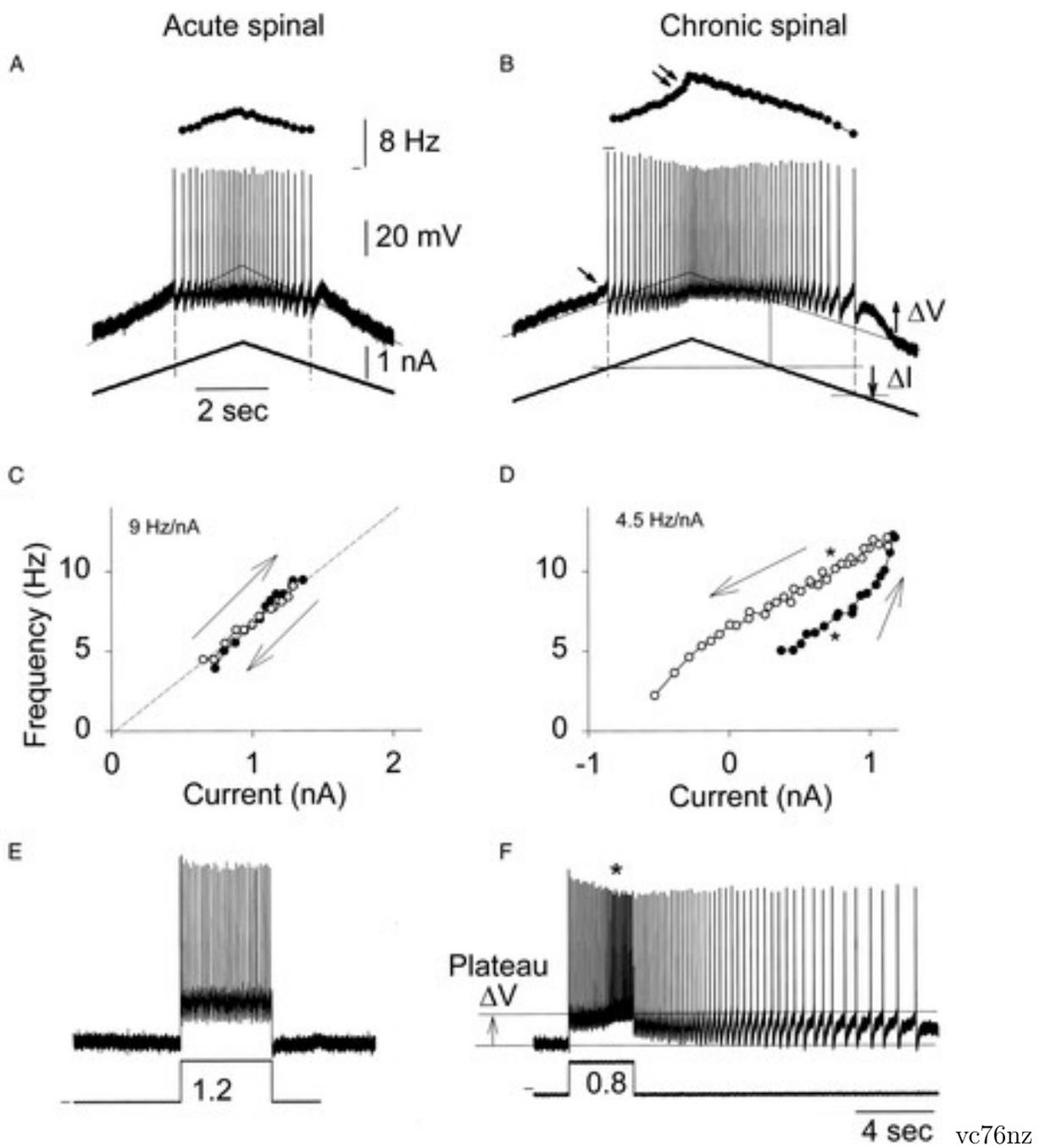


Figura 5.4: Registro experimental de una meseta en neurona motora de umbral bajo de rata espinal crónica. A: potencial de membrana y respuesta de la tasa de disparo a la rampa de corriente lenta en la motoneurona de bajo umbral de rata espinal aguda. Figura 2. [David J. Bennett \(2001\)](#)

Respuesta de la célula al variar las amplitudes de las corrientes.

Cambio en A_{NaT} (máxima amplitud de la corriente de Na^+).

Se sabe que los canales de Na^+ desempeñan un papel importante en la despolarización rápida de la membrana durante la activación de los potenciales de acción (Vogel, 1995). Al ser la corriente de Na^+ la responsable de este proceso, entre mayor población de canales en la membrana, mayor corriente de Na^+ . Por ejemplo, cuando la A_{NaT} es nula no hay corriente de Na^+ (ver figura 5.5 primer panel), por lo que no hay respuesta, ya que al no existir una corriente principal tampoco existe potencial de acción, en este caso particular, ya que otras corrientes también contribuyen a esto, por ejemplo, si se tomará en cuenta los canales de calcio. Al aumentar la población de canales de Na^+ , A_{NaT} de manera general, ya sea mediante un pulso cuadrado, con forma de meseta o triangular, notamos que la excitabilidad de la neurona comienza a aumentar en la medida en que aumenta el valor de A_{NaT} . Al tener mayor cantidad de canales, la respuesta se da no solo durante el pulso de corriente, es decir presenta excitabilidad autosostenida antes y después del pulso. Esto es debido a que al presentarse una corriente mayor de Na^+ la célula presenta mayor excitabilidad en este caso. Esto se observa en las Figuras 5.5, 5.6 y 7.3.

De manera particular para el pulso triangular (ver Figura 5.6 panel tres) se observan pequeñas oscilaciones antes de tener potenciales de acción. Esto es el resultado de ir aumentando gradualmente la activación de canales de Na^+ . Cuando se aumenta poco a poco la población de canales se da tiempo para que la célula presente otros cambios en la membrana. El Na^+ despolariza la membrana. Al ir aumentando poco a poco el flujo de corriente positiva hacia afuera, la célula tiene tiempo de que los canales de K^+ se activen al detectar un cambio en el potencial, lo que provoca un retraso en la respuesta. Por otro lado, se observa que ambas corrientes son muy pequeñas al ir aumentando gradualmente la población (ver Figura 5.6). También se observa que, en el pulso cuadrado, la frecuencia es uniforme en comparación al pulso triangular en el que la frecuencia aumenta alrededor del pico, y como acabamos de describir la frecuencia disminuye en la rampa.

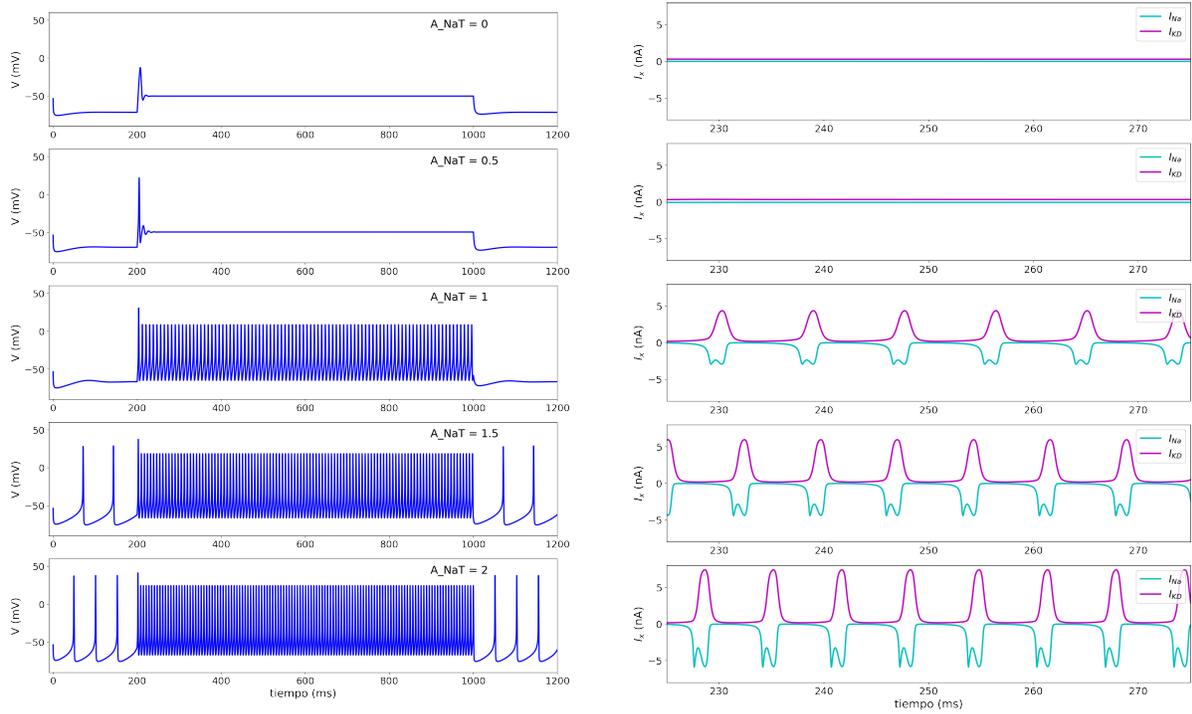


Figura 5.5: Respuestas (en mV vs ms) al variar la amplitud máxima de la corriente A_{NaT} , alimentando la célula con un pulso cuadrado de corriente (izquierda). En el lado derecho se muestran las corrientes respectivas (en nA vs ms).

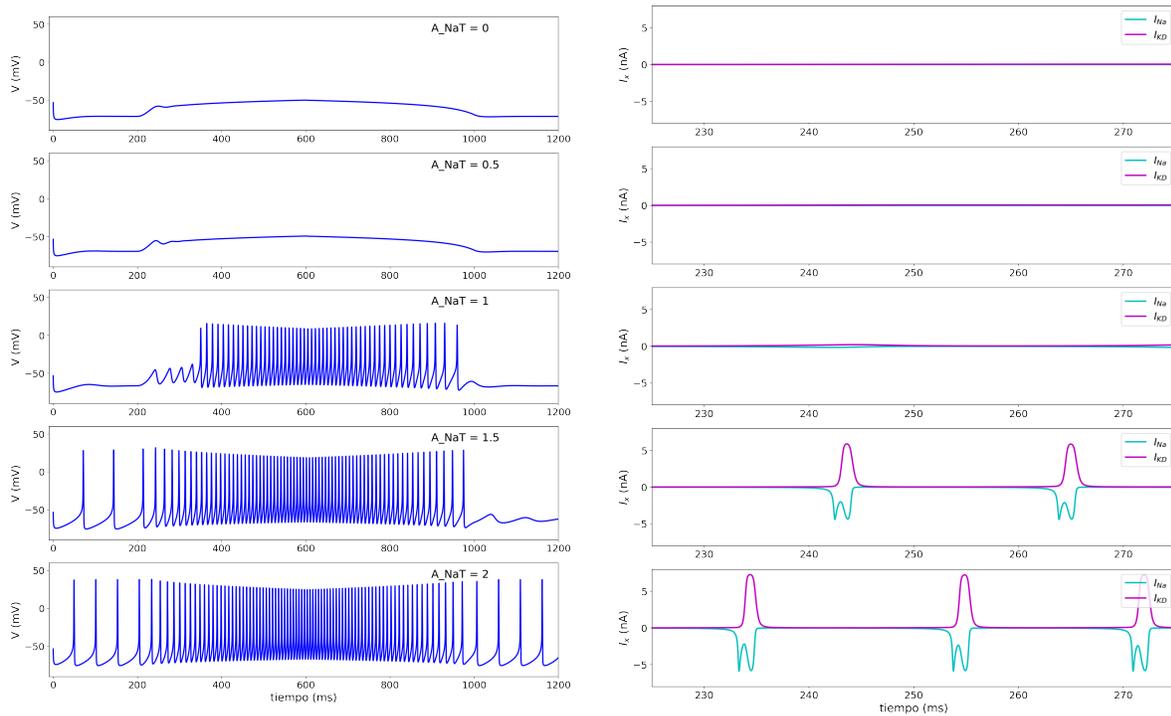


Figura 5.6: Respuestas al variar la amplitud máxima de la corriente A_{NaT} , alimentando la célula con un pulso triangular de corriente (izquierda)(En el eje vertical se tiene la respuesta del potencial en mV y en el eje horizontal el tiempo en ms). En el lado derecho se muestran las corrientes respectivas. (En el eje vertical se tiene la respuesta de las corrientes en nA y en el eje horizontal el tiempo en ms)

Cambio en $A_{K_{aD}}$ (máxima amplitud de la corriente de K^+).

Se procedió a obtener los resultados análogos para el caso de la máxima amplitud de la corriente de K^+ , por lo que varió $A_{K_{aD}}$, lo cual es equivalente a variar la población de canales de K^+ . Al hacer esto notamos que la excitabilidad de la neurona disminuye en la medida en que aumenta la población de canales. Por otro lado, cuando disminuye la corriente de K^+ , hay pocos canales activos de K^+ , en este caso la respuesta se da no solo durante el estímulo externo. Es decir, la célula presenta excitabilidad autosostenida antes y después del pulso, aunque estos potenciales de acción fuera del pulso tienen una frecuencia mucho menor. Esto se observa en general para los tres tipos de pulso (Figuras 5.7, 5.8 y 5.9). Estas respuestas se deben, primero a que al presentarse mayor flujo de corriente del K^+ , el potencial se hiperpolariza y el flujo de corriente de Na^+ disminuye. La célula presenta por lo tanto menor excitabilidad. Si por otro lado hay pocos canales activos de K^+ , la excitabilidad aumenta, ya que la corriente de sodio sigue aumentando.

Esto se observa en la Figura 5.8, donde la excitabilidad va disminuyendo gradualmente. Se puede observar que al aumentar progresivamente la población de canales activos de K^+ , el inicio y fin de la respuesta no presenta una simetría ya sea en el potencial o en la frecuencia, es decir se tiene histéresis. Además, en el cuarto panel del pulso meseta, notamos que al activarse los canales gradualmente se tiene respuesta de la célula en los primeros *ms*. Sin embargo, cuando se llega a la activación total de la población de canales la célula deja de responder. Esto mismo se observa en el caso del pulso triangular, para el cual no hay pequeñas oscilaciones en los últimos paneles y se observa que la respuesta es muy pequeña en los primeros *ms*. Es decir, que ante este pulso la célula presenta menor sensibilidad y requiere de una mayor amplitud en la corriente aplicada. Este tipo de respuesta es acorde a la reportado en mamíferos (David J. Bennett, 2001).

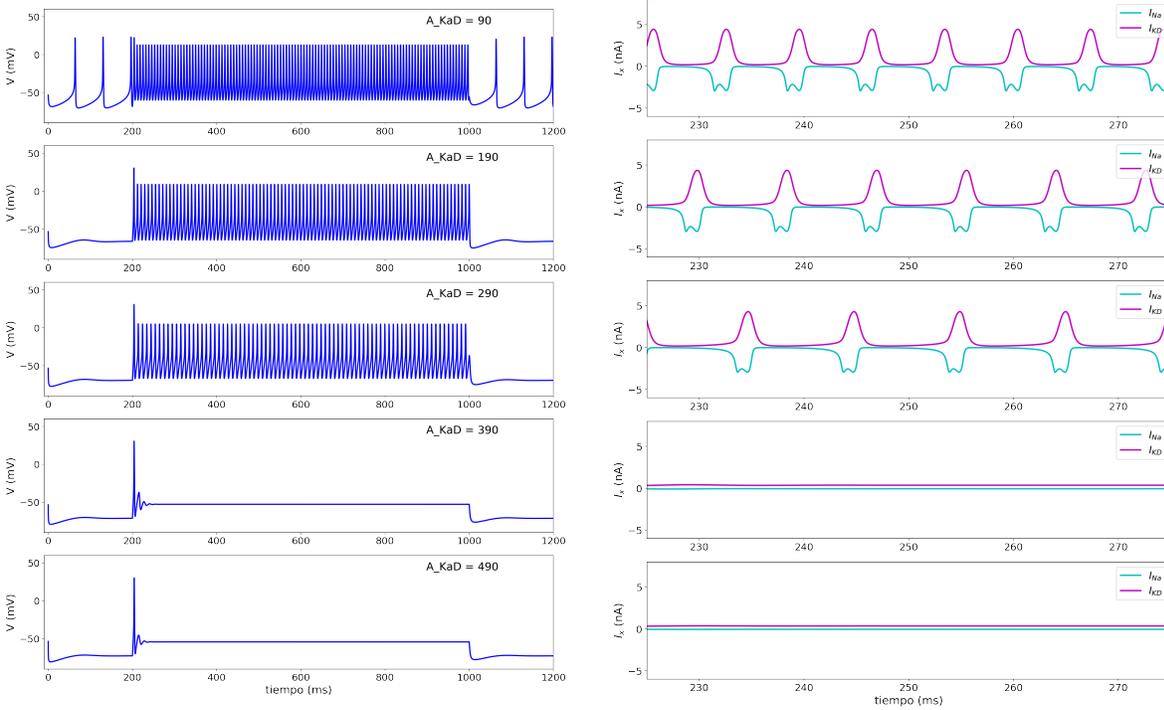


Figura 5.7: Respuestas al variar la amplitud máxima de la corriente A_{KaD} . En este caso se utilizó un pulso cuadrado (izquierda). En el lado derecho se muestran las corrientes respectivas (en nA vs ms). Nota: en los dos últimos paneles correspondientes a $A_{KaD} = 390$ y $A_{KaD} = 490$ las corrientes son muy pequeñas, por lo que solo se observan amplificando la imagen.

Respuesta de la célula al variar potenciales medios de activación V_w y V_m .

El potencial medio de activación es el valor del potencial necesario para activar la mitad del total de canales iónicos activables. La respuesta de la célula excitable al variar el potencial medio de activación del K^+ , V_w , es que se observa una mayor excitabilidad mientras se aumenta el valor de dicho potencial. Si se desplaza el potencial V_w hacia valores positivos, la excitabilidad es mayor debido a que los canales de K^+ comienzan a activarse en el momento en el que se presenta una corriente de Na^+ , es decir en el que se alcanza un valor en el potencial celular más despolarizado, valor necesario para la activación de los canales de sodio. También podemos pensar en la corriente de K^+ como un amortiguamiento para la excitabilidad. Mientras más se retrase la activación de esta corriente, mayor será la excitabilidad (ver Figura 5.12). Al variar V_m se observa lo contrario; al aumentar este valor disminuye la excitabilidad celular. Al variar el valor de V_m estamos variando el potencial en el cual se activa la principal corriente, que es la responsable de los potenciales de acción. Si este potencial es cercano al potencial membranal para el que se activan suficientes canales de K^+ , entonces la excitabilidad disminuye. Es decir, los canales de K^+ se activan antes que los canales de Na^+ y estos sirven como amortiguamiento para la excitabilidad, lo cual se observa en la Figura 5.11, en donde también se observa histéresis para el pulso triangular.

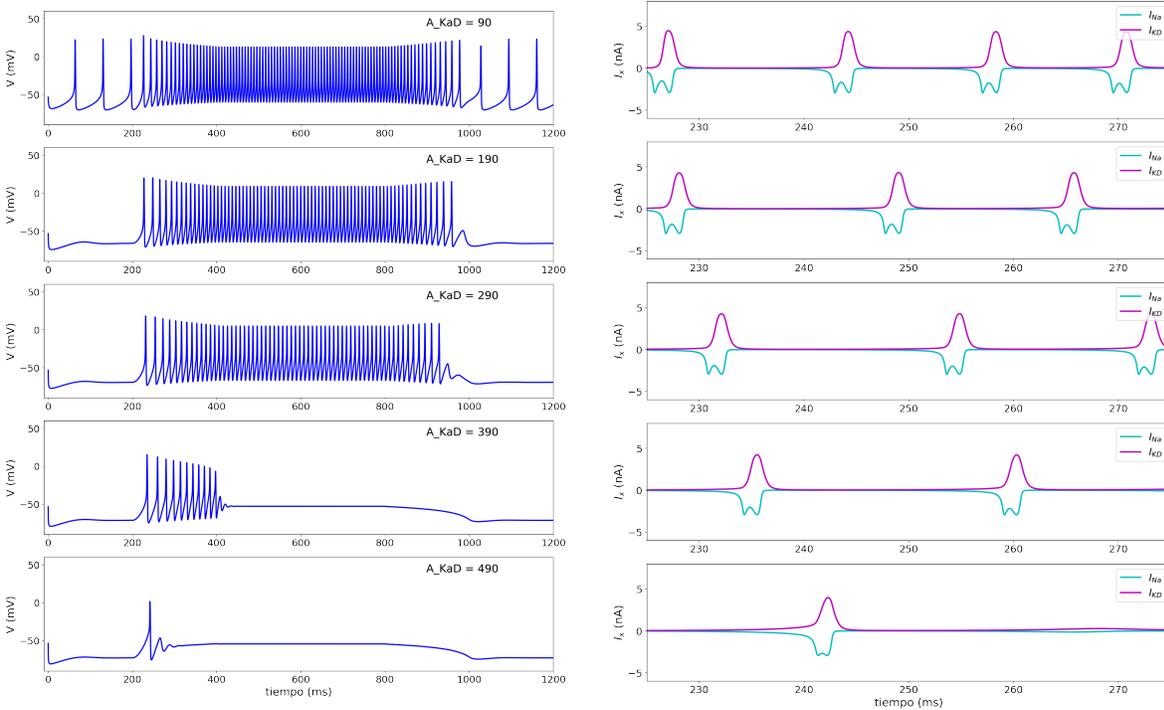


Figura 5.8: Respuestas en mv al ir aumentando la amplitud máxima de la corriente de K^+ , A_{KaD} . pulso meseta (izquierda). Corrientes (en nA vs ms) (derecha). Se observa que las frecuencias de los potenciales de acción son directamente proporcionales a la frecuencia de las corrientes y en ambos casos disminuye conforme aumenta A_{KaD} .

Respuesta de la célula al variar la tasa de apertura del canal de K^+ .

La apertura de los canales de K^+ se opone a la corriente de Na^+ , disminuyendo la excitabilidad celular. Por lo tanto, al ser más rápida la apertura de dichos canales se observan menos disparos para valores grandes de r (ver la Figura 5.14). En la gráfica correspondiente a las corrientes se aprecia como al activarse con mayor rapidez los canales de K^+ se desactiva por completo la respuesta de la corriente de Na^+ , en el pulso cuadrado esto ocurre inmediatamente. Por otro lado, en el pulso triangular se observa desde el primer panel que la tasa de apertura de los canales de K^+ de forma gradual va dando lugar a la activación de los canales de Na^+ de forma gradual también. Esto se puede observar en la Figura 5.14, lado izquierdo, primer panel. En el segundo panel ya no tenemos respuesta de la célula, ya que al aumentar la tasa de apertura de los canales de K^+ , aumenta la corriente hiperpolarizante.

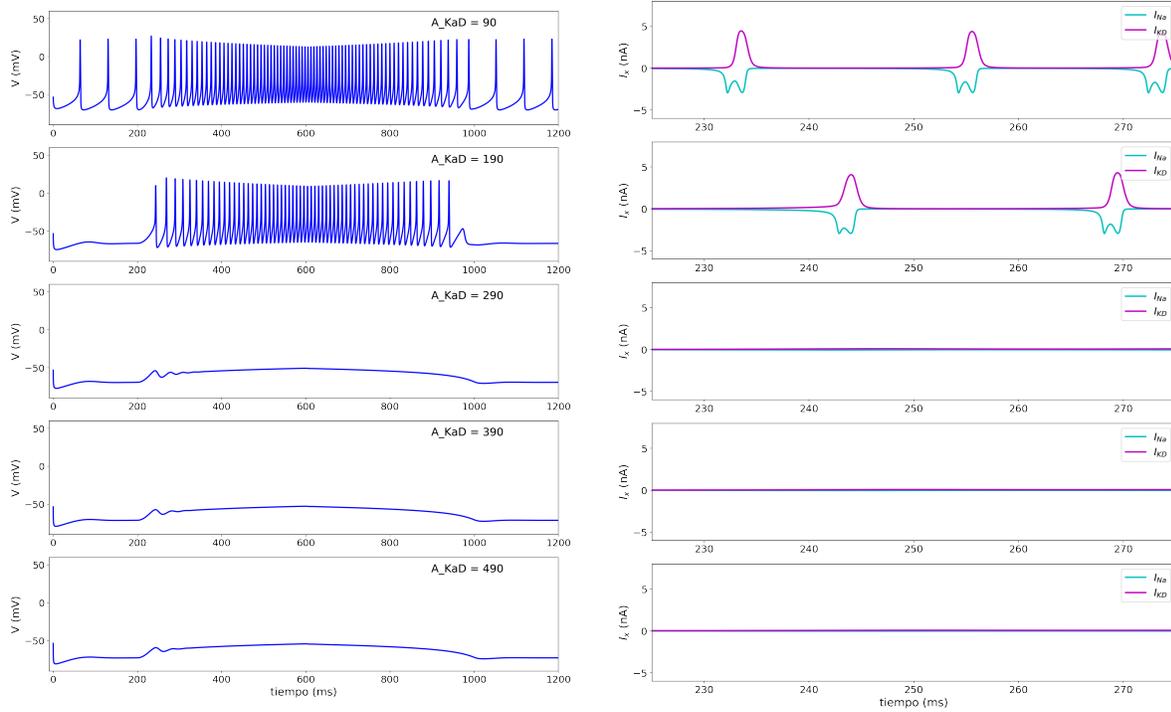


Figura 5.9: Respuestas en mV al ir aumentando la amplitud máxima de la corriente de K^+ , A_{KaD} . Se aplicó un pulso triangular(izquierda). Las corrientes (en nA vs ms) respectivas se muestran a la derecha.

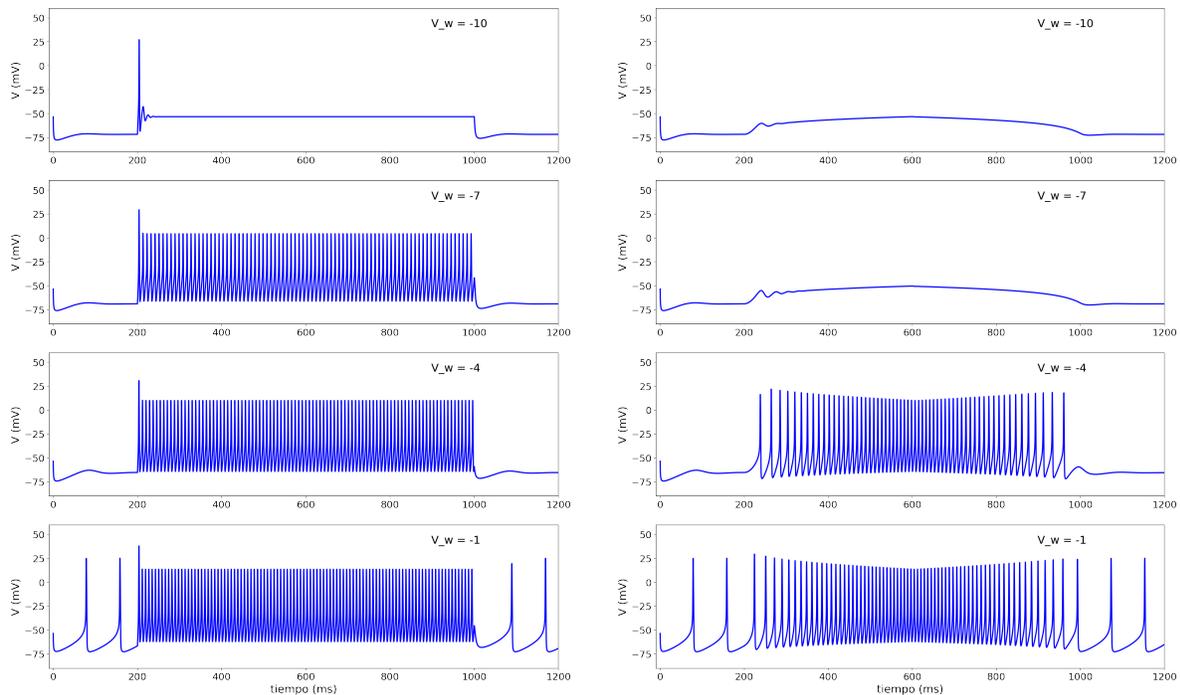


Figura 5.10: Respuesta al variar el potencial medio de activación K^+ , V_w , utilizando un pulso de corriente (en nA vs ms) cuadrado a la izquierda, usando un pulso triangular a la derecha

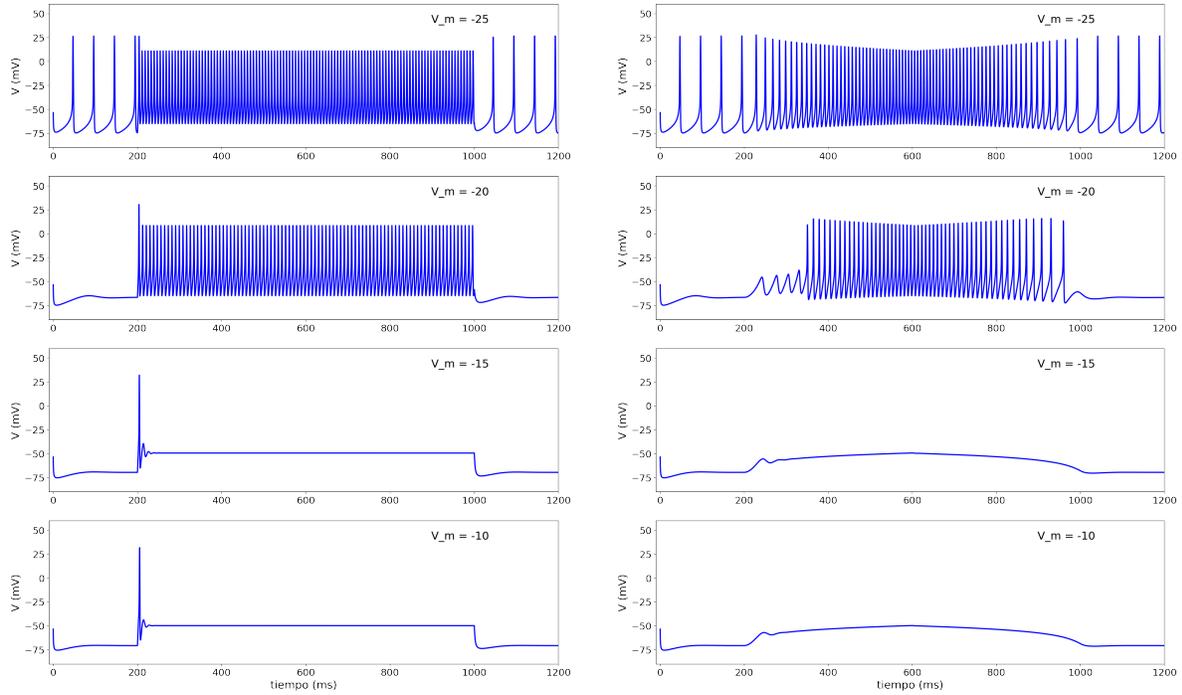


Figura 5.11: Respuestas (en mV vs ms) al aumentar el potencial medio de activación de Na^+ , V_m . Usando un pulso cuadrado (izquierda). Usando un pulso triangular, se observa un cambio en la frecuencia del disparo (derecha).

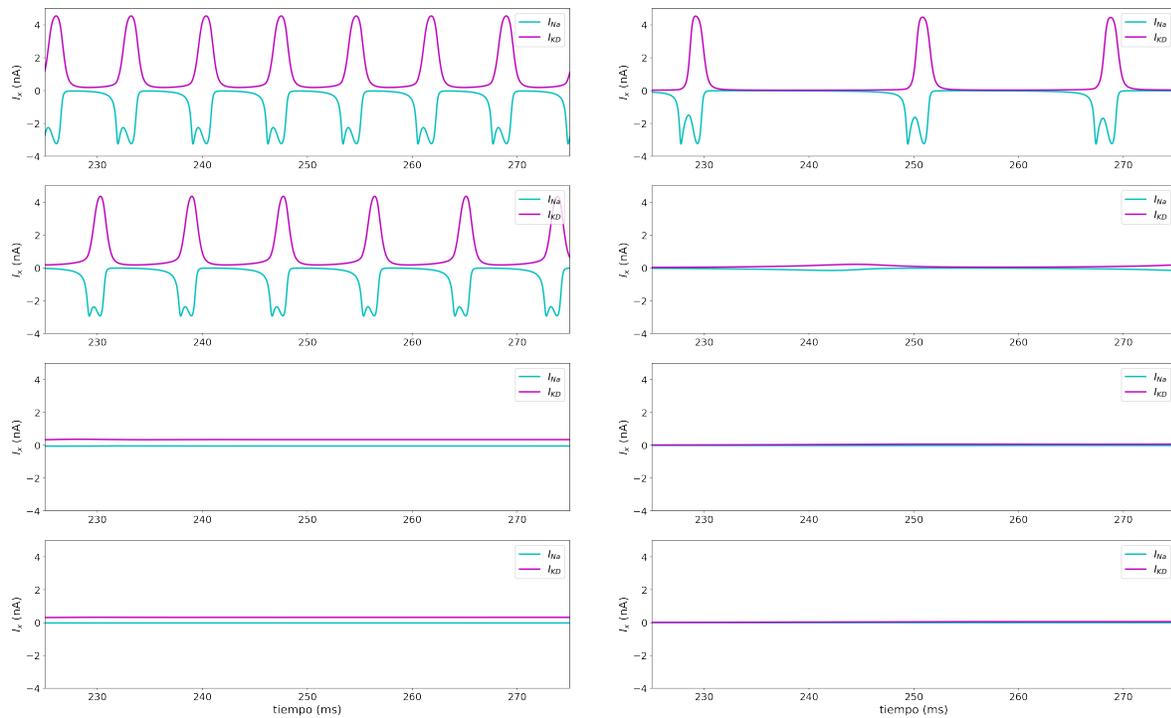


Figura 5.12: Corrientes (en nA vs ms) al variar V_m con un pulso cuadrado a la izquierda, usando un pulso triangular a la derecha. En este pulso se puede observar histéresis y un cambio en la frecuencia del disparo. (Nota: en el panel correspondiente a $V_m = -20mV$ las corrientes son muy pequeñas, por lo que solo se observan con una ampliación a la imagen (derecha))

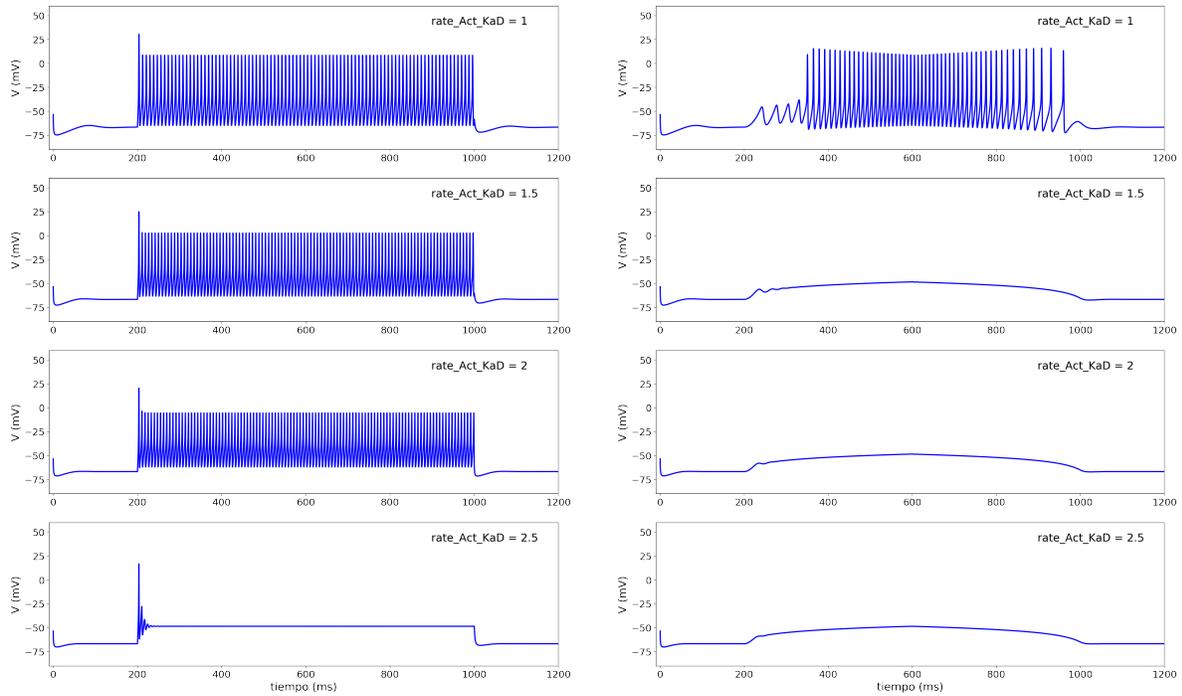


Figura 5.13: Respuesta (en mV vs ms) al cambiar la tasa de activación de los canales del K^+ . Usando un pulso cuadrado(izquierda). Aplicando un pulso triangular (derecha)

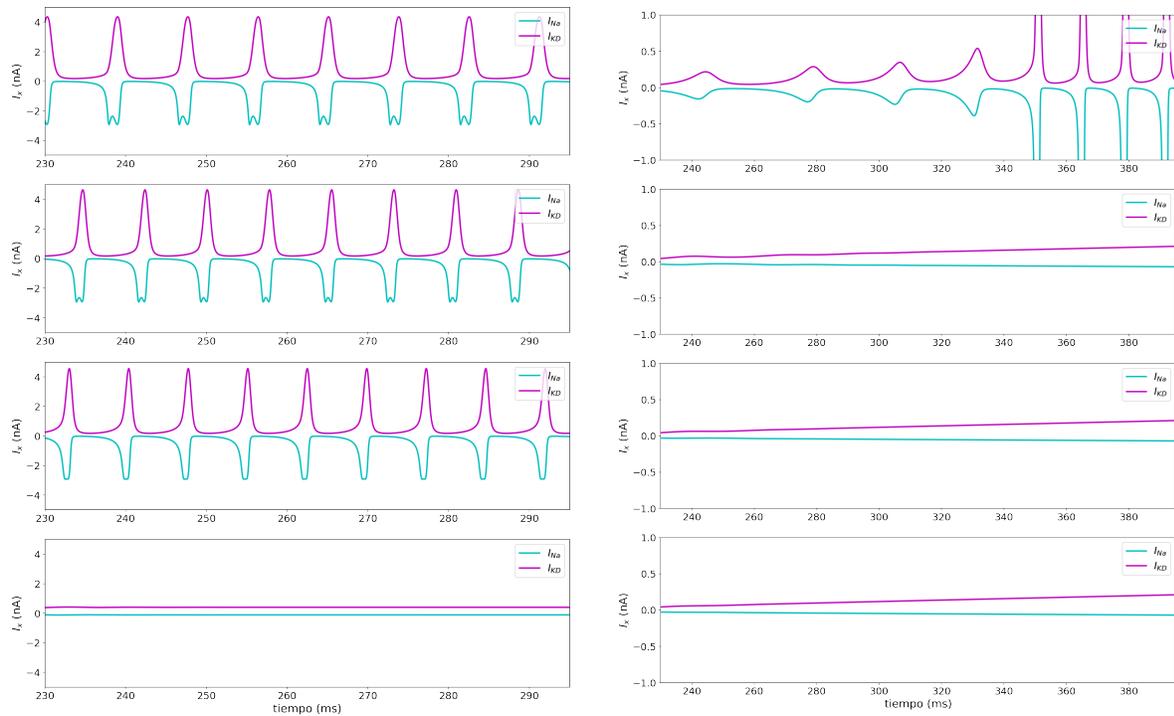


Figura 5.14: Corrientes (en nA vs ms) al cambiar la tasa de activación de los canales de K^+ con un pulso cuadrado(izquierda) o pulso triangular (derecha) (Nota: se hace una ampliación a la imagen de los primeros 60 ms para poder observar mejor las oscilaciones).

Respuesta de la célula al variar las amplitudes del estímulo externo.

El estímulo externo, es la inyección de corriente responsable de que la célula responda con un potencial de acción, activando cierta cantidad de canales dependientes del voltaje, ya sean de Na^+ o de K^+ . Si el estímulo aumenta, aumentan la cantidad de canales activos dependientes del potencial, y por lo tanto se espera que la respuesta sea mayor.

Aumentar la amplitud del estímulo de corriente externo tiene como respuesta un aumento gradual en la respuesta celular, sin importar la forma de éste. Sin importar la forma del pulso externo, se observa que, sin estímulo externo, la célula no presenta respuesta. Al ir aumentando la amplitud de este estímulo, se comienza a tener respuesta celular. Además, se puede observar en las Figura 7.21 que al tener una gran amplitud del estímulo sólo aumenta la frecuencia de la respuesta. No se presentan disparos fuera del estímulo. En el caso del pulso triangular se observa que la excitabilidad necesita una amplitud mayor comparada con la necesaria para el pulso cuadrado y de meseta. También en este tipo de estímulo se observa histeresis. Estas respuestas las podemos observar en la Figura 5.15:

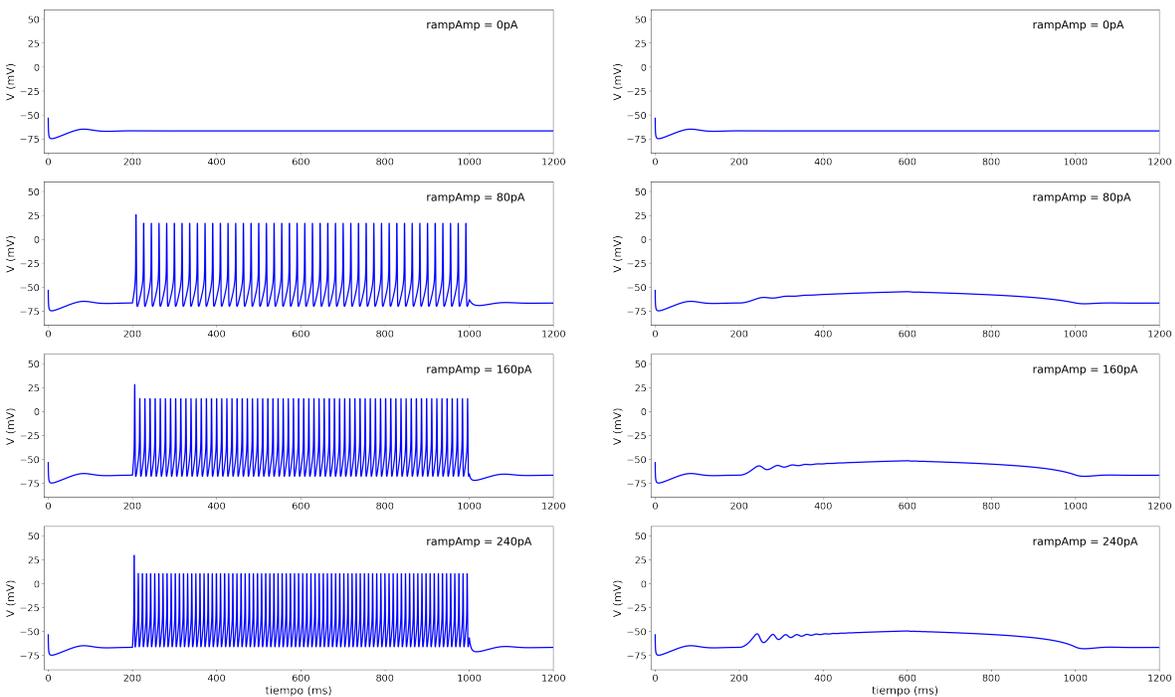


Figura 5.15: Variación de la amplitud del estímulo (en nA vs ms) en el pulso. Amplitud del estímulo en el pulso cuadrado (izquierda), aplicando un pulso triangular (derecha).

Estas respuestas se comparan con los registros experimentales donde se cambia la amplitud del estímulo y se obtienen las mismas respuestas observadas en la simulación.

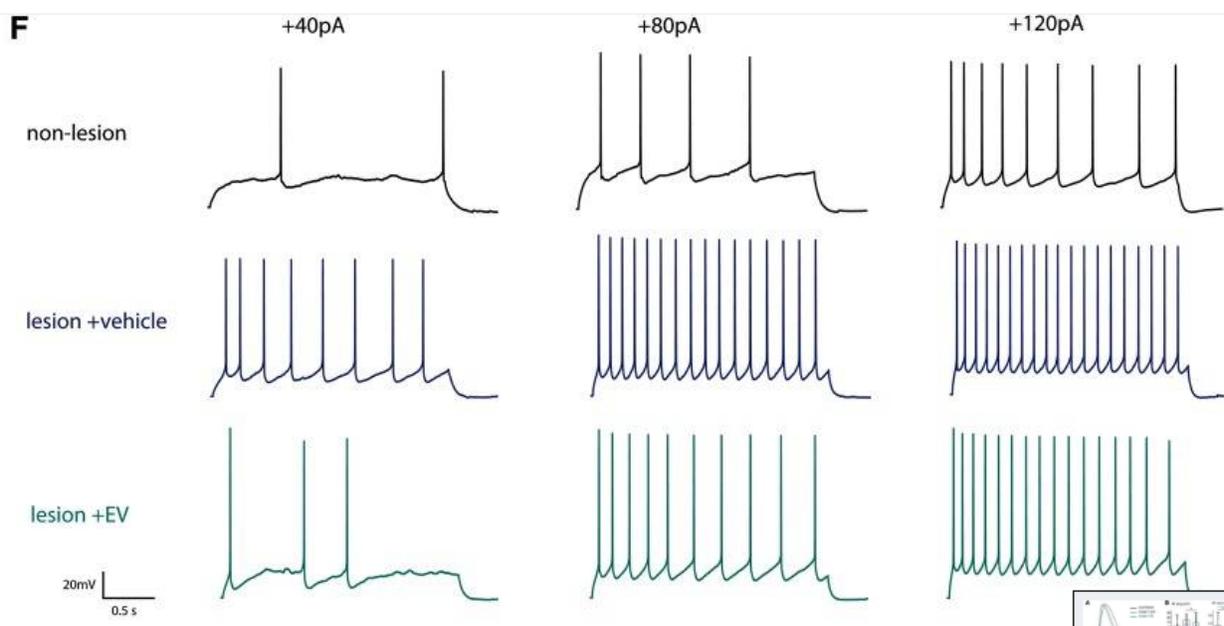


Figura 5.16: Registros experimentales. Trazas de voltaje representativas que muestran el disparo de AP en estado estable en respuesta a pasos de corriente de 2s a 40, 80, 120 pA. (Medalla et al., 2020).

Capítulo 6

Conclusiones y discusión

Los tejidos excitables contienen células que disparan potenciales de acción como respuesta a un estímulo. Estas median diferentes tipos de comunicación en los niveles de los órganos y de todo el sistema. Los estudios teóricos de la excitabilidad celular han seguido principalmente dos tendencias diferentes después del trabajo seminal de Hodgkin y Huxley (1952). Uno de esos caminos se basa en seguir con la representación óhmica de la membrana celular y seguir con las bases teóricas de la comparación de la membrana celular con un circuito equivalente. Otro camino es hacer una nueva derivación partiendo de los fundamentos termodinámicos mediante los cuales se rige la dinámica celular.

En esta tesis se muestra como la generación de señales eléctricas de las células excitables, a un nivel macroscópico, es el resultado del transporte transmembranal, que se fundamentan desde el cambio de energía libre. El objetivo fue presentar los fundamentos termodinámicos de un modelo genérico para la actividad de una célula excitable. Este modelo resulta ser fisiológicamente relevante y barato desde el punto de vista computacional. La ecuación, (4.44), desmenuzada en el Capítulo 4, es una ecuación general; derivada en [Herrera-Valdez \(2018\)](#) a partir de la energía libre de Gibbs, es decir, de una expresión que cuantifica el trabajo necesario para transportar partículas a través de la membrana celular. También toma en cuenta la velocidad y carga elemental, así como la dirección del transporte. Por lo tanto, se presenta una nueva derivación que tiene como bases los principios básicos de la termodinámica desde los cuales se pueden describir los cambios en el potencial de membrana de las células excitables. Desde esta nueva derivación vale la pena hacer simulaciones para después compararlas con experimentos y otras teorías y poder tener una gama amplia en la que esta derivación puede resultar útil.

Una de las principales ventajas de la expresión genérica (4.44) presentada, es que los ajustes a las corrientes iónicas pueden hacerse directamente a partir de los datos de patch-clamp, sin tener que imponer a los datos la suposición de que la relación entre corriente y el voltaje es lineal. Tales ajustes de corriente pueden ponerse directamente en ecuaciones que describan el cambio en el potencial de la membrana para obtener una dinámica de la célula de interés, sin mucho que ajustar, como ocurre la mayoría de las veces con los modelos basados en la conductancia.

La formulación resultante puede adoptar diferentes formas (ver ecuación 4.40 y 4.41). Esta característica del modelo puede ser útil para los cálculos numéricos, o simplemente para hacer un seguimiento de las diferentes variables de interés ([Herrera-Valdez, 2018](#)), por

ejemplo, se pueden analizar las corrientes de cada molécula.

Los modelos basados en conductancias y en el modelo estándar que dio las bases para el estudio de las señales eléctricas en células excitables (Hodgkin and Huxley, 1952). Han mostrado (Herrera-Valdez, 2012) en una comparación con los modelos termodinámicos menos excitabilidad (véase también Herrera-Valdez (2012) para más detalles), al presentar diferentes excitabilidades se pueden ver distintos efectos en las predicciones que puedan hacerse respecto al sistema. Además, en comparación con estos, el modelo (Herrera-Valdez, 2018) permite hacer una estimación y permite manipular el número de canales en la membrana con la expresión genética característica de la célula estudiada. Una de las diferencias más notables es la contribución de los términos no lineales, además la inclusión de un término que representa el fenómeno de rectificación, parámetro que puede ajustarse en la ecuación 4.44, este fenómeno se puede ver en experimentos como Katz (1949). La rectificación es un fenómeno que no puede manipularse en los modelos basados en conductancias. Al incluir un término de rectificación y poder variarlo, el modelo estudiado (Herrera-Valdez, 2018) nos permite analizar este fenómeno desde el punto de vista energético con el cambio de energía que implica el transporte transmembranal. Se asume así que este fenómeno es debido a cambios en la estructura tridimensional de las proteínas (Herrera-Valdez, 2018). Cabe mencionar que en los resultados de la solución numérica para células excitables motoras en mamíferos presentado en el actual manuscrito no fue de interés variar este parámetro, por lo tanto, no se presentan resultados de variar la rectificación.

Una razón y diferencia con los modelos derivados de (HH) que explica la facilidad de ajuste del modelo genérico aquí presentado es que no es necesario reajustar las contribuciones relativas de las diferentes corrientes al cambio en el potencial, ya que las amplitudes para cada una de esas corrientes pueden obtenerse directamente y sin imponer la suposición de relaciones lineales corriente-voltaje y ajustando linealmente en consecuencia, lo que da lugar a una mejor incorporación de los datos. De hecho, el modelo presentado (Herrera-Valdez, 2018) se ha utilizado para construir un modelo simplificado de la dinámica de la membrana de células cardíacas (Herrera-Valdez, 2018) y se puede usar para diferentes tipos de células excitables en un futuro.

Por lo tanto, las principales diferencias entre los modelos derivados de HH y el modelo presentado son:

Los modelos derivados de HH son modelos que se fundamentan en tratar a la membrana celular como si fuera un circuito eléctrico, viendo a los canales iónicos como resistencias y de allí que el cambio temporal sea a través de las conductancias. Por otro lado, el modelo termodinámico, se fundamenta en los principios termodinámicos como lo son: la energía necesaria para el movimiento de las moléculas a través de la membrana, o cambios en las proteínas transportadoras que conducen a un sesgo en el flujo de corriente hacia adentro o hacia afuera de la membrana.

Una de las diferencias respecto a tratar a la membrana celular como un circuito eléctrico, es que para obtener el valor de las conductancias se tiene que hacer una estimación a partir de medir la pendiente de la curva corriente-voltaje, la estimación se obtiene en unidades de siemens (S). En el modelo presentado se mide la corriente en amperes (A) directamente de los experimentos de patch-clamp, en los que se fija la corriente, incorporando datos directamente al modelo sin tener que hacer una estimación.

Otra diferencia, se encuentra en la rectificación, es decir, el sesgo en el flujo hacia aden-

tro o hacia afuera de la membrana, el cual es un fenómeno que no hay forma de estudiar sistemáticamente en el modelo HH, ya que no existe un parámetro que se pueda manipular. En el modelo termodinámico se pueden estudiar cambios en el sesgo del flujo para cada ion, incorporando un término en las corrientes que puede variar.

Además, si bien es cierto que se puede hacer una estimación de la cantidad de canales en los modelos HH, se trabaja con conductancias, lo que es partir del hecho de que la membrana celular se puede ver como un circuito. Partiendo de los fundamentos de energía y transporte, en el nuevo modelo se puede representar la corriente en amperes de un solo canal, con el dato experimental, y después cambiar el número de canales de manera directa.

Con las ecuaciones mostradas en el Capítulo 4 se desarrolló un código (8) en Python que sirve para verificar que la célula responde en los intervalos fisiológicos, con parámetros que describen a una neurona motora de mamífero, los cuales en su mayoría podemos medir experimentalmente. A partir de las simulaciones realizadas podemos concluir que la célula excitable tiene cambios en su respuesta al variar la amplitud máxima de la corriente de Na^+ y K^+ , al cambiar los potenciales medios de activación, la tasa de activación de los canales de K^+ , así como la amplitud y forma del pulso de corriente que es el estímulo externo al que se somete la membrana.

En distintas simulaciones realizadas con estímulos triangulares se encontró histéresis, por ejemplo, al variar la máxima corriente de sodio (ver Figura 5.6) o al aumentar el potencial medio de activación del sodio (ver Figura 5.11) y al cambiar la tasa de activación de los canales de potasio (ver Figura 5.14), o al cambiar la máxima corriente de potasio con un pulso de meseta (ver Figura 5.8). La excitabilidad de la neurona motora a los distintos parámetros variados nos da una base sobre la cual se puede trabajar al observar estas respuestas en registros experimentales. Por ejemplo, notamos que la excitabilidad de la célula ante un estímulo de la forma triangular es menor comparándolo con el pulso cuadrado, lo que implica que la célula responde con menor excitabilidad a este tipo de estímulo lo que requiere una mayor amplitud en el pulso. Además, con los resultados obtenidos se valida el modelo, ya que se obtienen disparos que coinciden con lo observado en distintos experimentos (Katz, 1949; David J. Bennett, 2001).

Para futuros trabajos se busca utilizar el modelo (Herrera-Valdez, 2018) para realizar análisis del cambio en la expresión genética o propiedades biofísicas de los canales, así como de mutaciones en estos. También se busca comparar las simulaciones obtenidas con los experimentos, en los que muchas ocasiones resulta imposible hacer el cambio de un solo parámetro sin que haya compensación homeostática y otros muchos mecanismos de compensación. Se ha comenzado a trabajar con este modelo para el estudio del envejecimiento en neuronas (E. Mckiernan, 2015), así como en otras enfermedades clínicas en las cuales se tienen cambios en balance de canales. El modelo presentado además es fácil de construir en términos computacionales por lo que puede servir para el modelaje e investigación de redes neuronales.

Capítulo 7

Apéndice

Cambio en las corriente de sodio.

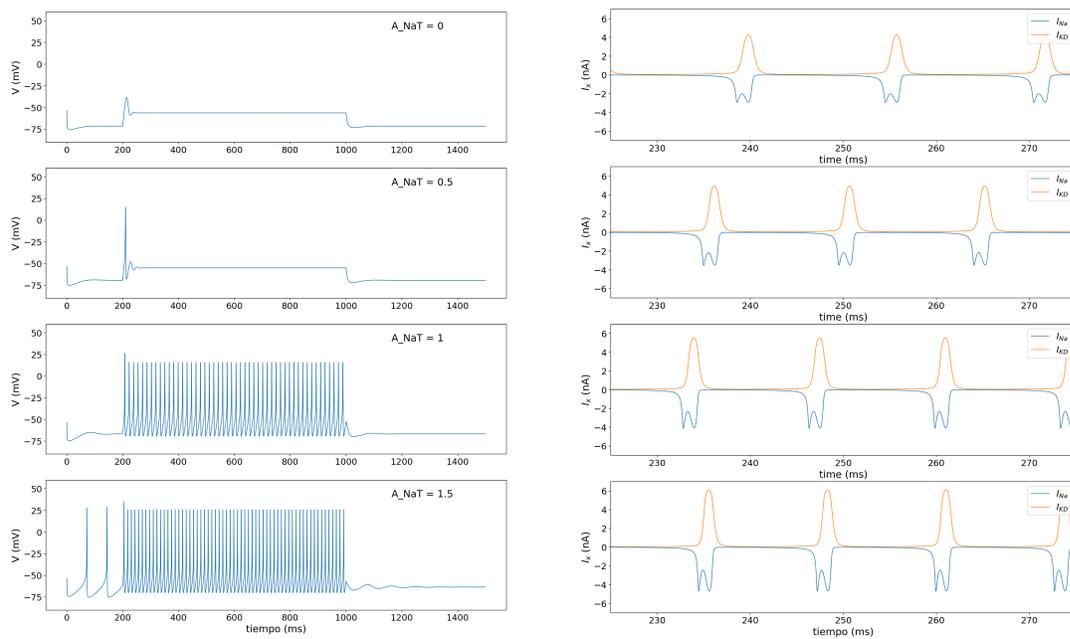


Figura 7.1: Respuesta a un pulso cuadrado. Al aumentar A_{NaT} , aumenta la excitabilidad hasta llegar a un valor donde se presentan disparos autosostenidos antes de que comience el estímulo (izquierda). Respuesta en las corrientes (derecha).

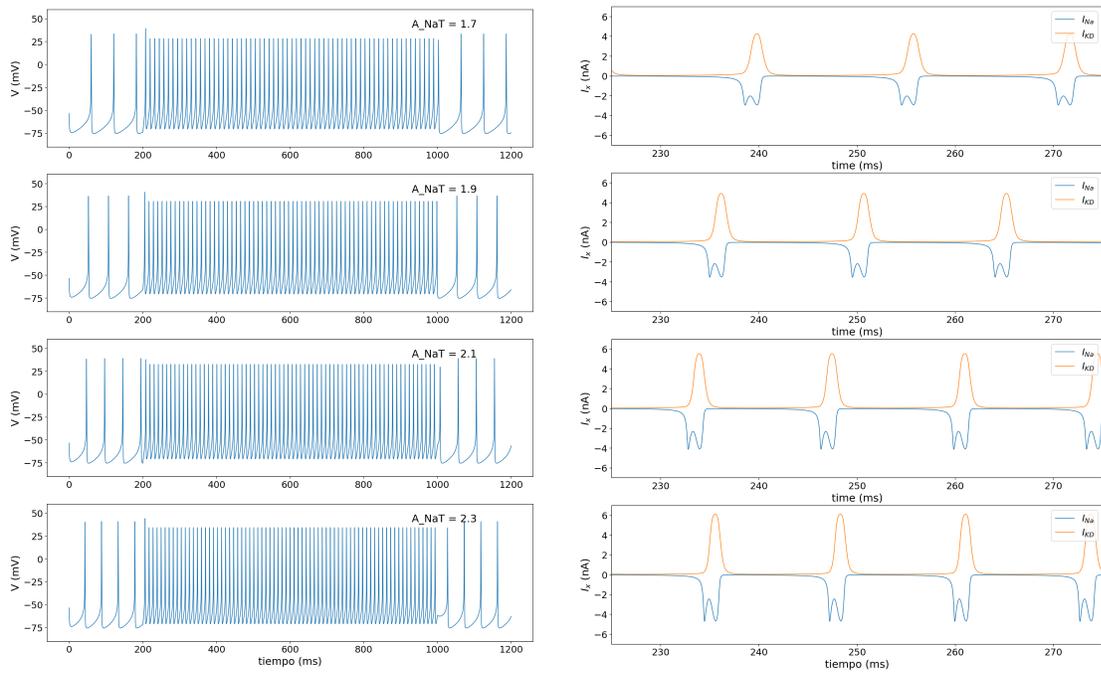


Figura 7.2: Estímulo cuadrado. En este rango de valores de A_{NaT} solo se presentan disparos autosostenidos (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

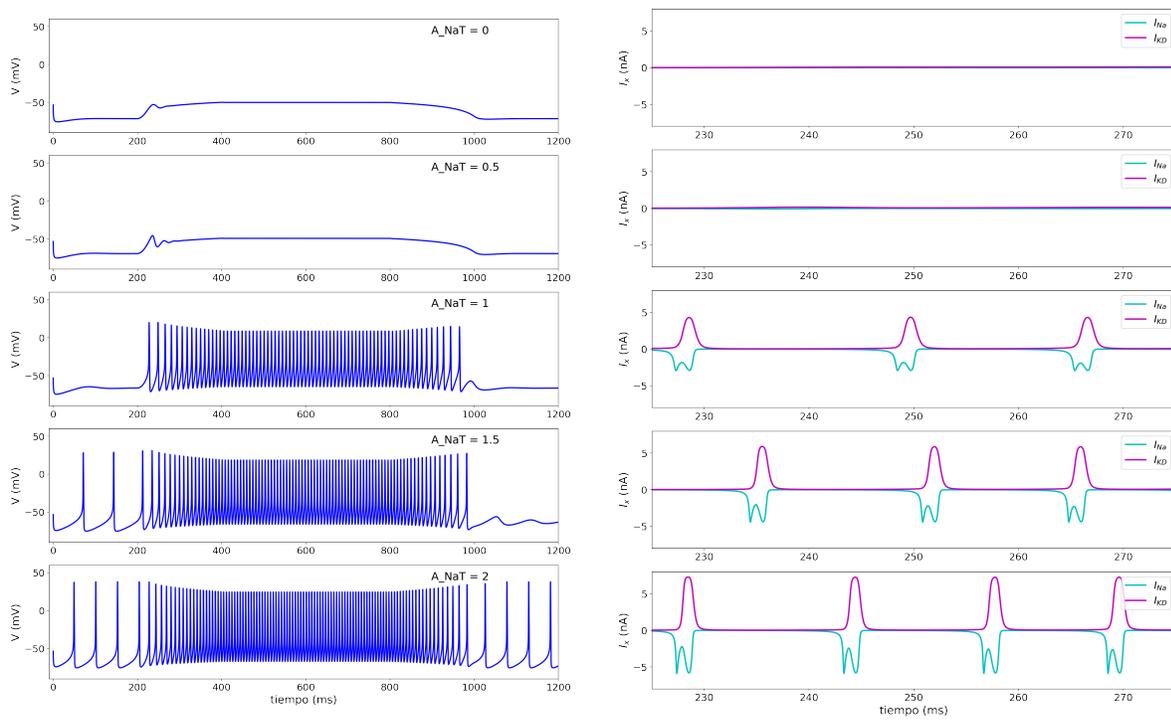


Figura 7.3: Respuestas al variar A_{NaT} pulso meseta (izquierda). Corrientes (derecha)

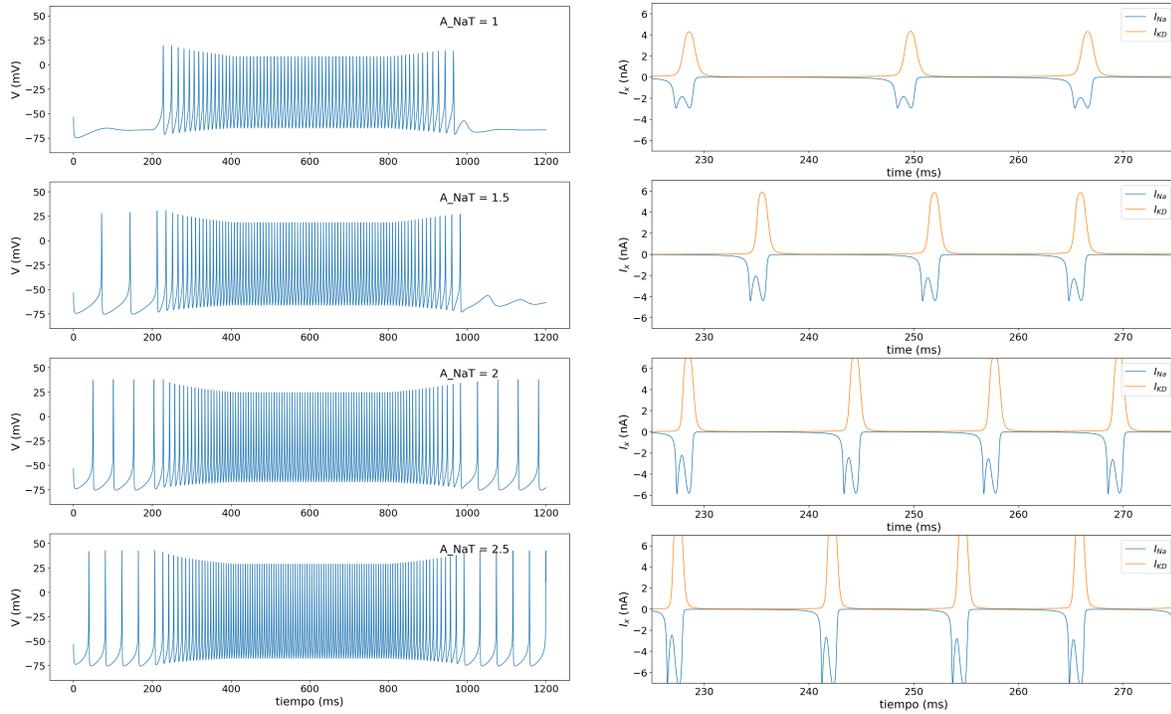


Figura 7.4: Respuesta a pulso meseta. Al aumentar la A_{NaT} aumenta la excitabilidad, hasta un valor en el que se presentan disparos autosostenidos (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

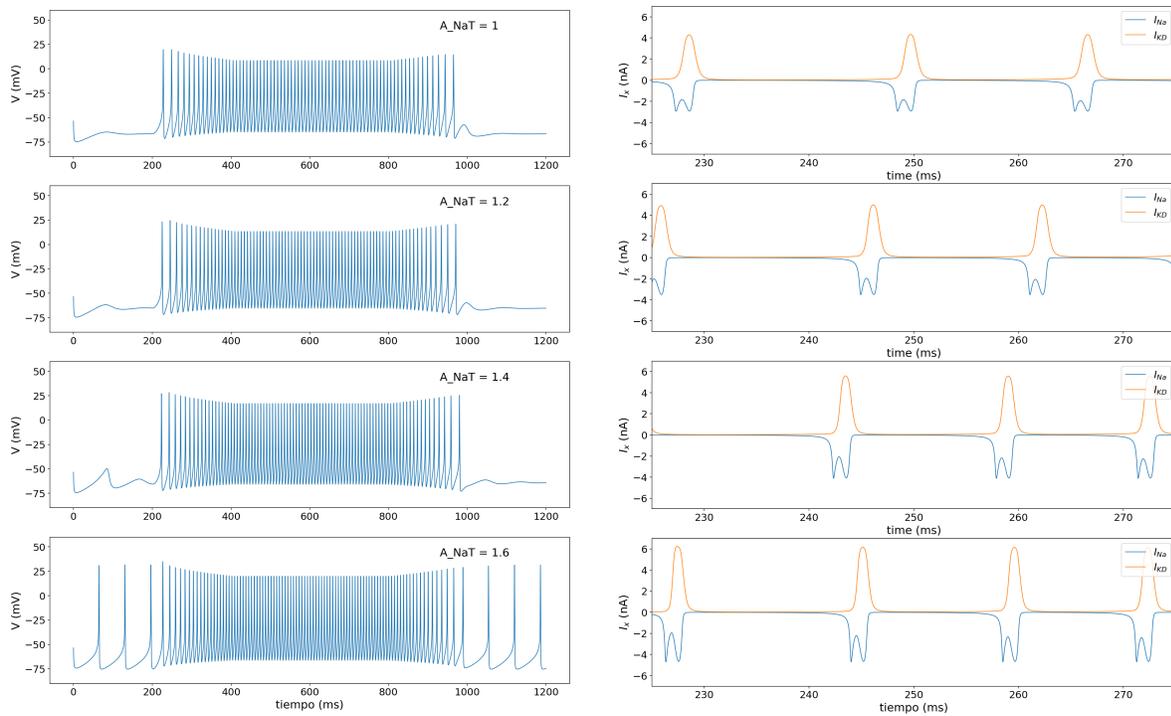


Figura 7.5: Respuesta a un pulso meseta. Se observa el rango donde solo existe excitabilidad durante el estímulo y al aumentar el valor los disparos se presentan antes y después del estímulo (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

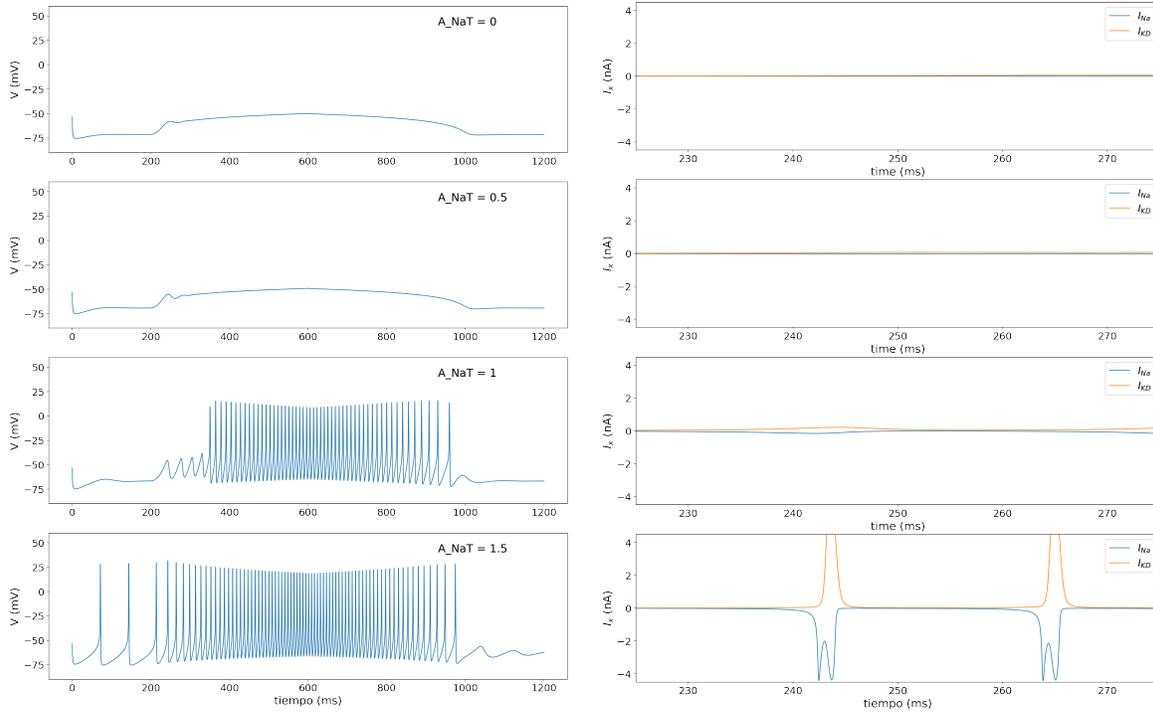


Figura 7.6: Respuesta a un pulso triangular. Cuando no hay corriente no hay disparos, al ir aumentando la corriente aumenta la excitabilidad, se observa histeresis (izquierda). La Contribución de cada corriente va aumentando (derecha).

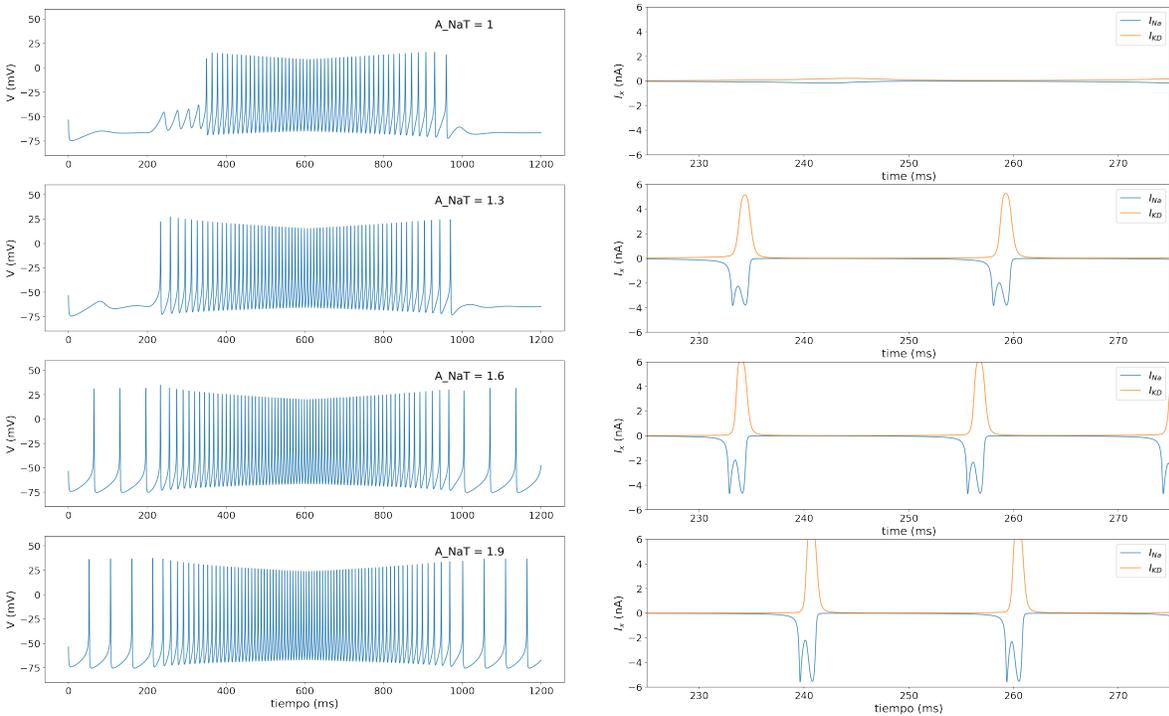


Figura 7.7: Respuesta a un pulso triangular. Si no hay corriente no hay respuesta. Al aumentar A_{NaT} también aumenta la excitabilidad hasta presentar disparos autosostenidos antes y después del pulso. Se observa histeresis (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

Cambio en las corrientes de potasio.

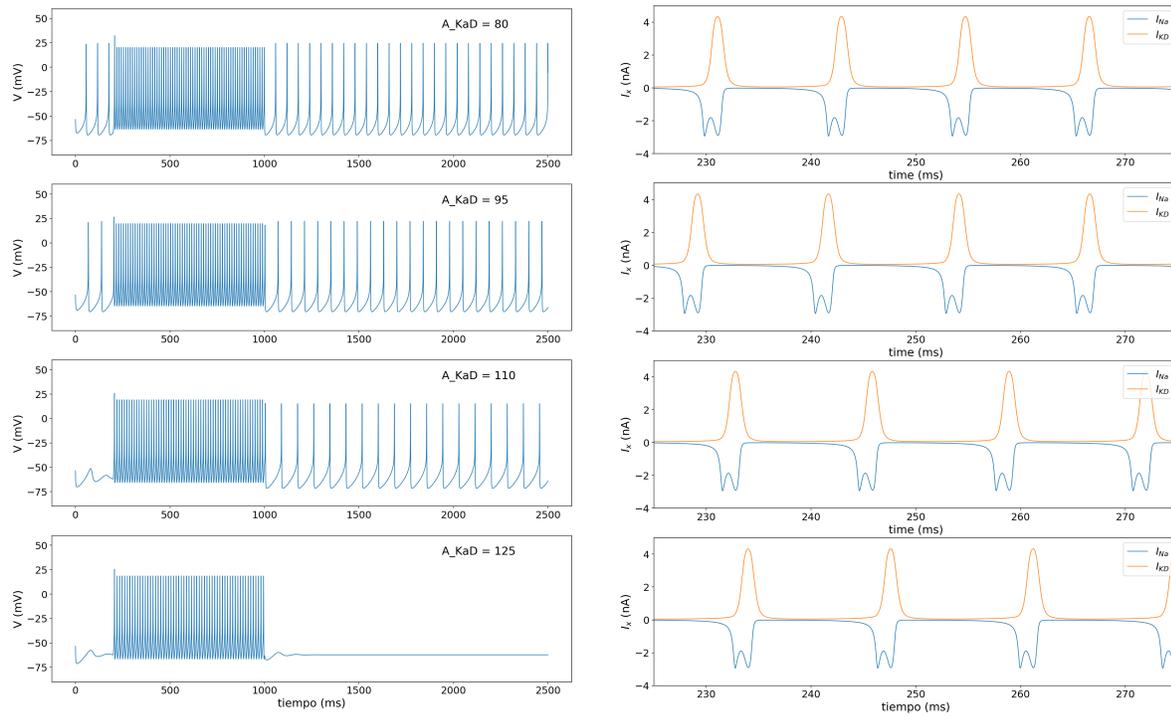


Figura 7.8: Respuesta a un pulso cuadrado. Al aumentar A_{KaD} la excitabilidad va de ser tipo marcapaso a solo responder durante el estímulo (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

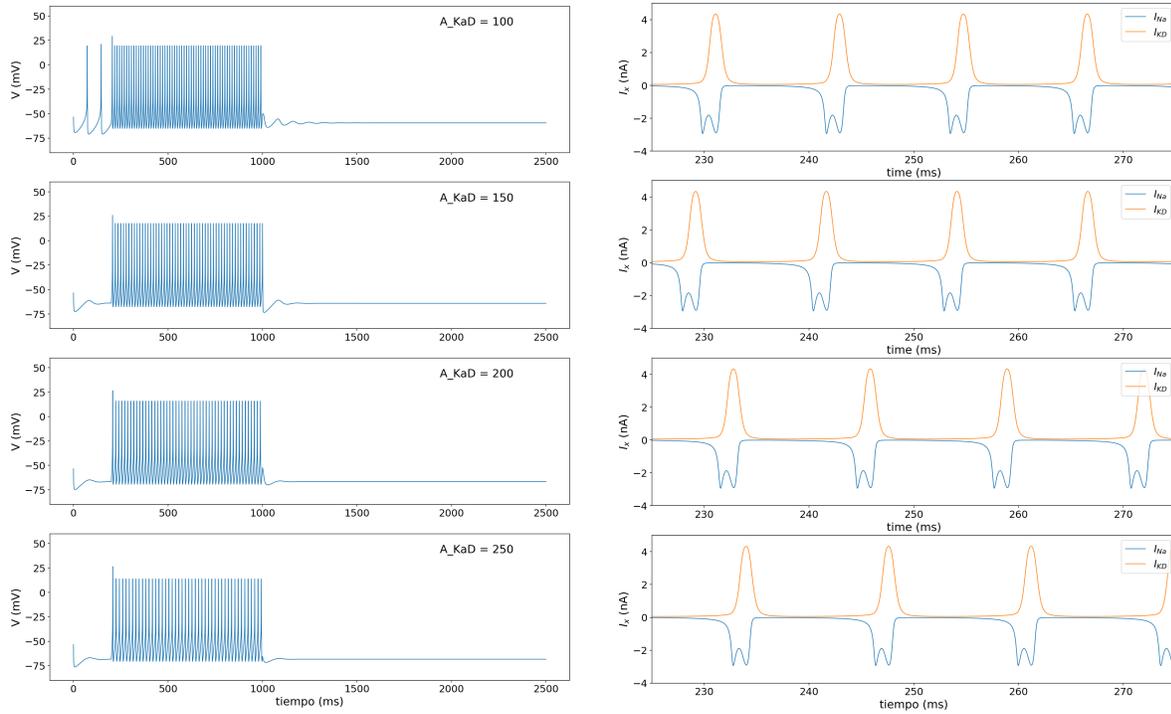


Figura 7.9: Respuesta a un pulso cuadrado. Se observa la transición de presentar respuesta antes de que se presente el estímulo a valores en los que solo responde durante el estímulo (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

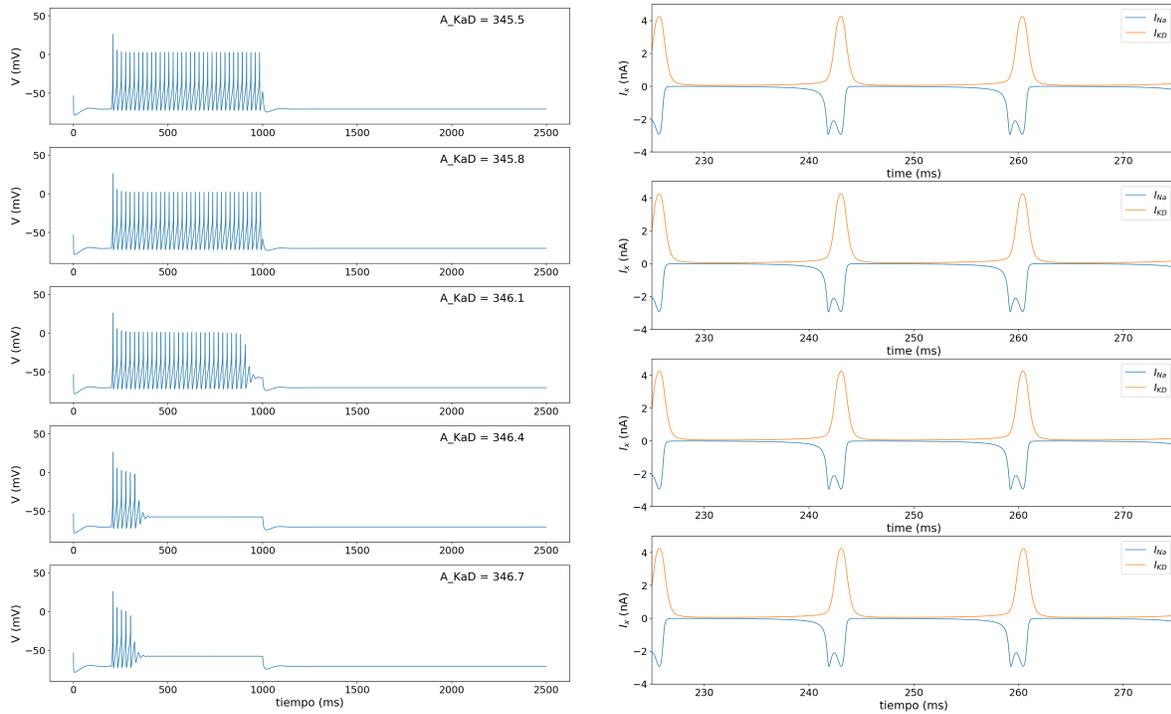


Figura 7.10: Respuesta a un pulso cuadrado. Para valores muy grandes en A_{KaD} la célula pierde excitabilidad (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

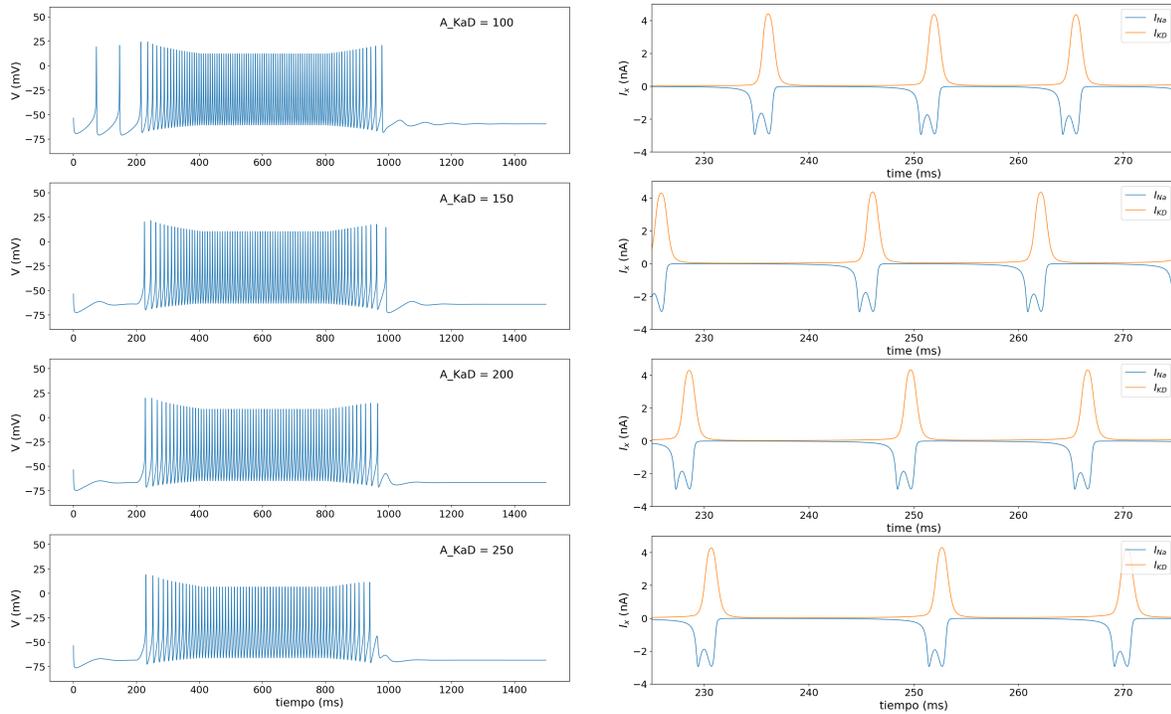


Figura 7.11: Respuesta a un pulso meseta. Al aumentar A_{KaD} los disparos pasan de presentarse antes del estímulo a solo disparar durante el pulso (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

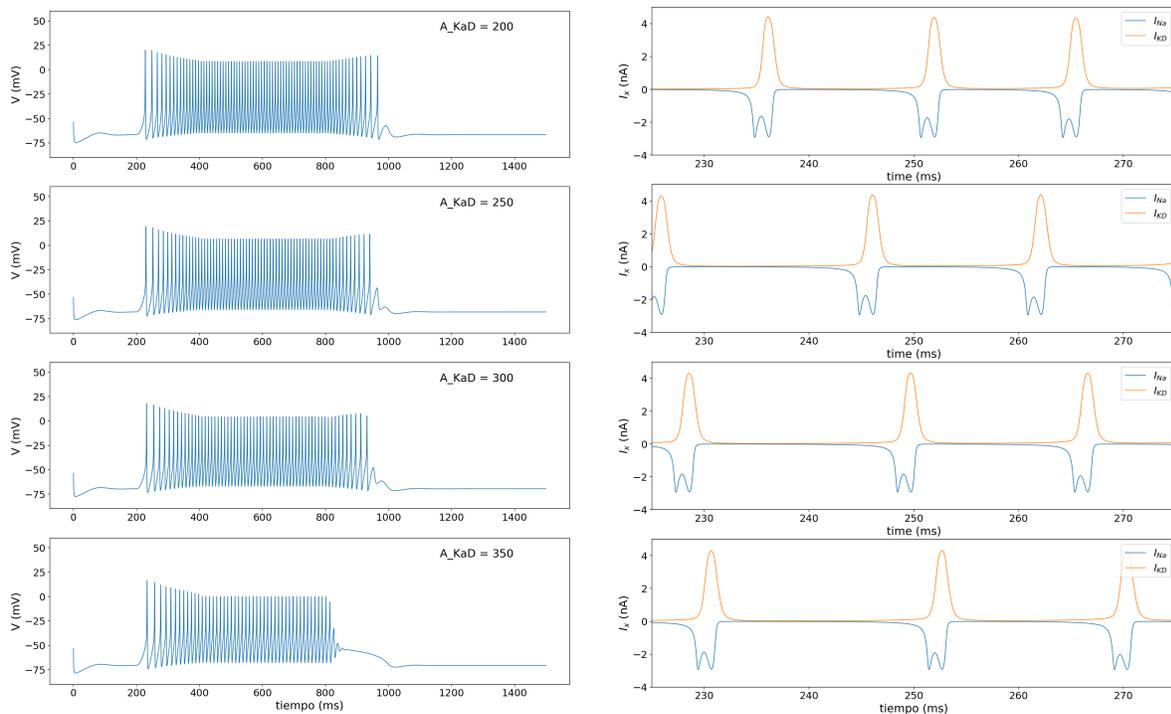


Figura 7.12: Respuesta a un pulso meseta. Para valores grandes de A_{KaD} la excitabilidad va disminuyendo. La excitabilidad es mayor comparada con el pulso cuadrado (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

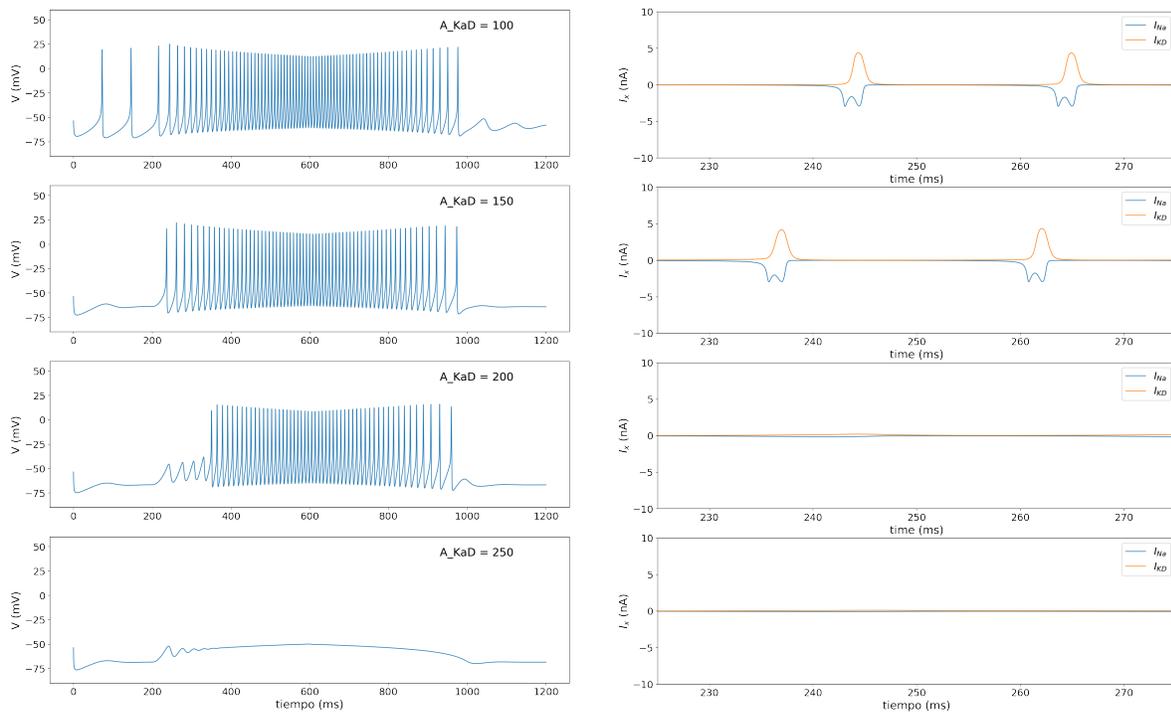


Figura 7.13: Respuesta a un pulso triangular. Al aumentar A_{KaD} la célula pasa de tener disparos autosostenidos antes del estímulo, a solo presentar excitabilidad durante el estímulo y en valores mayores pierde excitabilidad (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

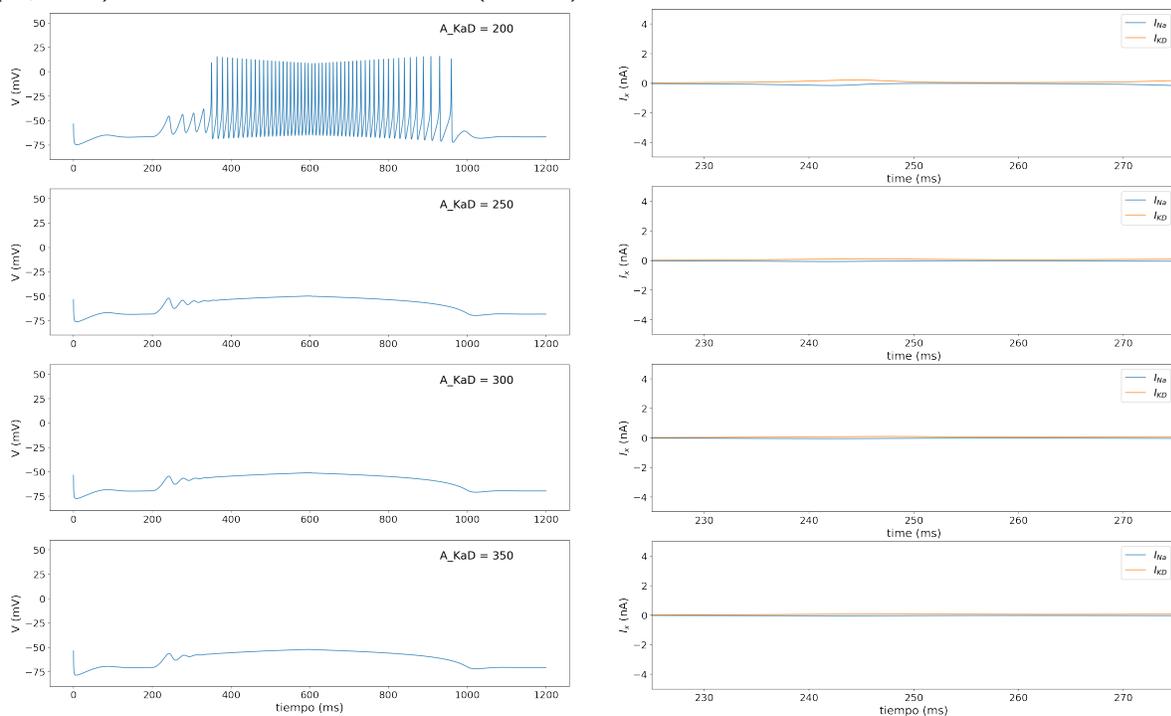


Figura 7.14: Respuesta a un pulso triangular. Presenta menor excitabilidad para valores grandes de la corriente, comparado con el pulso de meseta y cuadrado (izquierda). Contribución de cada corriente (derecha).

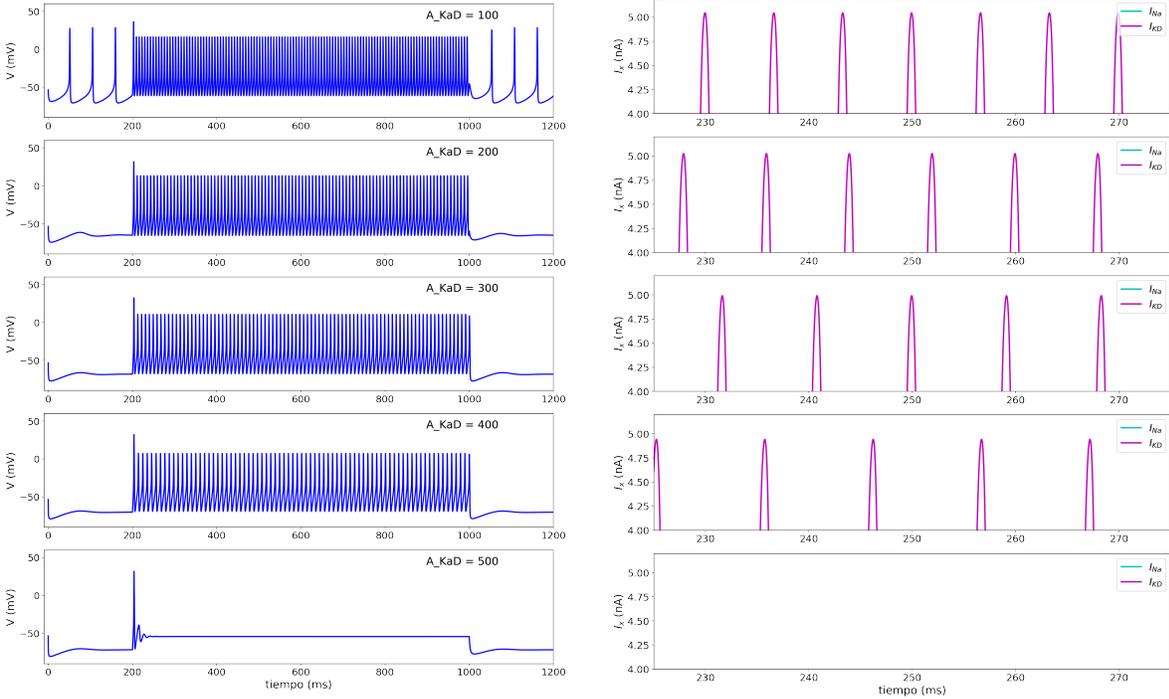


Figura 7.15: Respuesta al cambiar A_{KaD} con un valor de $A_{Na^+} = 1.2$ con un pulso cuadrado (izquierda). Zoom de las corrientes de K^+ al cambiar A_{KaD} con un valor de $A_{Na^+} = 1.2$ con un pulso cuadrado (derecha).

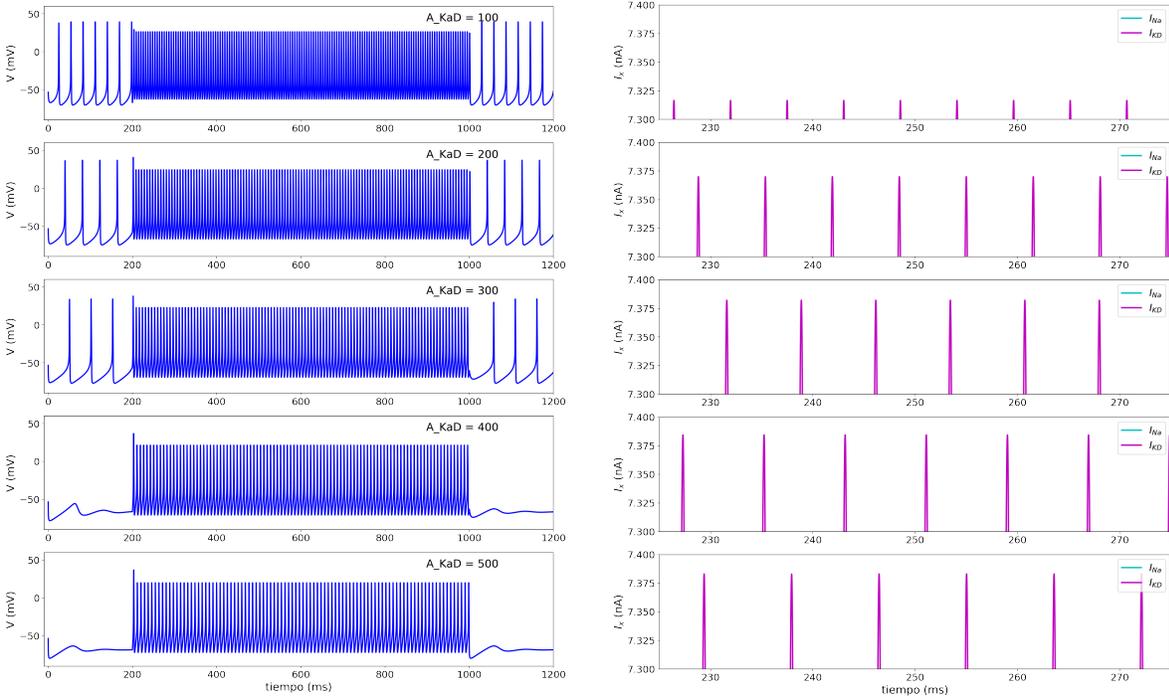


Figura 7.16: Respuesta al cambiar A_{KaD} con un valor de $A_{Na^+} = 2$ con un pulso cuadrado (izquierda). Zoom de la corriente de K^+ al cambiar A_{KaD} con un valor de $A_{Na^+} = 2$ con un pulso cuadrado (derecha).

Cambio en los potenciales medios de activación

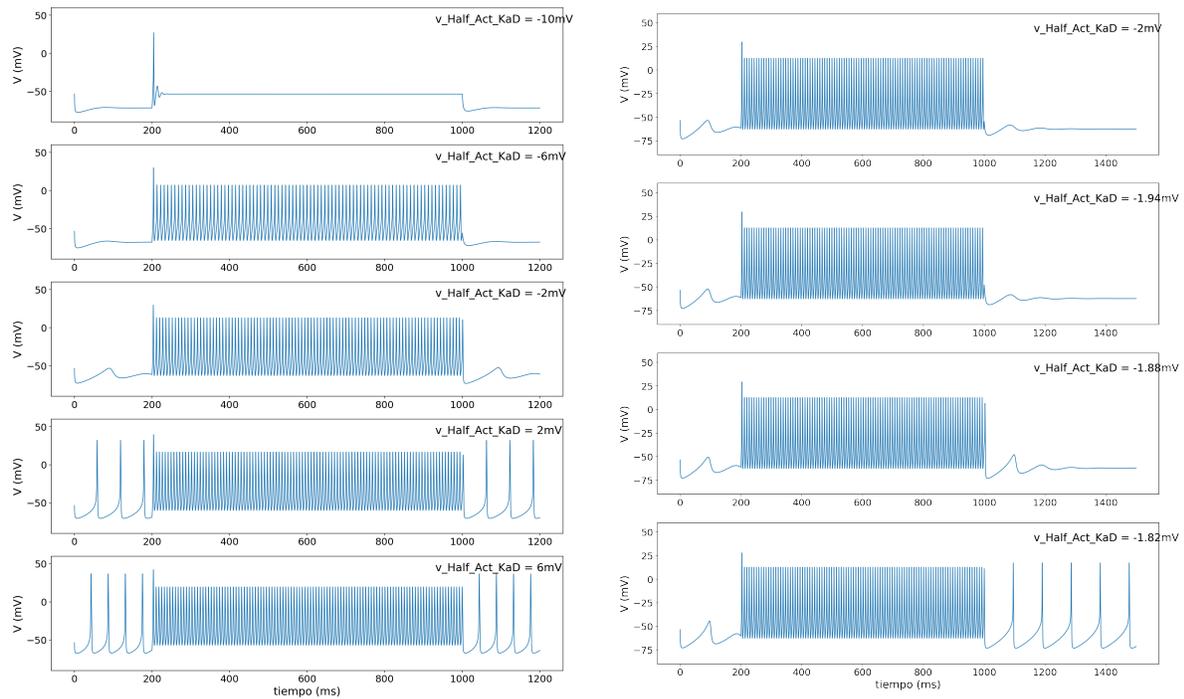


Figura 7.17: Cambio en $V_{\frac{1}{2}KaD}^+$ de activación pulso meseta. Para valores pequeños se presentan disparos tipo marcapaso conforme aumenta la corriente va perdiendo excitabilidad (izquierda). Rango de valores donde la respuesta es solo durante el estímulo (derecha)

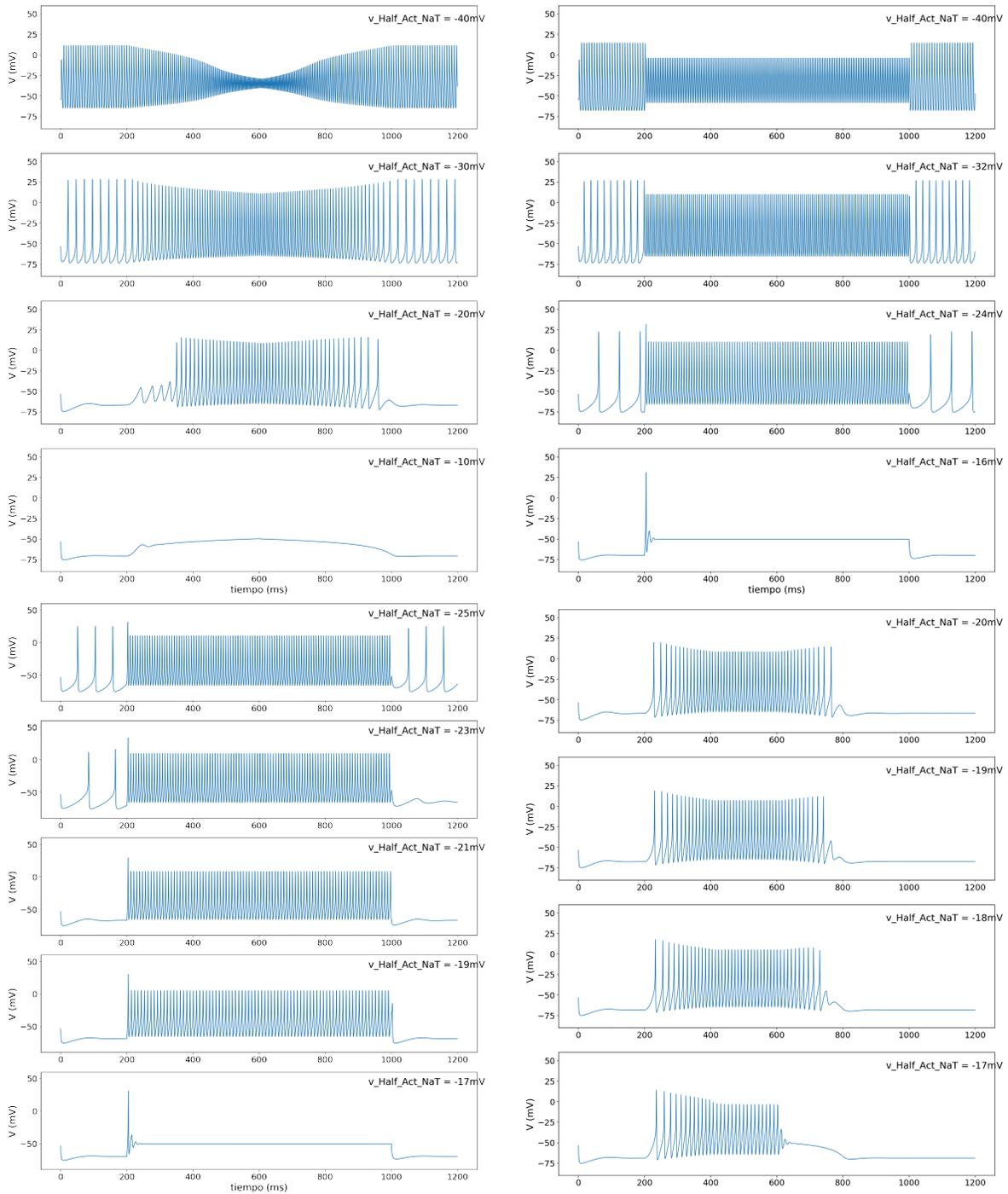


Figura 7.18: Cambio en $V_{\frac{1}{2}}Na^+$ de activación. Para valores pequeños se presentan disparos tipo marcapaso conforme aumenta la corriente va perdiendo excitabilidad. Pulso triangular (izquierda superior). Pulso cuadrado (derecha superior e izquierda inferior). Pulso meseta (derecha inferior)

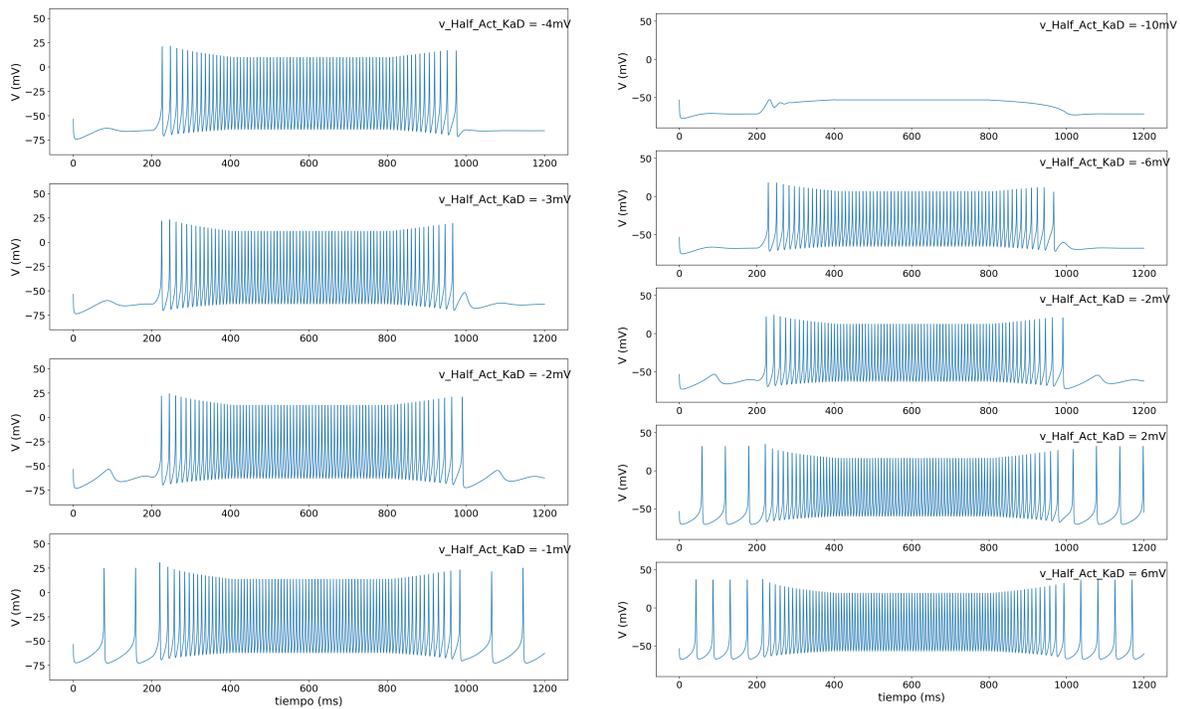


Figura 7.19: Al aumentar el valor de $V_{\frac{1}{2}} K^+$ de activación con un pulso cuadrado la excitabilidad aumenta hasta presentarse disparos autosostenidos (izquierda). Se observa el rango de valores en los que los disparos se presentan solo durante el estímulo y la transición a disparar después del estímulo (derecha).

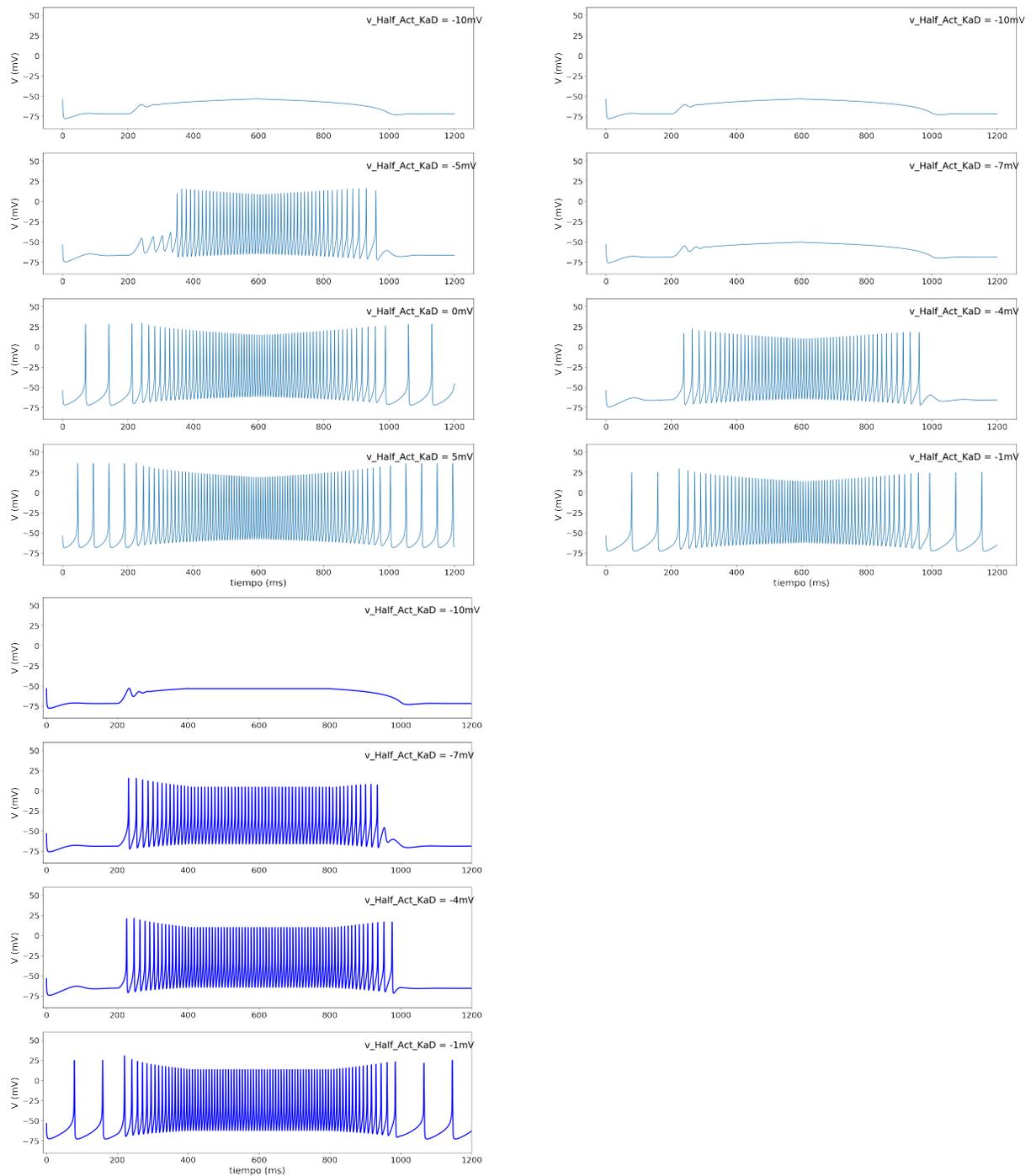


Figura 7.20: Al aumentar el valor de $V_{\frac{1}{2}}K^+$ de activación con un pulso triangular la excitabilidad aumenta hasta presentarse disparos autosostenidos (izquierda). Se observa el rango de valores en los que los disparos se presentan solo durante el estímulo y la transición a disparar después del estímulo (derecha).

Pulso meseta (abajo)

Cambio en la amplitud del pulso de corriente.

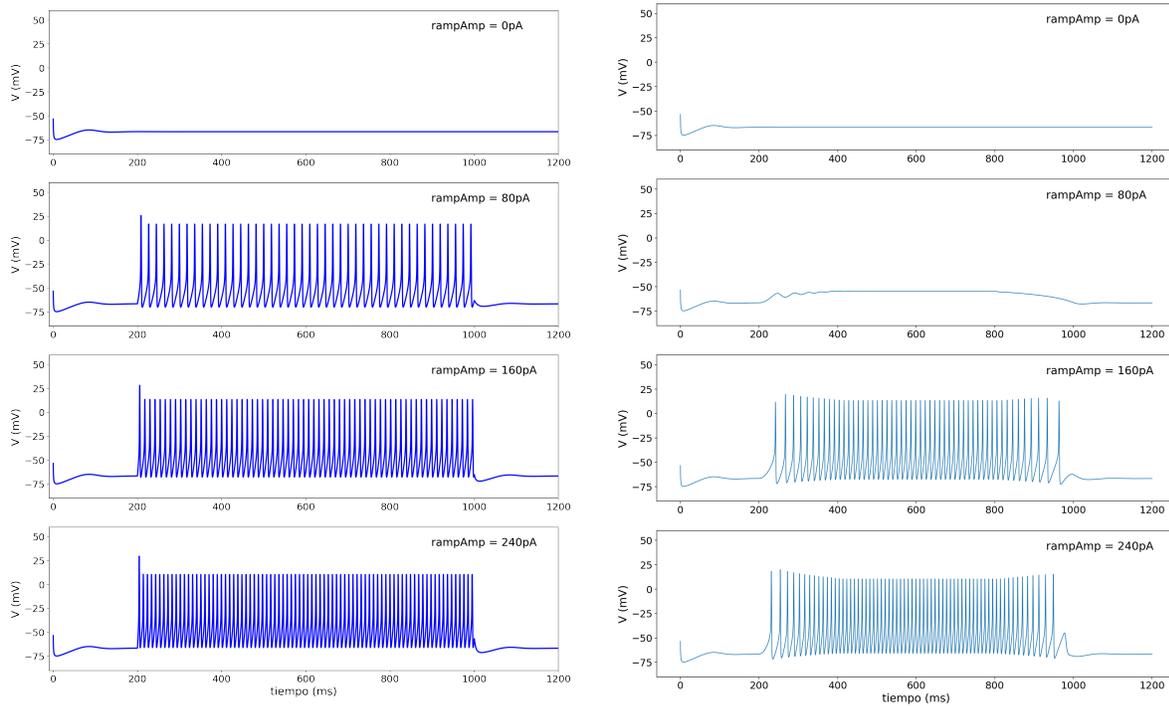


Figura 7.21: Al aumentar la amplitud del estímulo en el pulso cuadrado aumenta la frecuencia del disparo. (derecha) Al aumentar la amplitud del estímulo en el pulso meseta aumenta la frecuencia del disparo. Se observa histeresis (izquierda)

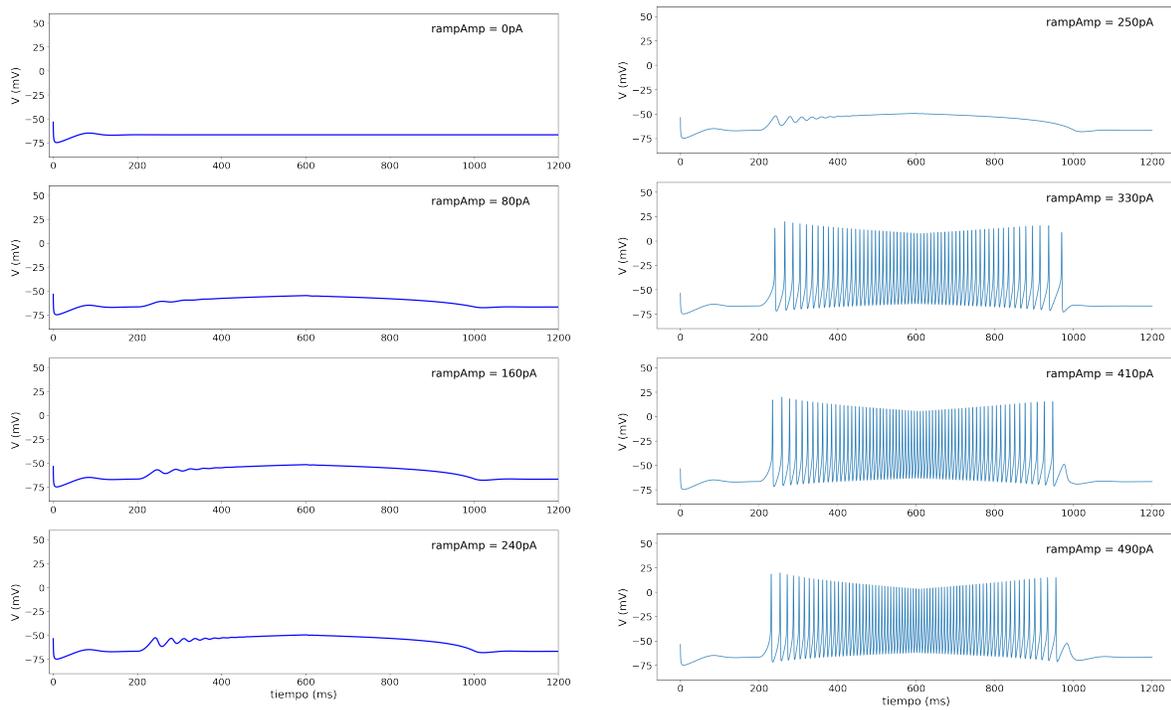


Figura 7.22: Al aumentar la amplitud del estímulo en el pulso triangular en el mismo rango que para el pulso cuadrado y meseta se observa que va aumentando la excitabilidad pero en menor medida que en los otros pulsos(derecha)Al aumentar la amplitud del estímulo en el pulso triangular aumenta la frecuencia del disparo.Se observa histeresis (izquierda)

Cambio en la tasa de activación de Ka^+ .

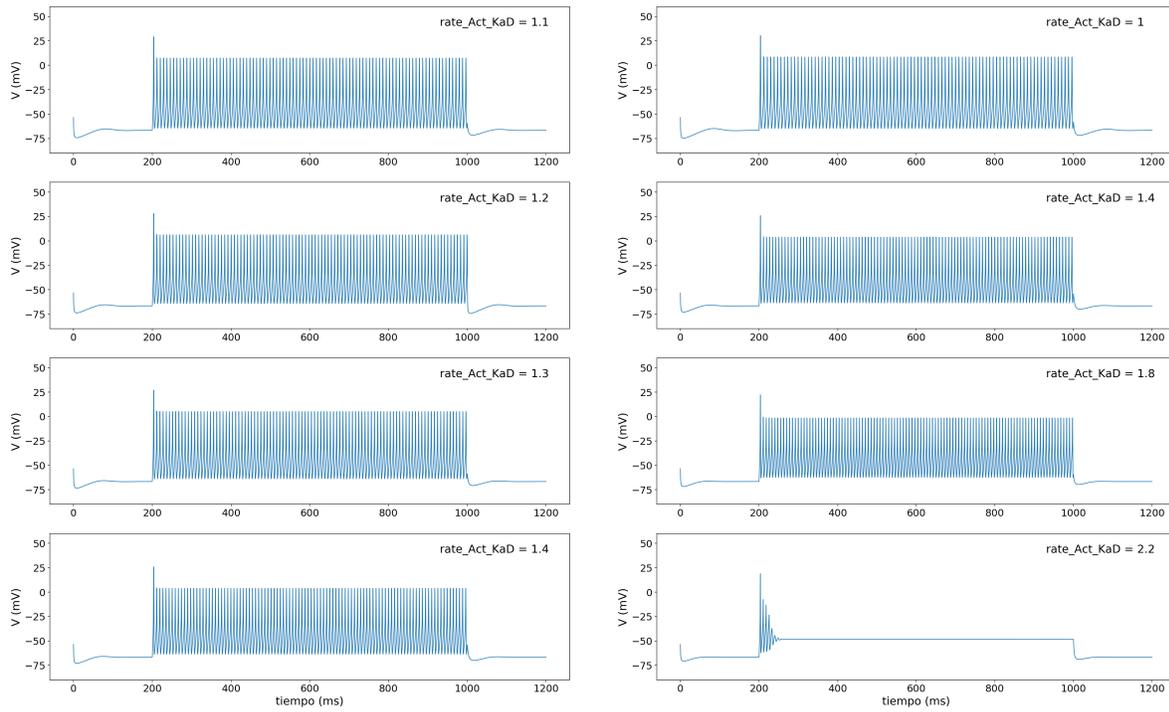


Figura 7.23: Cambio en la tasa de activación de Ka^+ pulso cuadrado (derecha). Cambio en la tasa de activación de Ka^+ pulso cuadrado (izquierda).

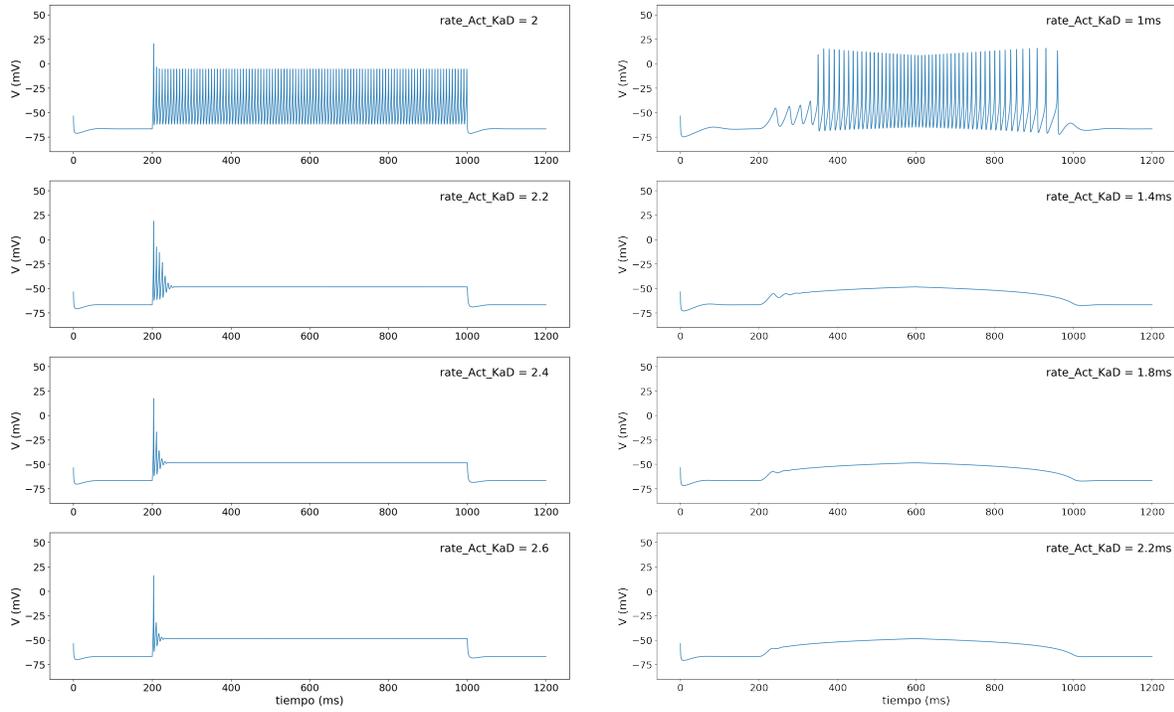


Figura 7.24: Cambio en la tasa de activación de Ka^+ pulso cuadrado (derecha). Cambio en la tasa de activación de Ka^+ pulso triangular (izquierda).

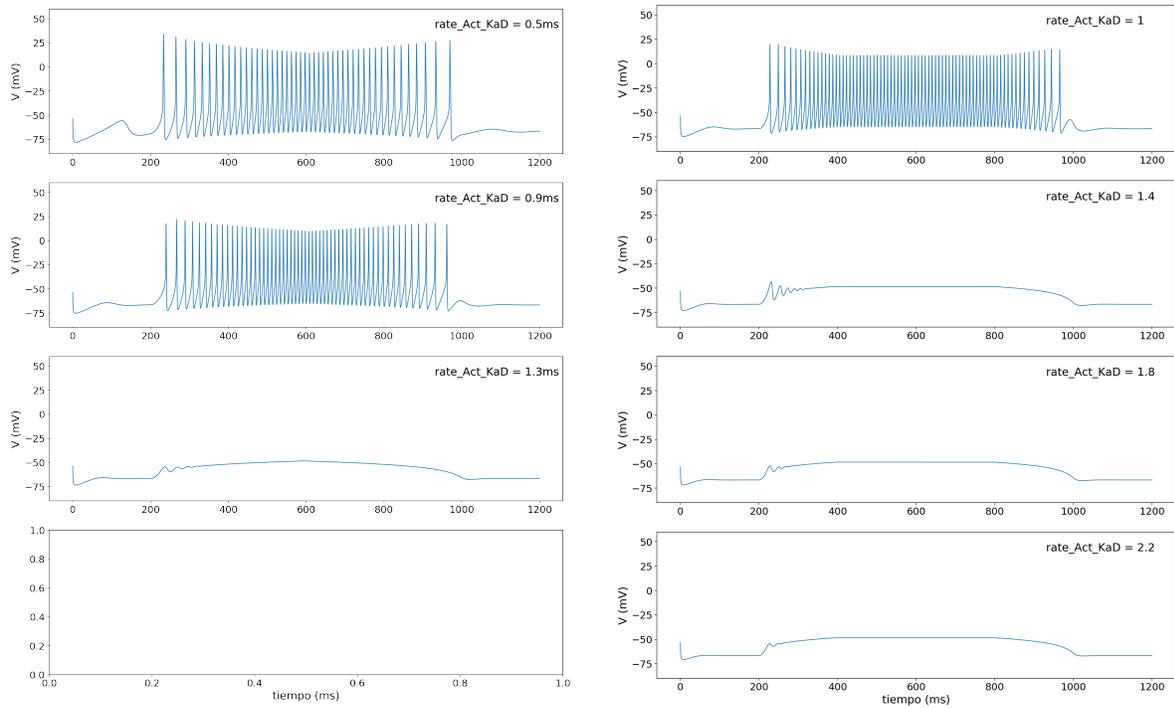


Figura 7.25: Cambio en la tasa de activación de Ka^+ pulso triangular (derecha). Cambio en la tasa de activación de Ka^+ pulso meseta (izquierda).

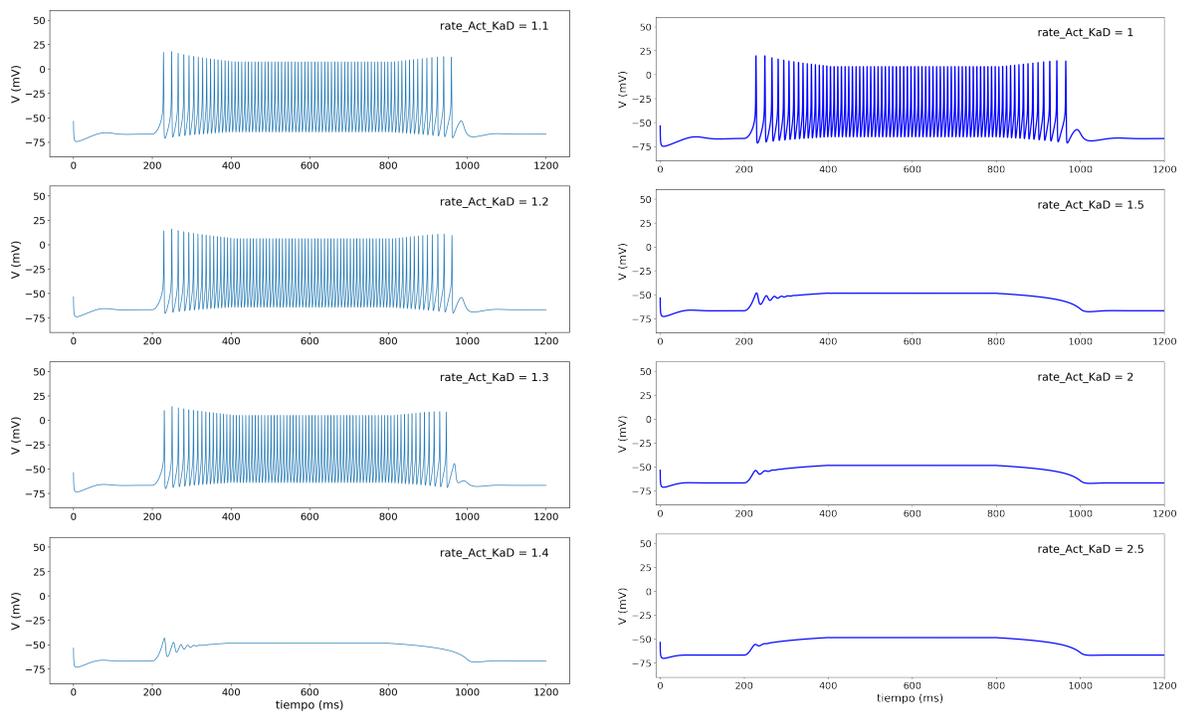


Figura 7.26: Cambio en la tasa de activación de K^+ pulso meseta.

Capítulo 8

Código

A continuación se presenta el código computacional desarrollado en Python.

0.1 Modelo termodinámico 2D

0.2 Importación de módulos

Primero, importamos los módulos necesarios para gráficar. Incluimos comandos para personalizar las figuras y gráficas.

```
In [1]: # comando para ver figuras en el cuaderno Jupyter
        %matplotlib inline

        # importar módulos de gráficas y configuramos
        import matplotlib.pyplot as plt
        import matplotlib.ticker as ticker # reescalado de unidades en cifras
        from mpl_toolkits.axes_grid1.inset_locator import mark_inset # inserciones de figura
        from mpl_toolkits.axes_grid.inset_locator import inset_axes # inserciones de figura

        # comandos para crear figuras de alta resolución con etiquetas grandes
        %config InlineBackend.figure_formats = {'png', 'retina'}
        plt.rcParams['axes.labelsize'] = 18 # tamaño de fuente para etiquetas de figuras
        plt.rcParams['axes.titlesize'] = 20 # tamaño de fuente para títulos de figuras
        plt.rcParams['font.size'] = 16 # tamaño de fuente para números de figura
        plt.rcParams['lines.linewidth'] = 1.2 # ancho de línea para trazar

        # para recorrer colores específicos en figuras
        from cycler import cycler
```

A continuación, importamos módulos adicionales para computación científica.

```
In [2]: # importar módulos de computación científica
        import scipy as sc
        from scipy import integrate
```

Ahora, importamos parámetros para diferentes canales de iones desde nuestra Biblioteca de Membranas. Si los parámetros no se cambian específicamente antes de ejecutar las simulaciones, el programa utilizará los de la Biblioteca de membrana de forma predeterminada. Estos parámetros se pueden cambiar en cualquier momento para ver sus efectos en la actividad eléctrica de la PC.

La Biblioteca de Membranas también incluye funciones básicas, todas las cuales se importan con el siguiente comando, pero se reproducirán aquí con fines didácticos.

```
In [3]: # importar parámetros y funciones base de la Biblioteca de Membranas
        from membraneLibrary_18june2019 import *
```

```
Imported scipy as sc, sympy as sy
```

0.3 Definiendo funciones básicas

A continuación, definimos varias funciones básicas, incluidas las utilizadas para calcular el potencial de Boltzmann y los potenciales de Nernst para cada ion.

```

In [4]: # definir constantes
eCharge=1.60217733e-19 # Coulombs
kBoltzmann=1.38065812e-20 # mJ/K
zeroT=273.15 # grados Kelvin

# calcula el potencial de Boltzmann o térmico a la temperatura especificada
def vBoltzmann(tempCelcius=37.0):
    return kBoltzmann*(zeroT+tempCelcius)/eCharge

# calcula el potencial de Nernst (equilibrio) para un ion dado
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

# calcula el potencial de Nernst normalizado por vT
def vTNernst(cIn=140.0, cOut=5.0, val=1.0):
    yN= sc.log(cOut/cIn) / val
    return yN

# Calcular los potenciales de Boltzmann y Nernst utilizando las funciones anteriores.
def calcReversalPotentials(parDict):
    parDict['v_T'] = vBoltzmann(parDict['tempCelcius'])
    parDict['v_Na']=vNernst(cIn=parDict['in_Na'], cOut=parDict['out_Na'], val=1.0, \
        tempCelcius=parDict['tempCelcius'])
    parDict['v_Ka']=vNernst(cIn=parDict['in_Ka'], cOut=parDict['out_Ka'], val=1.0, \
        tempCelcius=parDict['tempCelcius'])
    parDict['v_ATP'] = -450.0;
    parDict['v_NaKa'] = 3*parDict['v_Na'] - 2*parDict['v_Ka'] + parDict['v_ATP']
    return parDict

```

También definimos las funciones que se utilizarán para calcular el flujo de corriente de iones, la activación de canales de iones y los estados estacionarios.

```

In [5]: # flujo transmembrana para corrientes iónicas, normalizado
def transmFlux_(y,y_r, eta, rect=0.5, A=1.0, degree=sc.e):
    aa= eta*y-y_r
    i=0
    if degree==sc.e:
        i = A * eta * (sc.exp( rect* aa)-sc.exp((rect-1)* aa))
    elif degree==3:
        i = A * eta * aa * (1+ ((rect-1)/2)* aa + ((3* rect **2 -3* rect +1)/6)* (aa**2))
    elif degree==1:
        i = A * eta * aa
    return i

# utilizado para calcular la tasa de activación para el canal de potasio
def expSum_(y, s=0.5):

```

```

ee = sc.exp(y)
return ee**s + ee**(s-1)

```

```

# se usa para calcular las curvas de activación de estado estable para cada corriente
def expSigmoid_(y):
    ee = sc.exp(y)
    return ee/(1+ee)

```

A continuación, definimos funciones para normalizar por voltios y amplitudes de corriente, y calculamos amplitudes de corriente.

In [6]: # normalizar voltajes con respecto al potencial de Boltzmann kT/q

```

def normalizeVolts(parDict):
    nDict={}
    vTCm= parDict['Cm'] * parDict['v_T']
    nDict['vTCm']=vTCm
    for k,i in parDict.items():
        if ((k.find('v_')==0)):
            nDict["y_"+k[2:]]=parDict[k]/parDict['v_T']
    parDict.update(nDict)
    return parDict

```

```

# normaliza amplitudes ("a") para corrientes transmembrana con respecto a la capacitancia
# nuevas amplitudes se escriben con mayúscula "A"

```

```

def normalizeAmps(parDict):
    nDict={}
    vC= parDict['Cm'] * parDict['v_T']
    nDict['vTCm']=vC

    for k,i in parDict.items():
        if k.find('a_')==0:
            str0="A_" + k[2:]
            nDict[str0]= i/vC
    parDict.update(nDict)
    return parDict

```

```

# calcula amplitudes ("a") para corrientes transmembrana con respecto a la capacitancia
# nuevas amplitudes se escriben con mayúscula "A"

```

```

def calcAmpsPA(parDict):
    nDict={}
    vC= parDict['Cm'] * parDict['v_T']
    nDict['vTCm']=vC

    for k,i in parDict.items():
        if k.find('A_')==0:
            str0="a_" + k[2:]
            nDict[str0]= i*vC
    parDict.update(nDict)
    return parDict

```

Las siguientes funciones se utilizan para crear un diccionario con los parámetros necesarios para ejecutar el modelo e imprimir las amplitudes actuales (normalizadas y no normalizadas).

```
In [7]: def addSuffix(p,suff='',removeOriginal=1):
    pa= p.copy()
    for key, val in p.items():
        pa[key+suff]=val
        if removeOriginal:
            pa.pop(key)
    return pa

def prepMembraneDictionary(membraneList,suffixList):
    p= dict()
    p.update(ionsTemperature)
    p.update(numerics)
    nSuff=len(suffixList)
    for n in range(nSuff):
        p.update(addSuffix(membraneList[n],suffixList[n]))
    p= calcReversalPotentials(p)
    p= normalizeAmps(p)
    p['degree']=sc.e
    p= normalizeVolts(p)
    return p

def printAmps(dicti):
    for k,v in dicti.items():
        if (str.find(k,'A')==0) & (str.find(k,'A_Single_') !=0):
            print('%s = %g'%(k,v))
    return

def printNormalizedAmps(dicti):
    for k,vv in dicti.items():
        if (str.find(k,'A')==0) & (str.find(k,'A_Single_') !=0):
            print('%s = %g'%(k,vv))
    return

def printAmpsPA(dicti):
    for k,vv in dicti.items():
        if (str.find(k,'a')==0) & (str.find(k,'a_Single_') !=0):
            print('%s = %g'%(k,vv))
    return
```

La siguiente función se utiliza para crear un pulso de inyección actual para estimular la célula. Al cambiar el tiempo de inicio y finalización, podemos crear pulsos cuadrados o de rampa.

```
In [8]: # definir la función de inyección actual
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

```

A continuación, definimos el lado derecho. El modelo tiene dos variables: el cambio en el voltaje (v) y la activación del canal de potasio (w). Las corrientes incluyen una corriente de sodio transitoria (NaT), una corriente de potasio rectificadora retrasada (Kd) y una corriente de bomba de sodio-potasio (NaK)

In [9]: *# definir el lado derecho del modelo*

```

def NaTKD(U,t,p):
    x,y=U
    mInf = expSigmoid_(p['gain_Act_NaT']*(y-p['y_Half_Act_NaT']))
    yyKaD = p['gain_Act_KaD']*(y-p['y_Half_Act_KaD'])
    xInf = expSigmoid_(yyKaD)
    xRate = p['rate_Act_KaD'] * expSum_(yyKaD,s=p['bias_Act_KaD'])
    jNa = transmFlux_(y,-p['y_Na'], eta=p['eta_NaT'], rect=p['rect_NaT'], A=p['A_NaT'],
                    degree=sc.e)
    jK = transmFlux_(y, p['y_Ka'], eta=p['eta_KaD'], rect=p['rect_KaD'], A=p['A_KaD'],
                    degree=sc.e)
    jNaKa = transmFlux_(y, p['y_NaKa'], eta=p['eta_NaKa'], rect=p['rect_NaKa'], A=p['A_NaKa'],
                    degree=sc.e)
    JNa = mInf * (1-x) * jNa
    JK = x * jK
    dy = p['jStim'](t) - JNa - JK - jNaKa
    dx = x * (xInf-x)* xRate
    return sc.array([dx,dy])

```

In [10]: *#resolver el sistema para simular la actividad eléctrica de la neurona*

```

def simNeuron(p3):
    U= sc.integrate.odeint(func=p3['rhs'], y0=p3['ic'], t=p3['sampTimes'], args=(p3,),
                          rtol=p3['rTol'], atol=p3['aTol']).transpose()

    oo=dict()
    p3['vTCm']=p3['v_T']*p3['Cm']
    x,y =U
    v = y * p3['v_T']
    dvdt = sc.zeros(p3['nSteps'])
    dvdt[1:]= (v[1:]-v[:-1])/p3['stepSize']
    oo['x']=x
    oo['v']=v
    oo['dv']=dvdt
    mInf = expSigmoid_(p3['gain_Act_NaT']*(y-p3['y_Half_Act_NaT']))
    yyKaD = p3['gain_Act_KaD']*(y-p3['y_Half_Act_KaD'])

```

```

xInf = expSigmoid_(yyKaD)
p3['xRate'] = p3['rate_Act_KaD'] * expSum_(yyKaD,s=p3['bias_Act_KaD'])
jNa = transmFlux_(y,-p3['y_Na'], eta=p3['eta_NaT'], rect=p3['rect_NaT'], \
A=p3['A_NaT'], degree=sc.e)
jK = transmFlux_(y, p3['y_Ka'], eta=p3['eta_KaD'], rect=p3['rect_KaD'], A=p3['A_KaD']
degree=sc.e)
jNaKa = transmFlux_(y, p3['y_NaKa'], eta=p3['eta_NaKa'], rect=p3['rect_NaKa'], \
A=p3['A_NaKa'], degree=sc.e)
oo['iNaT'] =(p3['vTCm']*jNa*mInf*(1-x))/1000.0
oo['iKaD'] =(p3['vTCm']*jK*x)/1000.0
oo['iNaKa']=(p3['vTCm']*jNaKa)/1000.0
oo['iStim'] =(p3['vTCm']*p3['jStim']*(p3['sampTimes']))
return oo

```

```

In [11]: # configurar la membrana creando el diccionario, calculando los potenciales de inversión
def membraneSetup(transporters,suffTransp,biophysics):
    p3=dict()
    nTransp = len(transporters); nBiop = len(biophysics)
    for n in range(nTransp):
        p3.update(addSuffix(transporters[n],suff=suffTransp[n],removeOriginal=1))
    for n in range(nBiop):
        p3.update(biophysics[n])
    #p3["A_AK"]= 0.0;
    #p3['y_AK']=0.0;
    p3 = calcReversalPotentials(p3)
    p3 = normalizeVolts(p3)
    p3 = normalizeAmps(p3)
    p3['vTCm']=p3['v_T']*p3['Cm']
    return p3

```

A continuación, creamos un diccionario con los parámetros relevantes. Los a a continuación representan las amplitudes máximas de las corrientes, que pueden considerarse como un indicador del número de canales funcionales en la membrana. Por ejemplo, `a_NaT` representa la densidad del canal de sodio. `KaD` significa canal de potasio rectificador retrasado y `NaKa` para bomba de sodio-potasio. Los potenciales de Nernst, determinados por las concentraciones de iones internos y externos (por ejemplo, `outNa` , `inNa`), permanecen fijos. Otras propiedades del canal biofísico, como los voltajes de media activación (por ejemplo, `vHalfP_NaT`) y las cargas de activación (por ejemplo, `gainP_NaT`) también permanecen fijas. Las únicas propiedades de canal que variarán son las amplitudes (es decir, el número de canales funcionales en la membrana) y la cinética (por ejemplo, `rateP_KaD`).

```

In [19]: transp=[biophysNaKa,biophysKaD,biophysNaT]
suffTransp=['_NaKa','_KaD','_NaT','_AK']
biophy=[ionsTemperature,numerics,physicalConstants]
suffBiop = ['', '', '']
p3 = membraneSetup(transporters=transp,suffTransp=suffTransp,biophysics=biophy)

# diccionario con parámetros

```

```

def pars(p3):
    p3["Cm"] = 30.0 #capacitancia de membrana en pF
    # las siguientes amplitudes están normalizadas por la capacitancia de membrana (Cm)
    # para recuperar las amplitudes originales, multiplicar por vTCm
    p3['A_NaT'] = 1.0
    p3['A_KaD'] = 200.0
    p3['A_NaKa'] = p3['A_NaT']/100.0

    # concentraciones de iones intracelulares y extracelulares utilizadas para calcular
    p3['in_Ka'] = 140.0
    p3['in_Na'] = 10.0
    p3['out_Ka'] = 5.0
    p3['out_Na'] = 150.0
    # tasa de activación del canal KD

    p3['rate_Act_KaD'] = 1.0
    # simetría / sesgo de la constante de tiempo de los diferentes canales iónicos
    p3['bias_Act_KaD'] = 0.3
    p3['bias_Act_NaT'] = 0.5
    # voltajes de media activación para canales iónicos
    p3['v_Half_Act_KaD'] = -5.0
    p3['v_Half_Act_NaT'] = -20.0
    # activación para canales iónicos
    p3['gain_Act_KaD'] = 4.0
    p3['gain_Act_NaT'] = 4.0
    # parámetros relacionados con el tiempo y condiciones iniciales
    p3['timeMin'] = 0.0
    p3['timeMax'] = 1200.0
    p3['stepSize'] = 0.003
    p3['nSteps'] = sc.int32(sc.ceil((p3['timeMax']-p3['timeMin'])/p3['stepSize']))
    p3['sampTimes'] = sc.arange(p3['timeMin'],p3["timeMax"],p3["stepSize"])
    p3['ic']=sc.array([0.005,-2.0])
    p3['rhs']=NaTKD
    # estímulo
    p3['upStart'] = 200.0
    p3['upStop'] = 600.00
    p3['dnStart'] = 600.0
    p3['dnStop'] = 1000.001
    p3['rampAmp'] = 300
    # funciones
    p3 = calcReversalPotentials(p3)
    p3 = normalizeVolts(p3)
    return p3

```

Ahora ejecutamos el modelo, primero creando el diccionario, luego definiendo el estímulo y finalmente resolviendo el sistema. Las amplitudes de corriente normalizadas y recuperadas se imprimirán a continuación, así como el valor de vTCM utilizado para la normalización de las

corrientes.

```
In [20]: p3=pars(p3)
printAmps(p3)

p3['jStim'] = lambda tt: (UpTopDn(t=tt,upStart=p3['upStart'],upStop=p3['upStop'],\
                                dnStart=p3['dnStart'],dnStop=p3['dnStop'],\
                                rampAmp=p3['rampAmp']))/p3['vTCm']

p3=calcAmpsPA(p3)
printAmpsPA(p3)
oo=simNeuron(p3)
print('El valor de vTCm utilizado para la normalización de las corrientes es %g'% (p3['vTCm']))

# imprima los potenciales de Nernst para cada ion y el potencial térmico
print("v_Na=%g, v_Ka=%g, v_NaKa=%g, v_T=%g"%(p3["v_Na"],p3["v_Ka"],p3["v_NaKa"],p3["v_T"]))

A_NaKa = 0.01
A_NaT = 1
A_KaD = 200
a_NaT = 801.805
a_KaD = 160361
a_NaKa = 8.01805
El valor de vTCm utilizado para la normalización de las corrientes es 801.805
v_Na=72.3776, v_Ka=-89.0592, v_NaKa=-54.7488, v_T=26.7268
```

Finalmente, graficamos el resultado de la simulación anterior para ver la respuesta eléctrica de la celda a la corriente inyectada.

```
In [21]: ax1=list()
fig1=plt.figure(figsize=(15,11))
plt.ioff()
r=2; c=1
for s in sc.arange(r*c):
    ax1.append(fig1.add_subplot(r,c,s+1))

ax1[0].plot(p3['sampTimes'],oo['v'],'k')
ax1[0].set_ylabel('V (mV)')
ax1[0].set_ylim(-80,40)
ax1[0].set_xlim(-5,1300)
ax1[1].plot(p3['sampTimes'],oo['iStim'],'k',label=r'$I_{Stim}$')
ax1[1].set_ylabel('$I_{Stim}$ (pA)')
ax1[1].set_ylim(-3,400)
ax1[1].set_xlim(-5,1300)
ax1[1].set_xlabel('time (ms)');
```

Bibliografía

- David J Aidley and DJ Ashley. *The physiology of excitable cells*, volume 4. Cambridge University Press Cambridge, 1998.
- B. Alberts. *Essential Cell Biology*. Garland Science, 2010. ISBN 9780815341307. URL <https://books.google.com.mx/books?id=GafJMgEACAAJ>.
- Marino Arroyo, Nikhil Walani, Alejandro Torres-Sánchez, and Dimitri Kaurin. Onsager’s variational principle in soft matter: introduction and application to the dynamics of adsorption of proteins onto fluid membranes. In *The Role of Mechanics in the Study of Lipid Bilayers*, pages 287–332. Springer, 2018.
- Evyatar Av-Ron, Hanna Parnas, and Lee A Segel. A minimal biophysical model for an excitable and oscillatory neuron. *Biological cybernetics*, 65(6):487–500, 1991.
- Yunru Li David J. Bennett. Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats. *Journal of Neurophysiology*, 90(1):225–241, 2003.
- Mathieu Beraneck, Erwin Idoux, Atsuhiko Uno, Pierre-Paul Vidal, Lee E Moore, and Nicolas Vibert. Unilateral labyrinthectomy modifies the membrane properties of contralesional vestibular neurons. *Journal of neurophysiology*, 92(3):1668–1684, 2004.
- Julius Bernstein. *Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Nerven-und Muskelsysteme*. Winter, 1871.
- Mordecai P Blaustein, Joseph PY Kao, and Donald R Matteson. *Cellular Physiology and Neurophysiology E-Book: Mosby Physiology Monograph Series (with Student Consult Online Access)*. Elsevier Health Sciences, 2011.
- Lev A Blumenfeld and Alexander N Tikhonov. *Biophysical thermodynamics of intracellular processes: molecular machines of the living cell*. Springer Science & Business Media, 2012.
- L Boltzmann. Über die mechanische bedeutung des zweiten haupsatzes der wärmetheorie, vol. 1 of wissenschaftliche abhandlungen, ed. *F. Hasenöhr*, 1968.
- Antonius M. J. VanDongen Georges C. French John A. Drewe-Rolf H. Joho Arthur M. Brown. Alternation and restoration of k channel function by deletions al the n- and c-termini. 1990.
- Jonathan S Carp, Ann M Tennissen, Donna L Mongeluzi, Christopher J Dudek, Xiang Yang Chen, and Jonathan R Wolpaw. An in vitro protocol for recording from spinal motoneurons of adult rats. *Journal of neurophysiology*, 100(1):474–481, 2008.

- Yunru Li, Derek Siu, David J. Bennett. Plateau potentials in sacrocaudal motoneurons of chronic spinal rats, recorded in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 86, 2001.
- Joshua E. Held-D., James Surmeier, James S. Trimmer, Durga P. Mohapatra-Hiroaki Misonou-Pan Sheng-Jun. Regulation of intrinsic excitability in hippocampal neurons by activity-dependent modulation of the kv2.1 potassium channel. *Journal of Neurophysiology*, 588.24(1): 46–56, 2009.
- D. F. Marrone, E. Mckiernan, M. A. Herrera Valdez. A biophysical, minimal model to explore age-related changes in ion channel gene expression and excitability in cal pyramidal cells. Oct. 20, 2015, 2015.
- LP Endresen, K Hall, JS Høye, and J Myrheim. A theory for the membrane potential of living cells. *European Biophysics Journal*, 29(2):90–103, 2000.
- G Bard Ermentrout and David H Terman. *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- Wulfram Gerstner, Werner M Kistler, Richard Naud, and Liam Paninski. *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Cambridge University Press, 2014.
- Roland Glaser. *Biophysics: an introduction*. Springer Science & Business Media, 2012.
- Marco A Herrera-Valdez, Erin C McKiernan, Sandra D Berger, Stefanie Ryglewski, Carsten Duch, and Sharon Crook. Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron. *Journal of computational neuroscience*, 34(2): 211–229, 2013.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. Membranes with the same ion channel populations but different excitabilities. *PloS one*, 7(4):e34636, 2012.
- Marco Arieli Herrera-Valdez. A thermodynamic description for physiological transmembrane transport. *F1000Research*, 7, 2018.
- Marco Arieli Herrera-Valdez and Joceline Lega. Reduced models for the pacemaker dynamics of cardiac cells. *Journal of theoretical biology*, 270(1):164–176, 2011.
- Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- Eugene M Izhikevich. *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007.
- Ascencio Monteón Jachin. Efectos tóxicos de alcaloides quinolizidínicos de lupinos (fabaceae) sobre el sistema nervioso central de la rata. 2000.
- Daniel Johnston and Samuel Miao-Sin Wu. *Foundations of cellular neurophysiology*. MIT press, 1994.
- Arlene Pineda, Christopher Khalil Farzan, Nadim Jorge Golowasch, Gladis Thomas, Adam L Taylor, Arif Patel. Membrane capacitance measurements revisited: Dependence of capacitance value on measurement method in nonisopotential neurons. *Journal of neurophysiology*. *F1000Research*, 102, 2009.

- Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, Department of Biochemistry, Molecular Biophysics Thomas Jessell, Steven Siegelbaum, and AJ Hudspeth. *Principles of neural science*, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- Gerald Karp. *Cell and molecular biology: concepts and experiments*. John Wiley & Sons, 2009.
- B Katz. Les constantes électriques de la membrane du muscle. *Arch. Sci. Physiol.*, 2:285–299, 1949.
- JP Keener and James Sneyd. *Mathematical physiology 1: Cellular physiology*, volume 2. Springer, 2009.
- Ramón Latorre. *Biofísica y fisiología celular*. Number 49. Universidad de Sevilla, 1996.
- RH Lee and CJ Heckman. Bistability in spinal motoneurons in vivo: systematic variations in persistent inward currents. *Journal of neurophysiology*, 80(2):583–593, 1998.
- Albert L Lehninger, David L Nelson, Michael M Cox, Michael M Cox, et al. *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan, 2005.
- Irwin B Levitan, Irwin B Levitan, Leonard K Kaczmarek, et al. *The neuron: cell and molecular biology*. Oxford University Press, USA, 2002.
- José López Barneo. *LA FISIOLÓGÍA CELULAR, LOS CANALES IÓNICOS Y LA CREACIÓN DE UNA BIOFÍSICA ESPAÑOLA*. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Sevilla, 2011.
- H. Monyer P. Jonas M. Martina-J.H. Schultz-H. Ehmke. Functional and molecular differences between voltage-gated k^+ channels of fastspiking interneurons and pyramidal neurons of rat hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 18(20):8111–8125, 1998.
- AA Markov. Extension of the law of large numbers to dependent quantities (in russian). *Izv Fiz-Matem Obsch Kazan Univ (2nd Ser)*, 15:135–156, 1906.
- Maria Medalla, Wayne Chang, Samantha M Calderazzo, Veronica Go, Alexandra Tsolias, Joseph W Goodliffe, Dhruva Pathak, Diego De Alba, Monica Pessina, Douglas L Rosene, et al. Treatment with mesenchymal-derived extracellular vesicles reduces injury-related pathology in pyramidal neurons of monkey perilesional ventral premotor cortex. *Journal of Neuroscience*, 40(17):3385–3407, 2020.
- Philip Nelson. *Biological physics*. WH Freeman New York, 2004.
- Gregoire Nicolis. Self-organization in nonequilibrium systems. *Dissipative Structures to Order through Fluctuations*, pages 339–426, 1977.
- Karl B. Thor Edward C. Burgard. oji Yashiro. Properties of urethral rhabdosphincter motoneurons and their regulation by noradrenaline. *Journal of Neurophysiology*, 588.24(1):4951–4967, 2010.
- Lars Onsager. Reciprocal relations in irreversible processes. i. *Physical review*, 37(4):405, 1931.
- Prigogine-Ilya, Prigogine-Ilya, Physicien-Chimiste, Prigogine-Ilya, Physicist-Chemist, and Prigogine-Ilya. *Introduction to thermodynamics of irreversible processes*, volume 7. Interscience Publishers New York, 1961.

G J Fitzpatrick Hall W C LaMantia A S McNamara J Williams Purves, D Augustine. *Neurociencia*. 2016.

John Rinzel. Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. In *Fed. Proc*, volume 44, pages 2944–2946, 1985.

Preston R Steele, Clarissa Fantin Cavarsan, Lisa Dowaliby, Megan Westefeld, Natallia Katenka, Alexander Drobyshesky, Monica A Gorassini, and Katharina A Quinlan. Altered motoneuron properties contribute to motor deficits in a rabbit hypoxia-ischemia model of cerebral palsy. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14:69, 2020.

David Tong. University of cambridge part iii mathematical tripos. *arXiv preprint arXiv:0908.0333*, 2009.

Boris V. Safronov Werner Vogel. Single voltage-activated n a + and k + channels in the somata of rat motoneurones. *Journal of Neurophysiology*, 487(1):91–106., 1995.