



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE FÍSICA Y MATEMÁTICAS**

**PROPAGACIÓN RETRÓGRADA DEL POTENCIAL DE ACCIÓN:**

**UN ESTUDIO DE SIMULACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN**

**DEL CANAL Kv4.2**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS EN EL ÁREA DE FÍSICA**

**PRESENTA:**

**MAURICIO CARRILLO VALENCIA\***

**ASESOR:**

**DR. JOSÉ ANTONIO DE SANTIAGO CASTILLO\*\***

\*

**JUNIO DE 2013, MORELIA MICHOACÁN**



## Resumen

El **potencial de acción** es uno de los procesos biológicos más importantes en la vida de los organismos, debido a la transmisión de información por los diferentes tejidos que los conforman, permitiendo una respuesta adecuada de los seres vivos a los diferentes estímulos que se ven expuestos. Si existe alguna alteración en él, se reflejada en alguna patología del organismo, lo que nos da motiva a profundizar en su estudio. El potencial de acción, como su nombre da indicios, se refiere a la diferencia del potencial eléctrico que existe la parte interna y externa de la membrana celular. Esta diferencia de voltaje se ve sujeta a los cambios en las concentraciones de iones presentes, que son controlados por ciertas proteínas, llamados canales iónicos. Si bien, existen una gran cantidad de canales iónicos, en esta investigación se profundiza en uno en específico, el **canal Kv4.2**; que se ha propuesto como pieza fundamental en la propagación hacia la zona dendrítica de la neurona. Este canal responde al voltaje permitiendo la entrada de iones de potasio, y se ha señalado como responsable en la regulación de la generación e integración del potencial de acción proveniente de las dendritas, así como la plasticidad de conexiones sinápticas implicada en el mecanismo de aprendizaje.

En este trabajo se contribuye en la investigación sobre la propagación del potencial de acción, tomando consideración especial en la participación del canal Kv4.2, indagando su comportamiento en situaciones representativas bajo las que puede someter una neurona. Para lograr dicho cometido se desarrolló un software capaz de simular experimentos en la célula, capaz de ofrecer una libertad de armado en prácticamente toda su estructura e insertando los canales iónicos deseados.

Se profundizó en la participación del canal Kv4.2 distinguiendo de su estado nativo, es decir, tal y como se expresa naturalmente en la membrana, o en composición con otras proteínas, lo que le otorga desempeñar un papel más versátil. Se han utilizado dos esquemas cinéticos, para modelar el canal con dos caminos de inactivación: desde los estados cerrados y desde el estado abierto. Tales esquemas cinéticos se ven modificados por las proteínas que se insertan en el canal, acelerando las velocidades de transición de los estados conformacionales o prácticamente eliminando un camino de inactivación. En el trabajo realizado se indica que la inactivación desde sus estados cerrados tiene una mejor respuesta a altas frecuencias, como lo pueden ser los estímulos de sinapsis, permitiendo la generación de espigas dendríticas; además de amortiguar en mayor medida el potencial de acción propagado.

# Contenido

1	Introducción .....	4
1.1	La Neurona .....	4
1.2	La Actividad Eléctrica de la Neurona.....	6
1.3	Circuito Equivalente de la Neuronas.....	7
1.4	Canales iónicos.....	10
1.5	Objetivos .....	11
2	El Potencial de Acción.....	13
2.1	Modelo de Hodgkin y Huxley .....	13
2.2	Formalismo de Hodgkin y Huxley.....	17
2.3	Formalismo de Markov .....	22
2.4	Propagación del Potencial de Acción.....	24
2.4.1	Propagación Retrógrada en Células Piramidales .....	28
2.5	Canales $K^+$ de corriente tipo-A.....	29
2.5.1	Canal de Potasio Kv4.2.....	31
3	Modelo de compartimentos para una neurona .....	33
3.1	Introducción.....	33
3.2	Morfología de los compartimentos .....	34
4	Programa de Modelado de Neuronas.....	41
4.1	Introducción .....	41
4.2	Arquitectura .....	42
4.2.1	Diseño de la Neurona.....	44
4.2.2	Configuración del Experimento .....	44
4.2.3	Simulador .....	47
5	Resultados.....	50
5.1	Propagación del Potencial de Acción.....	50
5.2	Propagación Retrógrada .....	53
5.2.1	Canal de potasio Kv4.2.....	57
6	Conclusiones .....	77
7	Apéndices.....	80

7.1	Lenguaje de programación C# .....	80
7.2	Apéndice de ecuaciones .....	82
7.2.1	Canal Sodio Hodgkin y Huxley.....	82
7.2.2	Canal Potasio Hodgkin y Huxley.....	82
7.2.3	Canal Sodio Inactivación Lenta Na+ .....	83
7.2.4	Canal Potasio Rectificador $K_{DR}$ .....	84
7.2.5	Canales Potasio de Corriente Tipo-A .....	84
7.2.6	Canal de Potasio Kv4.2.....	87
7.2.7	Sinapsis Tipo Alfa .....	89
8	Glosario.....	91
9	Referencias.....	93
9.1	Bibliografía .....	93

# 1 Introducción

No hay duda de que los temas de investigación entre las ciencias resultan cada día más estrechos, como resultado de los beneficios de un enfoque interdisciplinario. Particularmente la Física, se ha vuelto relevante en la explicación de procesos biológicos, como en el caso de la transmisión del impulso eléctrico a través de las células, conocido como **potencial de acción** (PA).

Antes de comenzar con una descripción física de los aspectos eléctricos involucrados en el funcionamiento de las neuronas, es importante mencionar detallar los aspectos generales de una célula, en particular las células excitables de los organismos vivos mayores: la **neurona**.

## 1.1 La Neurona

La neurona es la unidad fundamental del sistema nervioso, que conduce los impulsos eléctricos para la comunicación del cerebro con el resto del organismo. Este sistema, está conformado por un conjunto de neuronas casi perfectamente coordinadas, por lo que se requiere una gran diversidad de células con distintas formas y funciones [1]. Las neuronas son células individuales compuestas de un cuerpo celular o soma y un número increíblemente variable de ramificaciones, que se prolongan hacia el exterior del cuerpo celular. Las ramificaciones reciben el nombre de neuritas<sup>1</sup>, y a su vez se dividen en dos grupos dependiendo su función básica: dendritas o axón. Cada una de las partes de la neurona juega un papel específico en su funcionamiento en cuanto a la transmisión del impulso nervioso:

- **Soma.** Esencialmente es el centro metabólico de la neurona, es el lugar donde se procesa la información proveniente de las ramificaciones. Habitualmente tiene un diámetro que van desde los 5  $\mu\text{m}$  hasta los 100  $\mu\text{m}$ .

- **Dendritas.** Son prolongaciones especializadas en recibir estímulos provenientes de otras células, por medio de sinapsis, regularmente en regiones llamadas espinas de sinapsis<sup>2</sup>; aunque también los reciben directamente del cuerpo celular. Pueden tener una gran longitud en su rama principal y ser bastante complejas debido a todas las ramificaciones.

- **Axón.** Es una fibra nerviosa que nace del cuerpo celular especializada en conducir las señales que genera una neurona hacia otras. Pueden estar envuelto en una capa de grasa, denominada mielina que le ayuda a la conducción del impulso nervioso, incrementando su velocidad [2]. Esta vaina de grasa está dividida por segmentos denominados nodos de Ranvier.

Las neuronas se pueden clasificar por diferentes criterios:

- Morfología
- Ubicación anatómica

---

<sup>1</sup> El nombre de neuritas se designa a todas las ramificaciones de la neurona, ya sean dendritas o el mismo axón; ya que en un estado embrionario son indistinguibles entre sí y de la función que desempeñarán.

<sup>2</sup> La zona postsináptica se ubica en las dendritas, aunque también ocurren contactos sinápticos en el cuerpo celular de la neurona y algunas veces en el axón de la neurona. Existen aproximadamente  $10^4$  puntos sinápticos por neurona.

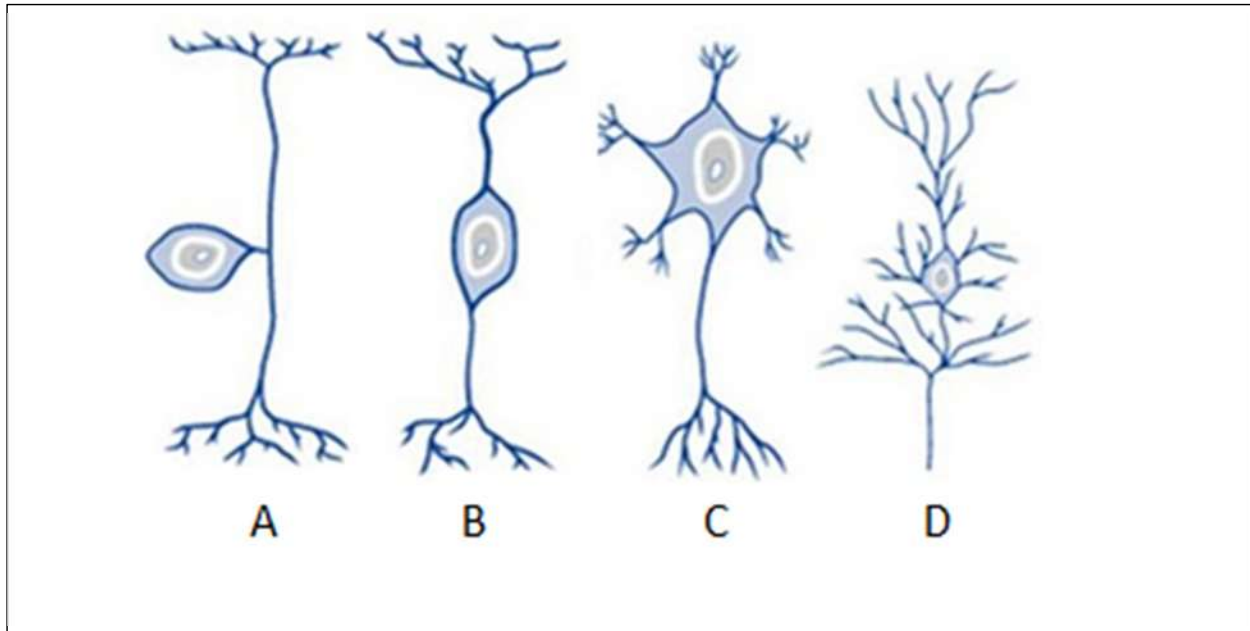
- Sensibilidad (sensitivas o motoras)
- Velocidad de conducción
- Longitud y características de sus fibras nerviosas

Para una clasificación más sencilla y amplia, nos enfocaremos únicamente en su morfología:

**Neuronas monopolares.** Tienen únicamente una ramificación prominente que se proyecta fuera del soma, para después dividirse en dos prolongaciones largas, una central y una periférica. La mayor parte de estas neuronas son sensitivas y se localizan en forma casi exclusiva en el sistema nervioso periférico, encargado de transmitir la información de receptores sensitivos del tacto, presión, temperatura, posición y movimiento (figura 1-1-A).

**Neuronas bipolares.** Estas, tienen dos ramificaciones que se extienden lejos del soma, en la que una conduce los impulsos nerviosos hacia el soma, mientras que la otra lo hace en dirección opuesta (figura 1-1-B).

**Neuronas multipolares.** Son las neuronas más comunes y reconocidas. Se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, caracterizándose por una gran cantidad de dendritas, y otra única y larga que es el axón (figura 1-1-C). Una neurona de este tipo es utilizada en varias partes de este trabajo denominada neurona piramidal CA1 (figura 1-1-D).



**Figura 1-1.** Distintos tipos de neuronas: monopolar (A), bipolar (B), multipolar (C) y una neurona piramidal (D). Imagen tomada de [3].

Mencionamos que una neurona puede estar mielinizada, dependiendo si requiere una mayor velocidad de conducción del impulso nervioso. Esta vaina de mielina, es forma una capas lípidos y proteínas que envuelven el axón. Debido a la laminación de la mielina y a su denso enrollado alrededor del axón, no se puede intercambiar fácilmente cualesquiera de los fluidos presentes en las células, con el líquido extracelular de la neurona, salvo en los nodos de Ranvier [1]. Esta peculiaridad les proporciona un patrón especial de conducción de impulsos eléctricos llamado conducción saltatoria. Mientras que una neurona que no cuenta con esta capa, su axón estará en contacto con el líquido extracelular, derivando en un gran intercambio de fluidos, y por consiguiente, el patrón de conducción será suave y continuo.

## 1.2 La Actividad Eléctrica de la Neurona

La descripción de la conducción eléctrica en las células nerviosas, fue uno de los primeros fenómenos biológicos estudiados en física. Alrededor de 1780 Luigi Galvani comprobó que las piernas de una rana disecada se movían al hacer pasar una pequeña corriente a través de sus ellas. Al comprobar tal experimento, Alessandro Volta concluyó que los impulsos capaces de mover los músculos de los seres vivos son producto de un fenómeno de conducción eléctrica, generados por el organismo y conducidos a través del sistema nervioso [1]. Posteriormente, en 1902, Julius Bernstein relaciona el impulso nervioso con el flujo de iones a través de la membrana celular. Pero no fue sino hasta la década de 1950, que se da un gran salto en el entendimiento del impulso nervioso, basados en la investigación de Hodking y Huxley en su famoso modelo del axón del calamar gigante.

Las neuronas están diseñadas para ser las portadoras de información del sistema nervioso; la longitud de sus prolongaciones puede variar desde una fracción de milímetro, hasta axones que llegan a más de un metro<sup>3</sup> de largo y un diámetro menor a 20  $\mu\text{m}$  como en el nervio ciático del ser humano promedio [2]. En general, los impulsos que conduce esta, son similares entre sí, por lo tanto, la información que se transmite viene principalmente determinada por su frecuencia o patrón de actividad y velocidad de conducción<sup>4</sup>.

Todo sistema nervioso está conectado por una intrincada red de células nerviosas, en las cuales los impulsos transmitidos a través de una neurona desencadenan a su vez impulsos en otras neuronas por medio de uniones denominadas sinapsis. Los estímulos sinápticos son desencadenados por la liberación de ciertas moléculas, llamadas neurotransmisores, en las zonas de sinapsis como respuesta a la llegada de impulsos eléctricos a las terminaciones presinápticas de la neurona. Una vez que se ha liberado la cantidad suficiente de neurotransmisores a lo largo de la zona dendrítica de la neurona, se propagan

---

<sup>3</sup> El tamaño del axón depende obviamente de la especie que se haga referencia, llegando a medir por ejemplo hasta 4.5 metros de longitud en la jirafa; el axón del calamar gigante con 1mm de diámetro, lo que es de 100-1000 veces el diámetro de los mamíferos.

<sup>4</sup> La velocidad de conducción de las neuronas aumenta con el diámetro y el grado de mielinización de las fibras nerviosas ya que tienen poseen una menor resistencia al paso del impulso nervioso. La velocidad de conducción de las neuronas en mamíferos varía desde 0.2 m/s hasta 120 m/s.

todos los impulsos nerviosos hacia el cuerpo celular, donde la composición de ellos origina un cambio rápido e irreversible del potencial de membrana, denominado *potencial de acción* (figura 1-2). Al ser activado este mecanismo, el potencial de acción genera una pequeña corriente local que a su vez genera un segundo potencial de acción en el segmento de membrana adyacente; el cual, iniciará un tercero en el siguiente segmento, y así sucesivamente a lo largo de toda la longitud del axón hasta llegar a sus propias terminaciones, para tal vez desencadenar un nuevo potencial de acción en otra neurona. Este potencial constituye la base de transmisión de la información por todo el sistema nervioso y es el centro de atención de investigación de nuestro trabajo.

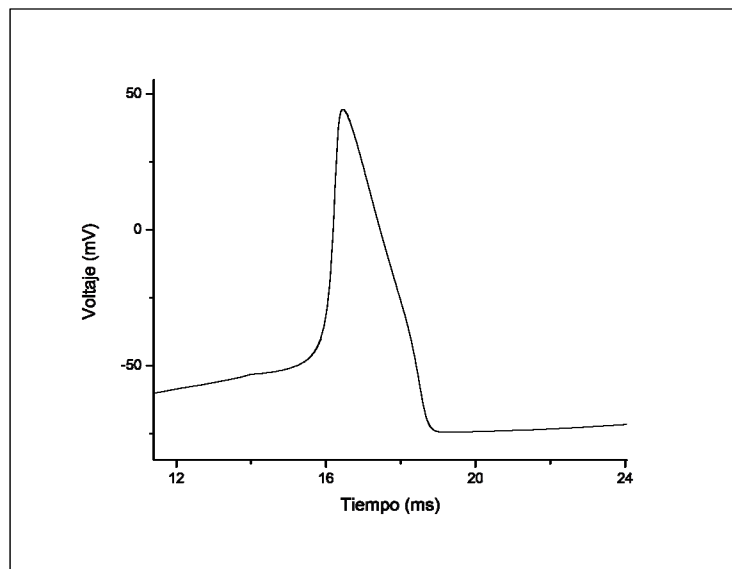


Figura 1-2. Potencial de acción típico en las células nerviosas.

Cuando las neuronas conducen impulsos, las corrientes eléctricas fluyen dentro y fuera de sus membranas, por tanto, no es posible comprender a la perfección los potenciales de acción sin describir antes las cualidades o propiedades de las neuronas en términos de sus características eléctricas.

### 1.3 Circuito Equivalente de la Neuronas

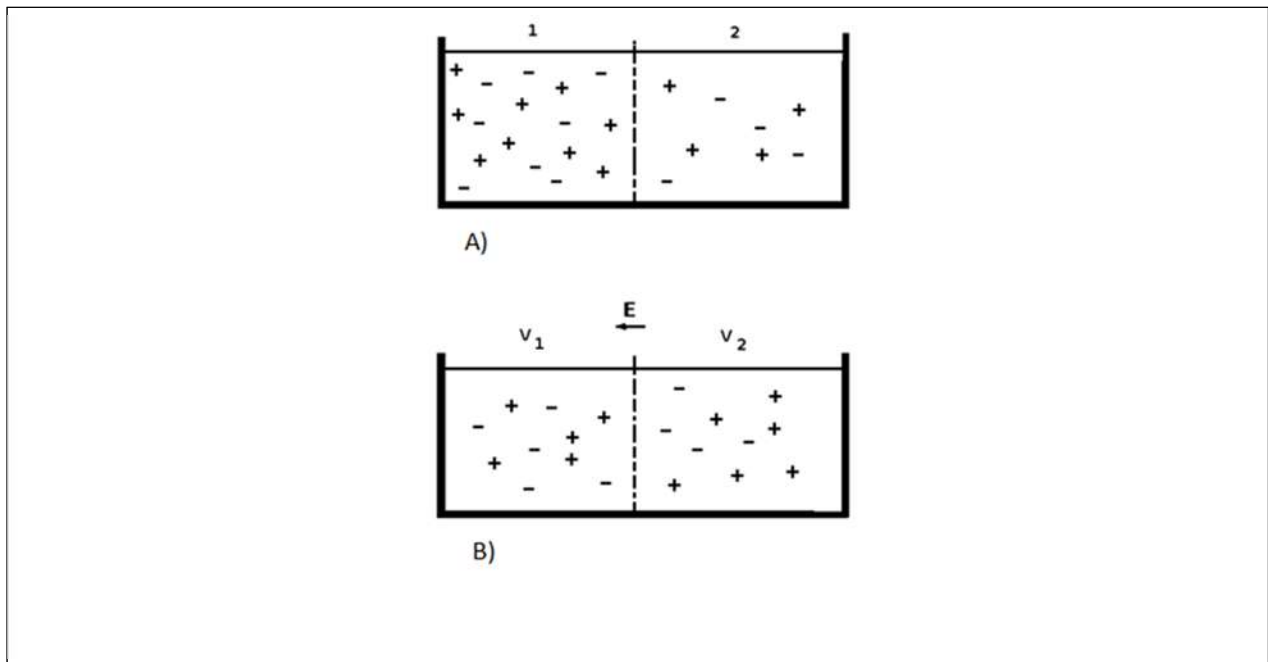
En esta sección veremos como ciertas propiedades físicas y estructurales presentes en neuronas, nos permiten hacer una analogía entre los fenómenos eléctricos celulares con los de un circuito eléctrico equivalente, pues responden a las mismas leyes físicas.

Uno de estos fenómenos eléctricos se observan si introducimos un electrodo al interior de la célula y medimos respecto al exterior de esta, entonces observaríamos una diferencia de potencial. La cual es provocada por la diferencia de concentración de iones. Para ejemplificar esto, supongamos que nos encontramos en un contenedor compuesto de dos medios separados por una membrana, con cierta

porosidad, y en presencia únicamente de un tipo de ion. Si la membrana mantiene la misma concentración de iones en ambos medios, entonces no habrá un flujo neto de iones a través de ella. Sin embargo, si existe una diferencia de concentraciones se produce un gradiente electroquímico y una diferencia de potencial, la cual producirá un flujo de iones (figura 1-3); de tal manera que para mantener las concentraciones existe un potencial de equilibrio o reposo, denominado potencial de Nernst:

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_2}{[X]_1} \quad 1-1$$

donde  $E_x$  es el potencial de equilibrio para cualquier ion  $X$ ,  $R$  es la constante de los gases,  $T$  es la temperatura absoluta,  $z$  es la valencia eléctrica del ion,  $F$  es la constante de Faraday; y las cantidades entre corchetes indican las concentraciones del ion entre los dos medios.



**Figura 1-3.** Ilustración de la difusión de un ión a través de una membrana selectiva. Inicialmente existe una concentración mayor en uno de los lados de la membrana (A). La diferencia de concentración provoca un gradiente electroquímico generando un campo eléctrico que intenta equilibrar las cargas (B). La difusión de iones continuará hasta que se alcance un potencial de equilibrio o inversión. Si conectáramos una batería a la solución e incrementáramos la diferencia de potencial más allá del potencial de equilibrio, entonces la dirección inicial del flujo de iones se invertiría.

Si la membrana es porosa a más de un tipo de ion, la situación de equilibrio no depende de un solo ion y el potencial de reposo es más complicado que el descrito por el potencial de Nernst, y se debe considerar el flujo de cada uno de los iones presentes. La solución a este problema viene provisto por la ecuación de Goldman – Hodking – Katz:

$$E_{equilibrio} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{\sum_j P_j [X_j]_2}{\sum_j P_j [X_j]_1} \quad 1-2$$

donde  $P_j$  es la permeabilidad de la membrana al ión  $X_j$  presente en la solución, es decir, que el potencial de membrana se determina por la concentración de cada ión y la permeabilidad de la membrana a cada uno [4].

En el caso de las neuronas la barrera física entre la célula y su medio circundante es una membrana lipídica, compuesta por moléculas hidrofóbicas. El obstáculo que significa la membrana a los iones le brinda las capacidades de un capacitor, donde las placas conductoras son el medio interno y externo de la célula, mientras que la membrana celular funciona como un dieléctrico entre ellos. Recordemos que la ecuación fundamental que describe un capacitor es:

$$C_m = \frac{\epsilon}{d} \quad 1-3$$

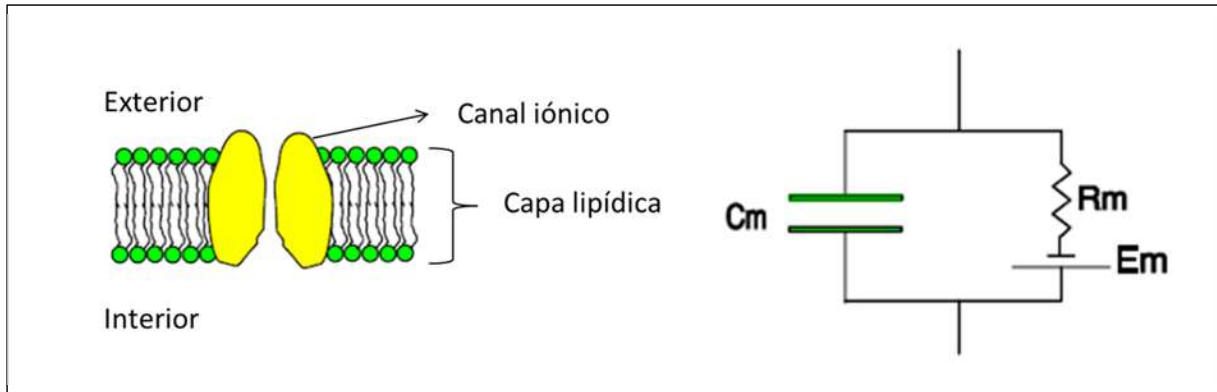
donde  $C_m$  define la capacitancia de la membrana por unidad de área,  $\epsilon$  la constante dieléctrica y  $d$  la separación que existe entre los medios conductores o en nuestro caso el grosor de la membrana celular. Sabemos que la capacitancia se relaciona con la diferencia de potencial  $V$  y la carga  $Q$  presente por la relación:

$$C = \frac{Q}{V} \quad 1-4$$

Como mencionamos la membrana celular mantiene un potencial, negativo respecto al exterior de la célula, y si inyectamos una pequeña corriente podremos observar que la permeabilidad de la membrana cambia, haciendo que el potencial de membrana aumente. Podemos entonces suponer que la membrana cuenta con algún mecanismo que la hace más permeable a los iones. Este cambio en la permeabilidad viene a complementar nuestro circuito formando un tipo de resistencia a través de la membrana. En este mecanismo intervienen en mayor medida ciertas proteínas en la membrana, los canales iónicos. La corriente a través de la parte conductora de la membrana puede ser descrita como el producto de la conductancia y la fuerza electromotriz determinada por el potencial de inversión del ión:

$$I_{ion} = g * (V - E_{ion}) \quad 1-5$$

donde  $g$  es la conductancia asociada a la permeabilidad del ion,  $V$  es el potencial eléctrico en la membrana y  $E_{ion}$  es el potencial de inversión de corriente del ión. Es obvio que si el potencial de membrana es igual al potencial de reposo del ión, no habrá una corriente neta. En los sistemas biológicos se decidió por acuerdo que la corriente se dibuje en la misma dirección en donde se encuentra el ión positivo [4]. Finalmente esquematizar nuestro circuito equivalente como un circuito RC, donde el potencial de equilibrio, se puede representar por una batería conectada en serie con la resistencia y la membrana celular funcionando como un capacitor conectado en paralelo (figura 1-4).



**Figura 1-4.** Bosquejo de la representación de un circuito RC equivalente al de la membrana celular.  $C_m$  representa la capacitancia,  $R_m$  la resistencia y  $E_m$  el potencial de inversión de la membrana. Imagen tomada de [4].

Los principales responsables de la actividad eléctrica en las neuronas son los llamados canales iónicos, algunos de estos canales son selectivos a ciertos iones y su funcionamiento depende de diversos factores físicos y químicos. Los canales iónicos son entonces responsables de la conductancia de la membrana celular, manteniéndose en un estado abierto, cerrado o en algún estado intermedio.

## 1.4 Canales iónicos

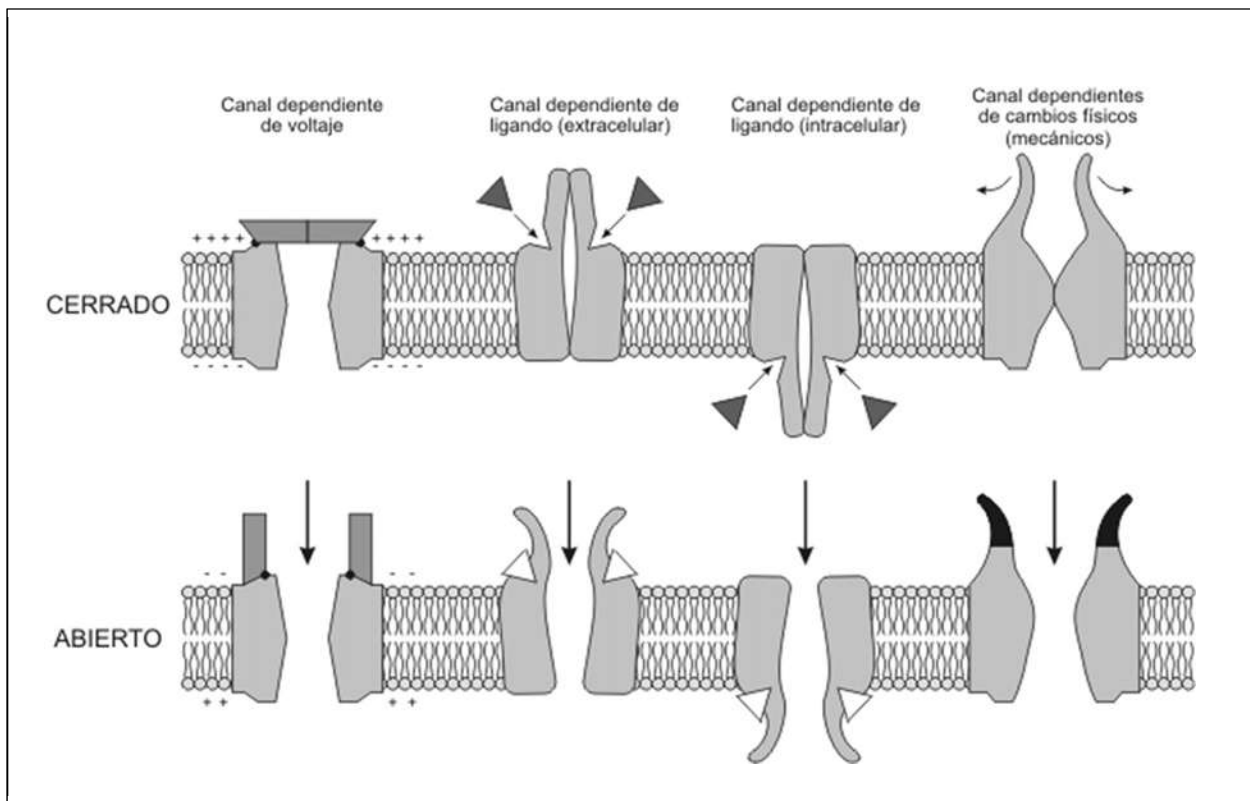
Los canales iónicos son proteínas en la membrana fundamentales en la creación del denominado potencial de acción, permitiendo el flujo de iones a través de ellos. Existen diferentes tipos de canales: pasivos y activos. Se clasifican basados en su reacción a diferentes estímulos (figura 1-5) para su apertura o cierre:

- Canales dependientes de ligandos.
- Canales mecanosensibles.
- Canales dependientes del voltaje.

**Los canales dependientes de ligandos**, como su nombre indica, son aquellos canales, que para ser activados y permitir el flujo de iones, deben asociarse con alguna molécula, dígame proteína o neurotransmisor. Este mecanismo de apertura les obliga a unirse con la molécula, de tal manera que la interacción química les proporcione la energía necesaria para realizar un cambio físico o conformacional de la proteína permitiendo el paso a los iones. Esta dependencia los hace ideales para la sinapsis entre neuronas, en la cual se liberan una cierta concentración de moléculas, entre ellas los mismos ligandos.

Los **canales mecanosensibles**, son aquellos, que son activados o reaccionan bajo estímulos mecánicos, ya sea la presión directa sobre el canal, la compresión y/o estiramiento de la membrana celular. Estos estímulos físicos provocan un cambio conformacional en la proteína que permite el flujo de los iones.

Los **canales dependientes del voltaje**, son los más estudiados para el caso del potencial de acción, por su contribución para la creación y transmisión del potencial de acción, debido a la rapidez de su reacción, regulando el flujo de iones cuando hay un cambio en el potencial de membrana. Esta dependencia se debe a la presencia en los canales de cargas eléctricas netas o dipolos cuya orientación, afectado por la dirección del campo eléctrico presente en la membrana. Estas cargas eléctricas entonces sirven a los canales como un sensor que controla la apertura o cierre de este, dependiendo de sus características propias [2]. El movimiento de las cargas intramembranales, origina las llamadas corrientes de compuerta o de *gating*, por su nombre en inglés.



**Figura 1-5.** Ilustración de los diferentes tipos de canales. A la izquierda los activados por voltaje, que se abren cuando hay una despolarización de la membrana. En medio, los canales dependientes de ligandos, ya sean internos o externos a la membrana, estos ligandos pueden ser proteínas o moléculas de ATP que les proporcionan la energía extra para la apertura. A la derecha los que requieren de un cambio físico externo a ellos para abrir. Figura tomada de [5].

## 1.5 Objetivos

Nuestro objetivo principal es analizar la propagación hacia la zona dendrítica, llamada propagación antidrómica, retrógrada o propagación hacia atrás, que se ha comenzado a relacionar en procesos involucrados con el aprendizaje, en conjunto con el potencial excitatorio postsináptico (PEPS). Para ello se requiere caracterizar algunas propiedades y efectos representativos de un potencial de acción

creado en la base del axón o en algún punto del cuerpo celular, como sucede normalmente. Íntimamente relacionado con esta propagación, se toma en cuenta la participación del canal iónico dependiente del voltaje Kv4.2, que se encuentra presente en algunas células excitatorias relacionadas con las funciones cognitivas. Este canal goza además, con la interacción de ciertas proteínas, las cuales le otorgan comportamientos distintos, en función de la molécula que se combine con él. Lo que implica que este canal puede desempeñar diferentes roles, mejorando o inhibiendo algún proceso en especial en la neurona.

Dada la complejidad de realizar experimentos en células donde se pueda apreciar el comportamiento del potencial de acción, se ha optado por apoyarse en la simulación computacional, de tal manera que se puedan obtener datos confiables a partir de condiciones diversas en las células. Por lo cual, deseamos realizar la simulación del potencial de acción y su propagación en un paquete computacional, basado en la programación orientada a objetos, consiguiendo con ello una flexibilidad en cambiar las condiciones iniciales de la neurona. Por tales las razones, se ha decidido utilizar el lenguaje de programación *C#*, que ha demostrado tener un gran poder de cómputo y flexibilidad a la hora de programar.

No olvidemos que el potencial de acción es provocado por la presencia de proteínas en la membrana que actúan bajo la influencia del potencial eléctrico presente. Todos los fenómenos presentes en la simulación se traducen a sus ecuaciones diferenciales, encapsulando el comportamiento de cada uno de los elementos de los participantes en la dinámica del potencial en la membrana. Son entonces estas ecuaciones diferenciales, la base de la simulación y se debe manejar con cuidado su definición y resolución final; ello se lleva a cabo con un paquete para resolver ecuaciones diferenciales rígidas [9].

Para la realización de la tesis se apoya fundamentalmente con dos artículos [6][7], en los cuales se implementan modelos computacionales para analizar la propagación del potencial de acción en distintas condiciones, a través de las ramificaciones de la neurona. Dichos trabajos han usado un software computacional, llamado NEURON [8], para la segmentación de la neurona en regiones con características similares, y finalmente simulación. Aunque, se podría usar el NEURON para las simulaciones que se pretenden realizar, el propósito actual para implementar un nuevo software es mejorar algunas características que dicho programa resulta ser un tanto inflexible o llega a carecer de algunas opciones. Sustentando el trabajo presente en los resultados mostrados por los artículos antes mencionados; profundizando en algunos aspectos que parecen relevantes, como la simulación bajo diferentes configuraciones de la neurona de diseño, protocolos de estímulos y sinapsis bajo condiciones específicas, con el objetivo de inferir la participación del canal Kv4.2 en la propagación hacia la zona dendrítica de estímulos.

Además de ello, por tratarse de una tesis de nivel maestría, el objetivo también es personal, con el anhelo de aprender un lenguaje de programación con claras ventajas sobre sus homólogos, y sobre todo, comprender la función vital de los canales iónicos, en prácticamente toda función biológica neuronal.

## 2 El Potencial de Acción.

### 2.1 Modelo de Hodgkin y Huxley

El primer modelo que satisfactoriamente describió la dinámica de generación de los impulsos nerviosos, es el propuesto por Alan Hodgkin y Andrew Huxley en 1952 [10], proponiendo la regla de “todo o nada” de la despolarización y repolarización del potencial en la membrana, que experimentan las células potencialmente excitables al ser estimuladas. Su trabajo ha sido de tal impacto, que constituye la base de la investigación del flujo de iones a través de la membrana celular, y continúa siendo aceptado como un modelo estándar en dicho aspecto. Debido al gran tamaño en términos fisiológicos, facilitando su análisis con los instrumentos de su época, Hodgkin y Huxley decidieron investigar el pulso nervioso en el axón del calamar gigante *Loligo paeli*. Tomando como base únicamente los iones de sodio, potasio y cloro (predominantes en el axón del calamar), y empleando técnicas aplicadas en experimentos a las células nerviosas, como la fijación de voltaje<sup>5</sup> [11], esquematizada en la figura 2-1, propusieron diferentes hipótesis del comportamiento de los iones y la permeabilidad de la membrana a ellos.

Plantearon que las corrientes que atraviesan la membrana celular pueden deberse al capacitor formado por la membrana y por el movimiento de los iones a través de objetos selectivos en paralelo con el capacitor. Dividieron la corriente iónica total en tres componentes, la corriente iónica de sodio, potasio y una que ellos llamaron corriente de fuga<sup>6</sup>, relacionada principalmente con el ion de cloro. Como vimos antes, la corriente de cada ión se relaciona con su potencial de inversión y su conductancia asociada, lo que deriva en la siguiente fórmula para la corriente total a través de la membrana.

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} \quad 2-1$$

donde  $I$  es la corriente total a través de la membrana celular,  $V$  es el potencial de membrana, medido respecto al interior de ella; e  $I_{ion}$  es la suma de cada una de las corrientes iónicas, dividida en:

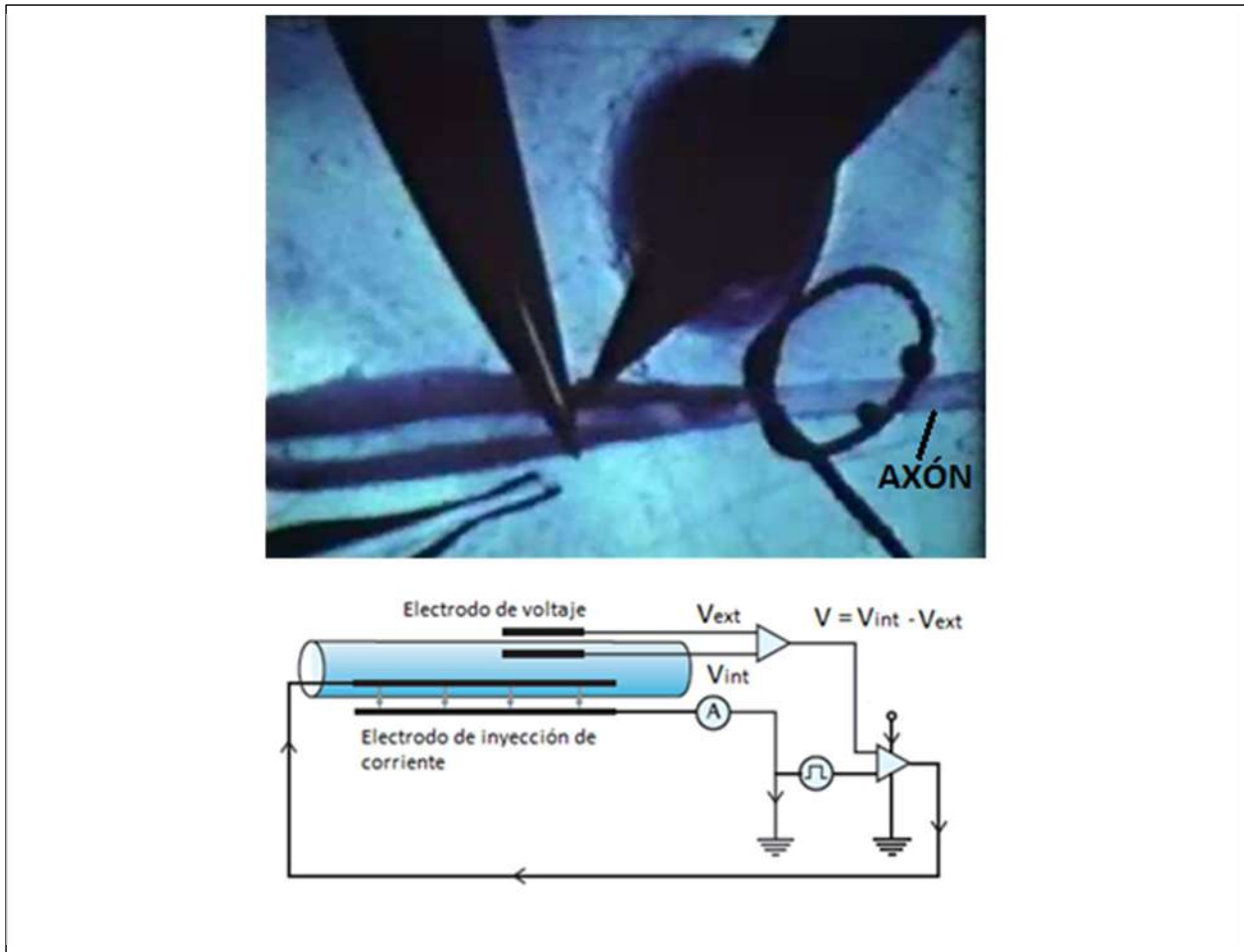
$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_{Cl} \quad 2-2$$

con  $I_{Na}$  la corriente asociada al ion de sodio,  $I_K$  la asociada al ión de potasio y  $I_{Cl}$  la asociada al ión de cloro.

---

<sup>5</sup> La fijación de voltaje fue desarrollada por Kenneth Cole y George Marmont en la década de los 40's. Esta técnica permite fijar y mantener el potencial de membrana en una célula, permitiendo aplicar diferentes protocolos e investigar diferentes propiedades eléctricas de la membrana [11].

<sup>6</sup> El voltaje de inversión del canal de cloro o de la corriente de fuga fue ajustada para que el potencial de reposo fuera similar al de los experimentos que realizaron. Esta corriente, sin embargo, está relacionada a corrientes de otros iones.



**Figura 2-1** Fotografía de la preparación de la técnica de fijación de voltaje en el axón de un calamar gigante (arriba, fragmento de video tomado de [12] ), y el esquema del arreglo experimental (abajo, figura modificada de [13])

Ausente de cualquier estímulo, la célula se encuentra en condiciones de equilibrio manteniendo un potencial de equilibrio donde no hay ninguna corriente neta cruzando la membrana celular:

$$I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0 \quad 2-3$$

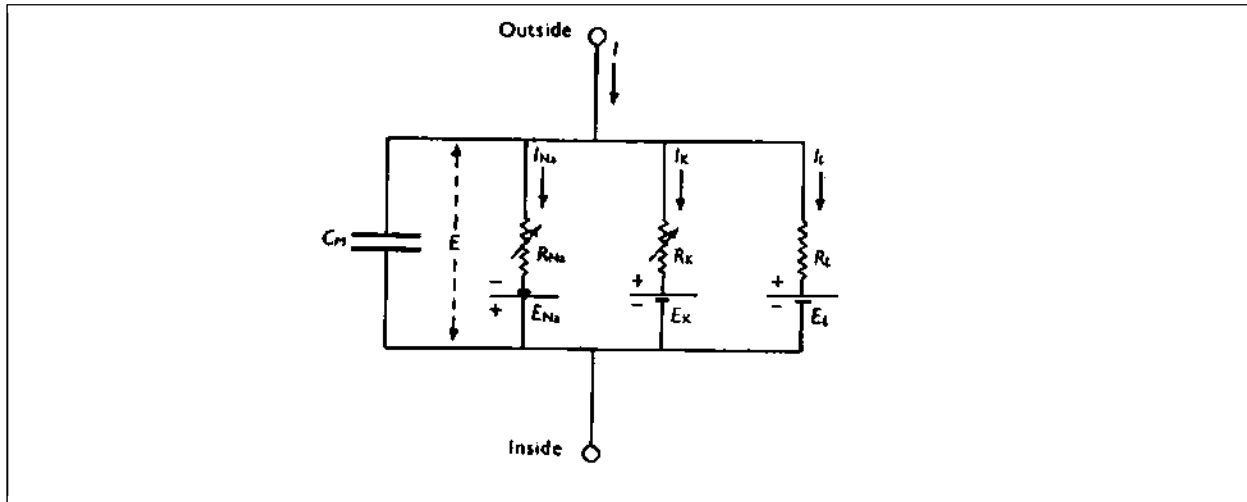
Reemplazando la forma de la ecuación (1-5) en la expresión anterior, obtenemos entonces para la corriente de cada ión:

$$g_{Na}(V - E_{Na}) + g_K(V - E_K) + g_{Cl}(V - E_{Cl}) = 0 \quad 2-4$$

despejando el potencial eléctrico  $V$  tenemos, que el potencial de reposo es:

$$V_{reposito} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Cl} + g_K + g_{Na}} \quad 2-5$$

Hodgkin y Huxley mostraron que en la despolarización de la membrana, la corriente de sodio tenía un comportamiento independientemente de la corriente inyectada, sugiriendo que la permeabilidad de la membrana era dependiente del potencial y del tiempo pero no de la corriente, es decir, que las conductancias  $g_{Na}(V,t)$  y  $g_K(V,t)$  son variables; mientras que  $E_{Na}$ ,  $E_K$ ,  $E_{Cl}$  y  $g_{Cl}$  se pueden tomar como constantes. Basados en el modelo de Hodgkin y Huxley y el axón que ellos estudiaron, podemos dar una definición más clara y ejemplificación de lo que es un potencial de acción.



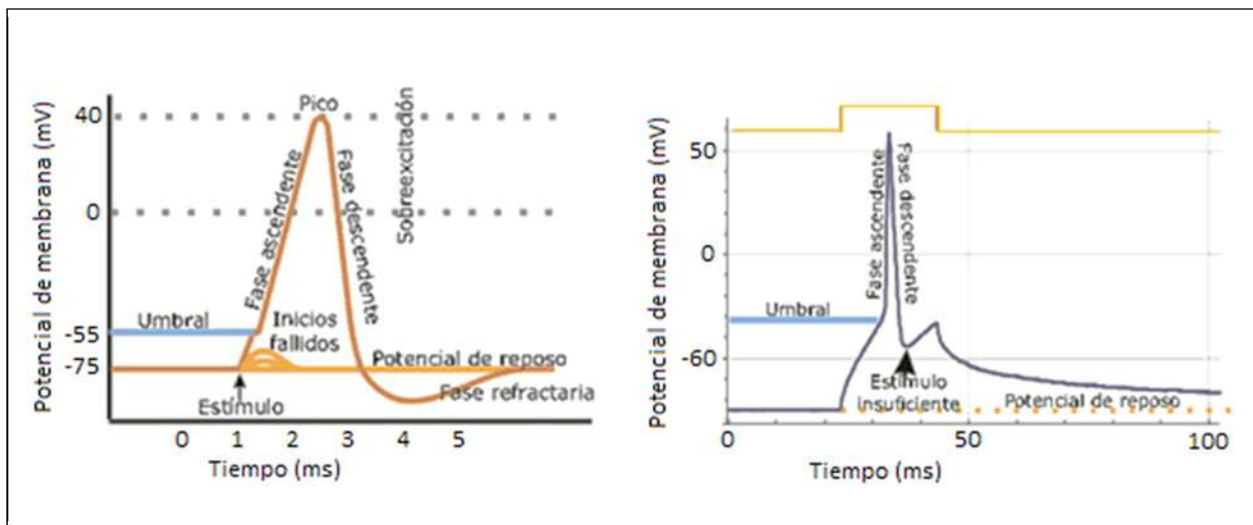
**Figura 2-2.** Representación del circuito equivalente formado con la membrana del axón del calamar gigante, propuesto por Hodgkin y Huxley en el modelado del potencial de acción. Las conductancias o resistencias asociadas con los iones de  $Na^+$  y  $K^+$  son variables y dependiente del voltaje y el tiempo; mientras que la conductancia de la corriente de fuga (*leak* en inglés) relacionada con los canales de cloro se mantiene constante. Ilustración del artículo original publicado por Hodgkin y Huxley [10].

Típicamente las células nerviosas mantienen un potencial en reposo negativo, con respecto al exterior de la célula, debido a la mayor concentración de iones con carga negativa en el interior. Generalmente para todas las células excitables, los iones más importantes para la creación de un potencial de acción, tal y como en el axón del calamar gigante, son los iones de sodio, potasio y cloro<sup>7</sup> [2]. En el caso del axón del calamar, con un potencial de reposo de alrededor de los -65 mV, se observa que si la célula se despolariza debido a algún estímulo externo hasta alcanzar un cierto potencial umbral (alrededor de -50 mV), la célula misma realiza en una fase inicial un incremento pronunciado del potencial de membrana hasta un cierto valor máximo, seguida de una hiperpolarización del voltaje, en un valor más negativo que el potencial inicial, para continuar un ascenso gradual hacia el potencial de reposo, llamada fase refractaria, ver figura 2-3. En dicha fase no se puede generar un nuevo potencial de acción a pesar de que se incremente el estímulo en la membrana, lo que provocaría solamente que se acorte el periodo refractario. Esta la definición ejemplar de lo que es un potencial de acción: el ascenso

<sup>7</sup> Debido a que las concentraciones extracelulares relativamente altas e intracelularmente bajas de  $Na^+$ , el flujo de corriente es transportado desde el exterior de la célula hacia adentro de la membrana; mientras que las corrientes de  $K^+$  son desde el interior hacia el exterior. Entretanto que, la corriente de fuga relacionada con los iones de cloro fue introducida inicialmente como una forma de ajustar el potencial de membrana a un cierto valor de reposo [4].

del potencial de membrana hasta un valor límite, sin importar la magnitud del estímulo, para entonces volver a su potencial de reposo en un ciclo que puede durar fracciones de segundo.

Bajo estas observaciones, comenzaron analizando por separado el comportamiento de los iones y su rol en el potencial de acción. Expusieron que inicialmente la corriente de sodio, bastante mayor en intensidad, produce una corriente entrante rápida y transitoria que lleva al potencial de acción hasta su punto máximo, donde el flujo de sodio disminuía paulatinamente, atribuyéndolo a una disminución en la permeabilidad en la membrana al ion. Mientras que la corriente iónica atribuida al potasio, más lenta pero sostenida, causa la disminución nuevamente del potencial de membrana un poco más allá del potencial de reposo, como se muestra en la figura 2-4.

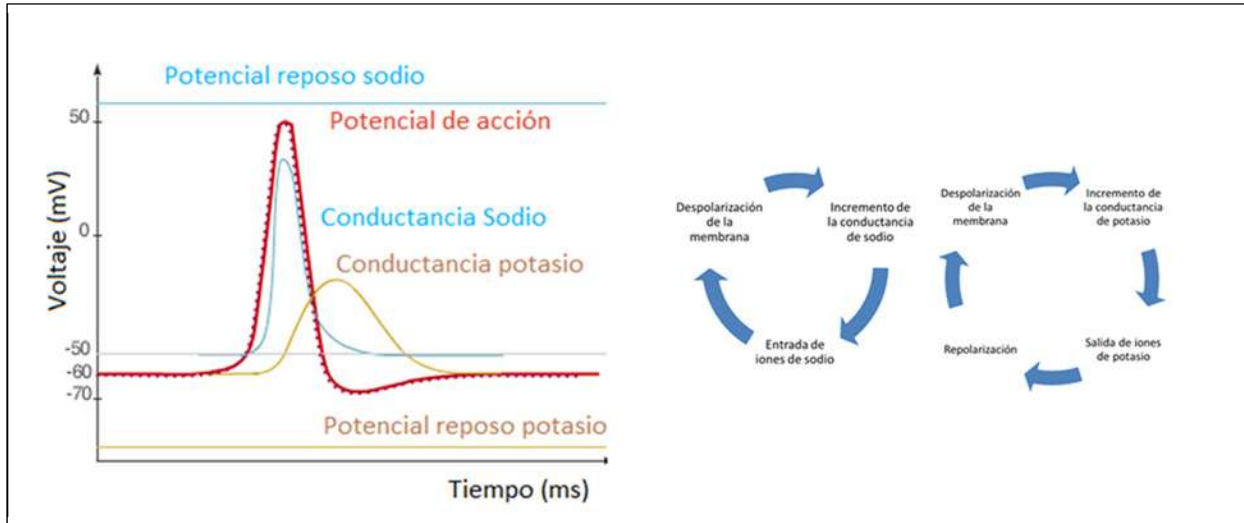


**Figura 2-3** Representación de la despolarización de la membrana bajo un estímulo. En ambos casos una fijación de voltaje. En la imagen de la izquierda vemos que si el estímulo es insuficiente no hay un potencial de acción (inicios fallidos, en líneas amarillas). Mientras que si el estímulo hace que la membrana se despolarice hasta el umbral, presenta una fase ascendente hasta un máximo (pico), seguida de una fase descendente, menos pronunciada, hasta una hiperpolarización más negativa que el mismo potencial de reposo de la membrana, provocada por la aún presente corriente de potasio. A continuación de esto se observa la fase refractaria, que es donde no se puede generar un potencial de acción aunque se continúe estimulando la membrana. En la figura de la izquierda vemos dos estímulos inmediatos, el primero genera un potencial de acción, mientras que el segundo no es lo suficientemente grande para llegar al potencial umbral, derivando en una caída del voltaje exponencialmente. Figura modificada de [14].

Ya obteniendo datos sobre las características del potencial de acción y del flujo de cada uno de los iones bajo condiciones distintas, Hodgkin y Huxley hicieron un análisis cuantitativo de los mecanismos de las corrientes iónicas. El primer argumento vital que plantearon fue proponer que las curvas de conductancia no eran lineales respecto al potencial eléctrico. Ajustando las curvas de los resultados a un modelo matemático, formulando un conjunto de ecuaciones diferenciales lineales y ecuaciones diferenciales que representaban apropiadamente el potencial de acción en el axón del calamar gigante.

Ahora es un buen momento para mencionar que Hodgkin y Huxley no conocían el mecanismo físico por el cual cambiaba la permeabilidad de la membrana; y fue hasta una década posterior que Clay

Armstrong, con experimentos más avanzados y de mayor resolución donde se vio que los objetos relacionados con este proceso son los **canales iónicos** [1].



**Figura 2-4.** Ilustración de la variación de las conductancias o permeabilidades de la membrana a los iones de sodio y potasio, durante un potencial de acción, estando fuera de la escala. Vemos como inicialmente el potencial de acción entra en la fase ascendente al igual que la conductancia de sodio, mientras que la del potasio está un poco retardada, esto permite que el PA llegue a un punto máximo tratando de alcanzar el potencial de equilibrio o reposo de los iones  $\text{Na}^+$ ; sin embargo, esta conductancia cae repentinamente, mientras que la del potasio ya se ha incrementado lo suficiente para afectar la despolarización de la membrana. La conductancia a los iones  $\text{K}^+$  llega a su punto máximo justo en el punto mínimo del PA, bajando paulatinamente hasta alcanzar de nuevo el reposo. Ilustración modificada de [15].

## 2.2 Formalismo de Hodgkin y Huxley

Una vez descritos los componentes del potencial de acción y las propiedades básicas de los canales iónicos, podemos finalmente correlacionarlos con la variación en la permeabilidad iónica de la membrana, que argumentaban Hodgkin y Huxley inicialmente; atribuyendo los cambios de las corrientes en la membrana a los estados individuales de los canales presentes que regulan el flujo de los iones.

Considerando a un sistema únicamente con dos configuraciones posibles de los canales (estado abierto o cerrado) Hodgkin y Huxley describieron la dependencia de las conductancias de los canales de potasio y sodio en un estado estacionario [16], con la ecuación de Boltzmann:

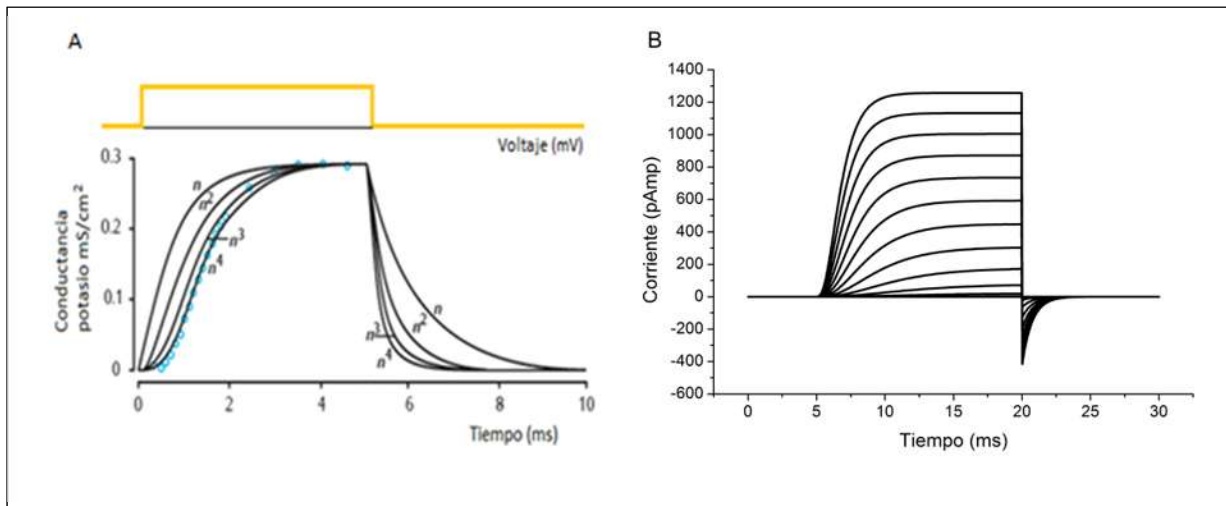
$$g_i = \frac{g_{i,max}}{1 + \exp\left[-\frac{z_i e F}{RT} (V_m - V_{1/2})\right]} \quad 2-6$$

donde  $g_{i,max}$  es el valor máximo que toma  $g_i$  debido al número de canales en la membrana,  $V_{1/2}$  es el valor del potencial de membrana en el cual  $g_i = \frac{1}{2} g_{i,max}$  y  $z_i e$  es la carga efectiva de la proteína que se desplaza al cambiar  $V_m$ .

Contrastando la conductancia del potasio a través del paso del tiempo con un escalón de voltaje, observaron que inicialmente la curva ascendente se puede ajustar a una variable de cuarto orden, hasta llegar a una meseta en un valor fijo. Mientras que al quitar el estímulo de voltaje se aprecia una caída exponencial hasta llegar al valor inicial. En términos de una conductancia por unidad de área, propusieron que la conductancia del potasio se ajusta (figura 2-5) de forma aceptable a la ecuación:

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \tag{2-7}$$

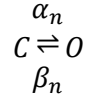
donde  $\bar{g}_K$  representa la conductancia máxima por unidad de área en la membrana. Opinaban que el orden de la variable  $n$  mantenía alguna relación con un mecanismo interno de la membrana. Inicialmente asociaban a  $n$  con la probabilidad de que una *partícula de compuerta*<sup>8</sup> tuviera la posición correcta, en un estado permisible, para permitir el flujo de iones de potasio. Por ello, Hodgkin y Huxley postularon para reproducir la activación de la corriente de potasio, se requería que al menos cuatro partículas estuvieran en el estado permisivo. Entonces  $n^4$  representa la probabilidad de que el canal se encuentre en un estado totalmente abierto.



**Figura 2-5.** En A se ilustra el comportamiento de la conductancia de potasio para diferentes potencias de  $n$ . En círculos azules se marcan los valores experimentales obtenidos en el axón por una despolarización de 25mV con escalón de voltaje (esquemático en amarillo), mientras que en negro se muestran los ajustes (figura modificada de [13]). En B se muestran los perfiles de corriente del canal de potasio,  $I_k = \bar{g}_K n^4 (V - E_K)$ , bajo distintos escalones de voltaje, iniciando con una despolarización de -80mV a 50mV con incrementos de 10mV durante 15ms, después de los cuales se vuelve a un voltaje de -140mV, lo que ocasiona que haya una inversión en la corriente al final del escalón.

<sup>8</sup> Actualmente podemos correlacionar, a esta partícula de compuerta con algún estado conformacional específico del canal iónico de potasio.

El movimiento de cada una de las partículas de apertura pasará de su estado cerrado  $C$  a uno abierto  $O$ , puede ser expresado como:



donde  $\alpha_n$  define la velocidad de transición del estado cerrado al estado abierto del canal de potasio, mientras que  $\beta_n$  representa lo opuesto, una transición del estado abierto al estado cerrado. Y la fracción de partículas de compuerta que están en el estado abierto  $O$  es  $n$ , mientras que en el estado cerrado  $C$  será  $1-n$ . Esta representación de reacción se escribe en términos de una ecuación diferencial que regirá la variable  $n$ :

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \quad 2-8$$

El valor de  $n$ , se determina entonces resolviendo la ecuación diferencial. Si mantenemos un potencial fijo, las constantes de velocidad también lo serán y obtendremos la solución de la ecuación:

$$n(t) = n_\infty(V) - (n_\infty(V) - n_0)\exp(-t/\tau_n(V)) \quad 2-9$$

donde  $n_0$  es el valor de  $n$  al tiempo  $t=0$  y los valores  $n_\infty$  y  $\tau_n$  se definen por:

$$n_\infty = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}, \quad \tau_n = \frac{1}{\alpha + \beta} \quad 2-10$$

Podemos reescribir la ecuación diferencial y las velocidades de transición como:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}; \quad \alpha_n = \frac{n_\infty}{\tau_n}; \quad \beta_n = \frac{1 - n_\infty}{\tau_n} \quad 2-11$$

Para determinar los valores de las constantes de transición, se usan datos experimentales usando diferentes protocolos, estimando los valores en diferentes estados estacionarios y ajustando a los valores obtenidos. El conjunto completo de ecuaciones que describe la corriente iónica de potasio, bajo este esquema, es entonces:

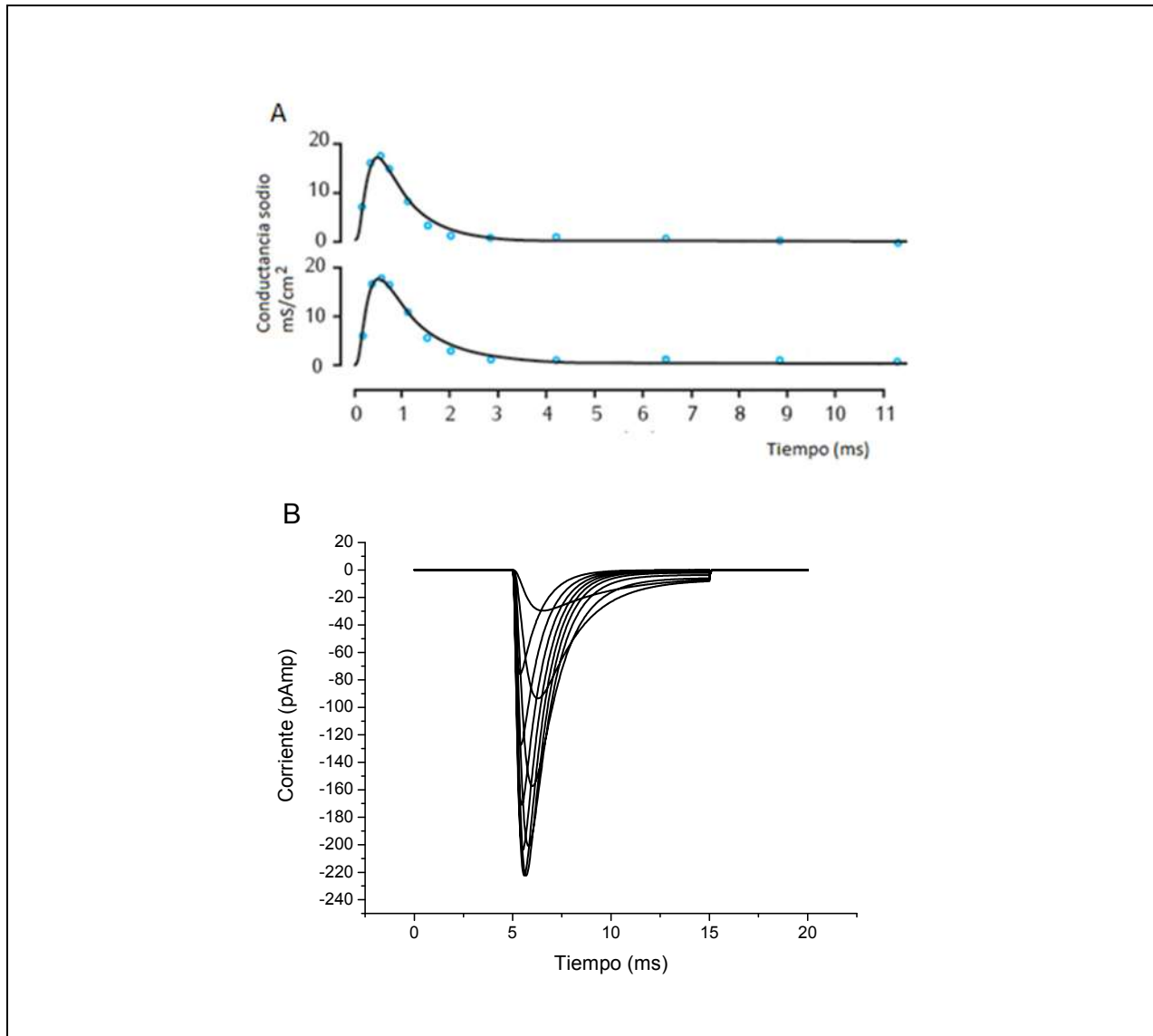
$$I_k = \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \quad 2-12$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad 2-13$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V + 55}{1 - \exp\left(-\frac{V + 55}{10}\right)} \quad 2-14$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(-\frac{V + 65}{80}\right) \quad 2-15$$

La corriente de potasio y la corriente de sodio se pueden describir de forma similar, encontrando la función de la conductancia de la corriente de sodio por diversos protocolos de voltaje fijo. Sin embargo, hay una diferencia entre la corriente de potasio y la de sodio; y es que esta última, llega a un máximo para luego decaer nuevamente a su potencial de inversión, aun cuando el potencial eléctrico se mantenga a un valor constante (figura 2-6), esta característica define la **inactivación del canal**.



**Figura 2-6.** En A se gráfica el cambio de la conductancia del canal de sodio en el tiempo, en dos experimentos distintos fijando el potencial en valores diferentes, durante todo el tiempo representado. En la gráfica superior se aplicó un escalón de voltaje de 88mV arriba del potencial de reposo, mientras que en la inferior de 76mV. Vemos que después de un breve tiempo la conductancia del sodio baja sin importar la amplitud del voltaje aplicado (figura modificada de [13]). En B se gráfica un grupo de corrientes del canal de sodio bajo estímulos de fijación de voltaje, se inicia con un voltaje de -80mV durante 5ms antes de aplicar el escalón de voltaje, partiendo desde los -40mV a los 50mV durante 15ms; al final se regresa al potencial inicial de -80mV. Comparemos que el comportamiento de la conductancia y las corrientes son similares, debido a la linealidad de la ecuación de Ohm. Se debe aclarar que el sentido del flujo de corriente mostrado aquí es contrario al reportado por Hodgkin y Huxley debido a que tomaron como referencia el exterior de la membrana.

Para describir la inactivación del canal de sodio, Hodgkin y Huxley introdujeron una variable de apertura más, que representaría el estado inactivado, gobernada por la ecuación diferencial:

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h} \quad 2-16$$

De forma similar a la variable  $n$ , en la corriente de sodio se define una variable  $m$  relacionada con la proporción de proteínas en estado abierto. Así como se hizo para la conductancia de potasio, la curva de sodio se ajusta de forma considerable usando tres partículas de compuerta, entonces la conductancia de la corriente de sodio será:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad 2-17$$

Resumiendo el conjunto de ecuaciones que definen la corriente de sodio, y las velocidades de transición  $\alpha_m, \beta_m$  y  $\alpha_h, \beta_h$  para los dos estados de las variables  $m$  y  $h$  respectivamente tenemos:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad 2-18$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m \quad 2-19$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V + 40}{1 - \exp\left(-\frac{V + 40}{60}\right)} \quad 2-20$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(-\frac{V + 65}{18}\right) \quad 2-21$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h \quad 2-22$$

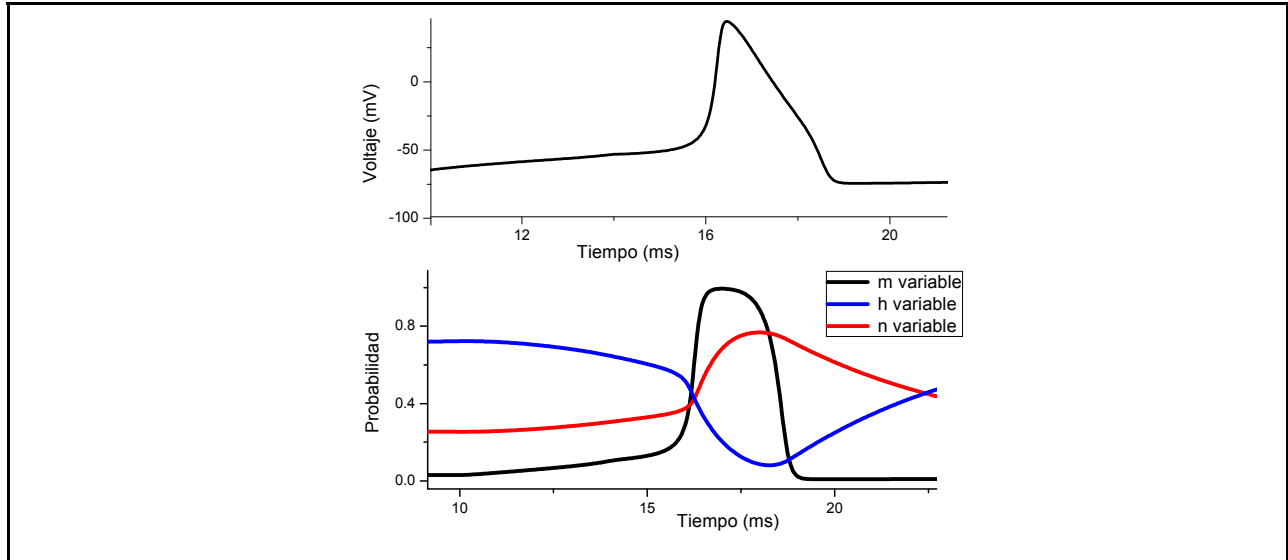
$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(-\frac{V + 65}{20}\right) \quad 2-23$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(-\frac{V + 35}{10}\right) + 1} \quad 2-24$$

En base a las ecuaciones mostradas el comportamiento de cada una de las variables que determinan, ya sea la apertura o inactivación de los canales, tendrá una dinámica distinta en cada instante del potencial de acción (figura 2-7). Se asume que cada tipo de corriente no depende en la concentración de otro tipo de iones, implicando una cierta independencia entre las corrientes. Sin embargo, esto no es del todo cierto, datos experimentales muestran que los canales de sodio del calamar gigante son permeables a iones de potasio cerca de un 8%, así como también los canales de potasio lo son a iones de sodio en un 1% [19].

Uno de los aspectos más importantes en el formalismo de Hodgkin y Huxley fue introducir una expresión sencilla para las corrientes de iones, lineales y cuasi-ohmicas que dependen del potencial de membrana. Si los canales no muestran una característica de inactivación, únicamente se requiere una variable de apertura, como la variable  $n$  del canal de potasio, pero si existe una inactivación se necesitan

variables extras. La variable de apertura debe entonces elevarse a una potencia determinada tal que refleje la inflexión de la conductancia de activación [13]. En experimentos más actuales se muestra que los mecanismos de activación e inactivación no son del todo independientes, entonces se requiere proponer ecuaciones más complejas. Es ahí donde el formalismo de un esquema cinético o de Markov cobra importancia, al tomar en cuenta los estados conformacionales de cada canal y proveer una manera de modelar estas interdependencias [13].



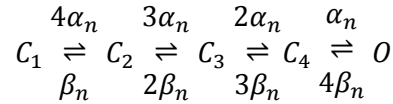
**Figura 2-7.** Comportamiento de las probabilidades de activación e inactivación en los canales de sodio y potasio descritos por Hodgkin y Huxley durante un potencial de acción.

## 2.3 Formalismo de Markov

En los modelos de canales mencionados hasta ahora presentados, las variables de apertura:  $n$ ,  $m$  y  $h$ , representan la probabilidad de que un número de partículas de apertura estén en una posición abierta, es decir, que la probabilidad de que el canal se encuentre totalmente abierto, será el producto de estas variables elevadas a la potencia que indican el número de partículas que actúan de forma independiente. Esta sección introduce los modelos de esquemas cinéticos o modelos de Markov para los canales iónicos, que ofrece la ventaja de tener una mejor aproximación a los datos experimentales a costa de un mayor número de parámetros a ajustar. De tal forma que cada uno de los estados representa una disposición conformacional del canal iónico, aunque en realidad también resultan ser aproximaciones de la dinámica de la proteína.

Los modelos de Markov son fundamentalmente modelos probabilísticos, en los cuales los cambios de estado son aleatorios. Esto los hace apropiados para modelar las corrientes microscópicamente de cada uno de los canales iónicos o de un conjunto pequeño de ellos. Además, cuando existe un gran número de canales, las fluctuaciones representadas resultan ser bastante suaves.

Los estados y transiciones posibles de un canal son representados por un esquema cinético, como fue ilustrado anteriormente en el cierre y apertura de un canal en el formalismo de Hodgkin y Huxley. Para ejemplificarlo, mostremos como se representa el canal de potasio anteriormente discutido y como se esquematiza en un modelo de Markov, ligando cada uno de los coeficientes de transición del esquema cinético con las partículas de apertura que se consideraban independientes. El canal de potasio de Hodgkin y Huxley se representa ahora por un diagrama de 5 estados:



donde  $C_1$  a  $C_4$  representan 4 posibles estados de cerrado del canal y  $O$  el estado abierto.  $C_1$  ilustra la situación cuando las 4 partículas de apertura del canal se encuentran en estado de cerrado. Una transición a  $C_2$  representa que una variable de apertura ha pasado a una posición de “abierto”, y equitativamente  $C_4$  representa tres variables en una posición de apertura, para finalmente llegar al estado de abierto  $O$  del canal iónico. De este modo, hay una vía con cuatro pautas para llegar hasta el estado abierto a partir de  $C_1$ , y el coeficiente hacia adelante es cuatro veces el coeficiente de transición de una sola partícula de apertura, es decir,  $4\alpha_n$ , en base a que cada transición ocurre con la misma velocidad  $\alpha_n$ . De forma similar, una transición en sentido inverso del estado  $C_2$  a  $C_1$  requiere que una partícula de apertura se mueva de una posición de abierto a una de cerrado, con una velocidad de transición  $\beta_n$ , y una transición a  $C_3$  donde dos de las cuatro partículas de apertura se encuentran en estado abierto. Este esquema cinético se representa por un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas de la forma:

$$\frac{dC_1}{dt} = \beta_n C_2 - 4\alpha_n C_1 \quad 2-25$$

$$\frac{dC_2}{dt} = 2\beta_n C_3 + 4\alpha_n C_1 - (\beta_n + 3\alpha_n) C_2 \quad 2-26$$

$$\frac{dC_3}{dt} = 3\beta_n C_4 + 3\alpha_n C_2 - (2\beta_n + 2\alpha_n) C_3 \quad 2-27$$

$$\frac{dC_4}{dt} = \beta_n O + \alpha_n C_3 - (3\beta_n + \alpha_n) C_4 \quad 2-28$$

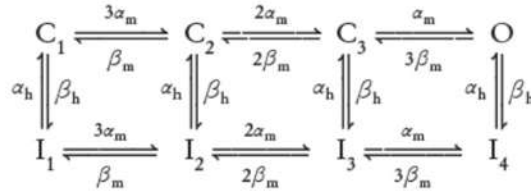
$$\frac{dO}{dt} = \alpha_n C_4 - 4\beta_n O \quad 2-29$$

o equivalentemente para la última ecuación:

$$O = 1 - (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \quad 2-30$$

Esta última sustitución, nos permite tener una ecuación diferencial menos que el número de estados del canal, debido a que las variables representan la fracción de canales en un estado, y la suma de ellos debe ser obviamente igual a 1.

De forma similar, para el canal de sodio discutido podemos realizar un análisis en términos de su esquema cinético, de la forma:



Por lo que ahora tenemos 4 variables de apertura y 20 parámetros relacionados con las velocidades de transición entre ellos. Al igual que en el esquema de potasio las variables  $C_i$  muestran los estados cerrados del canal, mientras que los estados  $I_1$ ,  $I_2$  e  $I_3$  son los estados de inactivación.

Dado que algunos canales pueden presentar múltiples estados abiertos, a cada estado  $j$  se les asocia una conductancia  $\gamma_j$ , de tal manera que, la variable de estado que representa una fracción de los canales en un estado  $j$  en un ensamble con  $N$  canales, se denota como  $x_j$ ; entonces el promedio de número de canales en un estado  $X_j$  es igual a  $Nx_j$ . Por lo tanto, la conductancia para este ensamble es:

$$g(t) = \sum_{j=1}^N \gamma_j X_j(t) \quad 2-31$$

Finalmente, la corriente de un canal iónico en el formalismo de Markov se simplifica como:

$$I_{ion}(t) = g(t)(V_m - E_{ion}) \quad 2-32$$

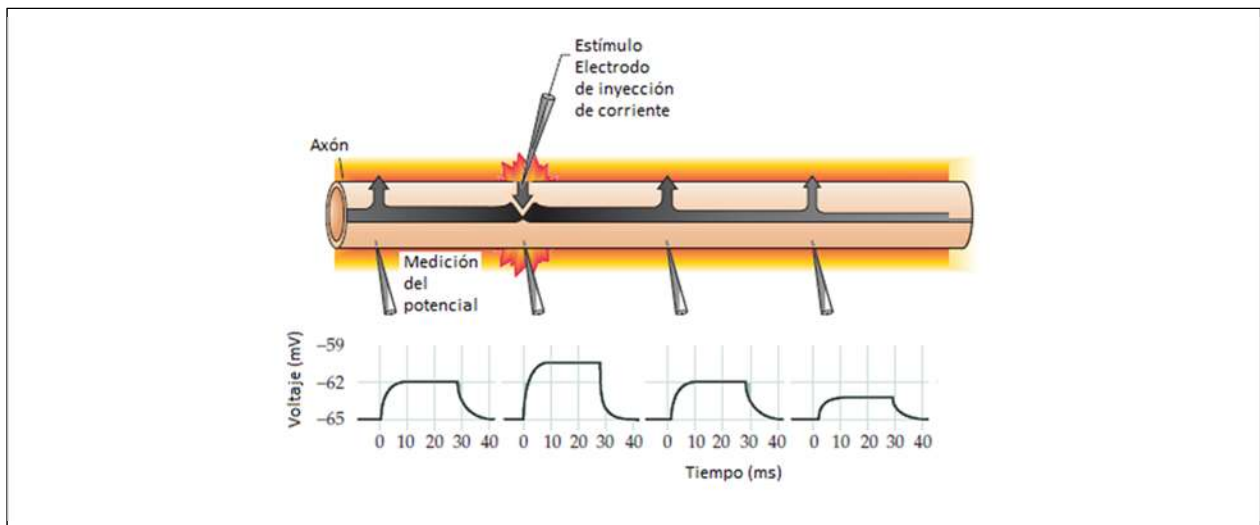
De esta última expresión resalta la similitud, al agrupar términos, entre el formalismo de Markov y el de Hodgkin y Huxley. Pareciera que no se ha ganado demasiado en la descripción del canal con esta técnica; sin embargo, para canales más complejos, es necesaria y resulta ser más apropiada para detallar la cinética de los canales. Sin embargo, la formulación de Hodgkin y Huxley aún es aceptada y usada en la neurociencia computacional, gracias al pequeño número de parámetros a ajustar, y en muchos casos resultan ser suficientes para la descripción de un gran número de datos fisiológicos. Permitiendo tener una combinación de ambos tipos de modelos y simplificar el modelo final o usarlo como un tipo de verificación.

## 2.4 Propagación del Potencial de Acción.

La técnica de fijación de voltaje utilizada por Hodgkin y Huxley les permitió mantener el potencial eléctrico en una sección del axón del calamar, introduciendo un electrodo en el interior. Sin embargo, en una situación fuera del experimento, la membrana no mantiene el mismo potencial eléctrico en toda su

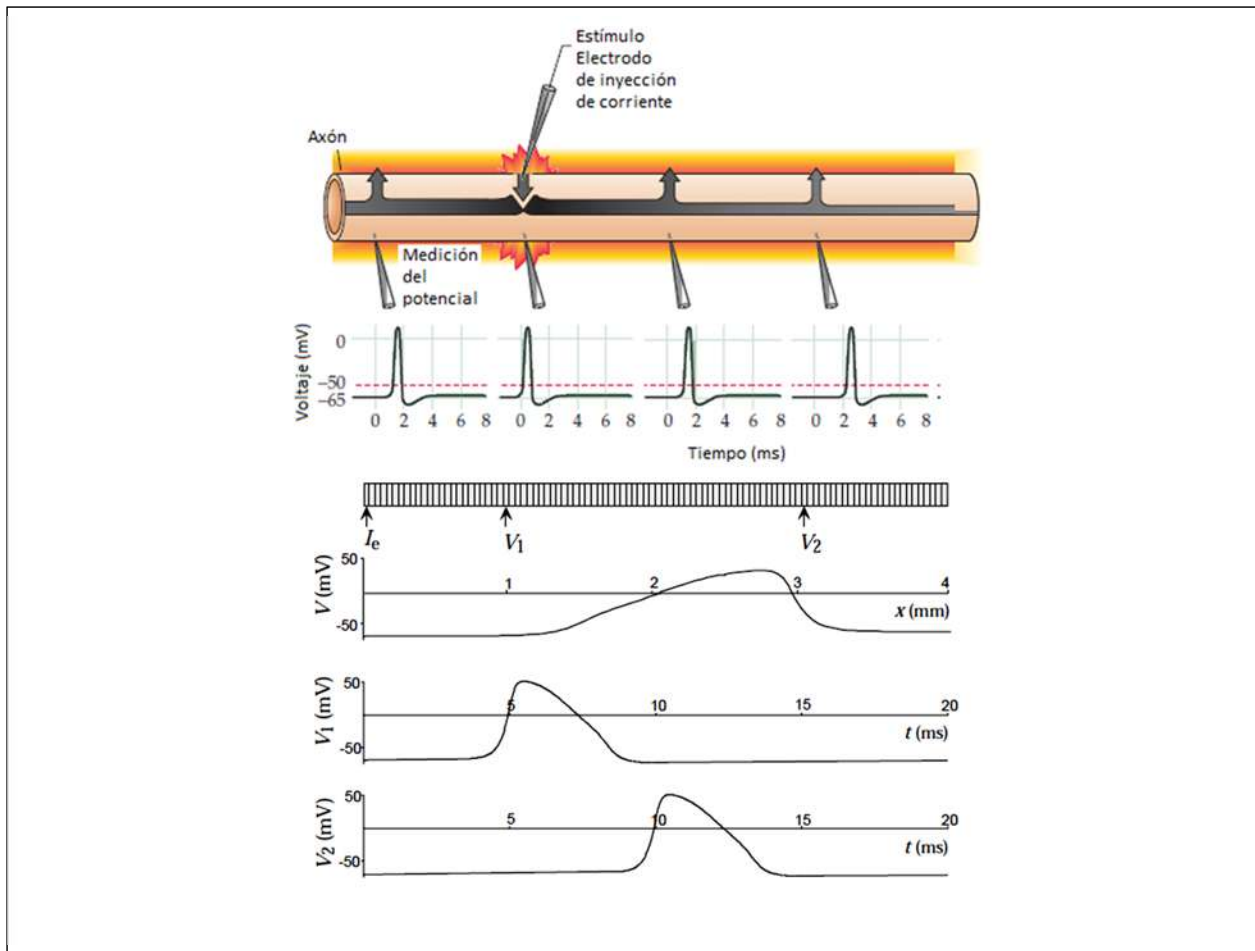
extensión, y esto afecta las condiciones en las cuales se propaga el potencial de acción, debido a que existe un flujo de **corrientes pasivas** dentro de la membrana, aún sin presencia de un potencial de acción.

En comparación con un cable conductor, las fibras nerviosas (axón y dendritas) son conductores bastante deficientes, de tal forma que si la corriente en un segmento de la membrana no es suficiente para generar el potencial, esta señal eléctrica se verá atenuada por la corriente de fuga presente a través de la membrana, decayendo de forma exponencial en función de la distancia [16], tal y como se ilustra en la figura 2-8, no llegando a más de un par de centímetros para el axón del calamar gigante, por ejemplo. Por otro lado, si la corriente inyectada es suficiente para generar una corriente intramembranal, que se propague en ambas direcciones del sitio de inyección, se detonará un efecto en cadena que producirá un potencial de acción lo largo de todo el axón (o la membrana que satisfaga las condiciones suficientes para su propagación).



**Figura 2-8.** Propagación pasiva de la corriente en el axón. El estímulo inyectado en un sitio específico de la membrana no es suficiente para disparar un potencial de acción, como consecuencia la corriente se propaga de forma pasiva atenuando la amplitud del estímulo original, debido a la corriente de fuga de la membrana. Ilustración modificada de [2].

Como estuvimos revisando, el potencial de acción se caracteriza por un incremento rápido del potencial de membrana (despolarización), seguido por una pendiente negativa llegando al punto de hiperpolarización, donde el potencial de membrana gradualmente comenzará a recuperarse al potencial de acción. Si el potencial de acción se genera continuamente, se origina un pequeño ciclo que marca la diferencia entre la propagación pasiva de una señal, con la propagación de un potencial de acción. El potencial de acción es **regenerativo**, es decir, su amplitud no decae durante su propagación, presentando un ligero desfase temporal a distancias más grandes, lo que define una **velocidad de conducción** (figura 2-9).

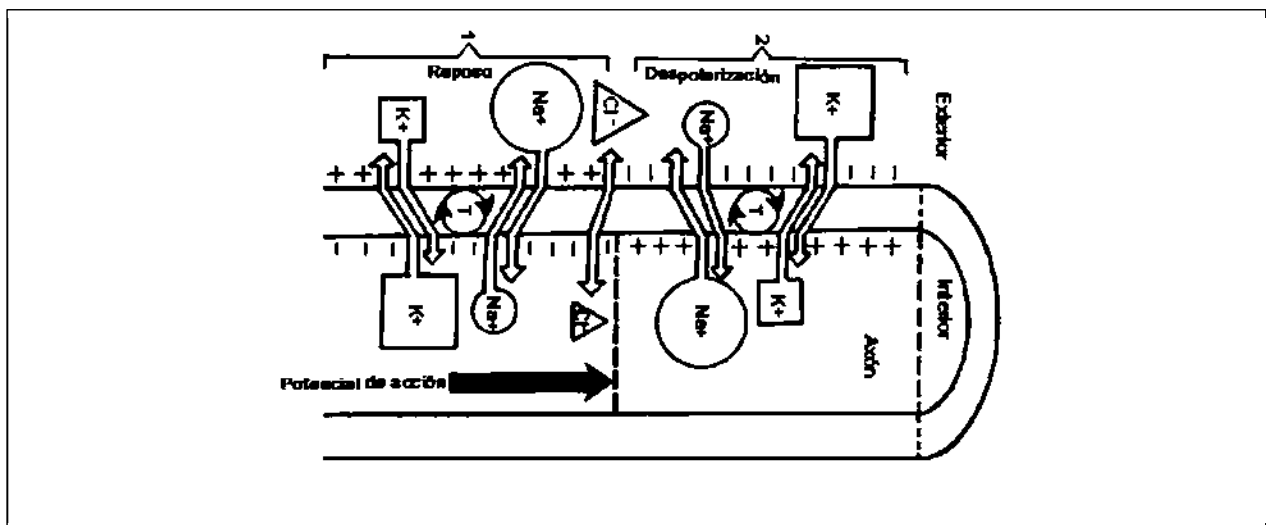


**Figura 2-9.** (Arriba) Ilustración de la propagación de acción de forma activa. La corriente del estímulo ha disparado un potencial de acción en el sitio, generando que las corrientes intramembranales fluyan por la membrana y generando más potenciales de acción a lo largo del axón. Cada uno de los potenciales de acción generados tiene la misma amplitud que el original y tienen un ligero retraso respecto a él dependiendo la distancia a la que se encuentren. Ilustración modificada de [2]. (Abajo) Perfil de la propagación del potencial de acción a un tiempo  $t=9.75\text{ms}$  a lo largo de un segmento de membrana, habiendo aplicado un estímulo  $I_e$  al inicio. En la parte superior de la figura se indican las dos posiciones en las que se han medido los potenciales de membrana (figura tomada de [17]).

La propagación del potencial de acción requiere la participación coordinada de los dos tipos de flujo de corrientes: la pasiva inherente a las propiedades eléctricas de la membrana por la presencia de iones y la corriente activa proveniente de los canales iónicos (figura 2-10), descrita básicamente por el siguiente mecanismo:

- Un estímulo despolarizante (ya sea por inyección de corriente, conexión sináptica o autogeneración) en la neurona incrementa el potencial localmente en algún punto de la membrana hasta el potencial umbral, provocando así la apertura de los canales de sodio, permitiendo la entrada de iones de  $\text{Na}^+$  a la membrana, iniciando así el potencial de acción.

- Mientras continúa el proceso del potencial de acción en el sitio, un poco de la corriente local generada por el potencial de acción fluye de forma pasiva en ambas direcciones de la membrana, despolarizando la región adyacente.
- Entre tanto, los canales de potasio también han permitido que la corriente de los iones de  $K^+$  vayan repolarizando la membrana en el sitio de generación, mientras continúa la propagación del potencial de acción en el axón.
- Al terminar el potencial de acción, los canales  $Na^+$  han quedado en su estado inactivo y los canales  $K^+$  quedarán activos por un pequeño tiempo más. Provocando que la corriente del potencial de acción generada en la sección contigua no produzca otro potencial de acción consecuente, es decir, el **periodo refractario**. Limitando así el número de potenciales de acción que una fibra nerviosa puede producir en un intervalo de tiempo. Este periodo refractario es fundamental para impedir una propagación retrógrada del potencial de acción, hacia el punto donde se generó este potencial mientras viaja el impulso nervioso a lo largo del axón. Es obvio pensar que diferentes células tendrán diferentes periodos refractarios dependiendo del tipo de canales y las densidades de ellos en la membrana.



**Figura 2-10.** Flujo de corrientes en la membrana del axón presentes en la propagación del potencial de acción basado en el modelo de Hodgkin y Huxley. Figura tomada de [18].

No existe únicamente la propagación en el axón, también existe una propagación desde las dendritas y hacia el cuerpo celular; sin embargo, la propagación en esta región cuenta con algunas ligeras diferencias, como la presencia de otros canales y sus densidades dependiendo alguna función específica que puedan realizar.

La propagación en la zona dendrítica es fundamental para el desarrollo y formación de la red neuronal, así como la integración de la información. Dentro de este marco se encuentra la llamada plasticidad neuronal, esto es, la propiedad que surge de las neuronas cuando establecen comunicación modulando la percepción de los estímulos con el medio, modificando la eficacia de la transferencia de la

información. Este mecanismo es un elemento vital en la llamada teoría Hebbiana; desarrollada por Donald Hebb [20] bajo el lema “*cells that fire together wire up together*” (células que se disparan juntas se cablean juntas) postula lo siguiente:

*“Supongamos que la actividad persistente y perseverante de una señal, tiende a inducir cambios celulares duraderos para incrementar su estabilidad... Cuando el axón de una célula A está lo suficientemente cerca de una célula B y repetida o persistentemente toma parte en su activación, entonces algún proceso de cambio metabólico o de crecimiento comenzarán en una o ambas células, tal que la eficiencia de A, así como la activación de B se incrementará”*

En pocas palabras, la teoría Hebbiana pretende explicar la adaptación de las neuronas durante el proceso de aprendizaje, describiendo el mecanismo de la plasticidad sináptica, incrementando la eficiencia en la sinapsis.

Estos comentarios nos llevan a la siguiente pregunta: ¿puede existir una propagación del potencial de acción desde el soma hacia la zona dendrítica? La respuesta es sí, y se conoce como propagación retrógrada, antidrómica o hacia atrás (back-propagation action potential o bAP por sus siglas en inglés).

#### 2.4.1 Propagación Retrógrada en Células Piramidales

Entre las razones fundamentales que alteran la propagación retrógrada del potencial de acción están los tamaños de las dendritas, el número de sinapsis realizadas en un instante, la presencia y concentración de los canales iónicos. De este último apartado es el que profundizaremos un poco correlacionando las amplitudes y frecuencias de los potenciales de acción variando la densidad de ellos a lo largo de las dendritas y haciendo uso de ciertos canales de potasio, denominados canales **K<sup>+</sup> de corriente tipo-A**.

Como mencionamos, se cree que la propagación retrógrada cobra importancia al considerar la plasticidad de las dendritas, lo cual resulta de gran interés en neuronas involucradas particularmente en el aprendizaje, procesos de memoria a largo plazo y ubicación espacial, es decir, funciones cognitivas avanzadas de las cuales se encarga principalmente el hipocampo [21]. El hipocampo se divide en cuatro tipos de células: CA1, CA2, CA3 y CA4; una abreviación de la palabra “*cornu Ammon*” (cuerno de Amón) que se refiere a la forma del hipocampo, que se encuentran dentro del grupo de las células piramidales.

Las células piramidales, como su nombre indica, tienen un cuerpo celular que evoca una pirámide y dos ramificaciones dendríticas distintas además de su axón: las dendritas apicales, que se originan en la región de menor tamaño del soma y generalmente una sola y larga ramificación; y las dendritas basales, que surgen desde el soma en forma radial y longitud relativamente corta en comparación a las anteriores, tal y como se mostró en la figura 1-1-D. Sus dendritas tienen primordialmente la ocupación de ser receptoras de estímulos sinápticos provenientes de otras neuronas, además de ello, se tienen la posibilidad de liberar moléculas en dirección inversa, es decir, una retroalimentación de las señales

recibidas; lo que significa que la comunicación en este tipo de células es bidireccional. Estas son las razones de involucrar las neuronas piramidales en la propagación retrógrada en nuestra investigación.

La recepción sináptica inhibitoria y excitatoria de este tipo de las células piramidales, se integra de una forma específica que determinará el producto final, de la codificación de información recibida. La información sináptica entrante es un proceso bastante complejo que depende de la magnitud y sincronización de la conductancia sináptica así como también de la relación entre las regiones activadas y la compilación final de los estímulos en la base del axón<sup>9</sup>.

La integración sináptica es la función principal de estas neuronas, destacando por un “gran poder de cómputo”, denominado en ocasiones *integración dendrítica* [22], que ocurre en gran medida en las dendritas. Esta integración de información es influenciada por la localización espacial, la fuerza de las sinapsis activadas y por algunos canales dependientes de voltaje, exclusivos y abundantes en las dendritas de neuronas piramidales, incluso aumentando su concentración en función de la distancia desde el cuerpo celular [23]. Entre algunos de ellos se mencionan los canales  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^+$ , que dotan a las dendritas de cualidades excitables, lo que significa que son capaces de una integración no lineal, variando la diversidad de tipos de potenciales de acción.

Como se mencionó brevemente, una de las respuestas excitables de las dendritas es la propagación retrógrada (bAP), que se inicia en el axón y se transmite hacia el árbol dendrítico de la neurona piramidal, aunque con un decremento de su amplitud mientras este se propaga. Otra de las respuestas excitatorias son potenciales de acción iniciados en esta región, denominados espigas o picos dendríticos [22]. Estos picos son ocasionados por una combinación de canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , así como otros neurotransmisores; comenzando en las dendritas se propagan hacia el soma y axón. Este tipo de propagación no suele ser confiable, ya que pueden ocasionar un PA anormal en el axón, sufriendo una amortiguación antes de llegar al soma; aunque también pudieran ser un signo de cambio en la plasticidad de la dendrita. El otro tipo de canales hallados en estas células son los canales  $\text{K}^+$  de corriente tipo-A, que suelen tener una gran densidad en las dendritas apicales distantes, brindando propiedades locales de integración dendrítica [24].

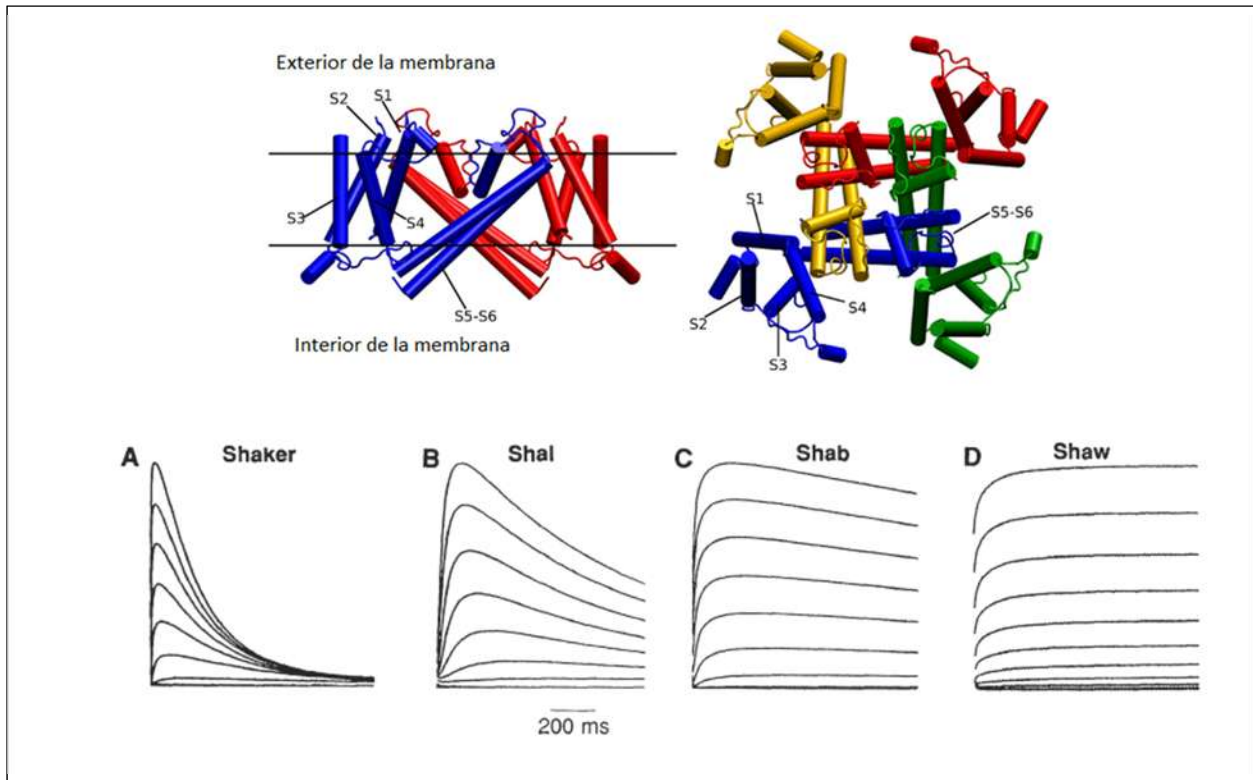
## 2.5 Canales $\text{K}^+$ de corriente tipo-A.

Todos los canales de potasio tienen un diseño en común, conformado básicamente por cuatro subunidades, cada una contiene seis segmentos transmembranales S1-S6; donde S1-S4 forman el sensor de voltaje y S5-S6 delimitan el poro del canal, ver figura 2-11. Aunque comparten estas características, existen canales de potasio, que se distribuyen en distintas partes de las neuronas dependiendo de su función a realizar [25]. Así por ejemplo el canal Kv1, primer canal electrofisiológicamente y molecularmente caracterizado, se encuentra principalmente en el axón; mientras que los canales Kv4.x se concentran principalmente en la zona dendrítica; probando que sutiles diferencias moleculares de los

---

<sup>9</sup> Recordemos que es en esta zona donde se originan los potenciales de acción.

canales de potasio enriquecen la forma y comportamiento de las señales eléctricas en el sistema nervioso [26].

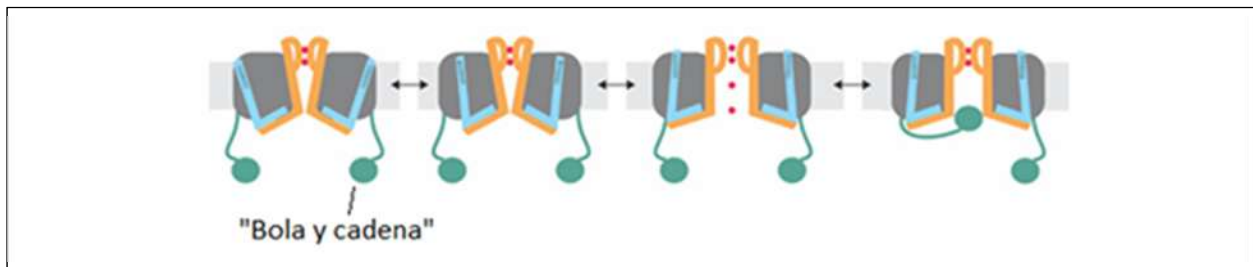


**Figura 2-11.** Ilustración de un canal de potasio (Arriba); las subunidades S1-S6 conforman la parte estructural del canal. S5-S6 forman la parte principal del poro por donde atraviesan los iones, en tanto que S1-S4 definen los cambios conformacionales del canal dependientes del voltaje, donde S4 actúa como el sensor de voltaje de la membrana. (Abajo) Diversidad cinética de los canales de potasio activados por el voltaje de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Nótese como los llamados canales de Shaker presentan una inactivación rápida similar al canal de sodio, en tanto que los canales Shaw no muestran una inactivación en la misma escala de tiempo. En tanto que Shab y Shal tienen una inactivación considerada de velocidad intermedia a ambos. Imagen tomada de [27].

La gama de canales que componen la familia de canales de potasio es la más abundante, la mayoría dependen del voltaje, diferenciándose principalmente por la presencia o no de inactivación. Su funcionalidad varía en diferentes aspectos de la generación del potencial de acción en distintas: pulso cardíaco, secreción de insulina, excitación neuronal, contracción muscular, etc. Hasta el momento se han detectado cuatro secuencias de los genes han sido identificadas en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*: *shaker*, *shaw*, *shab* y *shal* [28]. Cada una de ellas mantiene la región central que las codifica mientras que los extremos son los que difieren y les confieren sus propiedades particulares en la inactivación. Tanto *shaker* como *shal* sostienen mecanismos de inactivación rápida e intermedia, mientras que *shal* y *shab* son considerados del tipo rectificador tardío.

Para describir la inactivación del canal de potasio en su estado abierto, se propuso un modelo llamado “bola y cadena”. La bola es una estructura formada por un número determinado de aminoácidos (péptido bola o péptido inactivante). Unido a este péptido se encuentran una cadena de

aminoácidos que la unen a la membrana. Solo cuando el canal se abre como consecuencia de una despolarización la “bola” puede unirse al hueco de este formando una especie de tapón que impide el flujo de iones. Se ha encontrado que mientras más corta sea la extensión de la cadena más rápida será la inactivación, ya que esta debe recorrer un camino mucho más corto por el fluido celular, reforzando esta hipótesis. El péptido inactivante tiene una carga positiva y cuando la membrana se despolariza y el canal  $K^+$  se abre, al igual que lo hace un ión de potasio, este tiende a moverse de acuerdo a la atracción electrostática, desde el interior hacia el exterior de la membrana, entrando al poro del canal; sin embargo, debido a su tamaño superior en comparación a un solo ión de potasio, este queda “atorado” sin cruzar el canal (figura 2-12). En contraste a la inactivación por la bola y cadena, se ha encontrado que los canales Kv4 entran en inactivación directamente aun cuando el poro se encuentra cerrado en potenciales relativamente bajos [29].



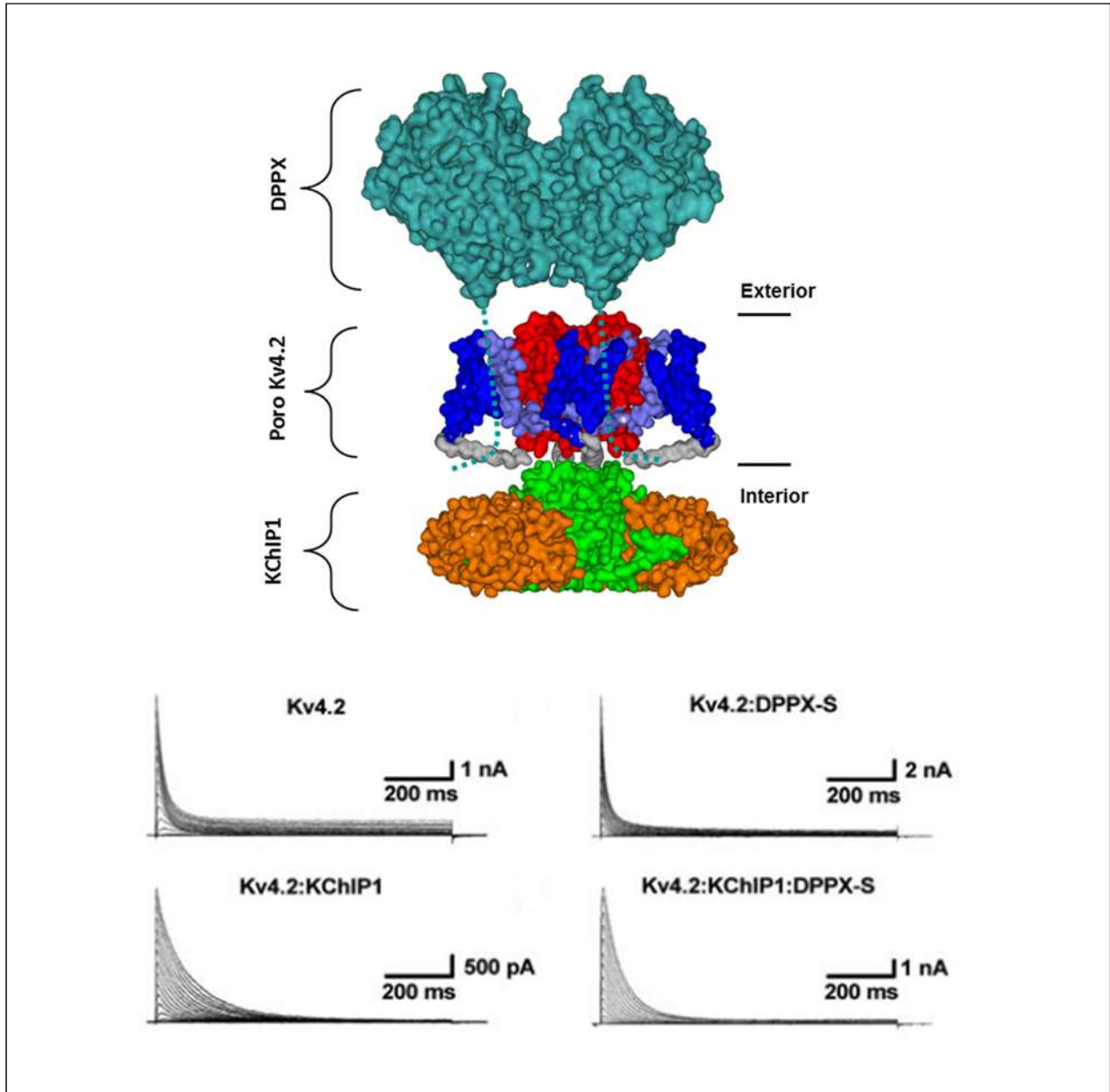
**Figura 2-12.** Ilustración de la inactivación de los canales de potasio, de acuerdo con el modelo de bola y cadena. Figura tomada de [28].

### 2.5.1 Canal de Potasio Kv4.2

Se han identificado a los canales Kv4.x, incluidos en los canales  $K^+$  de corriente tipo-A, como mediadores de la propagación retrógrada, sugiriendo que altos niveles de los canales Kv4 pueden mejorar la señal eléctrica durante la adquisición de información, discriminando “ruido” generado en otras partes de la zona dendrítica; alterando la plasticidad sináptica de las dendritas apicales de las neuronas del hipocampo [30][31]. Esto se ha demostrado eliminando este tipo de canales en las dendritas, registrando un incremento en la amplitud del potencial de acción hacia atrás y de un flujo más significativo de iones de calcio.

En específico el canal de potasio Kv 4.2 juega un papel influyente en las corrientes que modifican el potencial de acción, por lo que se ha comenzado a indagar su relevancia en la propagación hacia la zona dendrítica. El canal de potasio Kv4.2, al igual que otros canales Kv, puede interactuar con ciertas proteínas llamadas *proteínas de interacción del canal Kv* (KChIPs por sus siglas en inglés de Kv Channel Interacting Proteins) y otras moléculas similares a las proteínas, las *dipeptidil-peptidasas* (DPPLs por sus siglas en inglés de Dipeptidyl-Peptidase-like Proteins), formando lo que se denomina un *complejo ternario* [32][33]. La unión entre las proteínas y los canales pueden tener un efecto de la respuesta al voltaje de la membrana y cinética del canal: incrementando su velocidad de inactivación o

disminuyendo el flujo de corriente a través de él (figura 2-13) [33]. En particular, se ha estudiado el comportamiento del canal Kv4.2 cuando se combina con las KChIP1 y DPPX-S (DPP6).



**Figura 2-13.** Como se muestra en la figura la proteína DPPX se inserta en el canal en lo que sería el exterior de la membrana, y el KChIP en la parte interna. La parte intermedia es el canal propiamente, en rojo se representa el poro por donde pasan los iones y en azul las subunidades responsables de la apertura y clausura. Registro experimental de las corrientes del canal Kv4.2 en presencia de las subunidades KChIP1 y DPPX-S. Notemos que el perfil de corrientes es similar al del canal de sodio propuesto por Hodgking y Huxley, consecuencia de la inactivación del canal. En su estado silvestre, al alcanzar su máximo en la corriente, el canal comienza a inactivarse rápidamente; la inactivación incrementa en la presencia de la subunidad DPPX-S. Mientras que al unirse con KChIP1 la inactivación se ralentiza, permitiendo que la corriente de potasio siga presente por un tiempo mayor.

## 3 Modelo de compartimentos para una neurona

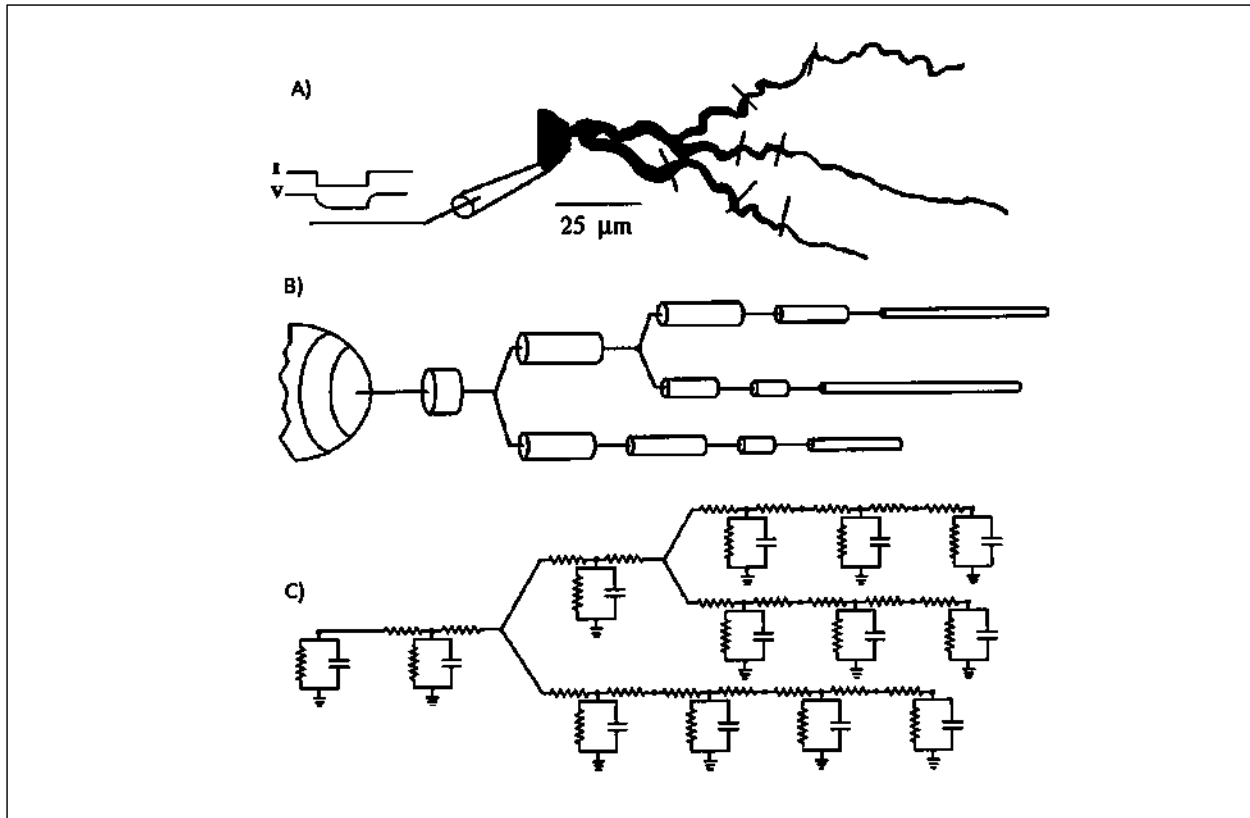
### 3.1 Introducción.

Lo que hasta ahora se ha discutido, se ha concentrado prácticamente en un pequeño segmento o una porción de la membrana de la neurona, ya que no se debe considerar toda la célula como un solo segmento equipotencial, salvo tal vez en condiciones de reposo. Por ello se debe considerar una escala espacial entre una porción de la membrana con características biológicas y eléctricas similares con otra región de la célula, tal vez muy distintas.

Un enfoque apropiado para modelar la complejidad de una célula, en las partes más importantes como el soma, axón y las dendritas es usar un modelo de compartimentos interconectados. En esta sección se revisan las condiciones que se deben cumplir para determinar la morfología de estos compartimentos, basados en tamaño y propiedades eléctricas, tanto pasivas como activas.

Lo primordial en un planteamiento de compartimentos, es la representación de múltiples circuitos equipotenciales RC interconectados, que consideran las propiedades pasivas de la membrana; como la resistencia, capacitancia y la conductancia que hay entre ellos mismos [17][34]. Generalmente la forma conveniente de modelar cada uno de estos compartimentos, que representan los circuitos RC, es mediante objetos geométricos sencillos como esferas en el soma y cilindros que representen las secciones de las ramificaciones de la neurona (figura 3-1)[13], permitiendo un sencillo cálculo de la superficie de la membrana y superficie transversal entre compartimentos

Al dividir la neurona en pequeñas porciones isopotenciales conectadas por resistencias que modelan el flujo de corriente en el medio intracelular, se considera una aproximación discreta de lo que en realidad es un continuo de la corriente en tiempo y espacio. Considerando que en cada punto de la neurona, la corriente total es la suma de las corrientes axiales, que fluyen hacia y desde este punto; las corrientes capacitivas, iónicas, de sinapsis y de inyección de cierto experimento; la validez del modelo final recaerá no solo en la morfología de los compartimentos sino en los circuitos eléctricos equivalentes de cada compartimento.



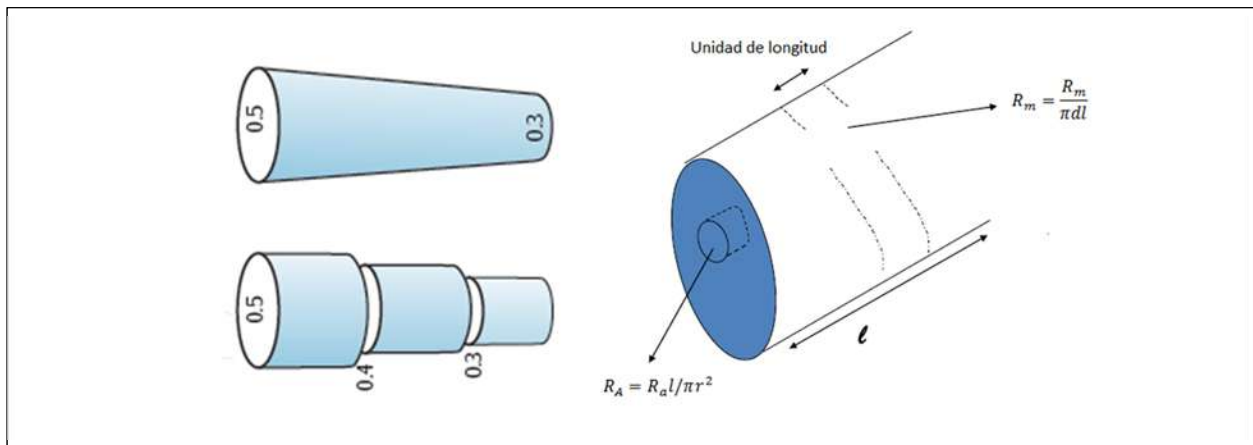
**Figura 3-1.** Un método recurrente en resolver matemáticamente la propagación de los impulsos nerviosos es segmentando la célula. Podemos imaginar, que nuestra célula se conforma principalmente por segmentos en forma de cilindros (B). A cada uno de estos cilindros les debemos asignar características que asemejen la estructura y condiciones reales de la célula (A). La característica más importante de estos segmentos es que se consideren como equipotenciales, haciendo esto podemos tener una serie de circuitos RC interconectados que representarán la neurona. Figura tomada de [34].

## 3.2 Morfología de los compartimentos

Típicamente se considera como una esfera, elipsoide o un cilindro a todo el cuerpo celular, es decir, que se llega a utilizar un único compartimento para modelar el cuerpo celular, considerando la superficie total equivalente a la real. El soma no suele tener una forma determinada y las posiciones relativas de las neuritas son variadas. Mientras que las ramificaciones, como el axón y el árbol dendrítico, que suelen tener una forma cónica o cilíndrica, puedan ser divididas en segmentos cilíndricos conectados entre sí, variando únicamente los diámetros de los compartimentos. Sin embargo en ocasiones hay una gran diferencia en los tamaños relativos de compartimentos contiguos; por lo que se debe discutir alguna regla para decidir el tamaño de las secciones de una dendrita con distintos diámetros (figura 3-2), ya que el cambio significativo puede ocasionar que el flujo de corriente sea diferente del que debería.

En este tipo de modelos, como es de esperar, se tienen que aceptar ciertos márgenes de error, y la decisión del tamaño repercute en ello, así que si decidimos construir compartimentos bastante pequeños el error se verá reducido; sin embargo, incrementaremos el número de cálculos a realizar, muchas veces innecesario si no hay una gran fluctuación entre las características o conexión entre los compartimentos.

Recordemos que, por cada porción de la membrana fluye una corriente desde y hacia la membrana de forma pasiva, tal y como el *leak* propuesto por Hodgkin y Huxley; la corriente longitudinal a través del citoplasma y también del medio extra celular. Usualmente, se asume que la resistencia intracelular es mucho más grande que la resistencia extracelular, por lo que esta última se desprecia, considerando el medio extracelular como la tierra del circuito eléctrico. Con esta consideración, y como se ha decidido dividir cada una de los segmentos de las ramificaciones en cilindros, entonces cada compartimento resultante tendrá una longitud  $l$ , un diámetro  $d$  y por tanto un área lateral (área de la membrana)  $a = \pi ld$ , por tanto la resistencia axial de un compartimento será proporcional a su longitud e inversamente proporcional al área transversal del cilindro  $a_T = \pi r^2$ . La resistencia axial específica  $R_a$  tiene unidades de  $\Omega \cdot \text{cm}$  dando consigo las propiedades de resistencia del medio intracelular. Mientras que la resistencia axial total del compartimento cilíndrico es  $R_a l / \pi r^2$  (figura 3-2) así que mientras más largo sea el compartimento mayor será su resistencia axial, y aquellos con un área transversal mayor reducirán su resistencia.



**Figura 3-2.** La forma habitual de segmentar una neurita es dividirla en segmentos cilíndricos más pequeños con distintos radios, teniendo en cuenta que debemos tener la cantidad suficiente de compartimentos para que el error relativo no incremente demasiado. Figura modificada de [13]. Para cada uno de los cilindros considerados la resistencia de la membrana dependerá de la resistencia por unidad de longitud y el diámetro ( $R_M$ ), y la resistencia axial ( $R_A$ ) del segmento toma en cuenta el área transversal y la longitud del segmento.

Es importante remarcar que se pueden obtener soluciones analíticas del flujo de corriente y la evolución temporal del potencial de la membrana celular, si se decide tomar como un continuo un segmento de la neurona dividido en segmentos infinitesimalmente pequeños, y únicamente considerando sus propiedades eléctricas pasivas; llegando a la ecuación diferencial parcial, conocida

como la ecuación del cable [34], quedando el potencial eléctrico  $V(x, t)$  en función de la distancia  $x$  y del tiempo  $t$ , así como también de la corriente inyectada en cierto punto  $I_e(x, t)$ :

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{E_m - V}{R_m} + \frac{r}{2R_a} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{I_e}{2\pi r} \quad 3-1$$

La solución analítica más sencilla que se puede de esta ecuación es aquella que no depende del tiempo  $\frac{\partial V}{\partial t} = 0$ , donde se inyecta una cantidad de corriente suficiente que mantenga el potencial constante (el ya conocido experimento de fijación de voltaje); y la ecuación se transforma en una sola ecuación de segunda orden, mucho más sencilla de resolver. Si además consideremos un segmento del cable que se encuentra sellado por los extremos, tendremos la solución de la forma:

$$V(x) = E_m + R_\infty I_e \exp(-x/\lambda) \quad 3-2$$

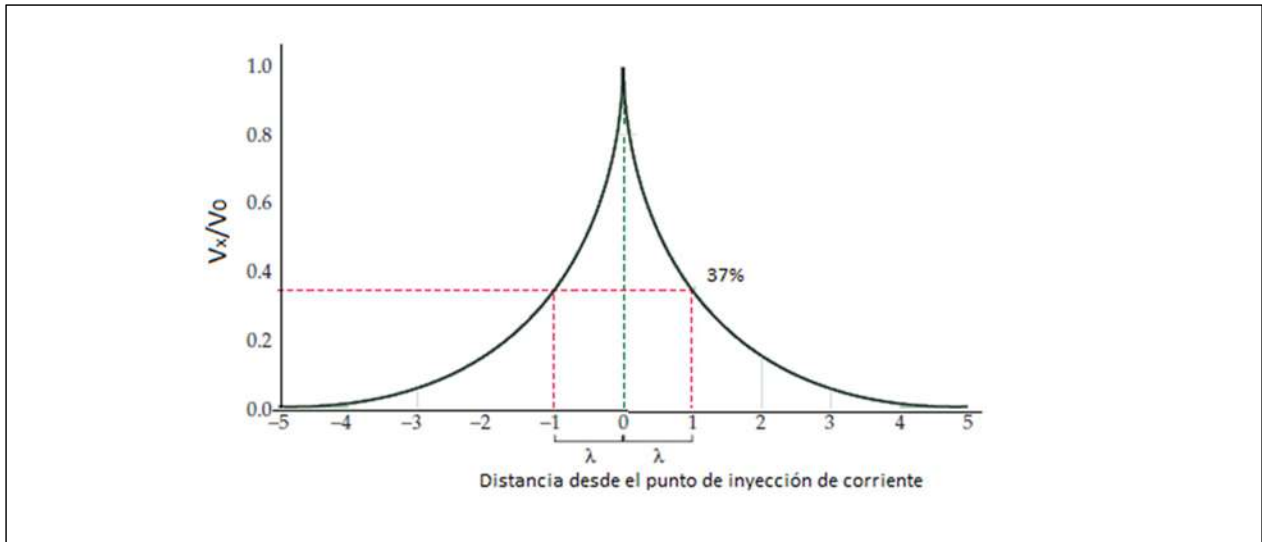
Aquí  $R_\infty$  es la resistencia a la inyección de corriente que se determina por:

$$R_\infty = \frac{R_m}{\pi d \lambda} = \sqrt{r_m r_a} \quad 3-3$$

lo que muestra que la resistencia a la inyección de corriente en neuritas pequeñas es mayor que la de neuritas de mayor tamaño. Por otro lado,  $\lambda$  es la **constante de longitud del cable**, y determina la caída exponencial del potencial eléctrico a lo largo del cable considerado, ver figura 3-3; tal constante se determina por la resistencia específica de la membrana, la resistencia axial y el diámetro del cable:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r}{2} \frac{R_m}{R_a}} = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} \quad 3-4$$

Esta ecuación muestra que mientras menor sea la resistencia de la membrana respecto a la axial, menor será el valor de  $\lambda$ , es decir, que mientras menor sea la resistencia de la membrana mayor será la pérdida de corriente a lo largo de la longitud de la neurita, por lo que la constante  $\lambda$  define una escala espacial. Generalmente la resistencia de la membrana se considera constante por lo que  $\lambda$  queda en función de la resistencia axial, afectada por el diámetro y longitud; por ello, la variación de  $R_A$  en las neuritas tiene un gran efecto sobre las propiedades eléctricas de las neuronas [16].



**Figura 3-3.** Decaimiento especial a lo largo de un segmento de cable. Se inyecta un pulso de corriente en un pulso y produce una respuesta en el voltaje  $V_x$  que decae exponencialmente con la distancia, con la solución del cable  $V_x = V_0 e^{-x/\lambda}$ . La distancia donde el voltaje es  $1/e$  es la constante de longitud  $\lambda$ .

Existe una regla, elegida por convención, que sugiere el tamaño apropiado de los compartimentos, basada en las cualidades eléctricas pasivas de la membrana celular de una neurita (para una forma cilíndrica), fijando la longitud del compartimento a un valor no mayor que el 10% de  $\lambda$  [35]. Sin embargo, el valor de  $\lambda$  surge a partir de un resultado para el caso de señales estacionarias que decaen espacialmente. Mientras que las corrientes trascendentales, como sinapsis o flujo de corriente a través de los canales iónicos, pueden decaer más rápido de lo que define esta distancia. Por lo que actualmente se considera una nueva constante de longitud [35][36], que toma en cuenta señales con cierta frecuencia  $f$ :

$$\lambda_f = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{r}{2fR_a C_m}} \quad 3-5$$

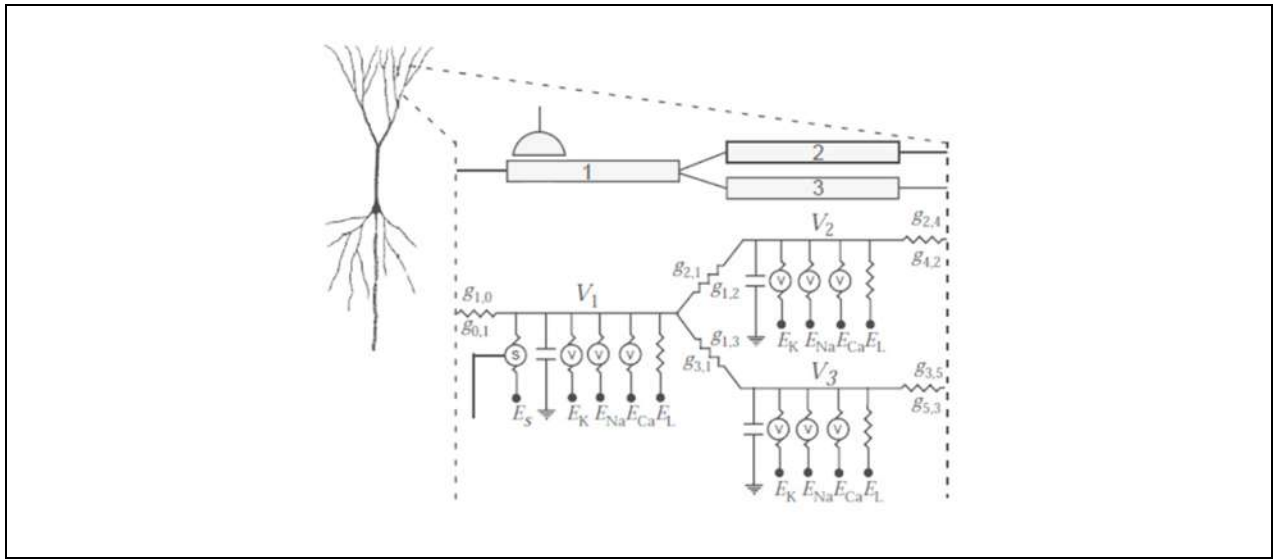
donde  $f$  se sugiere para frecuencias del orden de 50-100 Hz, tal que la corriente transmembranal sea principalmente capacitiva [35], derivando en una longitud de compartimento mucho más pequeña. Como se dijo, esto es una regla informal para el tamaño de los compartimentos, y hay otras consideraciones que se pueden tomar en cuenta para aumentar o disminuir la resolución espacial de los compartimentos o algún compartimento en específico. Aspectos que quedan en general relegados a decisión propia.

Ya mencionamos que la ecuación del cable solamente se puede resolver analíticamente en casos puntuales y simples, por lo que cuando se incluyen las corrientes reales debido a los canales, el potencial de membrana debe ser calculado numéricamente. De la ecuación de un compartimento de un segmento de neurita sin ramificaciones, conectado únicamente a sus dos compartimentos vecinos, y reescribiendo la ecuación del cable para simbolizar que tratamos con el  $j$ -ésimo compartimento de un ensamble que conforma una neurona tenemos:

$$\frac{r_j}{2R_a} \frac{\partial^2 V_j}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_j}{\partial t} - \frac{E_m - V_j}{R_m} - \frac{I_{e,j}}{2\pi r_j} \quad 3-6$$

donde  $V_j$ ,  $r_j$ , y  $I_{e,j}$  representan el voltaje, el radio y la corriente que se inyecta al j-ésimo compartimento respectivamente. Haciendo una expansión en serie de Taylor, para compartimentos suficientemente pequeños, el lado izquierdo de la ecuación se puede expresar en términos de las diferencias entre el potencial  $V_j$  y los valores de los compartimentos adyacentes  $V_{j+1}$  y  $V_{j-1}$ , resultando en la ecuación:

$$\frac{V_{j+1} - 2V_j + V_{j-1}}{R_a} = C_m \frac{dV_j}{dt} - \frac{E_m - V_j}{R_m} \quad 3-7$$



**Figura 3-4.** Esquematación del modelo de compartimentos para una bifurcación de una dendrita. Vemos que un solo cable se divide en dos ramas asociando una resistencia hacia ellas ( $g_{1,2}$  y  $g_{1,3}$ ), sin embargo, debemos notar que no es la misma resistencia en sentido inverso necesariamente. Figura tomada de [17].

Se puede extender la solución de la ecuación para una ramificación, donde el compartimento no se conecta únicamente con dos compartimentos, uno en cada extremo, teniendo al menos 3 compartimentos adyacentes. Para una ramificación representada por N compartimentos tendremos el mismo número de ecuaciones acopladas, con la forma de la ecuación anterior; y deben ser resultados de forma simultánea para obtener  $V_j$ , en un delta de tiempo determinado. Debemos notar que para el caso de una dendrita con un diámetro no uniforme, las constantes de sus propiedades eléctricas pueden variar notablemente, y esto se debe considerar al momento de resolver la ecuación. Incorporando estas diferencias tendremos un valor de resistencia, o preferiblemente conductancia entre dos compartimentos, entonces la ecuación (3-7) resulta:

$$C_m \frac{dV_j}{dt} = \frac{E_m - V_j}{R_m} + g_{j,j+1}(V_j - V_{j+1}) + g_{j,j-1}(V_j - V_{j-1}) \quad 3-8$$

donde  $g_{j,j+1}$  y  $g_{j,j-1}$  determinan la conductancia entre los compartimentos adyacentes, y para calcular dichos valores debemos tomar en cuenta las propiedades físicas de ellos (figura 3-4). Supongamos que el compartimento  $j$ -ésimo tiene una longitud  $l_j$  y un radio  $r_j$  y el compartimento contiguo una longitud  $l_{j+1}$  y un radio  $r_{j+1}$  y para una mejor aproximación en los cálculos, se hace un promedio de la resistencia que existe entre los compartimentos adyacentes, por lo que la resistencia de cada compartimento se calcula desde la mitad a la unión entre ellos:

$$r_j = \frac{l_j R_{a,j}}{2 \pi r_j^2}, \quad r_{j+1} = \frac{l_{j+1} R_{a,j+1}}{2 \pi r_{j+1}^2} \quad 3-9$$

para que la conductancia entre los compartimentos sea consistente en unidades en la ecuación anterior, debemos dividir por el área del compartimento  $j$ -ésimo, entonces:

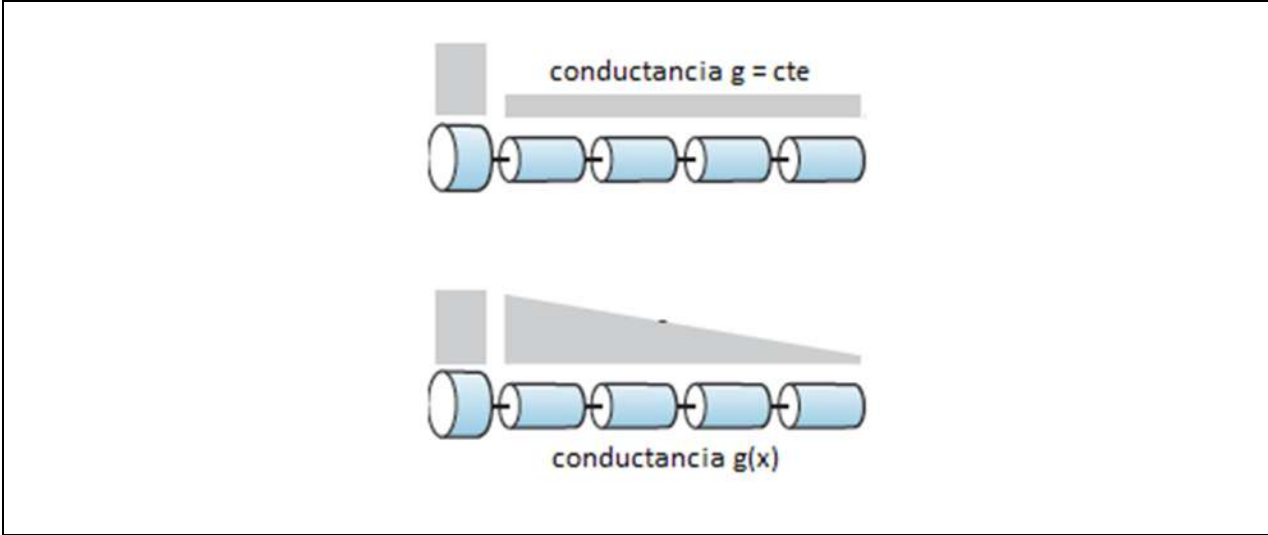
$$g_{j,j+1} = \frac{1}{r_j + r_{j+1}} \cdot \frac{1}{2 \pi r_j l_j} \quad 3-10$$

Si a la ecuación (3-8) añadimos las corrientes debidas a los canales iónicos, sinapsis y de inyección, la podemos generalizar a la ecuación:

$$C_m \frac{dV_j}{dt} = \frac{I_{e,j}}{2 \pi r_j l_j} + \frac{I_{sinapsis,j}}{2 \pi r_j l_j} - \sum_i^N I_{ion,i} - \frac{V_j - E_m}{R_m} + g_{j,j+1} (V_j - V_{j+1}) + g_{j,j-1} (V_j - V_{j-1}) \quad 3-11$$

donde  $I_{sinapsis,j}$  es la corriente inyectada a la membrana debido a una sinapsis en ese compartimento,  $I_{ion,i}$  es la corriente de cada canal iónico como definida con anterioridad. Resultando así en un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas de primer orden de este tipo, igual al número de compartimentos en el modelo, más las ecuaciones diferenciales resultantes del modelo de cada uno de los canales iónicos incorporados a la simulación. Dado que las características más importantes a cumplir en un cálculo numérico son la precisión y estabilidad, hay que tener cuidado en el número y tamaño de compartimentos, así como la integración de los incrementos en cada punto temporal.

Al añadir los canales debemos considerar la distribución sobre cada uno de los compartimentos, ya que en muchos de los casos, dependiendo de lo que se desea investigar, la localización de cada uno puede tener un efecto sobre la funcionalidad de la neurona; sin embargo, en términos biológicos, la densidad de los canales en las neuronas no es bien conocida y tampoco sencilla de obtener, por lo que también es usual dejarlo como un parámetro abierto. Una forma de reducir los grados de libertad de estos parámetros, es caracterizar la conductancia de los canales por medio de una función de distribución [6]. La más simple de ellas, obviamente, es considerar una única conductancia máxima en todos los compartimentos; mientras que en una distribución lineal, la conductancia por unidad de área cambiará en función de la distancia desde el soma o en una misma ramificación [13], ver figura 3-5. Esta última distribución es la que se aplica de forma autónoma en el presente trabajo por defecto si es que no se incluye ningún tipo de distribución entre los dos extremos de un compartimento.



**Figura 3-5.** Ilustración de dos diferentes distribuciones en las densidades de conductancias de los canales iónicos. Podemos tomar en principio una distribución constante a lo largo de un segmento o variar la conductancia de esta de forma lineal u alguna otra función. El tipo de distribución que se elija puede definir también el largo de los compartimentos. Figura modificada de [13].

## 4 Programa de Modelado de Neuronas

### 4.1 Introducción

Mencionamos en el inicio del trabajo que existe un paquete capaz de simular una única neurona o una red sencilla de ellas, llamado NEURON. El software, tiene dos formas de definir la estructura de la neurona, una interfaz gráfica o con el uso de lenguaje de programación propio (**hoc**) [35]. Se comienza determinando los “segmentos” que conforman la neurona, los cuales se dividirán en una serie de compartimentos. Posteriormente se añaden los canales en cada uno de los segmentos, para enseguida definir el experimento que se desea sobre la neurona. En el caso de hacer uso del lenguaje propio de programación, se incrementan las posibilidades de errores, pero se incrementa el detallado sobre el diseño de la neurona, por lo que en el trabajo presente se ha querido simplificar este aspecto.

Uno de los inconvenientes que se observaron al inspeccionar este programa, fue el modo de armar las secciones y compartimentos que se usarán para la simulación. Cada una de las secciones únicamente tendrá un diámetro fijo a lo largo de toda la longitud que uno quiere, esto es, los segmentos son únicamente cilíndricos; esto conlleva a que si uno varía el diámetro de lo que será un segmento de una neurita, debe hacer la conexión del número de segmentos variando su diámetro, como se mostró en la figura 3-2; y el usuario determina el número de compartimentos en los que se subdividirán los segmentos. Siguiendo la regla que hace uso de la constante de longitud  $\lambda_f$  y el decaimiento de la señal con la distancia, si el segmento que se definió tiene una gran longitud con un número pequeño de compartimentos, produce una acumulación de errores para el cálculo posterior. Consecuentemente se debe comprobar la longitud de los compartimentos de forma manual, y la forma de determinar la estructura de la neurona puede llegar a ser engorrosa. Por ello, para la aplicación implementada para nuestras simulaciones, se decidió que al definir una sección, se tuviera la opción de dar los diámetros iniciales y finales de este, y la segmentación se hiciera de forma automática por el programa; únicamente especificando el porcentaje o la fracción máxima de la constante de longitud que deseamos, por ejemplo, un 5% construirá un compartimento con el 5% del valor determinado por la constante  $\lambda_f$ , esta fracción fue la que se consideró para todas las simulaciones de la tesis. Lo que de alguna manera, nos permite manejar el margen de error, con la decisión de longitud de los compartimentos.

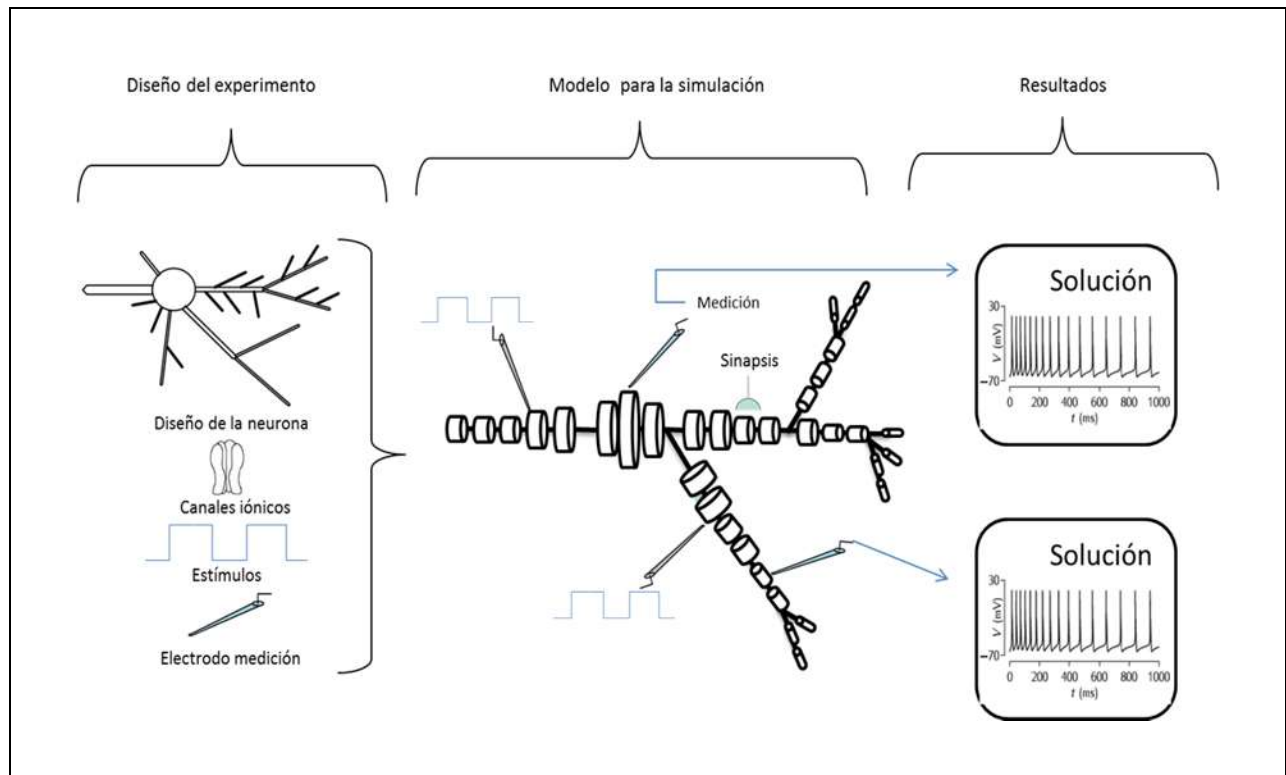
Para algunos de los ejemplos, que mostraremos después en las simulaciones, se hace uso de una función de distribución de los canales o de la conductancia que definen ellos, propiamente dicho. En el caso del NEURON, se necesita escribir un pequeño trozo de código para hacer la distribución sobre los segmentos, complicando el uso del programa para alguna persona que no tenga conocimientos básicos de programación. Si bien, no es del todo funcional para todos los casos, para nuestro programa, si se desea una distribución lineal de la conductancia por unidad de área de los canales en un segmento, únicamente se debe colocar los valores iniciales y finales de esta.

## 4.2 Arquitectura

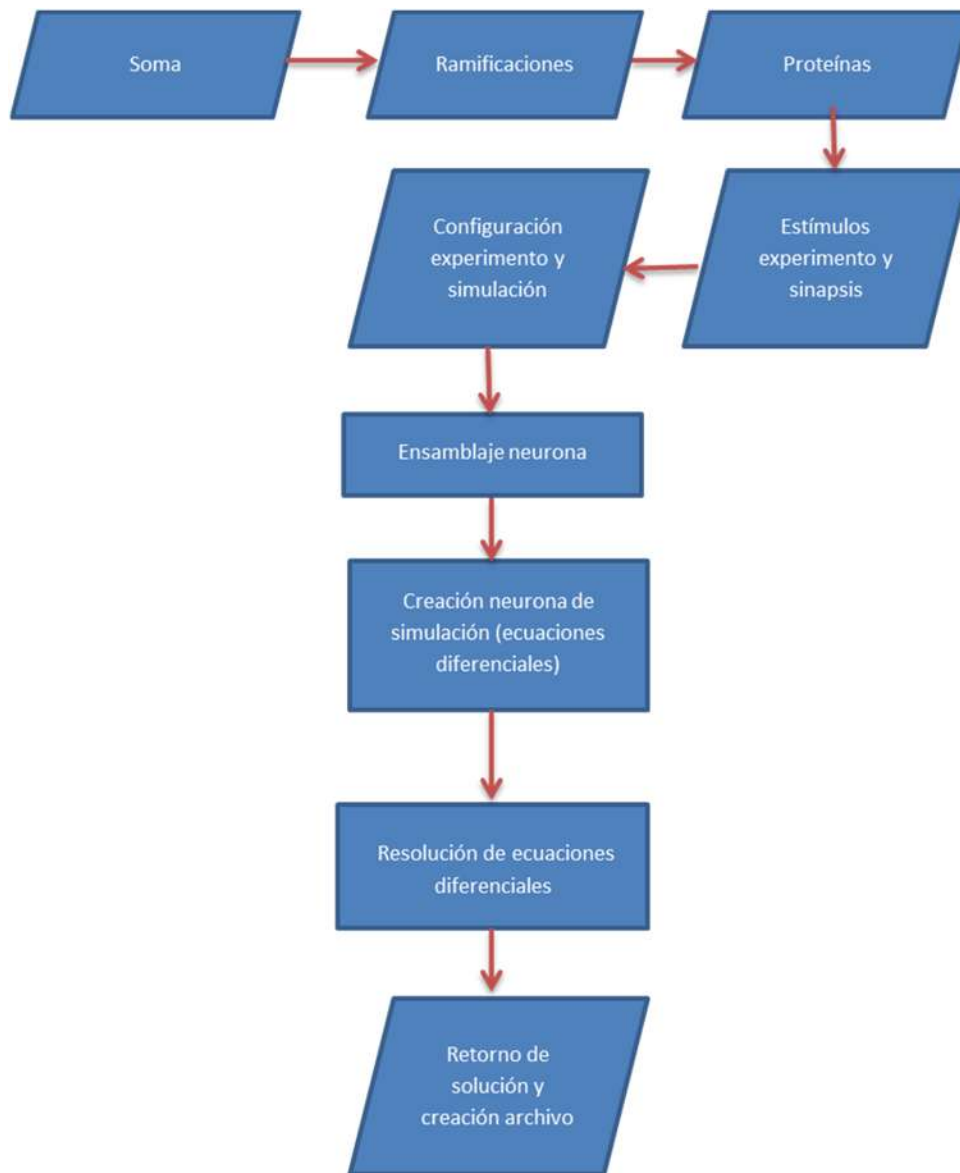
Los requerimientos especiales de una aplicación que permita armar una neurona desde sus bases, incorporando uno a uno los elementos y características deseadas, demanda el uso de un lenguaje de programación que sea completo en su estructura interna y sencillo de programar. *C#* tiene muchas cualidades buscadas para tal implementación (ver apéndice 7.1), al basarse en la programación orientada a objetos (POO), otorgando una cierta flexibilidad presente y futura para el desarrollo del trabajo.

La aplicación desarrollada para este trabajo, se ha estructurado de tal manera que se conforme por un conjunto ensamblados independientes entre sí. Esto permite, que si se desea modificar una parte de un ensamblado no sea necesario modificar todos los ensamblados, posibilitando una cierta flexibilidad en las condiciones de la simulación. Dado que deseamos iniciar construyendo una “neurona en blanco”, montar un experimento en ella y obtener los resultados o simulaciones, como se ilustra en la figura 4-1, la aplicación se dividió en tres partes:

- Diseño de la neurona.
- Configuración del experimento y la simulación.
- Simulador.



**Figura 4-1.** Esquemización del procedimiento para la simulación en el programa. Después del diseño se pasa al armado de la neurona, para posteriormente resolver las ecuaciones diferenciales pertinentes.



```

Neurona_Diseño neurona = new Neurona_Diseño(soma);
Neurita_De_Diseño neuritaApical = new Neurita_De_Diseño(Longitud,radioInicial,radioFinal,...
resistenciaAxial, resistenciaMembrana, capacitanciaMembrana);
neuronaDiseño.SomaDiseño.AgregarRamificacionNeurita(neuritaApical, posicion);
neuritaApical.AgregarProteinaDeMembranaDependienteVoltaje(canalSodio,conductanciaInicial,...
conductanciaFinal);
InyectorCurrentSoma electrodoSoma = new InyectorCurrentSoma(neuronaDiseño.SomaDiseño,protocolo,posicion);
ConfiguracionSimulacion experimento = new ConfiguracionSimulacion(Lambda,tiempoSimul,voltajeReposo);
SimuladorExperimento simuladorExperimento = new SimuladorExperimento(neuronaDiseño, electrodos,
electrodosMedicion, experimento);
  
```

**Figura 4-2.** Diagrama de flujo y ejemplificación de líneas de código esenciales para hacer la simulación de inyección de corriente en una neurona.

### 4.2.1 Diseño de la Neurona

Para iniciar la simulación, debemos decidir la morfología de nuestra neurona, esto es, construirla inicializando un cuerpo celular o armando un soma determinado para insertar en él las proteínas de membrana que uno requiere, en esta etapa se ha elegido tener una distribución de las proteínas de membrana uniforme sobre el soma, junto con las propiedades eléctricas de la membrana (resistencia y capacitancia).

```
NeuronaDiseno neurona = new NeuronaDiseno(soma);  
neurona.SomaDiseno.AgregarProteinasMembranaDependienteVoltaje(canalSodioSoma,conductanciaSodioSoma);  
neurona.SomaDiseno.AgregarProteinasMembranaDependienteVoltaje(canalPotasioDR,conductancia_Kv_DR);  
neurona.SomaDiseno.AgregarProteinasMembranaDependienteVoltaje(canalPotasioKv42,conductancia_Kv_42_CSI);
```

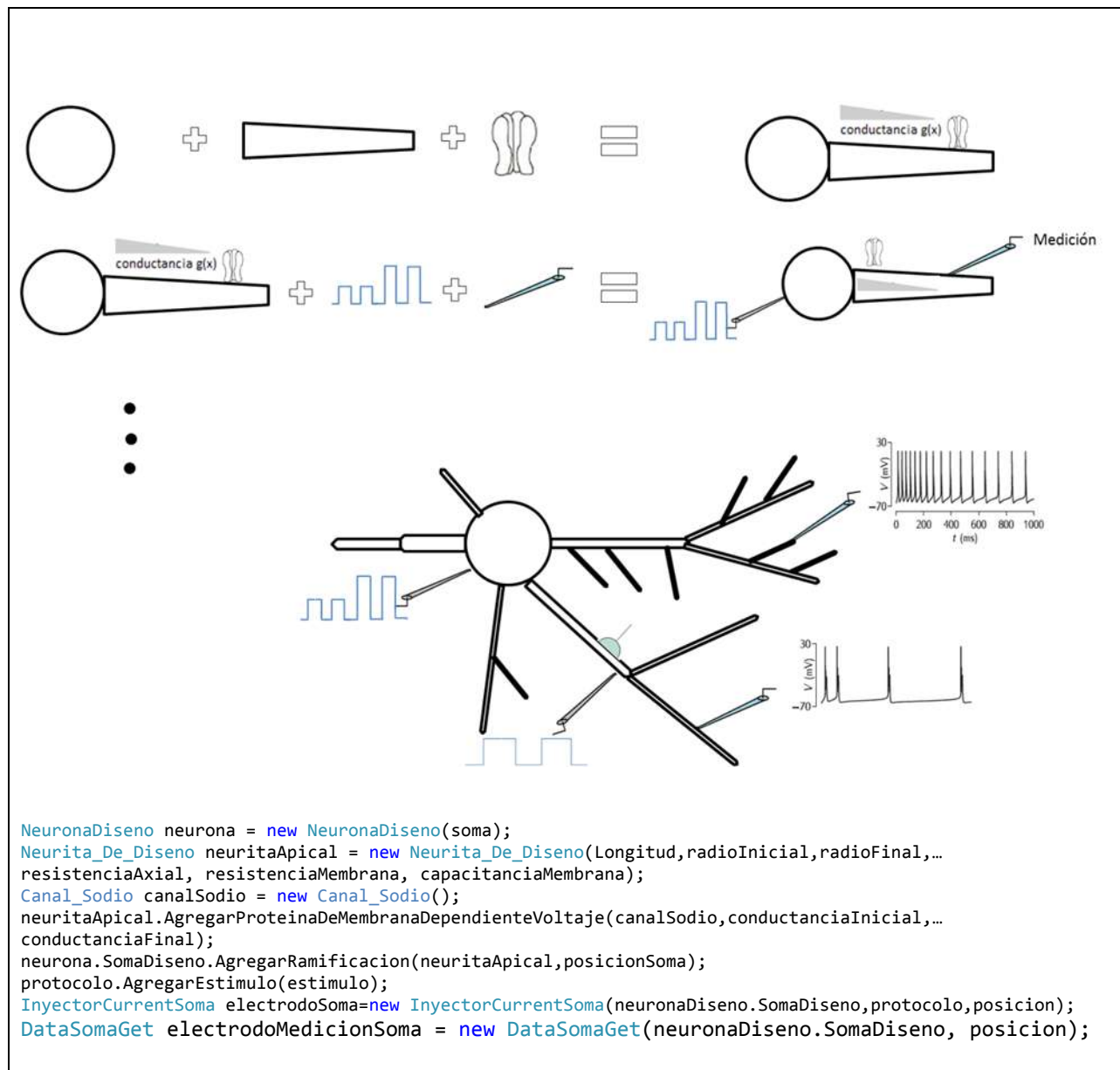
Habiendo hecho esto para el soma, el siguiente paso es agregar las neuritas al soma. Para agregar las neuritas definimos sus características físicas: longitud, radio inicial, radio final, resistencia axial del citoplasma, resistencia y capacitancia de la membrana. Al igual que el soma, también debemos incluir las proteínas de membrana que se encuentran distribuidas a lo largo de la neurita, definiendo su conductancia inicial y final; podemos elegir una función de distribución de la densidad de proteínas a lo largo de las neuritas en función de la distancia, que por defecto se elige como lineal, todo este procedimiento se ilustra en la figura 4-3.

```
Neurita_De_Disen0 neuritaApical = new Neurita_De_Disen0(Longitud,radioInicial,radioFinal,...  
resistenciaAxial, resistenciaMembrana, capacitanciaMembrana);  
neuritaApical.AgregarProteinaDeMembranaDependienteVoltaje(canalSodio,conductanciaInicial,...  
conductanciaFinal);  
neuronaDiseno.SomaDiseno.AgregarRamificacionNeurita(neuritaApical, posicion);
```

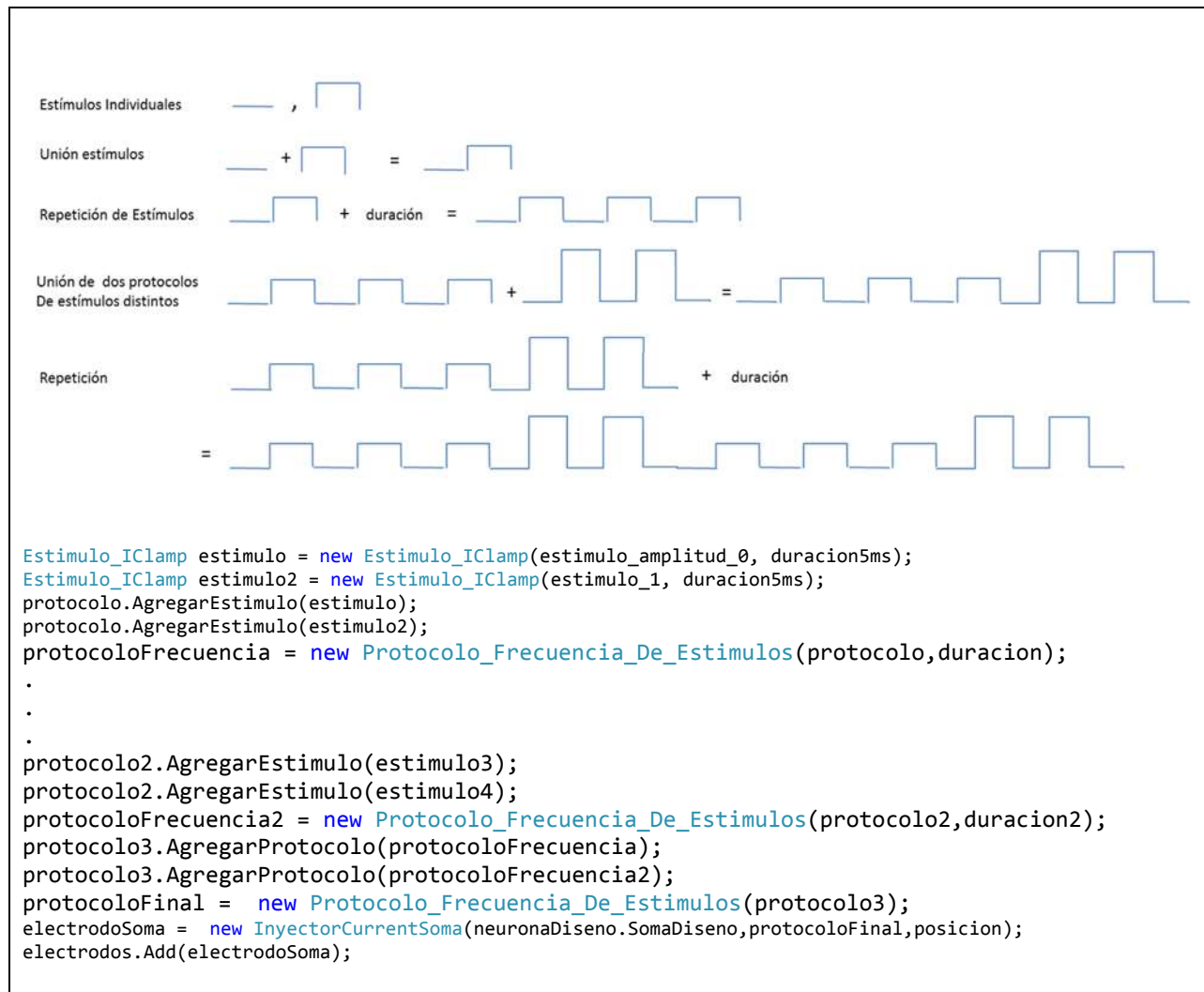
Ya definido nuestro sistema, resta agregar el protocolo de estímulos y la localización de las variables que deseamos guardar.

### 4.2.2 Configuración del Experimento

En conjunto con la neurona de diseño, parte del programa consiste en diseñar el experimento, es decir, los estímulos que recibirá la neurona que se acaba de crear. Teniendo la libertad de escoger el tipo de estímulo que queremos, sea una corriente constante o variante; con cierta frecuencia o por un tiempo determinado en un punto específico de la neurona. Las clases encargadas de ello, son básicamente dos, Estimulo\_IClamp y la interface ICurrentInyector, en la primera se define la amplitud y duración del estímulo, definidos en unidades de miliamperes y milisegundos respectivamente; mientras que la segunda es la tipificación de los estímulos; un compendio de tales clases compondrá el protocolo final.



**Figura 4-3.** Ilustración de la forma de diseñar una neurona en la aplicación desarrollada y la forma de ensamblar cada uno de los elementos posibles, con unas breves líneas de código que complementan el esquema de como armar una pequeña sección del experimento. Primero se debe definir el cuerpo celular y unir alguna neurita, detallando su radio y longitud, resistencia y capacitancia específica; para después agregar los estímulos requeridos y puntos de medición.



**Figura 4-4.** Ejemplificación de la forma de armar un protocolo de estímulos para emular un experimento de inyección de corriente en una neurona. Se crean un par de estímulos, que forman un pequeño escalón, el cual se puede repetir hasta tener con un objeto, resultando en 3 escalones de voltaje. Se hace lo mismo para otro tipo de escalones, y los podemos juntar en un protocolo de estímulos más complejos, hasta el punto de hacer una repetición que puede tener una cierta duración o una duración indefinida hasta el tiempo total de simulación, como se muestra en el código de arriba; para finalmente inyectarlo en el soma.

En la figura 4-4 se ha ilustrado y escrito en código las principales líneas de un protocolo de estímulos, con distintas posibilidades de convertirlo en algo complicado. Un escalón de inyección de corriente se define en un objeto llamado `Estimulo_IClamp`, que al insertarse en uno denominado **Protocolo**, se puede hacer un compendio amplio de estímulos, que se insertará en la neurona, pudiendo incluso repetirlo, gracias a otro objeto, durante un tiempo definido o no.

### 4.2.3 Simulador

Una vez “armada” la neurona, es preciso asociarla con su contraparte matemática, considerando las propiedades físicas de la neurona ya mencionadas antes; combinándolas con los estímulos que se plantearon. En el ensamble se determina la forma en la cual se dividen los segmentos de la neurona en compartimentos más pequeños considerados equipotenciales, tomando en cuenta la fracción de la constante de longitud que se deseó; se añaden las proteínas en cada uno ellos, traduciendo la cinética de los canales en ecuaciones diferenciales. Se conectan cada uno de estos compartimentos y se añaden otras propiedades que determinarán el comportamiento de la simulación, creando nuestra neurona de simulación.

```
ConfiguracionSimulacion experimento = new ConfiguracionSimulacion(LamdaPercent,timeSimul,voltReposo);
SimuladorExperimento simuladorExperimento = new SimuladorExperimento(neuronaDiseno, electrodos,
electrodosMedicion, experimento);
simuladorExperimento.SimularExperimento();
```

En el segmento de código superior se especifican los datos sobre la configuración de la simulación, como el porcentaje del valor de la constante de longitud  $\lambda$  que deseamos, el tiempo total de simulación y el voltaje de reposo de la neurona que determina la corriente de fuga.

```
public void SimularExperimento()
{
    _neuronBuilder = new SimulationNeuronBuilder(_neuronaDiseno,_configuracionSimulacion);
    _neuronaSimulacion = _neuronBuilder.CrearNeuronaSimulacion();
    EnsamblarNeuronaDisenoSimulacionExperimento();
    CrearProtocoloGeneral();
    _simulador = new SimuladorInyeccionCorriente(_neuronaSimulacion, _variablesAguardar,...
..._protocoloGeneral);
    _simulador.Solve();
    ⋮
}
```

En la parte final, se guardan los compartimentos y las ecuaciones diferenciales a resolver, esto se ilustra en figura 4-5. Si bien, se podría realizar una simulación únicamente con las ecuaciones diferenciales necesarias, estas pierden el sentido biofísico o resulta muy complicada una interpretación de lo que representan, por ello se agrupan en los compartimentos y son nombradas de acuerdo a la variable que representan, lo que permite tomar dichas variables para almacenarlas y/o graficarlas si así se desea. La clase principal de la parte del simulador es **NeuronaSimulacion**, la cual implementa la interface que define la estructura de las ecuaciones diferenciales, **IODES**. Esta clase apila las ecuaciones dependiendo de su origen, almacenando la referencia de todas ellas.

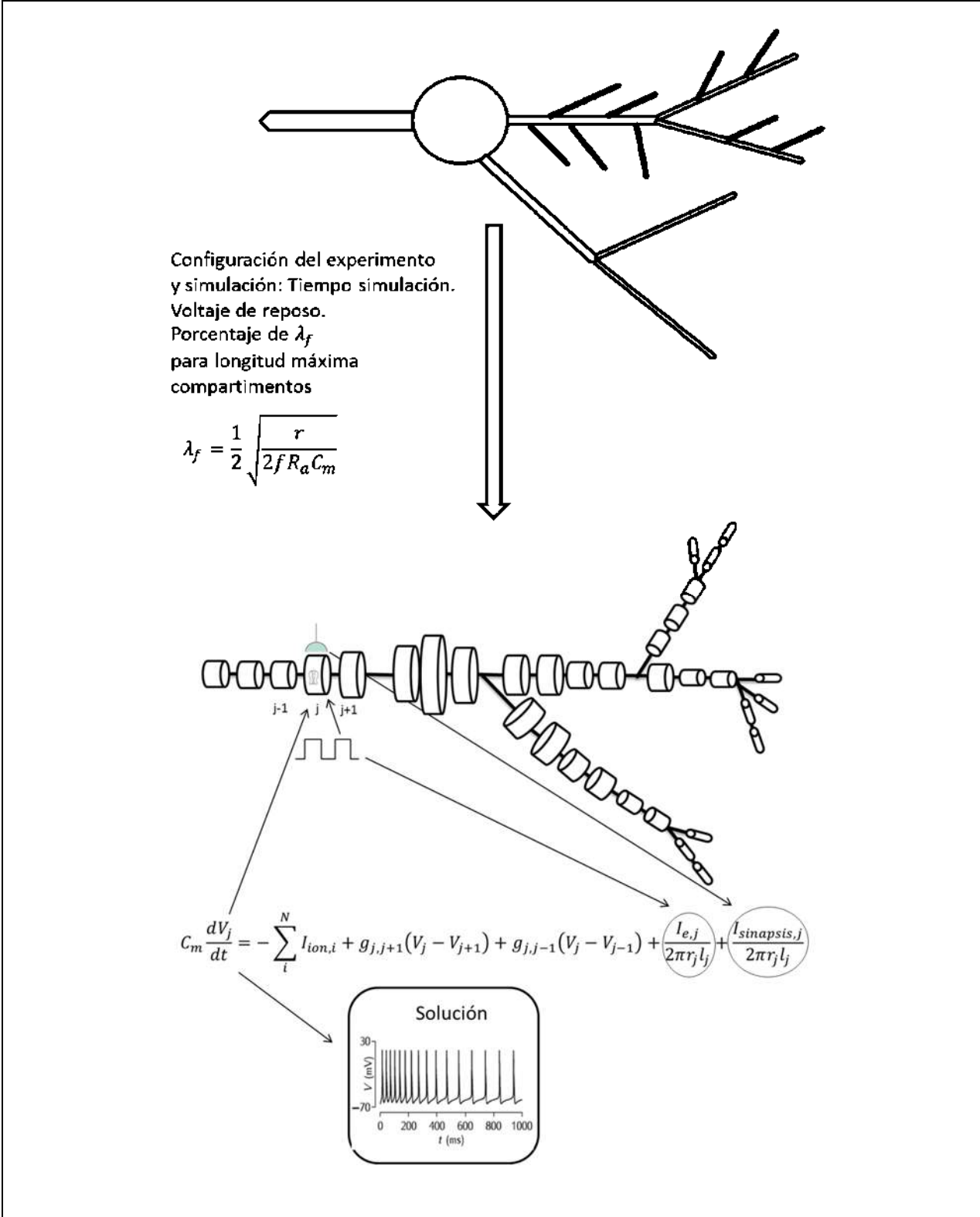


Figura 4-5. Luego de diseñar la neurona y el experimento, se especifica la forma de segmentar la neurona en sus compartimentos, los cuales definirán el conjunto final de ecuaciones diferenciales. Notemos los términos extras debido a los estímulos y sinapsis en el compartimento correspondiente.

Puesto que nuestro problema central se refiere a la implementación de un modelo, un tanto abstracto, de compartimentos que “contienen” un conjunto de ecuaciones diferenciales. Es tarea ahora, encontrar la forma de resolver el sistema completo de ecuaciones diferenciales. En este trabajo, se hace uso de la librería numérica **DotNumerics** [37], escrita en *C#* mismo, las principales habilidades de este paquete incluye el manejo de álgebra lineal<sup>10</sup>, resolución de ecuaciones diferenciales y optimización. El ensamble de la librería encargado de la resolución ecuaciones diferenciales contiene tres diferentes métodos de resolución de ecuaciones diferenciales: Adams-Moulton, Método Implícito y Explícito de Runge-Kutta y el método de Gear. El método a escoger entre ellos depende de la estabilidad, el tiempo y la resolución que desee, ya que algunas ocasiones no es necesario usar métodos que requieran tanto tiempo de computo, si la solución final es casi idéntica.

El tipo de ecuaciones en el modelaje de ecuaciones que describen los impulsos nerviosos o potenciales de acción, son ecuaciones diferenciales rígidas. Este tipo de ecuaciones se caracterizan por la presencia de una gran inestabilidad al intentar obtener la solución numéricamente, debido a la rápida variante de los valores de las variables y parámetros, a menos que el paso a considerar sea suficientemente pequeño; sin embargo, elegir un paso extremadamente pequeño conlleva al problema de sobrecómputo en regiones donde la función o solución es suave, donde un delta en la variable independiente más grande resulta ser tolerable.

El sistema de ecuaciones formados por el modelo de las neuronas por compartimentos, suele ser bastante extenso (de cientos a miles), por lo que se elige un método que considere un paso de tipo variable, tal que, tenga un paso pequeño en regiones con grandes fluctuaciones y un paso grande en regiones que no requieren gran cómputo. Pero antes de ello, debemos construir el modelo de los compartimentos a partir de la mayor cantidad o al menos las características básicas que describen las propiedades de una neurona.

Una vez resultas las ecuaciones diferenciales, se regresan los datos de la simulación a la clase de interface entre el diseño y la simulación, se guardan en un archivo en específico para analizarlos y graficar las curvas pertinentes.

---

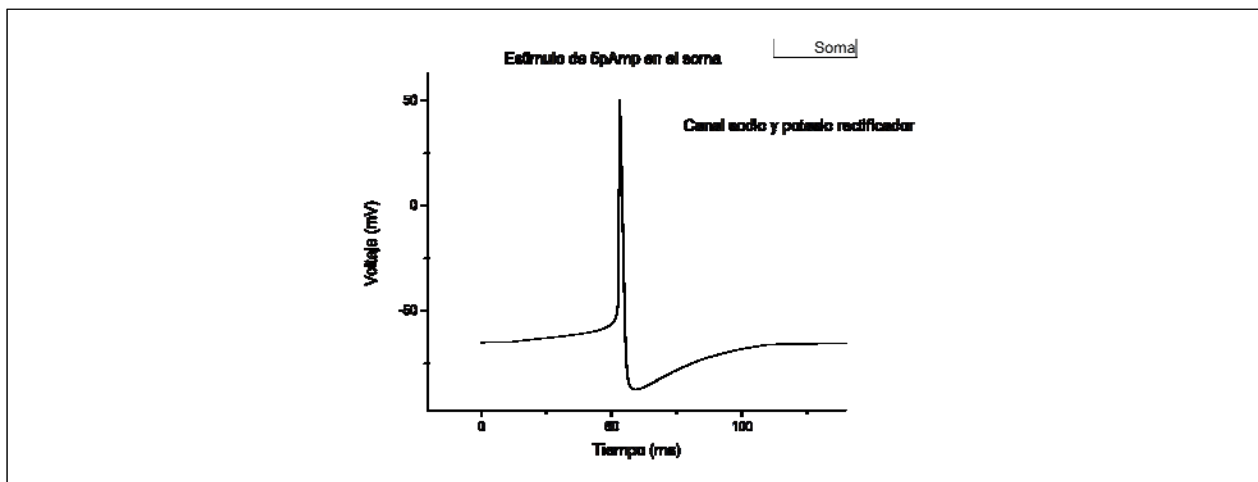
<sup>10</sup> La librería de álgebra lineal se basa en tres paquetes de software anteriores: BLAS, LAPACK y EISENPACK, escritas en el lenguaje FORTRAN, proveyendo de rutinas para la resolución numérica de sistemas de ecuaciones lineales, matrices, problemas de eigenvalores entre otros.

## 5 Resultados

### 5.1 Propagación del Potencial de Acción.

Comenzaremos esta sección mostrando algunas simulaciones realizadas finalmente con nuestro programa, mostrando en ellas diferentes configuraciones de la neurona, en cuanto a configuración física y composición de proteínas o canales iónicos, que es nuestro caso. Así que conforme vayamos avanzando en simulaciones agregaremos más elementos a nuestra neurona de simulación, haciéndola cada vez más compleja, analizando posibles consecuencias que estos cambios implicarían en las respuestas fisiológicas en la neurona. Aunque estas son configuraciones sencillas de lo que es realmente una neurona, reflejan aspectos básicos de su comportamiento en distintas situaciones.

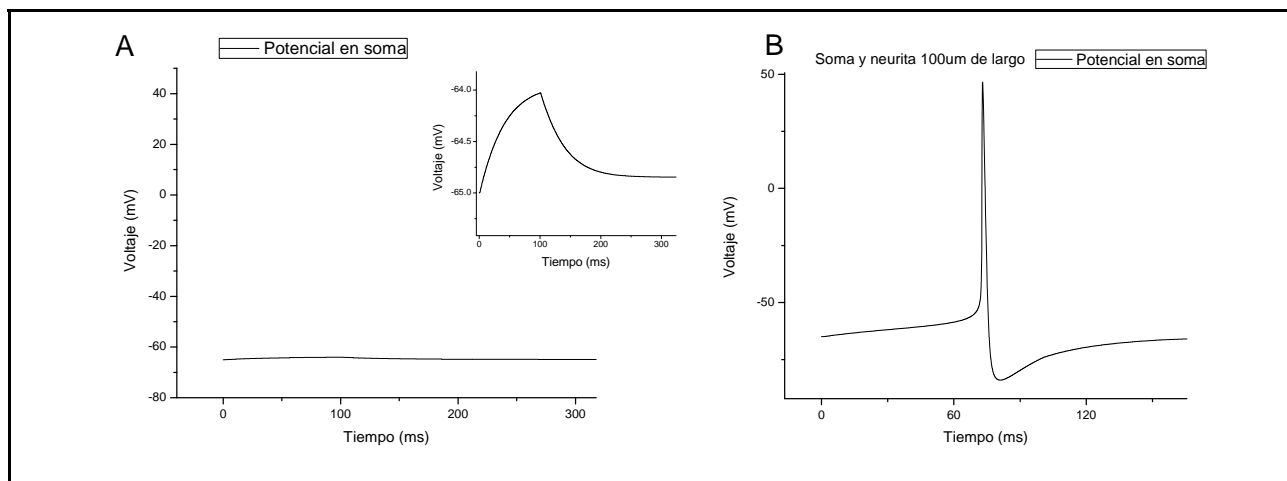
Como es de esperarse, la situación más sencilla que podemos ejemplificar es únicamente agregar lo que sería el cuerpo celular o soma. Dado que la situación trivial en la que el soma no tiene ningún canal no tiene importancia alguna, podemos prescindir de él. A consideración de experimentos similares, agregaremos un típico canal de sodio con una inactivación lenta y un canal de potasio<sup>11</sup>, bastante similares a los utilizados por Hodgkin y Huxley, que revisaremos con mayor detalle más adelante. Para esta simulación hemos agregado únicamente un cuerpo celular de forma cilíndrica, que nos servirá de base para todas las simulaciones; con un radio y longitud de  $3\ \mu\text{m}$  y  $20\ \mu\text{m}$  respectivamente, el cual se ha estimulado  $0.5\ \text{pA}$  durante  $100\ \text{ms}$  para que únicamente se genere un único potencial de acción (figura 5-1). Esta simulación sirve como control para referenciar los cambios que se realizarán a posteriori.



<sup>11</sup> El canal de sodio y potasio que se utilizan en estas simulaciones se han escogido para un caso más específico de configuración de una neurona posterior, y se podría fácilmente intercambiar por los canales propuestos por los de Hodgkin y Huxley. Al igual que los demás canales, las ecuaciones diferenciales que los definen se encuentran en los apéndices.

**Figura 5-1.** Simulación de un soma cilíndrico con un estímulo de 0.5pA, el cual únicamente cuenta con un canal de sodio y uno de potasio con conductancias de 32mS/cm<sup>2</sup> y 10mS/cm<sup>2</sup> respectivamente. El potencial de reposo para este así como para los posteriores a menos que se mencione otro valor es de -65mV.

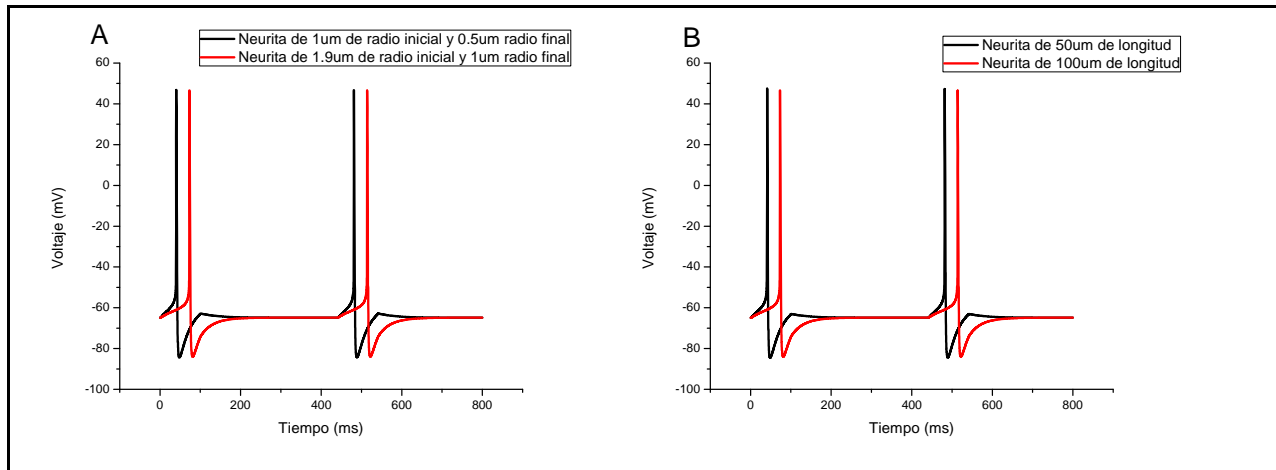
Ahora modificaremos un poco la configuración de la neurona agregando un segmento relativamente corto de lo que sería una neurita o dendrita (figura 5-2) en la que también se han distribuido los canales de sodio y potasio que hay en el soma de manera uniforme a lo largo de ella, y con las mismas conductancias (32 mS/cm<sup>2</sup> para el sodio y 10 mS/cm<sup>2</sup> para el potasio). En la figura podemos apreciar que el estímulo utilizado en la simulación anterior no es suficiente para generar un potencial de acción (PA), y para generarlo se requiere un estímulo con una mayor amplitud, como era de esperarse por las corrientes internas presentes en el interior de la neurona.



**Figura 5-2.** Simulación que muestra la respuesta del potencial medido en el soma con dos distintos estímulos. Obtenidas al estimular el soma y una neurita de 100  $\mu\text{m}$  de largo; radio inicial y final de 1.9  $\mu\text{m}$  y 1  $\mu\text{m}$  respectivamente. (A) El soma se ha estimulado con una corriente de amplitud de 0.5 pA al agregarse una ramificación al cuerpo celular el estímulo no es suficiente para generar un potencial de acción; esto es debido a que la corriente de estimulación se dispersa sobre toda la neurona y las corrientes internas de la membrana no son suficientes para despolarizarla. En el recuadro a su derecha se puede observar la respuesta pasiva de la membrana celular, decayendo exponencialmente (tal y como un capacitor se comportaría ante dicho estímulo). En B se ha incrementado la amplitud del estímulo 6 veces (3 pA) con lo que la membrana alcanza a despolarizarse y generar un potencial de acción.

También podemos pensar en cuál sería el impacto de agregar neuritas de distintos tamaños, es decir, diferentes longitudes y diámetros. Como en el caso anterior también podemos esperar que haya un cambio en el potencial de acción, como resultado de la dispersión de las corrientes en el citoplasma. En la figura 5-3 se han graficado 2 configuraciones sencillas de una neurita, variando tanto la longitud como los radios iniciales y finales. En cada una de ellas podemos observar que el tamaño relativo entre ellas definirá la latencia<sup>12</sup> del primer potencial de acción, así que mientras las ramificaciones sean de menor tamaño el PA se generará con un tiempo menor de estimulación.

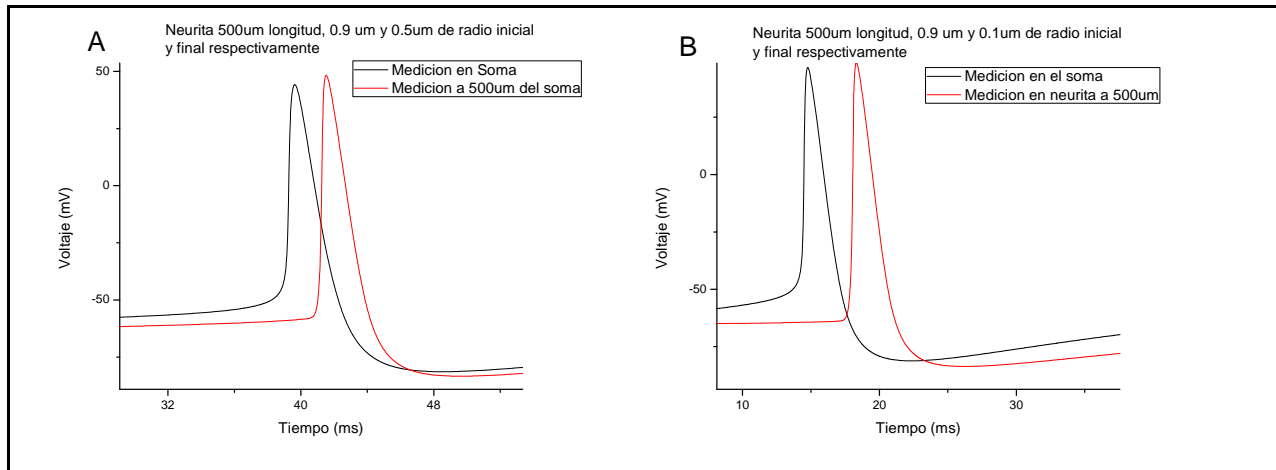
<sup>12</sup> La latencia se define como el tiempo que existe entre el primer estímulo y la respuesta a este, esta respuesta es el potencial de acción.



**Figura 5-3.** Dos distintas configuraciones de una dendrita que se ha agregado al soma, comparando con el tamaño de la neurita de control anterior de 100  $\mu\text{m}$  de largo, radios iniciales y finales de 1  $\mu\text{m}$  y 0.5  $\mu\text{m}$ . Las gráficas son de datos medidos en el soma. En A se compara con una neurita de 100  $\mu\text{m}$  de largo; radio inicial y final de 1  $\mu\text{m}$  y 0.5  $\mu\text{m}$  respectivamente, el potencial de acción se ha generado con un tiempo menor respecto a la neurita de control, aproximadamente a 40 ms. Mientras que en B se cambió la longitud únicamente a 50  $\mu\text{m}$  para ambos ejemplos de A, difiriendo en aproximadamente 30 ms los picos de los PAs generados. Observemos que la amplitud del potencial de acción no ha cambiado en ninguno de los casos.

Ya mostramos que lo que sucede cuando añadimos un segmento al cuerpo central, y se hizo un registro del potencial en él. Sin embargo en ninguno de los casos mostramos cuál es el valor del potencial en un punto distante del soma, es decir, en la neurita que se ha añadido. Como se mencionó en la introducción, si el potencial de acción se genera en un punto específico este viajará a lo largo de la ramificación casi sin ninguna modificación en la forma de este y con una velocidad bastante rápida. Para mostrar esto, extenderemos el largo de la neurita que añadimos anteriormente hasta 500  $\mu\text{m}$  y también cambiaremos los radios inicial y final de esta, de tal manera que apreciemos las diferencias (figura 5-4). El resultado de estos cambios se manifiesta en un desfase temporal entre el potencial de acción que se mide en el soma y el medido a 500  $\mu\text{m}$  de este. Además de esto apreciamos que en el caso de que se anexo una neurita con dimensiones más pequeñas el potencial de acción se ha generado con mayor rapidez en el soma, lo que indica que la fuga de la corriente es mucho más lenta como es de esperarse, provocando además que el desfase sea mucho mayor.

Prácticamente con estos ejemplos hemos mostrado las consecuencias básicas que existen al modificar las configuraciones físicas de una neurona muy sencilla. Lo que nos resta a continuación es alterar la distribución de los canales iónicos a lo largo de la neurona. Por ahora, basta con decir que la configuración que hasta ahora hemos manejado no cambiará en gran medida el PA a menos que exageremos sus valores. Sin embargo, lo dejaremos para después cuando introduzcamos el canal iónico Kv4.2, perteneciente al grupo de canales dependientes de voltaje  $\text{K}^+$  de corriente tipo-A, que impacta de manera importante la propagación del potencial de acción, con lo cual veremos que un cambio en la distribución de los canales altera la amplitud del impulso y dilatación temporal. Antes de pasar a ello, describiremos de forma simple y relativamente breve de los canales  $\text{K}^+$  de corriente tipo-A, en comparación a todo lo que se podría decir sobre ellos (se hace su descripción hasta este apartado, ya que su exposición en la sección de antecedentes parecía prematura).

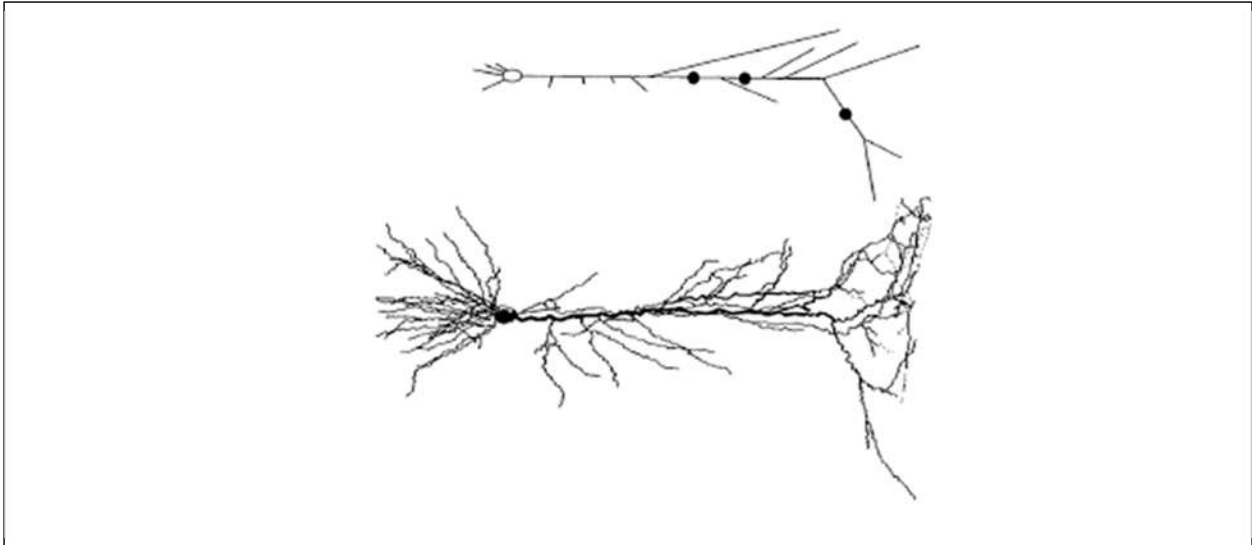


**Figura 5-4.** Simulación con dendritas con dos configuraciones diferentes que muestran el desfase temporal que existe entre el potencial de acción generado en el soma y el potencial de acción que se genera en la neurita a 500 µm del soma en ambos casos. En A se adjuntó al soma una neurita de radio inicial de 0.9 µm y 0.5 µm de radio final, en la cual podemos ver que el desfase entre los picos de los PAs es de aproximadamente 2 ms; mientras que en B la neurita tiene unos radios de 0.5 µm y 0.1 µm inicial y final, lo que provoca que la resistencia citoplasmática y por ende de los compartimentos formados incremente. Esta resistencia causa un desfase mucho mayor entre los potenciales de acción siendo en este caso de alrededor de 4ms. La velocidad de conducción para A es de 25 cm/s; mientras que para B resulta de 12.5 cm/s aproximadamente, lo que esperábamos ya que su radio es menor al de A.

## 5.2 Propagación Retrógrada

En el trabajo referido hasta el momento, se ha utilizado un modelo de neurona ya desarrollado [6] en un software de simulación de neuronas, llamado NEURON [36][8]. En el modelo se ha esquematizado una neurona de tipo piramidal CA1 del hipocampo (figura 5-5), insertando canales de corriente de  $K^+$  tipo-A para investigar su participación en la propagación antidrómica del potencial de acción.

La estructura física de la neurona modelada es bastante compleja y requiere de un detallado bastante amplio para el armado de cada una de las secciones de la neurona, teniendo que llegar a armar 220 secciones para la neurona en el programa de NEURON; lo que da una ventaja a nuestro programa teniendo únicamente que configurar 15 secciones para un modelo representativo y semejante, en tanto que el armado de los detalles quedan delegados al programa en sí, para su construcción automática.

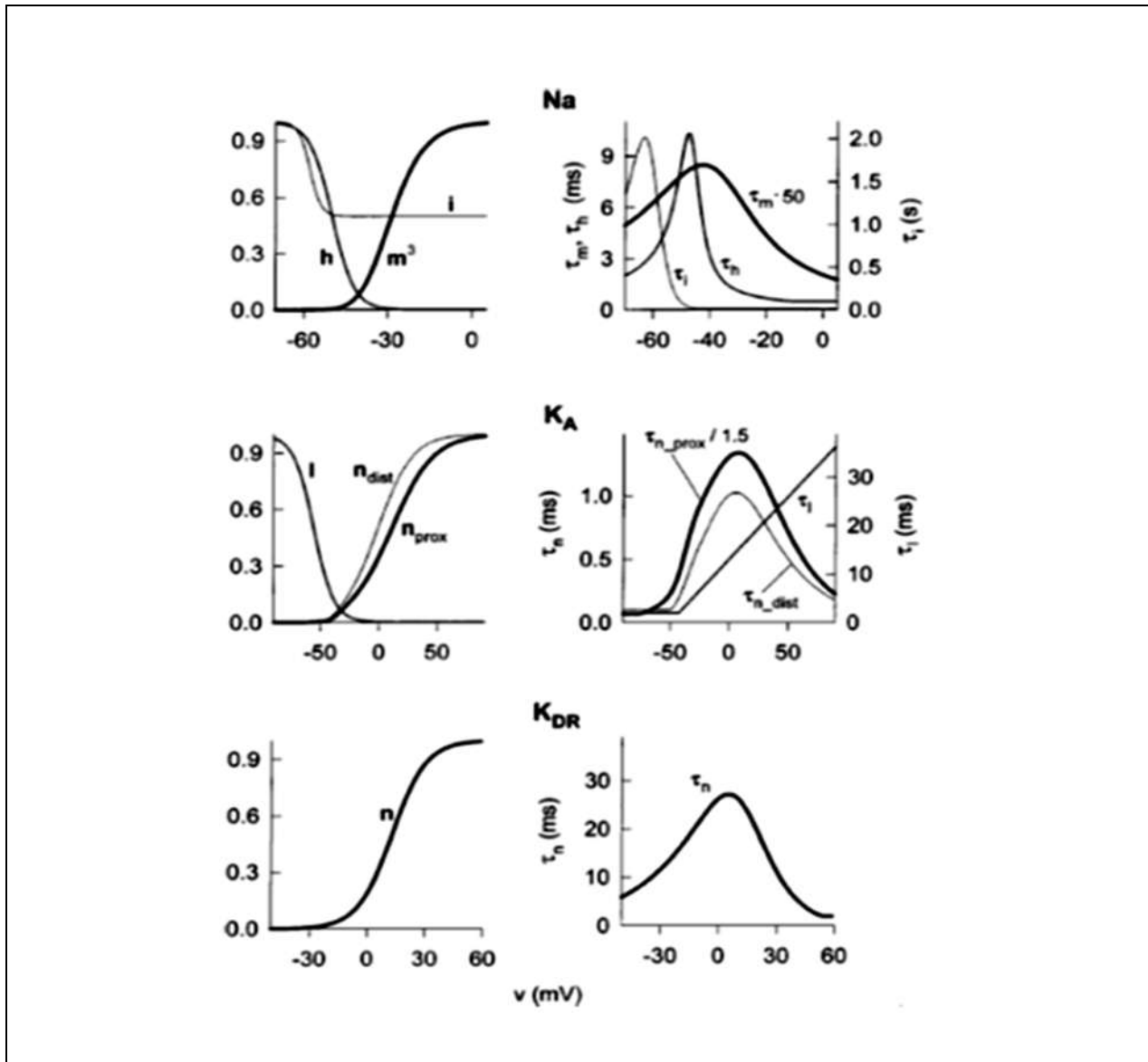


**Figura 5-5.** Figura de la estructura de una neurona piramidal del hipocampo CA1. Arriba vemos como se ha simplificado la estructura de la neurona para fines prácticos de simulación.

Dicha simulación ha servido para corroborar que las simulaciones realizadas en el modelo aquí presentado sean válidas. Se han insertado 4 tipos de canales diferentes<sup>13</sup>, con distintas distribuciones en toda la neurona:

- **Canal de sodio de inactivación lenta ( $\text{Na}^+$ ).** Con características muy semejantes al de Hodgkin y Huxley, sin embargo, la conductancia depende de una variable más relacionada con dicha inactivación lenta. Este canal se ha definido prácticamente con una distribución uniforme sobre toda la neurona, con una conductancia de  $32 \text{ mS/cm}^2$ ; excepto en el axón donde se duplicó su conductancia, ya que es aquí donde el potencial de acción tiene mayor relevancia.
- **Canal de potasio rectificador ( $\text{K}_{\text{DR}}$ ).** Se distribuye también uniformemente sobre toda la neurona con una conductancia de  $10 \text{ mS/cm}^2$ . Encargándose de la repolarización del potencial básicamente.
- **Canal de potasio de corriente tipo-A ( $\text{K}_{\text{A}}$ ).** Se propone como responsable de la atenuación del potencial de acción en la zona dendrítica. Proponen dos tipos de cinéticas muy similares para este canal, dependiendo de su localización en la neurona.
  - **Canal de potasio proximal.** Se insertó este modelo de canal de forma uniforme en el soma con una conductancia de  $48 \text{ mS/cm}^2$ ; en el axón con una conductancia de  $9.6 \text{ mS/cm}^2$ ; mientras que en la región dendrítica se definió únicamente a distancias menores de  $100 \mu\text{m}$  con una conductancia que depende de la distancia al soma como:  $g_{\text{Kproximal}} = 48(1 + d/100)$  con  $d$  la distancia desde el soma.
  - **Canal de potasio distal.** Este canal únicamente se insertó en la región dendrítica se definió únicamente a distancias mayores de  $100 \mu\text{m}$ , y en segmentos mayores a los  $0.5 \mu\text{m}$  de diámetro, con una conductancia que depende de la distancia al soma como:  $g_{\text{Kproximal}} = 48(1 + d/100)$  con  $d$  la distancia desde el soma.

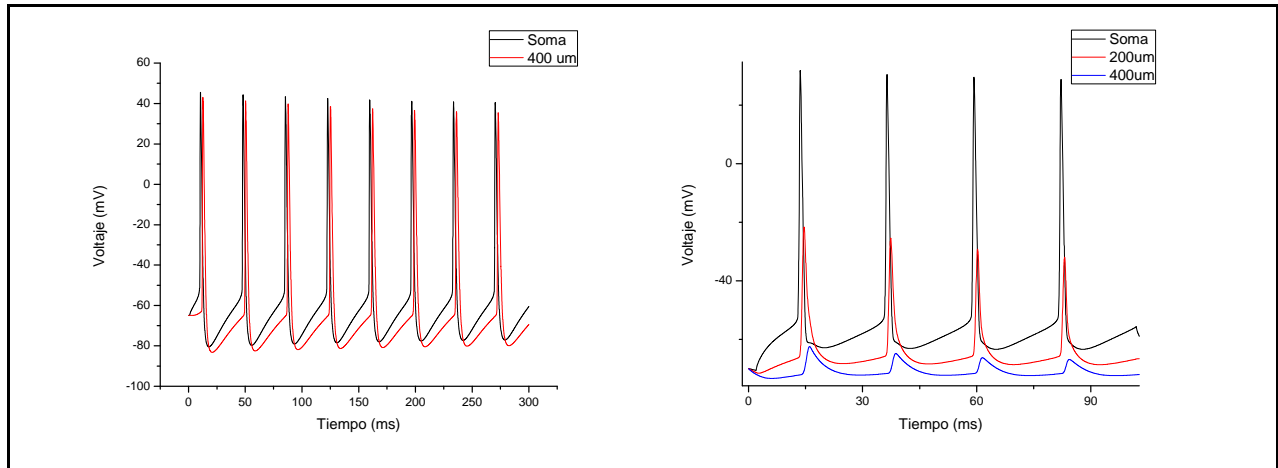
<sup>13</sup> Ver ecuaciones diferenciales de cada canal en el apéndice.



**Figura 5-6.** Dependencia del voltaje en un estado estacionario y curvas de las constantes de tiempo de activación e inactivación de la conductancia utilizadas en el modelo de Migliore, los nombres se relacionan con las ecuaciones descritas en el apéndice. Las figuras a resaltar son las de la segunda fila, donde se infieren las propiedades del canal  $K^+$  de corriente tipo-A, propuesto en dicho trabajo; se distinguen los casos de los canales de potasio proximal y distal. El caso de la variable  $n_{dist}$  (asociada con la apertura del canal), presenta una mayor respuesta al aumentar el voltaje en comparación de su contraparte  $n_{prox}$ . Hay que remarcar la curva de la constante de tiempo de inactivación del canal ( $\tau_i$ ), que presenta un comportamiento curioso con un punto de inflexión no suave; cambiando su pendiente de un valor constante a una pendiente positiva, que no suele ocurrir en la naturaleza. Esto lo contrastaremos con las constantes de tiempo para el canal Kv4.2 que introduciremos en lugar del aquí mostrado ( $K_A$ ). Ilustración tomada de [6].

Para este caso se intentó mantener condiciones parecidas en características físicas del modelo, diámetros y longitudes de las ramificaciones de la neurona, ramificaciones en el soma y dendritas apicales más relevantes. Las diferencias a remarcar entre ambos modelos, es la amplitud de los potenciales de acción en las zonas lejanas de la región somática. Esta diferencia se debe principalmente a la integración de segmentos con menor radio en la ramificación principal, lo que se refleja en menores

corrientes de fuga a lo largo de la zona dendrítica. Además, el potencial de fuga considerado no es el mismo en toda neurona, mientras que en nuestro programa, aún se ha considerado el mismo para todas las regiones, ocasionando una caída en el potencial de reposo. Sin embargo, la tendencia de una disminución del potencial de acción a distancias mayores es bastante notoria.



**Figura 5-7.** Simulación de la propagación del potencial de acción en la zona dendrítica. En el lado izquierdo no se ha insertado el canal  $K^+$  de corriente tipo A, reflejando el efecto regular del PA conservando su amplitud. Mientras que en el lado derecho se han añadido los canales de potasio. El decaimiento de la amplitud del PA es singular, provocado por la mayor densidad de canales en función de la distancia.

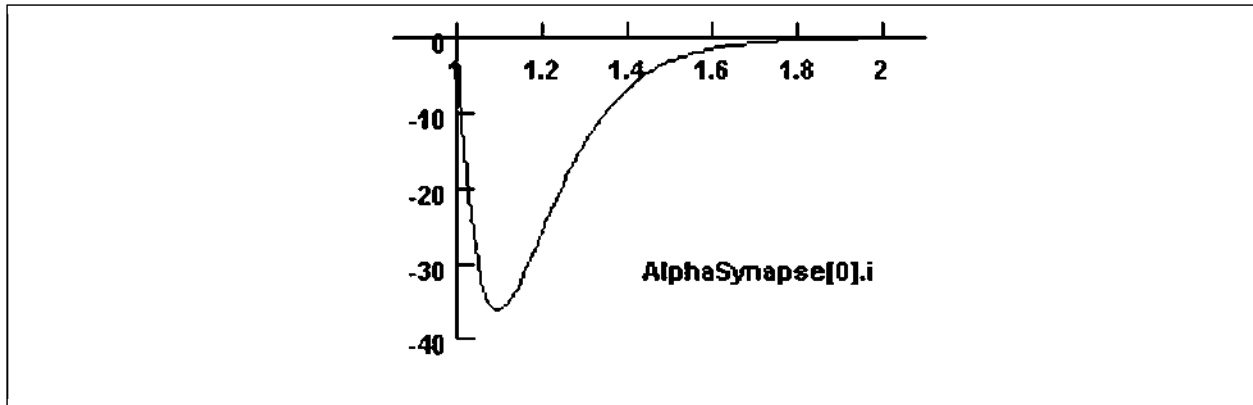
En las mismas simulaciones realizadas en el artículo se inserta una estimulación de sinapsis, denominada sinapsis tipo alfa<sup>14</sup> [35]. La razón de insertar esta sinapsis es analizar el comportamiento de la inactivación del canal de potasio de corriente tipo A. Esta sinapsis no es un estímulo con una corriente fija durante cierto tiempo, sino que presenta una forma exponencial con duración determinada y un máximo en un tiempo determinado. La corriente sináptica está dada por la expresión:

$$i = g_s(V - E_{rev}) \tag{5-1}$$

$$g_s = g_{max} \frac{(t - t_{inicio})}{\tau} \exp\left(-\frac{t - t_{inicio} - \tau}{\tau}\right) \tag{5-2}$$

donde  $i$  es la corriente de la sinapsis,  $E_{rev}$  es el potencial de inversión de apertura del neurotransmisor,  $V$  es el potencial de la neurona, y  $\tau$  es el tiempo donde conductancia sináptica alcanza el pico máximo.

<sup>14</sup> Ver nuevamente el apéndice para su definición matemática.



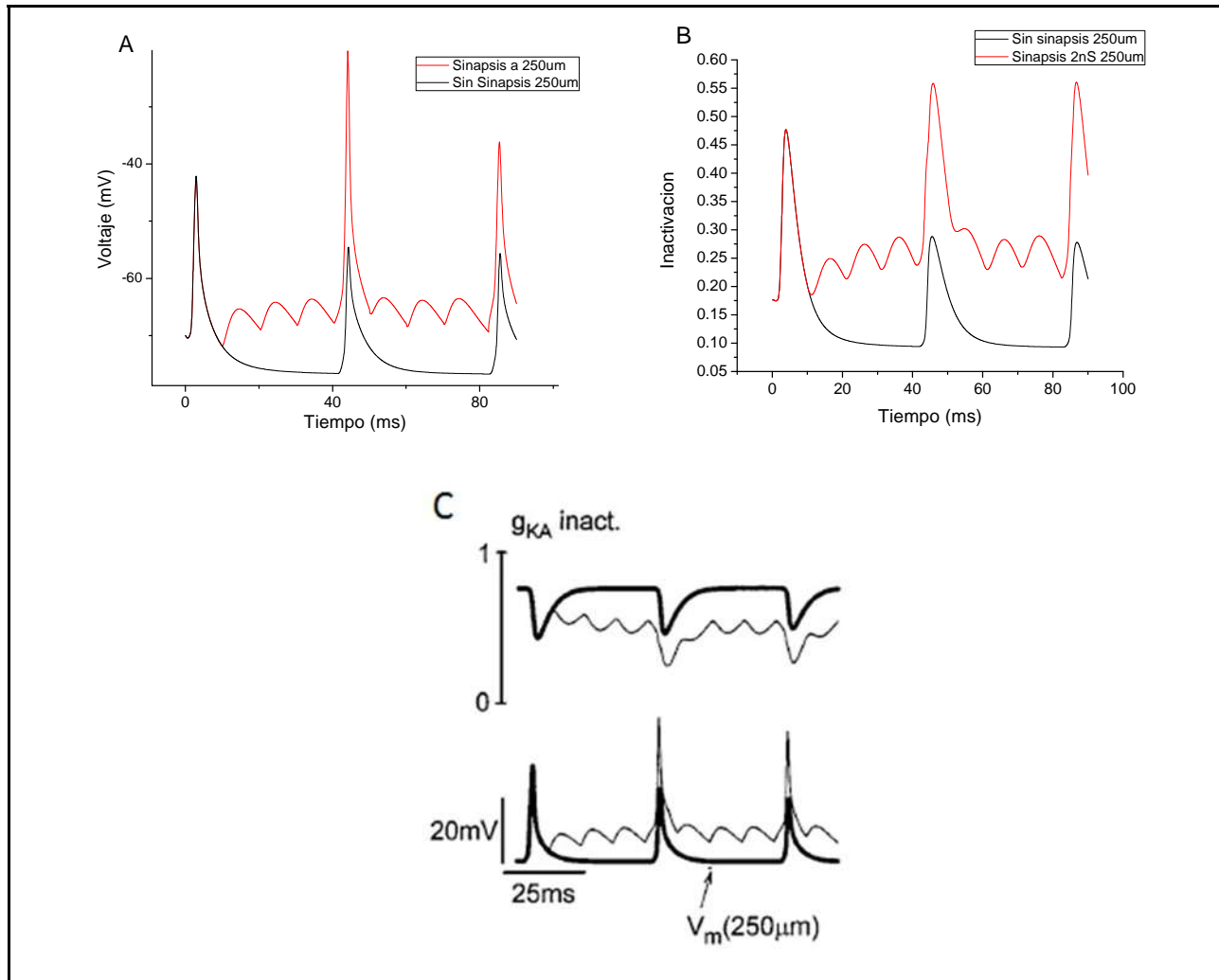
**Figura 5-8.** Forma de onda de una conexión sináptica tipo alfa en NEURON. Figura tomada de [35]

En una simulación que no se ha insertado una sinapsis, graficamos el comportamiento del PA y vemos que la inactivación del potasio se desvanece dentro de lo esperado, dejando al canal casi listo para el siguiente impulso en un tiempo determinado. Sin embargo, cuando existe un estímulo sináptico, esta conexión no permite que la inactivación cese, posibilitando que al momento de un nuevo PA proveniente del soma, este tenga una amplitud mucho mayor. Esto se refleja también en la variable de la conductancia directamente del canal de potasio (figura 5-9).

Hasta ahora los canales referidos son modelados en base al formalismo de Hodgkin y Huxley, y como es de esperarse, ajustando los tiempos de relajación de cada una de las variables, sobre todo para el canal que proponen preponderante en la propagación hacia atrás del PA. Dando condiciones estrictas de valores límites y cierta rigidez al comportamiento del canal. Razones por las en este caso se prefiere un esquema cinético para la descripción de la conducta de tal canal, y a continuación mostraremos resultados obtenidos a partir de la inclusión de un canal  $K^+$  de corriente tipo A, usando el formalismo de Markov, que es modulador de la excitabilidad somatodendrítica, el ya tan mencionado Kv4.2.

### 5.2.1 Canal de potasio Kv4.2

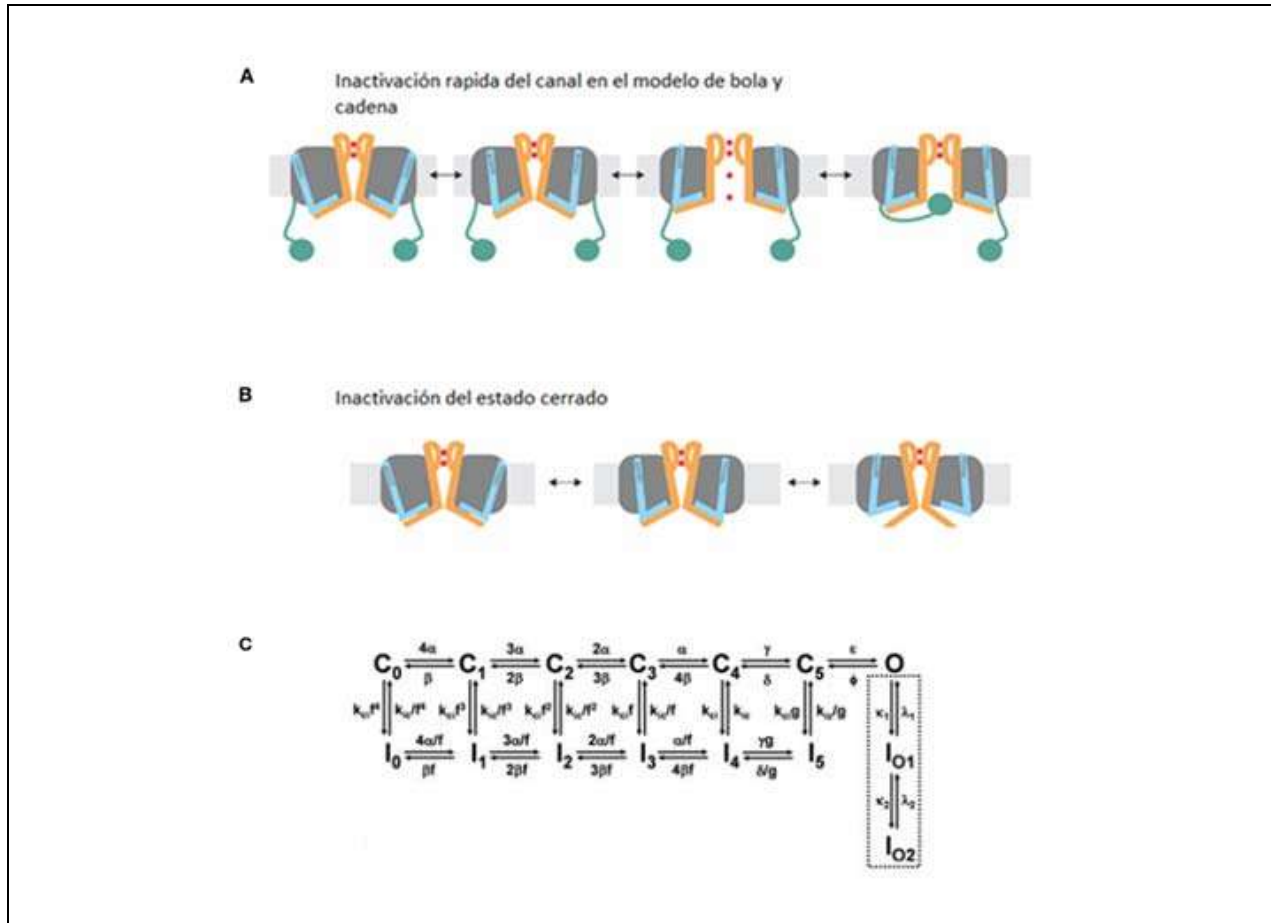
Los canales de potasio de corriente tipo-A, regulan su modo de operación inactivando, ya sea directamente desde el estado abierto del canal (OSI por sus siglas en inglés de *Open State Inactivation*) o con una inactivación desde sus estados cerrados (CSI por sus siglas en inglés de *Closed State Inactivation*), ver figura 5-10. Las razones por las que los canales prefieran inactivarse por alguno de ellos aún no son del todo claras; la inactivación del estado cerrado tiene la función primordial de regular rápidamente la disponibilidad del canal, esta función es la que realiza el amortiguamiento de la despolarización del potencial de acción tanto por debajo del umbral como por arriba; mientras que la inactivación del estado abierto se encarga de modelar la forma del potencial de acción en la etapa temprana de la despolarización [9].



**Figura 5-9.** Comportamiento del potencial de acción a 250  $\mu\text{m}$  del soma donde se ha insertado una conexión de sinapsis tipo alfa con una frecuencia de 100 Hz,  $\tau = 3$  ms, una conductancia máxima de 4 nS y una estimulación en el soma de 25 Hz. A la izquierda observamos el cambio en el perfil de la señal eléctrica en una dendrita con y sin sinapsis. El potencial de acción sin corriente sináptica se ve mucho menos atenuado cuando hay una corriente sináptica con cierta frecuencia (10 ms). El cambio en la amplitud del potencial de acción propagado (A) es producto de la conductancia de la inactivación del canal de potasio de corriente tipo-A (B). En C se muestra la gráfica reportada en el artículo de Migliore [6], la inactivación  $g_{KA}$  se muestra invertida únicamente por preferencias. La similitud entre las gráficas nos da confianza sobre nuestro programa y modelo.

Usando un modelado cuantitativo de la cinética para explicar la apertura del canal se consigue un ajuste de los parámetros de las velocidades de transición que hay para cierto esquema cinético [32]. Para el canal Kv4.2 en su estado natural, se ha propuesto un esquema cinético [40], ver figura 5-7, el cual cuenta con 5 estados cerrados y una inactivación asociada a cada uno de ellos y en su estado abierto también se puede llegar a la inactivación (OSI). Mientras que la presencia de la proteína KChIP1 en el canal implica que la inactivación desde el estado cerrado se ha eliminado prácticamente, dejando el canal únicamente con una inactivación de los estados cerrados (CSI). Por lo que, en lo siguiente identificaremos con la etiqueta Kv4.2, cuando el canal se encuentra en su estado nativo y con

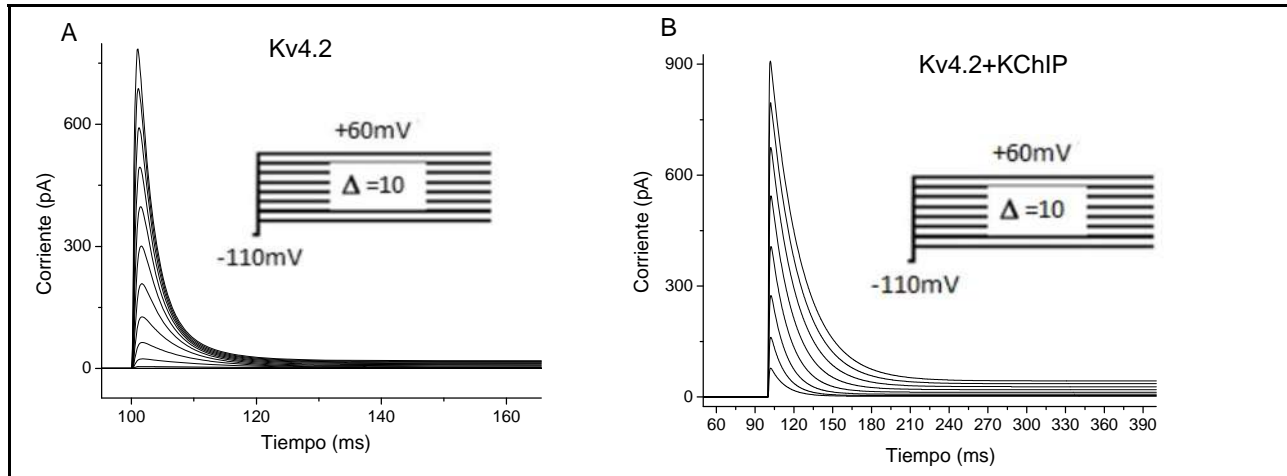
inactivaciones CSI+OSI y con la etiqueta Kv4.2+KCHIP cuando el canal esta en combinación con la proteína KCHIP y presenta la inactivación desde los estados cerrados únicamente. Mostraremos simulaciones de los esquemas cinéticos realizadas en el **IonChannelLab** [3] de las inactivaciones de este canal.



**Figura 5-10.** Esquema de las formas de inactivación de los canales de potasio desde los estados cerrados. Esquema cinético para el canal Kv4.2. Se ha encerrado la inactivación desde el estado abierto ya que esta puede ser eliminada por la interacción de una proteína. La inactivación del canal es la suma de las probabilidades de los estados de inactivación ( $I_0+I_1+I_2+I_3+I_4+I_5$ ) y naturalmente la disponibilidad del canal resulta ser la suma de las probabilidades de los estados cerrados más el estado abierto ( $C_0+C_1+C_2+C_3+C_4+C_5+O$ ). Figura tomada de [29].

El procedimiento para discernir entre estas dos conductas o configuraciones es aplicar una despolarización de fijación de voltaje en un tiempo determinado, obteniendo así diferentes perfiles de corrientes para distintos escalones; y aplicar dos escalones separados por un intervalo de tiempo, buscando así los tiempo de recuperación de la inactivación [7]. Una ligera demora en la activación del canal en alcanzar el máximo, es signo de una inactivación del estado abierto; mientras que si la razón de

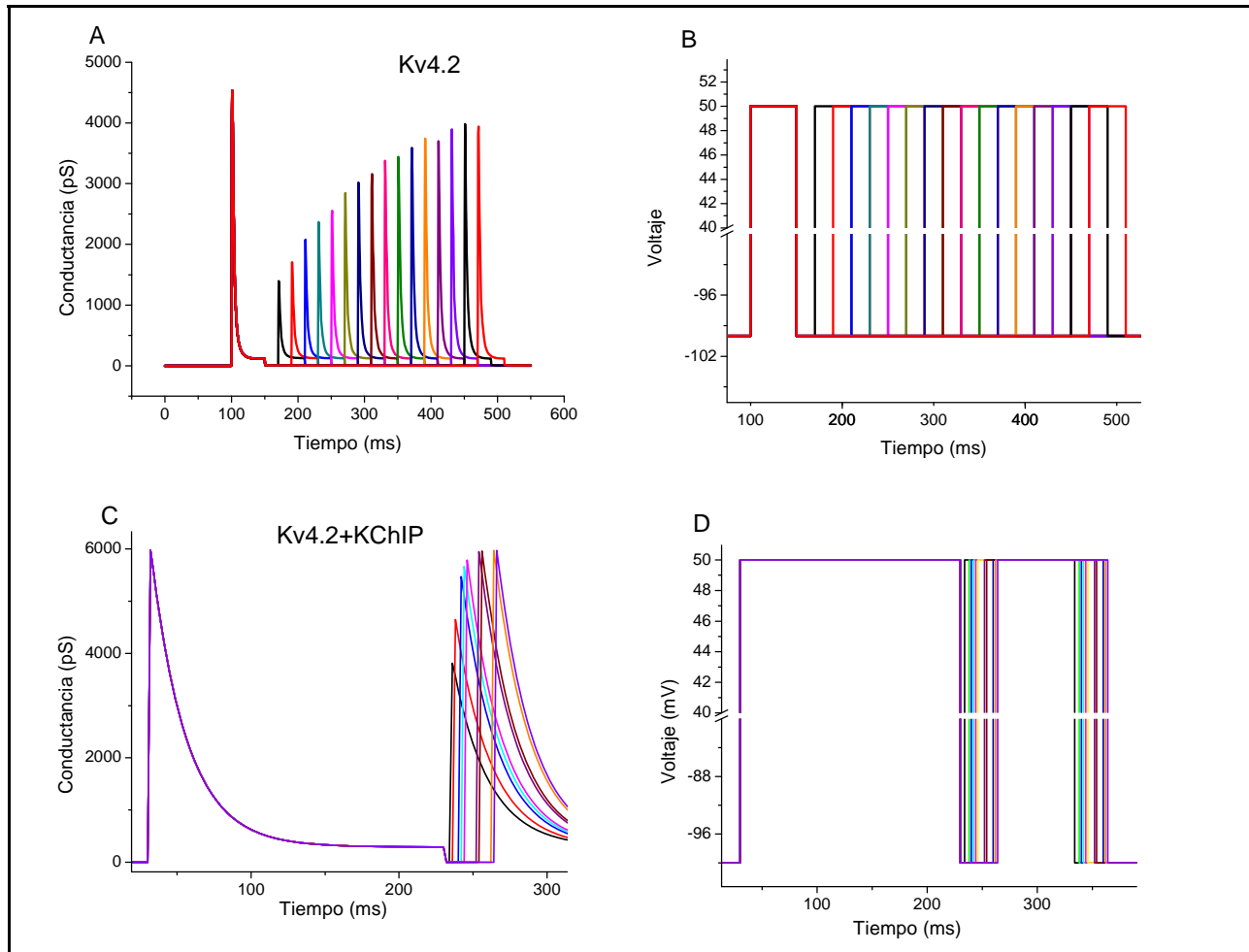
inactivación tiende a la izquierda en relación a la probabilidad del estado abierto en el tiempo, entonces el canal no necesita llegar al estado abierto para presentar una inactivación [39].



**Figura 5-11.** Perfiles de las corrientes provocadas por una familia de escalón de voltaje, que van desde los -20mV hasta los 60mV, con un incremento de 10mV; partiendo de un potencial fijo de -110mV. En A se muestra el resultado de la simulación del esquema cinético propuesto de la inactivación CSI+OSI, que representa el canal Kv4.2 en su estado natural o con alguna molécula que acelere sus velocidades de transición; mientras que B es la simulación de CSI, que simboliza el mismo canal junto con una proteína KChIP y/o formando algún complejo ternario (Kv4.2+KChIP+DDPL). Mientras mayor sea la intensidad del escalón del voltaje mayor es la amplitud máxima de la corriente. A pesar de mantener el estímulo, la corriente presenta una caída en forma exponencial después del punto máximo; este descenso responde a las inactivaciones presentes, como en el caso del canal de sodio. La inactivación en el caso de Kv4.2, como se vio en los datos experimentales, es mucho más rápida; provocando también que su corriente sea menor en comparación a la inactivación de Kv4.2+KChIP.

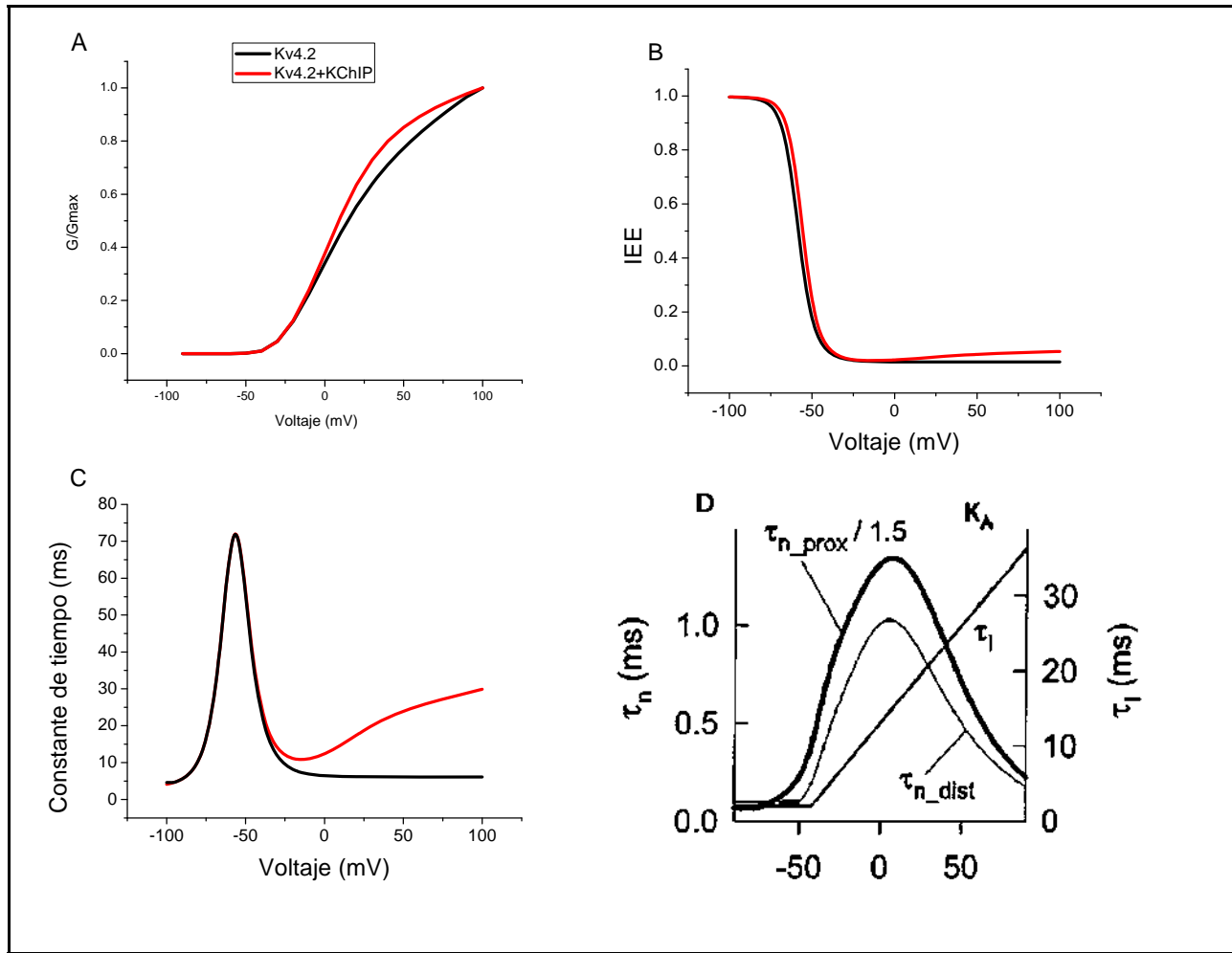
Si la inactivación prefiere llegar desde un estado cerrado antes de la apertura, una despolarización mayor del canal incrementará gradualmente la probabilidad de apertura y disminuirá la probabilidad de estar en el estado de inactivación anterior al de apertura. Consecuentemente, la razón de inactivación disminuirá a potenciales mayores.

En el caso del canal de Kv4.2, la inactivación es dependiente de los accesorios a los que pueda estar ligado, presentando una dependencia de voltaje un tanto inusual. La constante de tiempo de la corriente decae ligeramente en potenciales negativos hasta alcanzar un mínimo, para luego incrementar gradualmente mientras que aumenta el potencial de membrana [9]. Se encontró que la subunidad KChIP1 es la responsable de la desaceleración de la inactivación e induce una inactivación prácticamente total al final del escalón de voltaje; mientras que se encontró la molécula DPPX incrementa las velocidades de transición de todos los estados [32].



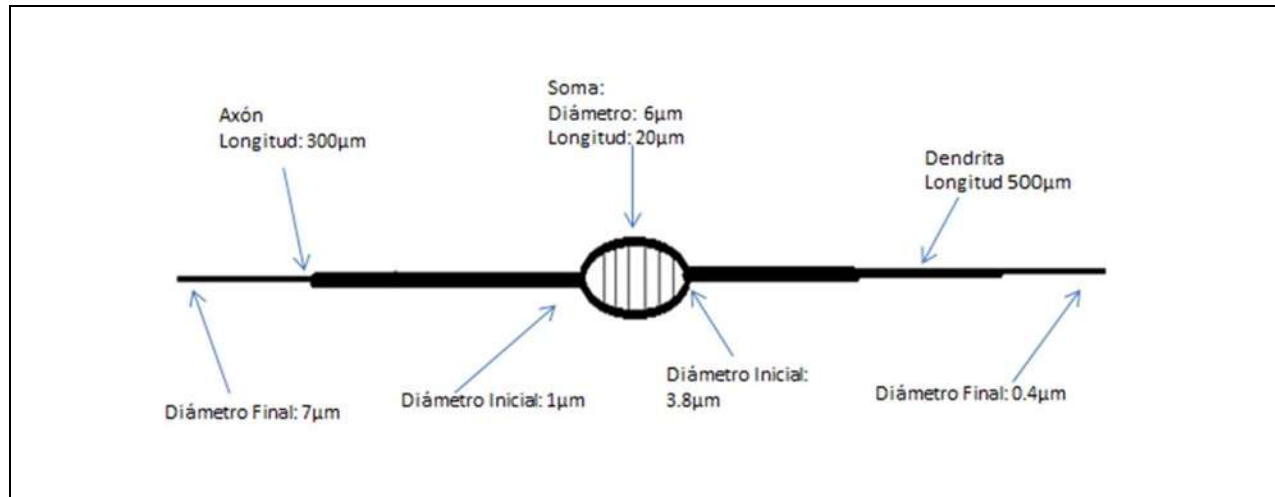
**Figura 5-12.** Protocolo de una familia de dos escalones de voltaje de 50mV espaciados para ambas inactivaciones a partir de un voltaje fijo de -100mV, columna derecha. En A y C, la curva de la izquierda es la respuesta de activación e inactivación, mientras que a la derecha, el conjunto de curvas permite inspeccionar la recuperación del canal a diferentes tiempos después de terminado el primer estímulo. En el caso de Kv4.2 se aplicó un escalón de voltaje de 50ms y el segundo con una diferencia de tiempo de 20ms. Mientras que para Kv4.2+KCHIP se aplicó un escalón de 200ms, y el segundo a 2ms posteriores. La diferencia del tiempo de recuperación es notoria entre ellos, siendo mucho más rápida para la inactivación de Kv4.2+KCHIP.

Hasta el momento solo hemos mostrado algunas de las características del canal Kv4.2 con sus dos tipos de inactivaciones en un solo compartimento, es decir, sin considerar alguna característica de ramificación de la neurona. Ahora presentaremos el resultado de insertarlo en una neurona bastante sencilla que dilucide algunos aspectos de su participación en la propagación del potencial de acción hacia las dendritas. Comenzaremos mostrando las simulaciones generadas a partir de una inyección de corriente apenas suficiente para crear potenciales de acción en los compartimentos del soma. Los datos que se muestran se tomarán de distintas posiciones de la ramificación, de forma que sea claro la atenuación al incrementar la distancia desde el soma; mostrando en primer lugar la inactivación Kv4.2 como es en el caso nativo del canal Kv4.2 y enseguida los resultados de Kv4.2+KCHIP.



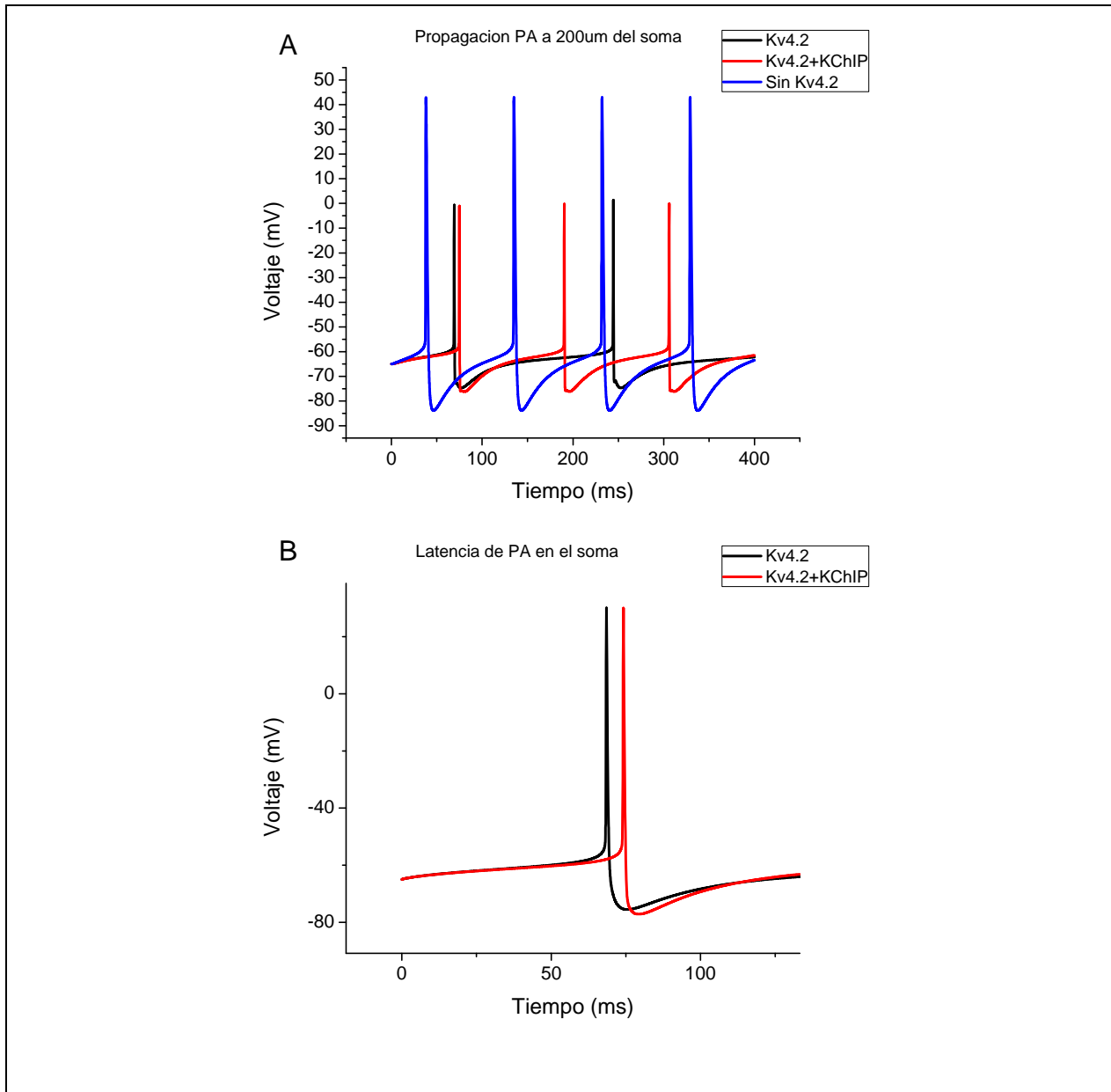
**Figura 5-13.** Gráfica del comportamiento del canal Kv4.2 con inactivación de estados cerrados a diferentes escalones de voltaje. En A, se ilustra el cambio de la conductancia del canal en función del voltaje ( $G/G_{max}$ ). En B, se gráfica la inactivación en estado estacionario (IEE); a potenciales mayores de 0mV hay una pendiente positiva en el caso de CSI, que proviene del comportamiento de la constante de tiempo de la inactivación (C). La gráfica de la constante de tiempo en C combina tanto la recuperación como la inactivación del canal; vemos como la inactivación después de llegar al punto mínimo, se ralentiza. Si relacionamos el canal Kv4.2 con el  $K_A$  visto anteriormente (en el artículo revisado de Migliore [6] no se define el canal en específico), y comparamos la pendiente positiva relacionada con la constante de tiempo de la inactivación del canal  $K_A$  (D), vemos que ahora se muestra más suave, gracias al uso de un formalismo de Markov; y no es una recta propiamente. Los valores resultantes hasta los voltajes mostrados en C y D concuerdan prácticamente en el área de la inactivación.

Como en el canal revisado anteriormente de corriente de potasio tipo-A en el artículo [6], ahora mostramos que el canal Kv4.2 tiene un impacto importante para la propagación del potencial de acción a lo largo de las dendritas (figura 5-15). Debido a la respuesta del canal en función del potencial eléctrico, podemos esperar que la latencia del potencial de acción, es un poco más rápida en el caso de Kv4.2 que en el de Kv4.2+KChIP, esto quiere decir que el canal tiene un impacto en el voltaje de umbral.

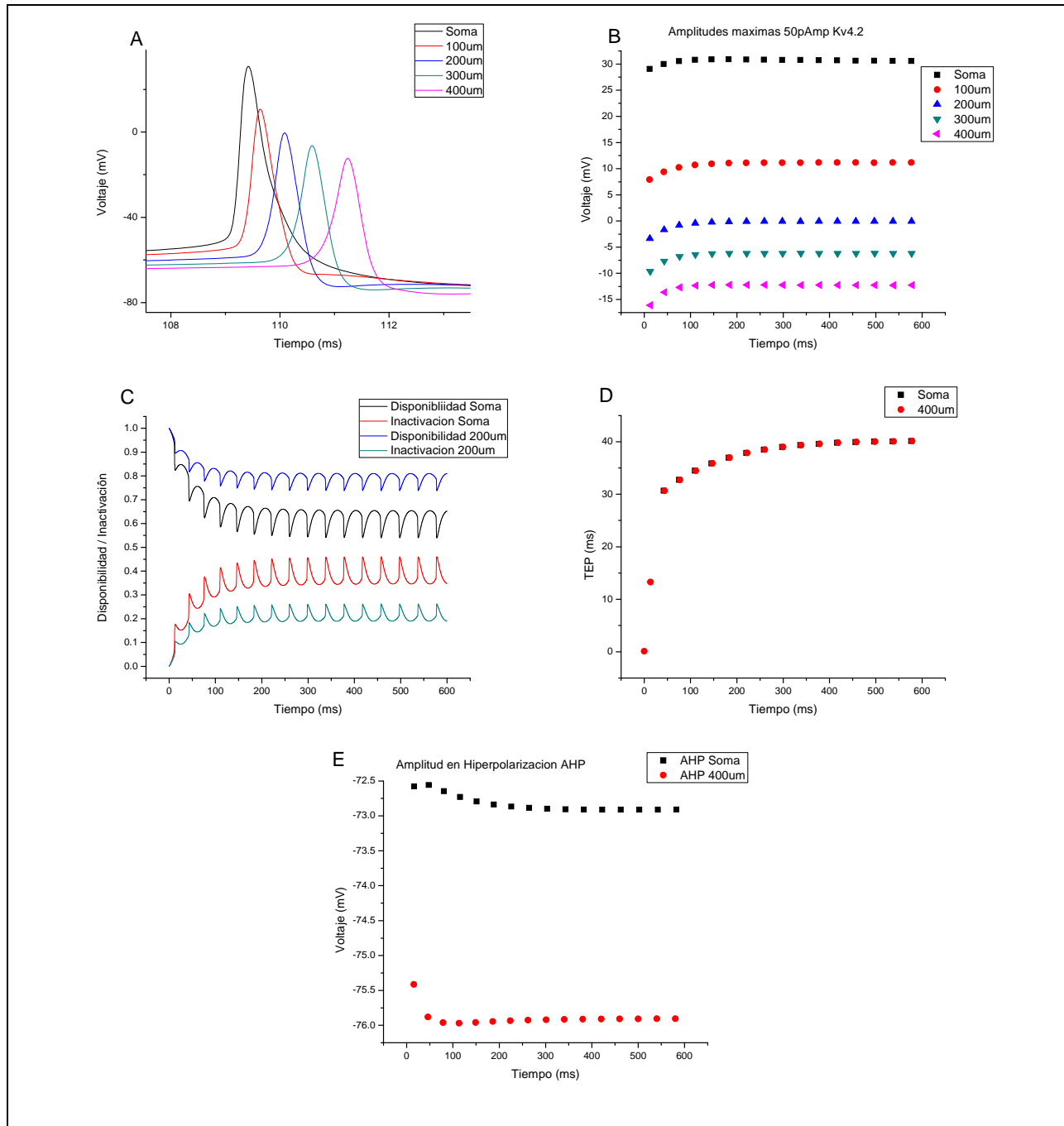


**Figura 5-14.** Esquema de una neurona muy simplificada para ejemplificar el impacto del canal de potasio Kv4.2 en la propagación del potencial de acción. Tiene las características similares que el modelo empleado anteriormente, una conductancia en el soma de 32 mS/cm<sup>2</sup>, 10 mS/cm<sup>2</sup> y 144 mS/cm<sup>2</sup> para el canal de sodio, potasio rectificador y potasioKv4.2 respectivamente; en el axón conductancias de 64 mS/cm<sup>2</sup>, 10 mS/cm<sup>2</sup> y 28.8 mS/cm<sup>2</sup> para el canal de sodio, potasio rectificador y Kv4.2 respectivamente; mientras que en la ramificación que representa la dendrita tenemos 32 mS/cm<sup>2</sup> para el canal de Na<sup>+</sup> y 10 mS/cm<sup>2</sup> para el canal K<sub>DR</sub> en toda su extensión, en tanto que el canal Kv4.2 sigue una función respecto a la distancia desde el soma  $g_{Kv4.2} = 144 \left(1 + \frac{d}{100}\right)$  mS/cm<sup>2</sup>, donde  $d$  es la distancia desde el soma.

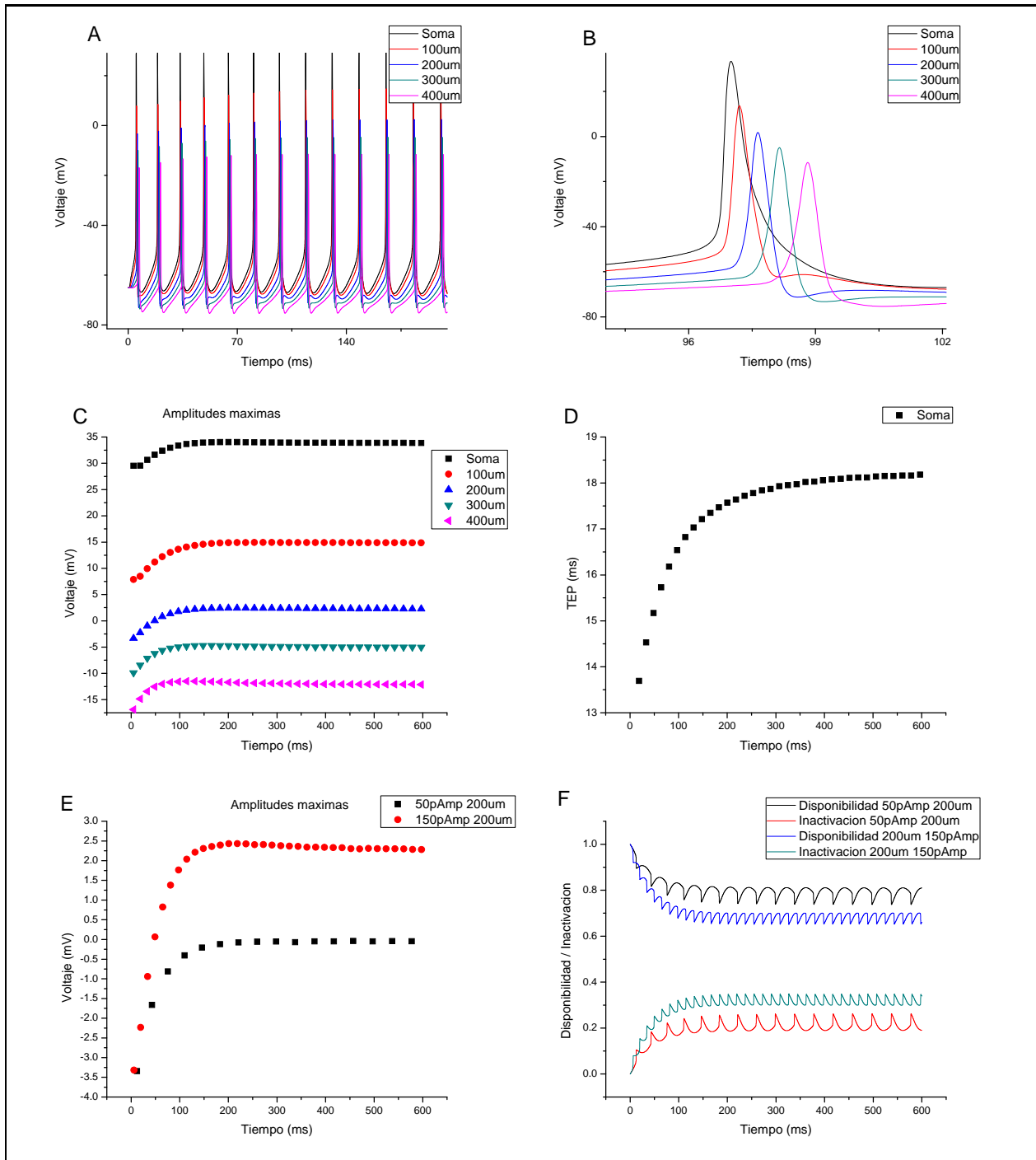
Debido al incremento de densidad del canal Kv4.2 a razón que se aumenta la distancia desde el cuerpo celular en la zona dendrítica, esperamos que la atenuación del potencial de acción sea más pronunciada; esta situación es cierta para ambos tipos de inactivación. Lo siguiente es analizar algunas características del potencial de acción propagado, como la amplitud máxima que alcanza el potencial de acción para cada una de las inactivaciones, el tiempo entre cada uno de los picos del PA (TEP), la amplitud del potencial en la hiperpolarización (AHP) y por último la inactivación del canal. Para lograr tal propósito, en las subsiguientes figuras, se simulará una inyección continua de corriente en el soma, “medir” y analizar los datos en algún o algunos puntos en particular.



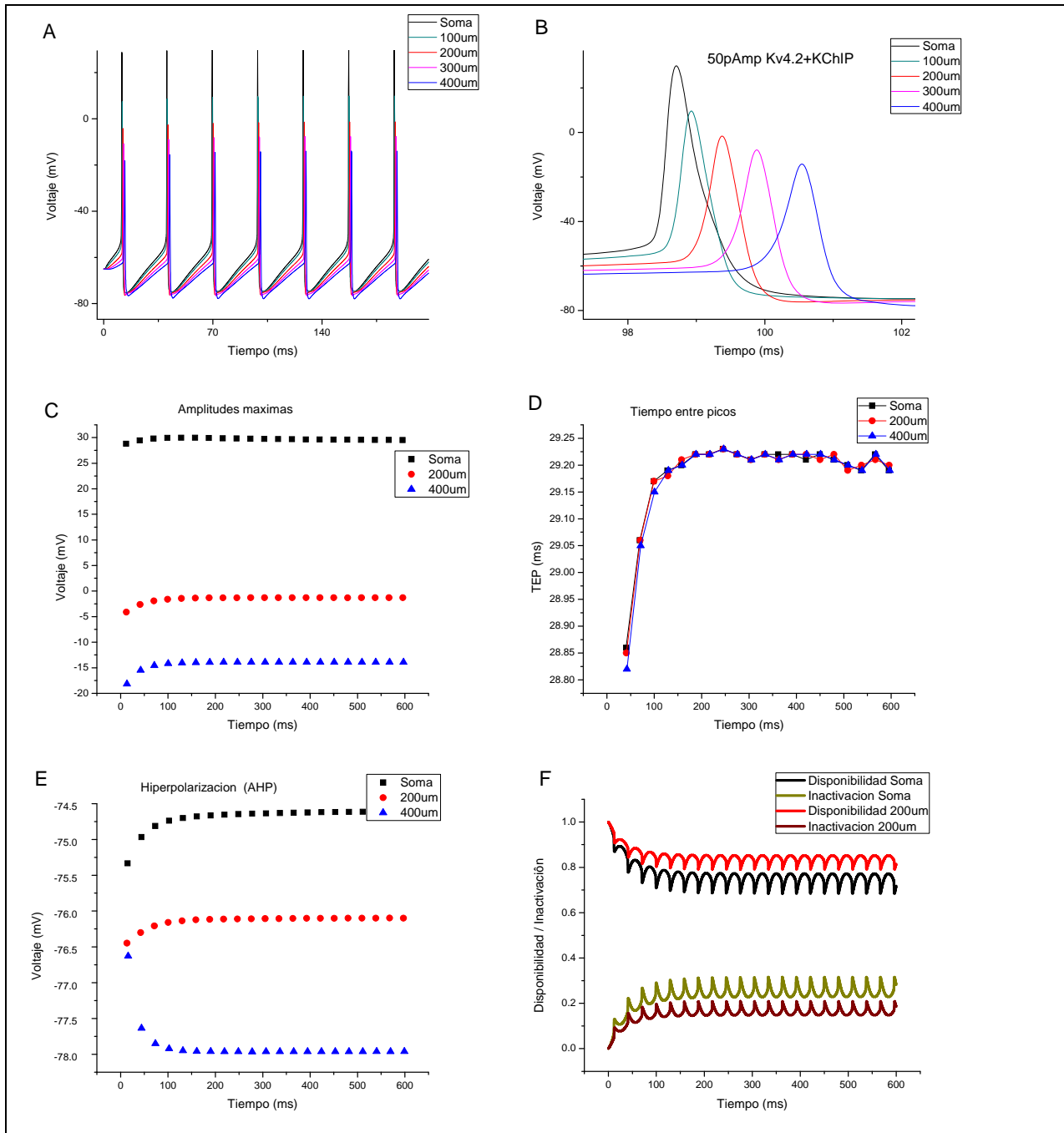
**Figura 5-15.** Propagación del potencial de acción con y sin canal Kv4.2 a 200  $\mu\text{m}$  del soma para un estímulo constante de 10 pA (A). En azul se muestra la propagación sin el canal, como se mostró anteriormente el potencial de acción se propagaba con la misma amplitud que el estímulo generado en el soma. Al incluir el canal de potasio Kv4.2 vemos como hay una atenuación en la amplitud del PA también a 200  $\mu\text{m}$ . Además de esto notamos el desfase en la generación del potencial respecto al caso cuando no se incluye el canal. En B se resalta la latencia de ambos casos de inactivación del canal, la medición se ha hecho en el soma, mostrando una respuesta más rápida al estímulo en el caso de Kv4.2.



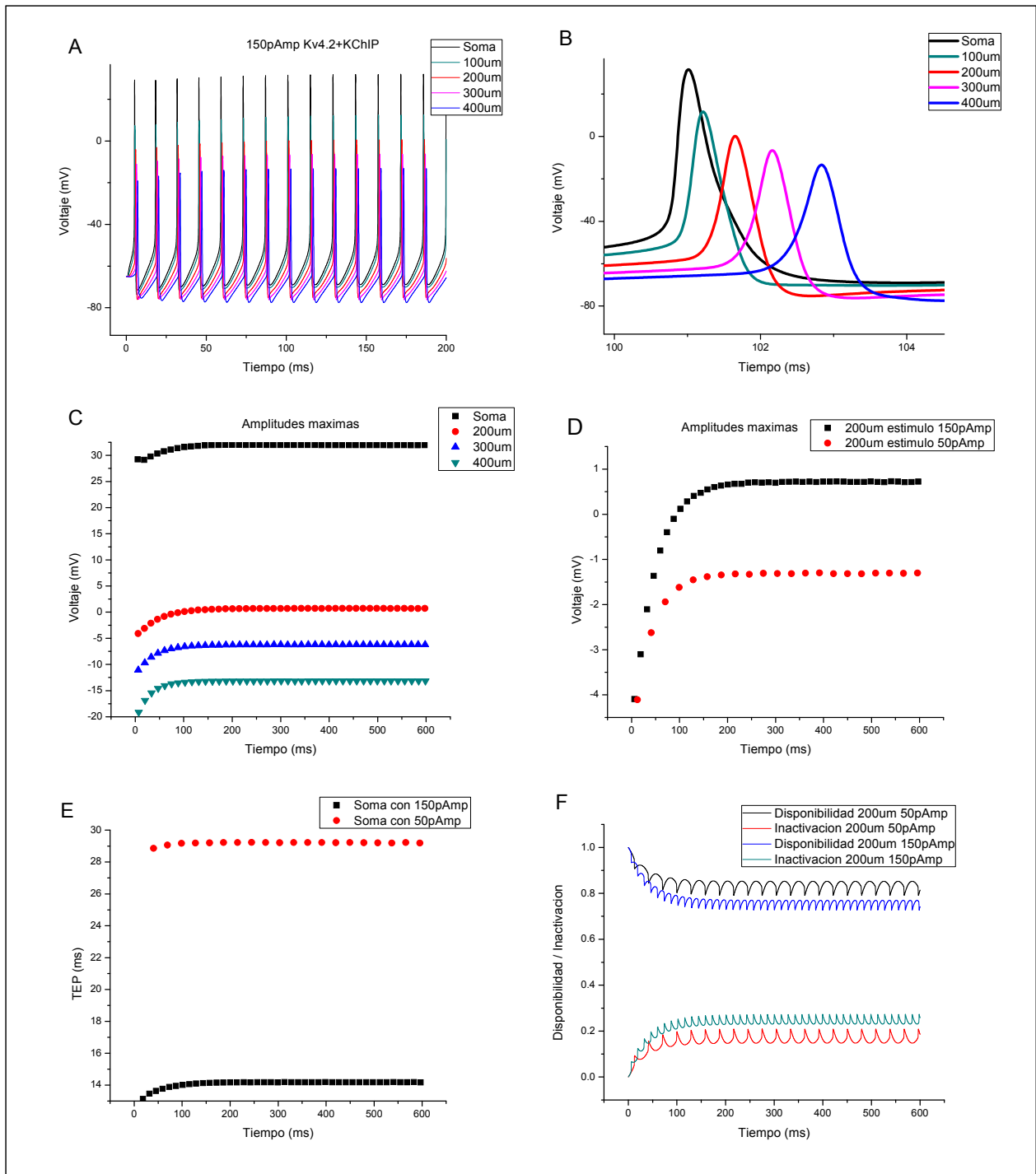
**Figura 5-16.** Propagación del potencial de acción hacia la zona dendrítica, bajo un estímulo de 50 pA en el soma de forma persistente, con el canal Kv4.2. En A y B se muestra como disminuye la amplitud del potencial de acción en dirección del gradiente de conductancia del canal. En C se representa la disponibilidad e inactivación del canal la respuesta al PA. Podemos observar que el tiempo entre los picos (TEP) generados en los distintos puntos de medición son prácticamente iguales (D). En E se grafica la amplitud de hiperpolarización (AHP), es decir, el punto mínimo del potencial de acción; se muestra una diferencia en los valores alcanzados básicamente por dos razones: la concentración mayor del canal de potasio a mayores distancias, disminuyendo el potencial de reposo debido a su potencial de inversión y la corriente de fuga presente. La velocidad de conducción del PA propagado varía en función de la distancia a la neurita, esto debido a la disminución de radio de esta y principalmente al incremento de la densidad de canales Kv4.2 con la posición, desde el soma hasta 100 µm se tiene una velocidad de conducción de 0.5 m/s, mientras que hasta 200 µm y 400 sería de 0.23 m/s y 0.21 m/s.



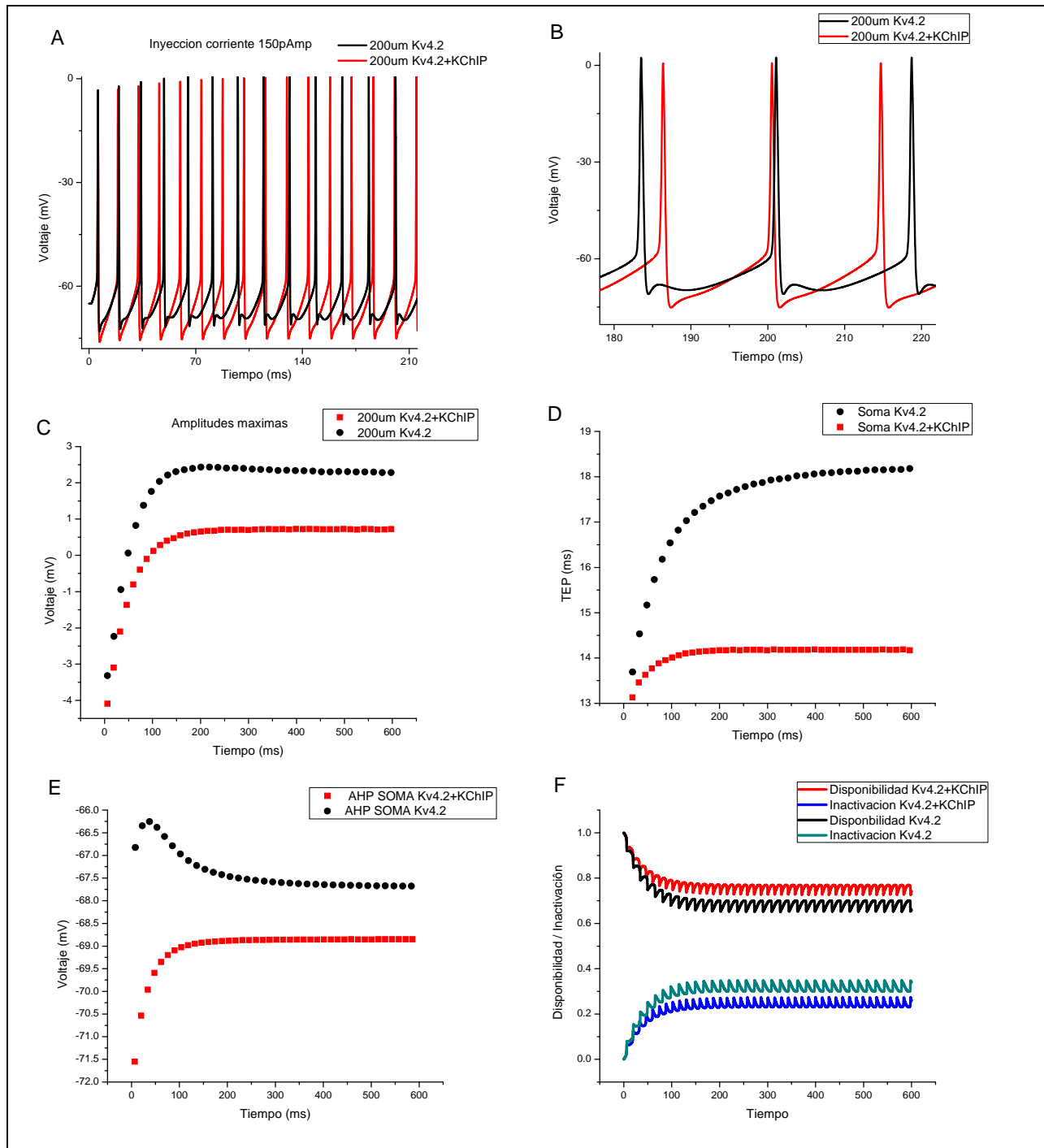
**Figura 5-17.** A-D muestran gráficas similares a las de la figura anterior, con Kv4.2, pero ahora se ha simulado una inyección de corriente de 150 pA en el soma de forma continua. Como es de esperarse incrementa la frecuencia de generación de PAs. En E y F se comparan las amplitudes máximas y la inactivación de ambos estímulos simulados (50 pA y 150 pA). El incremento de la amplitud del estímulo también aumentó la amplitud máxima del PA a 200  $\mu$ m del soma, esto debido tanto al incremento de frecuencia de PAs que aumenta la inactivación del canal, en comparación al caso de solo 50 pA. La velocidad de conducción desde el soma a 100  $\mu$ m es nuevamente 0.5 m/s, mientras que a los 200  $\mu$ m y 400  $\mu$ m resulta de 0.31 m/s y 0.21 m/s respectivamente.



**Figura 5-18.** Simulación de la propagación de los potenciales de acción generados tras aplicar un estímulo en el soma de 50 pA de forma constante con Kv4.2+KCHIP. Se mantienen las tendencias del caso de la inactivación del Kv4.2 nativo. La velocidad de conducción del soma a 100  $\mu\text{m}$  es de 0.5 m/s; mientras que a 200  $\mu\text{m}$  y 400  $\mu\text{m}$  es de 0.3 m/s y 0.21 m/s aproximadamente.



**Figura 5-19.** Simulación de la propagación de los potenciales de acción generados por un estímulo de 150 pA en el soma con la inactivación Kv4.2+KCHIP (A) –(C). En (D)-(F) se muestra la comparación con el estímulo de 50 pA. Al igual que la simulación del Kv4.2, el tiempo entre picos, para estímulo más grande, es menor; mientras que la disponibilidad e inactivación disminuyen y aumentan respectivamente. Las velocidades de conducción a 100  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$  y 400  $\mu\text{m}$  son de 0.4 m/s, 32 m/s y 0.22 m/s respectivamente



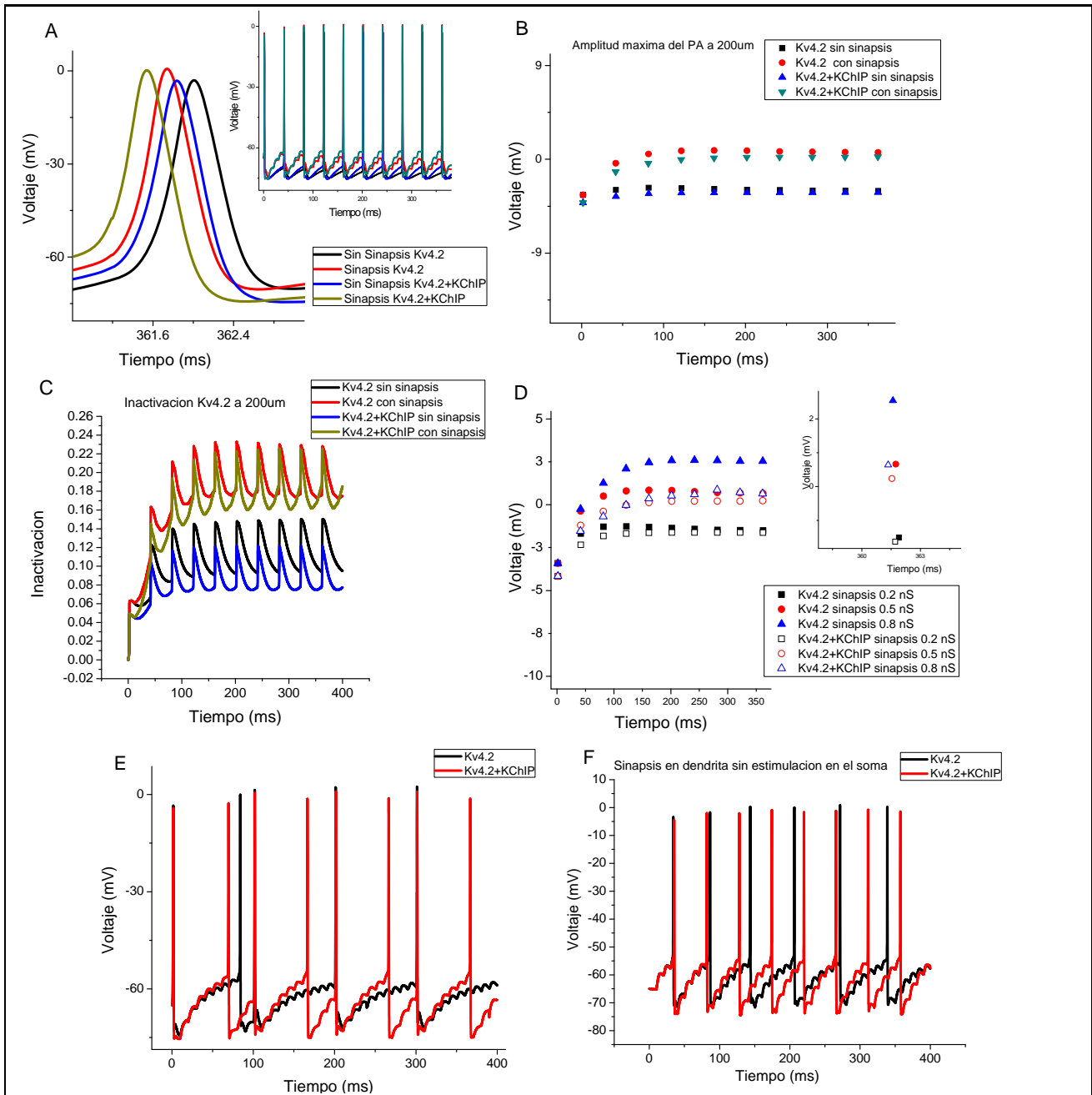
**Figura 5-20.** Comparación de la simulación de propagación del PA a 200  $\mu\text{m}$  de ambos tipos de inactivaciones (CSI y CSI+OSI) para estímulo de 150 pA en el soma. De A y B se hace evidente que hay un cambio en la frecuencia de la generación del potencial de acción y lleva a una hiperpolarización más pronunciada; el Kv4.2+KChIP ha permitido un mayor número de PAs, que podemos relacionar debido a que la inactivación del tipo CSI se mantiene por debajo de la CSI+OSI (F). La diferencia en la hiperpolarización es parcialmente responsable de tal comportamiento, al llevar a un voltaje menor el potencial de membrana y con ello aumentar la disponibilidad del canal (E).

De las figuras anteriores, es fácil concluir lo previsto con anterioridad: el amortiguamiento del potencial de acción al incrementar la distancia desde el soma, la diferencia de velocidad de conducción en función de la distancia desde el soma, en función del incremento de conductancia con la distancia desde el soma; el aumento de la frecuencia de PAs con el incremento de la amplitud del estímulo, y la relación de ello con la inactivación del canal de potasio Kv4.2. Resta comparar ambos tipo de inactivaciones para inferir algunas supuestas conductas y participaciones en los procesos de recepción, propagación y codificación de información provenientes de otras dendritas y/o desde el soma.

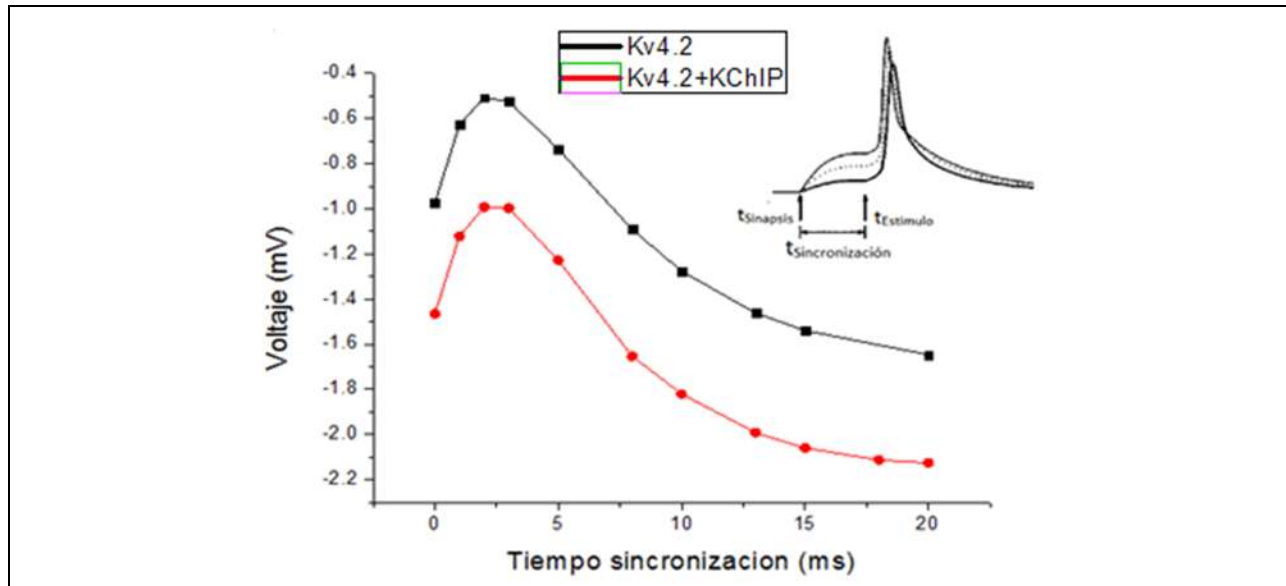
Al hacer la comparación entre ambas inactivaciones, bajo el estímulo constante de 150 pA (figura 5-20), es sencillo reconocer la diferencia en el número de PAs generados de ambas situaciones; en el caso Kv4.2+KChIP, el PA presenta una mejor respuesta al estímulo y consecuentemente una mayor frecuencia de generación. Aunque no resulta de gran impacto también se observa un ligero impacto en la atenuación del pico del PA y de la hiperpolarización para el caso de Kv4.2+KChIP sobre el Kv4.2 solo, esto indica que hay una mayor participación del canal, lo cual se nota al poner atención en la disponibilidad e inactivación del canal para ambas inactivaciones (figura 5-20-A).

Nuestra investigación no estaría completa si no analizáramos el comportamiento del canal y la propagación de impulsos en las ramificaciones ante estímulos de sinapsis, ya que el canal se expresa significativamente en las zonas dendríticas. Para dicho propósito se darán pulsos en el soma, con una corriente más grande que en los casos hasta ahora presentados, con una determinada frecuencia, a fin de controlar el momento de que se inicie un potencial de acción en el soma; seguido del primer potencial de acción se iniciará la simulación de un estímulo tipo alfa sinapsis, para ver cual es la reacción del canal Kv4.2 ante esta condición en la neurona. En la prueba realizada se inyectó un estímulo de 1 nA durante 1.2 ms con una frecuencia de 25 Hz, mientras que la sinapsis al igual que la simulación anterior, conductancia máxima de 0.5 nS y sucede a  $\tau = 3$  ms y un potencial de inversión a 0mV a una frecuencia de 100 Hz, esto quiere decir que ambos estímulos coincidirán a tiempos múltiplos de  $t = 40$  ms; con ello esperamos que la amplitud y el tiempo de iniciación de los PA sean diferentes para ambos tipos de inactivaciones del canal Kv4.2 (CSI y CSI+OSI), debido a los efectos de recuperación e inactivación. Hay que considerar también que la conductancia máxima de la sinapsis afectará en gran medida también la forma del PA y en algunas ocasiones hasta generarlo (figura 5-21). Vemos que las diferencias aún son ligera, y el conjunto de puntos se encuentran más aglomerados para el caso Kv4.2+KChIP (figura 5-21-D). Incluso más marcada es su disparidad al disminuir la frecuencia del estímulo en el soma, vemos que se ha autogenerado un PA con la sinapsis como única fuente de corriente, siendo la combinación Kv4.2+KChIP la que ha permitido se origine con mayor premura (figura 5-21-E).

Para tener un mejor control e inspeccionar otro efecto de la sinapsis sobre un potencial de acción propagado hacia atrás, únicamente se incluirá una sinapsis en el tercer potencial de acción generado en el soma, como los revisados anteriormente. La variante que incluiremos será variar el tiempo de iniciación de la sinapsis en relación al PA seleccionado, y así ver la influencia de la sincronización en su amplitud (figura 5-22). El aspecto de los datos resultantes de la relación del tiempo de sincronización con la amplitud del PA es bastante similar en ambas inactivaciones, nuevamente es la inactivación de Kv4.2+KChIP la que mantiene una amplitud menor.

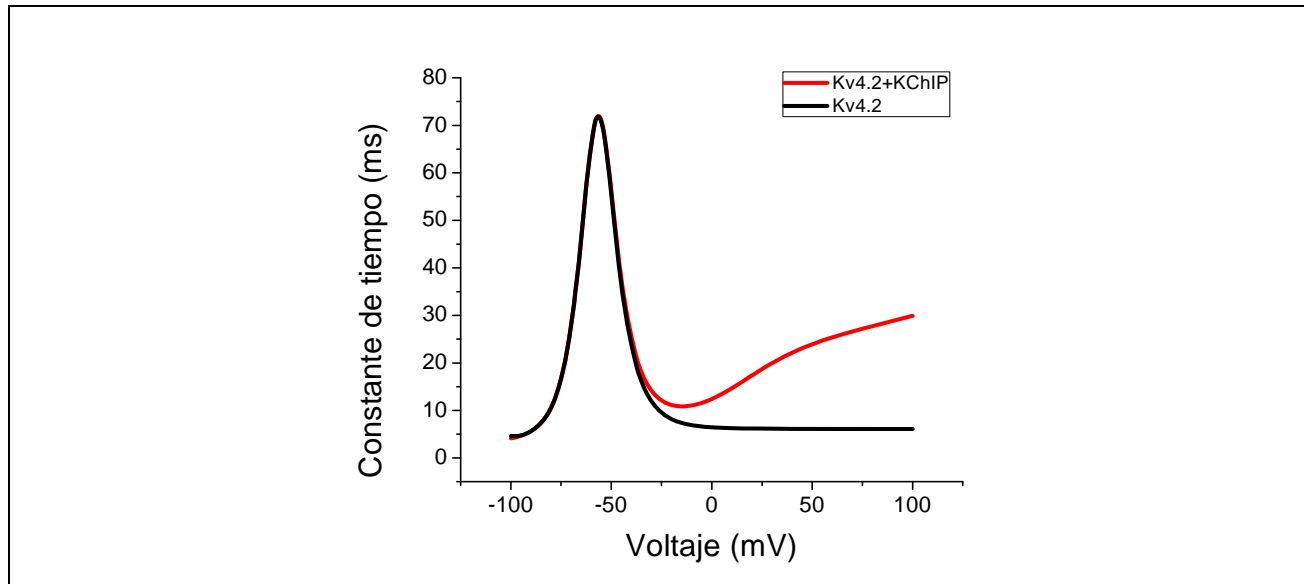


**Figura 5-21.** Simulación de una sinapsis tipo alfa en una neurona con el canal Kv4.2. (A-C) La sinapsis y medición se hacen a 200  $\mu\text{m}$  en la dendrita, con una frecuencia de 100 Hz y conductancia máxima de 0.5 nS y  $\tau = 3$  ms; mientras que se ha inyectado un estímulo en el soma con una frecuencia de 25 Hz de 1 nA durante 1.2 ms, 10 ms después del primer estímulo. En D se ha modificado la conductancia máxima de la sinapsis para ambos tipos de inactivación, observando un incremento mayor en la amplitud máxima del potencial de acción en el caso de Kv4.2 con una conductancia de 0.8 nS; mientras que en el caso de Kv4.2+KChIP el grupo de picos se mantiene menos disperso, esto significa que el canal mantiene mejor su forma original. Al disminuir la frecuencia del estímulo en el soma a 10 Hz, la frecuencia de sinapsis da tiempo suficiente a que la corriente inyectada pueda generar una espiga o pico en la dendrita (E), que muestra una amplitud máxima menor a la generada por un PA generado en el soma. El Kv4.2+KChIP permite que se generen estas espigas a lo largo de toda la simulación, mientras que en Kv4.2 se genera una espiga únicamente al inicio por sus condiciones iniciales, siendo incapaz de regresar a un estado que le permita generarlas continuamente. En F el soma se encuentra ausente de estímulos.



**Figura 5-22.** Comportamiento del potencial de acción bajo el estímulo de una sola sinapsis a  $200 \mu\text{m}$  del soma, a diferentes tiempos anteriores al estímulo en el soma de  $1 \text{ nA}$  durante  $1.2 \text{ ms}$ . El tiempo de sincronización ( $t_{sinapsis} - t_{Estimulo} = t_{sincronización}$ ) determina la amplitud máxima del potencial de acción. Como en los casos hasta ahora la mayor amplitud la tiene Kv4.2, y también una mayor diferencia entre los tiempos de sincronización entre la sinapsis y el estímulo.

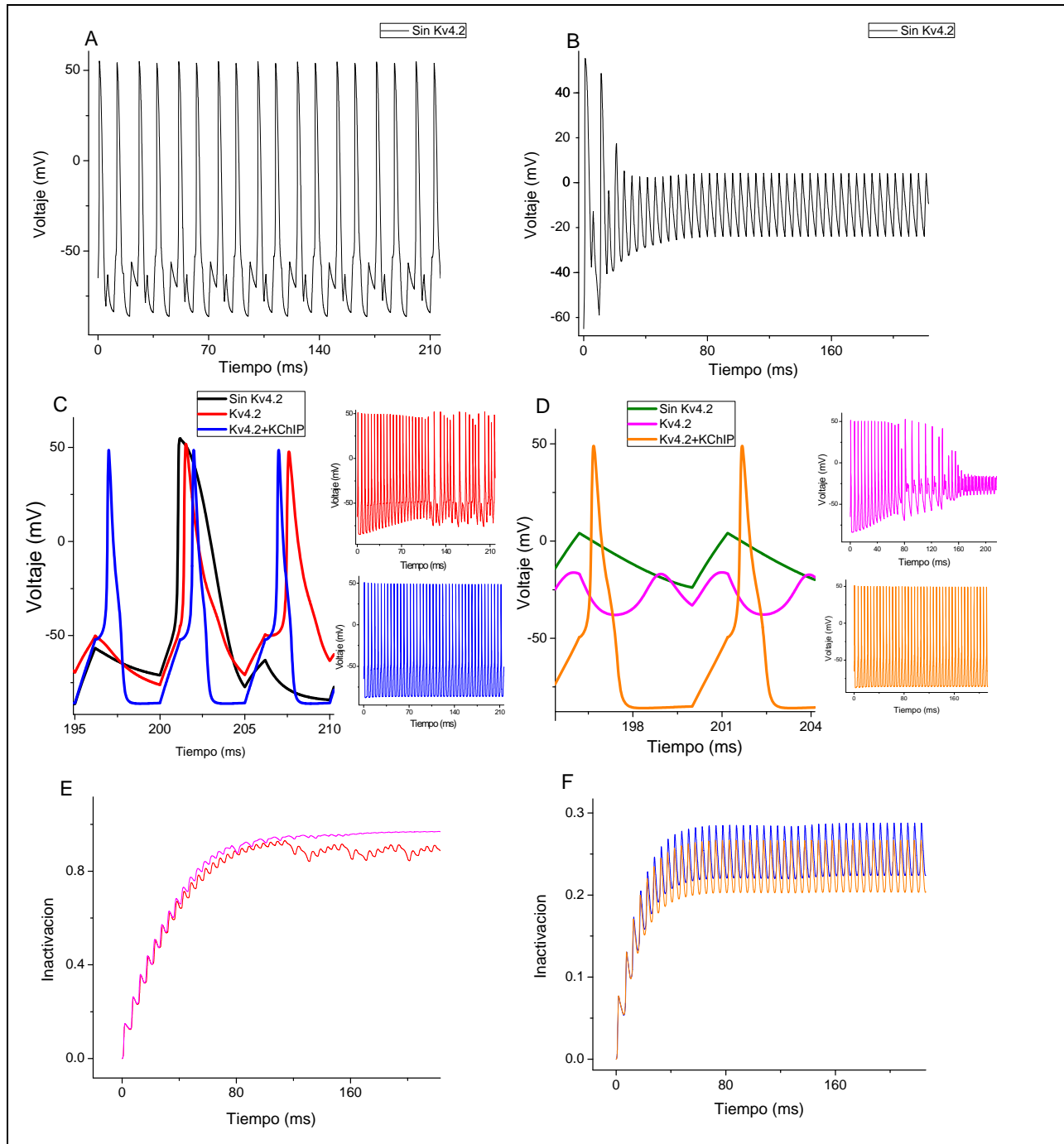
Por último, y para mostrar una diferencia radical que puede existir entre las dos inactivaciones del canal Kv4.2, realizaremos una serie de simulaciones en donde se proponen condiciones extremas a la neurona de simulación, es decir, inyectar estímulos de gran magnitud y alta frecuencia para resaltar su comportamiento. Iniciaremos con una simulación considerando únicamente el cuerpo celular a fin de simplificar los datos (figura 5-24), para después analizar su comportamiento tanto en el soma como en una neurita. El par de simulaciones mostradas en la siguiente figura responde a dos situaciones distintas sin incluir el canal de potasio Kv4.2, procurando que en una de ellas se generen potenciales de acción a lo largo del tiempo de simulación; mientras que en la otra el potencial de acción no se origine o lo haga por un tiempo muy corto, a través de la modificación de la conductancia del canal de sodio y potasio implantados en el soma, esto logrará que el potencial de acción tenga una mayor amplitud y con ello llevar al canal de potasio Kv4.2 a responder a ambas situaciones en forma distinta. Lo que se quiere conseguir con esto es discernir mejor entre Kv4.2 y su combinación Kv4.2+KChIP, ya que su mayor contraste sucede en la región de la constante de inactivación. Para evitar regresar a la página de dicha volveremos a incluirla a continuación.



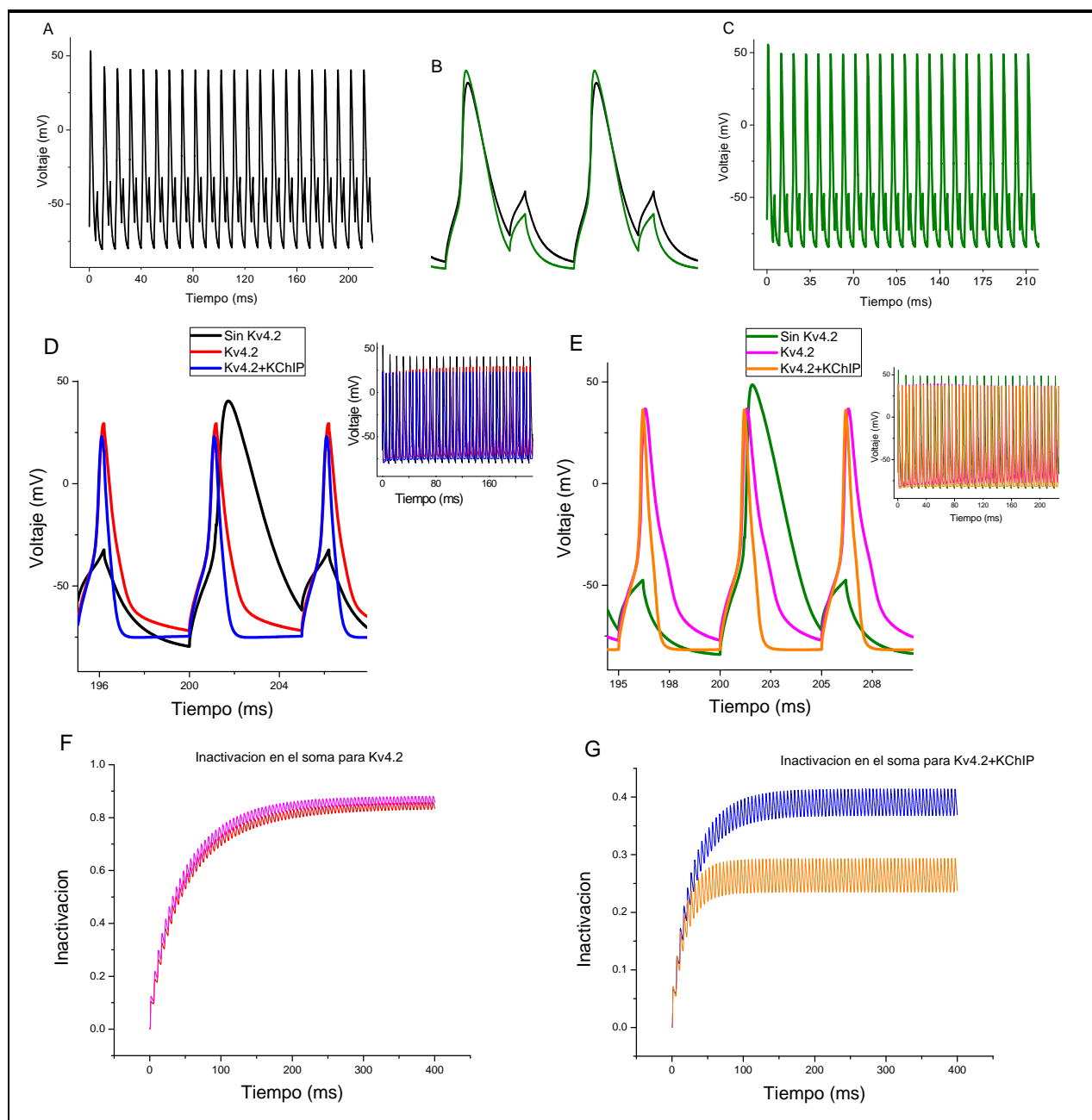
**Figura 5-23.** Simulación de las constantes de tiempo involucradas en la recuperación e inactivación del canal. En la región de la izquierda se localiza básicamente la recuperación del canal, mientras que a la derecha la de inactivación; es ahí donde difieren ambos tipos de inactivaciones.

Como podemos notar de las simulaciones inmediatas, Kv4.2+KChIP presenta una mejor respuesta antes situaciones extremas, permitiendo que el PA se continúe generando a pesar de las circunstancias a las que se sometió la neurona de simulación, consiguiendo estar en un estado disponible considerable otro estímulo; más aún, su respuesta a los PA mayores se favorece gracias a su lenta inactivación a potenciales eléctricos más altos. Se puede observar, que debido a la mayor disponibilidad el Kv4.2+KChIP, repolariza el potencial de membrana a un valor más negativo, lo que provoca que los canales de sodio cesen su inactivación o parte de ella, por ende, tener una mejor recuperación; esto conlleva a que sea posible generar un nuevo potencial de acción rápidamente. Aquí mismo se remarca la forma del potencial de acción, la combinación Kv4.2+KChIP reduciendo su anchura notablemente figura 5-24-C-D.

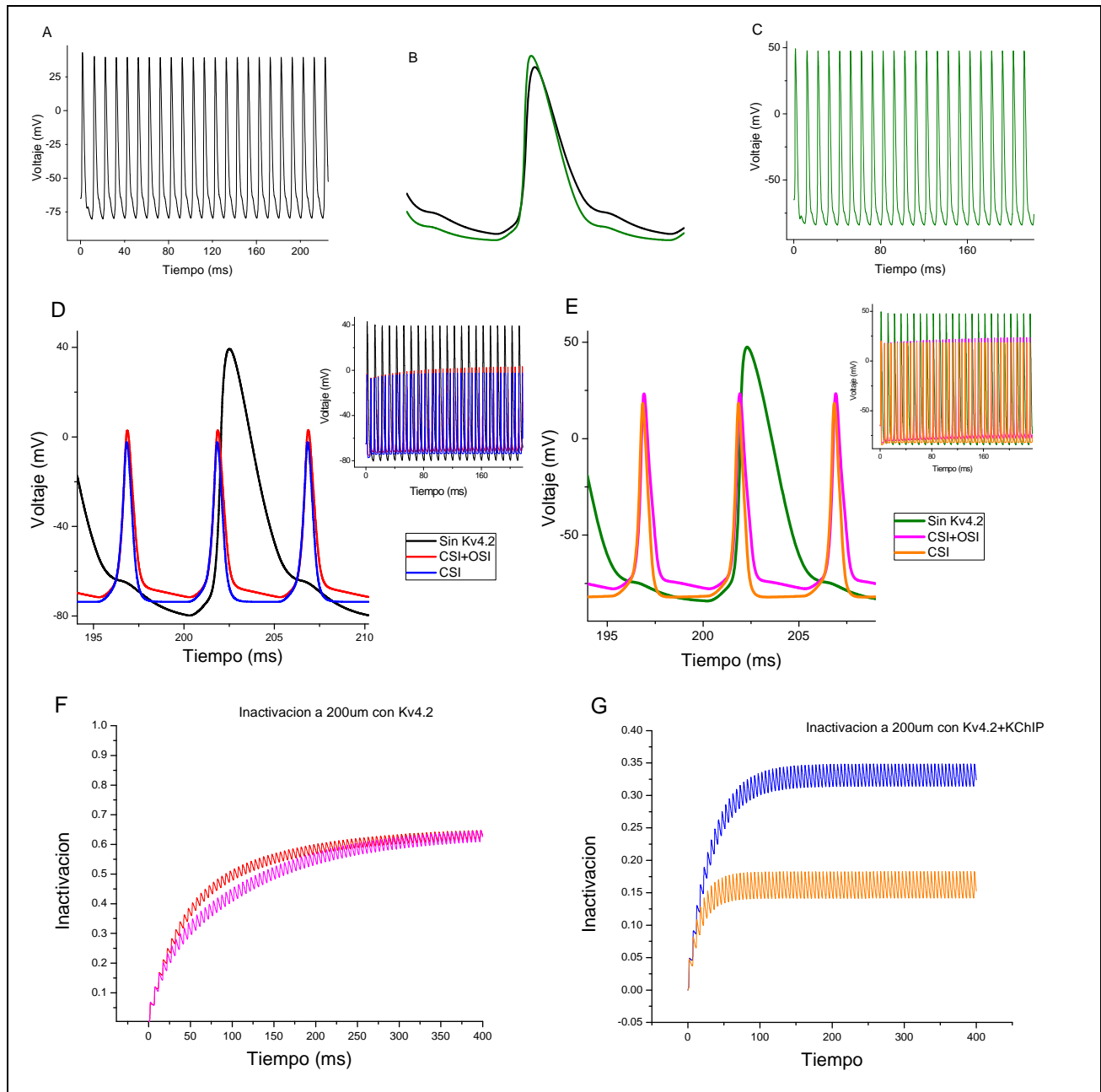
Recapitulando y concluyendo este último capítulo, conseguimos mostrar algunas condiciones a las que una neurona puede estar enfrentarse (sinapsis y generación de estímulos en la base del axón); sin embargo, el número de opciones o posibilidades de simulaciones es tan grande que nos limitamos a una cantidad pequeña de situaciones pero que dejen entrever cuál es el papel de la propagación hacia la región de las dendritas y simultáneamente la función de un canal en específico. No obstante, la función del canal aún se discute debido a la complejidad de vislumbrar el estado natural de todas (en conjunto) y cada una de las neuronas. Así que únicamente podemos resumir lo presentado, donde la propagación retrógrada afectará la disponibilidad de las dendritas a ser estimuladas y la densidad de los canales podría determinar o preferenciar alguna trayectoria de los potenciales de acción generados en el axón, debido a la atenuación que esta sufre.



**Figura 5-24.** Se comparan dos tipos de potenciales de acción generados con un pulso de corriente cada 3ms en un conjunto de compartimentos que representan únicamente al soma, donde no se han incorporado los canales Kv4.2; la diferencia entre ellos radica en la conductancia del canal de sodio, los de la columna izquierda son menores que los de la derecha (A) y (B). En (A) no se han generado el número de potenciales de acción como estímulos inyectados, mientras que en (B) prácticamente los canales de sodio se han inactivado que no se generan potenciales de acción debido a la alta frecuencia de estímulos. En (C) y (D) al incluir el Kv4.2, aún no se generan todos los potenciales esperados y se inactiva rápidamente, ver (E) en la línea roja. Entretanto que Kv4.2+KChIP permite que haya tantos PAs como estímulos en el soma, en ambos casos (C) y (D), siendo mucho más significativa su participación en el segundo caso, donde inicialmente no se generaba ningún PA después de un tiempo. En (F) se ve reflejado como la propiedad del Kv4.2+KChIP, donde su inactivación a voltajes mayores es mucho más lenta, por lo que la inactivación baja para el segundo caso.



**Figura 5-25.** Simulaciones de propagación de dos potenciales de acción ligeramente diferentes medidos en el soma (B), siendo el de la columna derecha mayor en amplitud y duración, inyectando un estímulo cada 5ms en el soma. En A y C se gráfica el potencial de acción generado sin el canal Kv4.2 para ambos casos. D y E muestran el efecto de agregar el canal con ambos tipos de inactivaciones, a pesar de que ambos casos resultan tener potenciales de acción similares, las diferencias son marcadas al graficar las inactivaciones resultantes de cada uno de los casos(F) (G); mientras que el canal solo llegan casi al mismo valor, en el caso de Kv4.2+KChIP, la inactivación es menor cuando la amplitud del PA es más grande, esto como resultado del incremento de pendiente de la constante de inactivación (figura 5-13), esto permitiría al potencial de acción mantener su forma aún en situaciones más extremas.



**Figura 5-26.** Continuación de la simulación de propagación anterior, datos obtenidos a 200  $\mu\text{m}$  del soma. En A y C se gráfica el potencial de acción generado sin el canal Kv4.2 para ambos casos. D y E muestran el efecto de agregar el canal con ambos tipos de inactivaciones, a pesar de que ambos casos resultan tener potenciales de acción similares, las diferencias son marcadas al graficar las inactivaciones resultantes de cada uno de los casos para cada tipo de inactivación (F) (G); mientras que la inactivación del Kv4.2 llega casi al mismo valor; diferenciados debido a que en una situación el potencial de acción tiene un valor de potencial eléctrico de hiperpolarización mucho más bajo, permitiendo una mayor recuperación del canal. En el caso de Kv4.2+KCHIP la inactivación es menor cuando la amplitud del PA es más grande, como se ha comprobado hasta ahora.

## 6 Conclusiones

En este trabajo se han conseguido dos resultados: el primero el desarrollo de una modesta aplicación que nos permite modelar una neurona con características específicas físicas deseadas desde su elemento primordial, el soma, siendo capaz de aceptar su interconexión con neuritas; así como una cantidad de elementos asociados a ella como sinapsis, inyección de corriente y finalmente proteínas de membrana. El segundo resultado se divide en dos y más significativos en cuanto a la investigación biofísica de las neuronas: la propagación del potencial de acción hacia ramificaciones y el efecto de un canal dependiente de voltaje que se supone primordial en la integración de información en una célula piramidal relacionada con el aprendizaje y la memoria, el canal Kv4.2.

Debido a la complejidad que resulta el elaborar una aplicación que consideré todos y cada uno de elementos que actúan sobre una neurona real, como estructura física, dinámica de la concentración de iones y moléculas con las que puede interactuar, tanto dentro como fuera de ella; el comportamiento de las proteínas en la membrana bajo diferentes condiciones (compresión mecánica, concentración de moléculas, potencial eléctrico, corriente, fluidez de la membrana, etcétera), estímulos externos y principalmente la íntima relación de conexión con otras neuronas. Por ellos, la aplicación creada se desarrolló con las expectativas convenientes para cumplir con los propósitos planteados de autosegmentación, interconexión de neuritas, sinapsis e implantación de proteínas dependientes de voltaje con una distribución determinada, para el estudio de propagación retrógrada en una única neurona. A pesar de la relativa sencillez de los modelos que se pueden implementar, se ha dejado la oportunidad de ampliarlo con una relativa sencillez, sin modificar lo hasta ahora implementado.

Para el estudio de la propagación consideramos un par de modelos ya propuestos con anterioridad, a fin de verificar la precisión del nuestro. El primero, propuesto por Migliore, lo adoptamos esencialmente por el modelo de la neurona piramidal CA1, que se apega en estructura y configuración de distribución de los canales  $\text{Na}^+$  de inactivación lenta y  $\text{K}^+$  rectificador, además del canal de potasio de corriente tipo-A, hallados en este tipo de células (todos ellos desarrollados en un formalismo de Hodgkin y Huxley); además de la presentar un modelo de estimulación sináptica tipo alfa, con ciertas características. Discrepando con el formalismo empleado en el modelo anterior, se propuso implantar un formalismo de Markov en una proteína específica, el canal Kv4.2, que también ya es objeto de estudio por su evidente participación en la propagación y efecto en la plasticidad dendrítica; para ello se utilizó el esquema cinético utilizado en el artículo [7], donde se sigue el mismo esquema de distribución en la célula modelada por Migliore para los canales  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}_{\text{DR}}$ . Sin embargo, diferimos con este último en algunos de sus resultados mostrados, ya que en tal artículo, se utilizaron protocolos de estimulación muy limitados y específicos para una solución determinada. Además, al revisar dicho modelo se encontraron algunos errores de programación, omitiendo la implementación del canal  $\text{K}^+$  rectificador en el soma, conllevando a un resultado inexacto, así como también un error ligero en la implementación de las ecuaciones que determinan la cinética del canal. Se corrigieron dichos errores y se empleó una gama más amplia de protocolos y variación en conductancia de los canales secundarios (para proponer condiciones límites en la célula de simulación), limitando únicamente la estructura de la neurona a una

configuración más simple, entendiendo en forma general el impacto de dicha proteína para la propagación hacia atrás del potencial de acción. También se aplicó una serie de sinapsis, para valorar el efecto de su amplitud y sincronización con un potencial de acción generado en el soma.

Los resultados mostrados en el último capítulo se resumen en lo siguiente:

- La cantidad de corriente para originar un potencial de acción en el soma y su consecuente propagación depende de la cantidad y morfología de las neuritas que se encuentran incorporadas al soma, esto es, la corriente inyectada en el soma se disipa rápidamente a sus ramificaciones ocasionando que sea necesario un estímulo con una amplitud suficiente para la generación de un potencial de acción, esto significa que ciertas neuronas necesitarán una determinada cantidad de estímulos provenientes de las dendritas para excitarla.
- La propagación antidrómica, sufre atenuación y dilatación temporal cuando cuenta con la participación del canal dependiente de voltaje Kv4.2, de otra forma se propaga como lo haría sobre la fibra nerviosa del axón, con la misma amplitud y con una velocidad de conducción bastante alta. El hecho de que exista una atenuación y dilatación en función de la distancia responde al incremento de densidad de este tipo de canales con la distancia al soma. Esto indica, como se espera, que la célula procura no tener una propagación en sentido inverso a su dirección preferencial y tal vez no interfiera con las señales provenientes de las células a las que se encuentra conectada por sus dendritas, ya que de no ser así los potenciales de acción originados en el soma opacarían alguna señal sináptica que pudiera ser importante.
- Al contar con dos caminos de inactivaciones el canal Kv4.2, posee comportamientos distintos dependiendo la situación en la cual este se encuentre. En su forma natural, permite que el potencial de acción generado tenga una amplitud ligeramente mayor que en la combinación Kv4.2+KChIP; también presenta una menor frecuencia de creación de potenciales de acción en el soma, bajo una inyección continua de corriente.
- Ambas inactivaciones mantienen en términos generales el mismo comportamiento, y sus diferencias resaltan al someter a la neurona a condiciones específicas, tales como potenciales de acción con amplitudes grandes o de mayor duración, donde la inactivación del canal Kv4.2 toma una gran importancia. Kv4.2+KChIP lleva al potencial de acción a una hiperpolarización (voltajes negativos) más grande, lo que resulta en una disponibilidad más rápida de los canales en la membrana celular y afectar seguramente el potencial de umbral en comparación al insertar el Kv4.2 exclusivamente. Tampoco parece existir una gran diferencia en cuanto a la velocidad de conducción, siendo únicamente significativa a lo largo de un periodo largo y constante de estimulación, como se pudo observar en el desfase de creación de potenciales de acción, bajo dichos efectos. Así que la participación de las KChIPs no es del todo clara.
- En cuanto a la sincronización de la sinapsis con el bAP, la atenuación de este último corresponde a lo esperado; sin embargo, tampoco existe una gran diferencia, tanto en amplitud como velocidad de respuesta, en relación a los dos tipos de inactivaciones del canal Kv4.2, con los casos aquí analizados, de considerar algunos más serían para situaciones más específicas. Consecuentemente a la distribución del canal Kv4.2, la diferencia de amplitud en un bAP, con y sin sinapsis, será más considerable cuanto mayor será la densidad de la proteína mencionada, es

decir, que a distancias mayores donde se realiza una sinapsis, la inactivación del canal resulta más significativa. La presencia de una sinapsis, sin estimulación o creación de un PA en el cuerpo celular, con frecuencia y amplitud adecuadas a lo largo de un tiempo suficiente, conlleva a la presencia de espigas dendríticas; en esta condición, resaltan las diferencias de Kv4.2 y Kv4.2+KChIP, donde la inactivación de los estados cerrados produce un número más significativo de picos, derivado de su mejor recuperación o menor inactivación a estímulos de alta frecuencia; mientras que las la inactivación CSI+OSI parece “abrumarse” a tal frecuencia de estímulos.

A partir de estos resultados, lo que podemos hacer es comentar algunas hipótesis o conjeturas de la participación del canal Kv4.2 en la bAP o la generación misma del PA en el axón. Debido a la atenuación del PA con presencia del canal, se puede esperar que en regiones con una gran concentración de este canal, la célula prefiere disminuir su propagación desde y hacia esta zona, tal vez en respuesta a la función específica que deba realizar, consiguiendo una mayor o menor expresión de estos canales. Ahora, la evidencia sugiere que la densidad del canal aumenta con la distancia, pero no se puede precisar si existen franjas donde esto no sea del todo cierto, a causa de que el estudio puntual de cada neurona es hasta ahora muy complicado e impráctico. Sumado a esto, no se sabe la localización de las moléculas que interactúan con el canal Kv4.2 (KvChIPs y DDPLs), así como la expresión y densidad de los demás canales presentes que influyen en la forma del PA, lo que restringe el dar alguna conclusión precisa de la función distintiva de cada tipo de inactivación. Las simulaciones presentadas, son las que pensaron más convenientes para representar las peculiaridades de la propagación antidrómica y su relación con proteínas y estímulos, manteniendo las tendencias observadas en experimentación. Aunque es complicado saber con exactitud, las condiciones a las que se somete la neurona en un aglomerado de neuronas, se puede suponer que la estimulación en distintas regiones afectará la expresión de los canales, sobre todo en un estado neuronal embrionario; y modificar su comportamiento a lo largo de su vida con la presencia de proteínas y la alteración de la plasticidad dendrítica en los lugares requeridos. Aunado a ello, esta la dificultad de aislar la expresión del canal y cuantificar con exactitud su contribución a la corrientes presentes en la neurona, ya que existen otros canales  $K^+$  de corriente tipo-A en las células, que sugieren que el canal no es el responsable total de la atenuación del potencial de acción antidrómico. Lamentablemente, todo lo mencionado, deja el trabajo incompleto al no contar con una parte experimental, por ellos se hizo apoyo de resultados divulgados que compensaran este ámbito.

A pesar de lo anterior, el trabajo intenta dilucidar los efectos de la morfología y distribución de ramificaciones y principalmente de la presencia del canal Kv4.2 en la bAP. Quedando aún más trabajo por realizar sobre la complejidad del trabajo, se intentó que alguna consideración anterior no involucre trabajo en demasía. Como en la mayoría de los trabajos científicos en Física y Biología, aún quedan más preguntas que respuestas.

## 7 Apéndices

### 7.1 Lenguaje de programación C#

Para modelar nuestro sistema (neurona) hemos hecho uso de la plataforma de programación *C#* [41], debido a que permite una **programación orientada a objetos** (POO), proporcionando una cierta libertad en el momento de cambiar las características de la aplicación diseñada. *C#* es un lenguaje de programación basado en la plataforma **.NET** evolucionado de otros lenguajes como C y C++; también tiene algunas otras propiedades de otros lenguajes como Delphi y Java. Un punto importante a destacar es que *C#* es un lenguaje gestionado, es decir, que requiere de la .NET Common Language Runtime (CLR) para ejecutarse. Esencialmente como un aplicación que se escribe en *C#* y ejecuta, la CLR se encarga de manejar la memoria, administrar la “basura”, controlar las excepciones y proveer los servicios que sean necesarios y generalmente ocultos para facilitar el trabajo del programador. De tal forma que el compilador de *C#* produce un lenguaje intermedio (IL), y no un lenguaje que la computadora entiende directamente; el CLR comprende este lenguaje y lo compila finalmente en código para la máquina, método por método, para ejecutarlo posteriormente. Dado que *C#* necesita del CLR, este debe estar instalado en la máquina que implementa *C#*. Todo sistema operativo que trabaja con Windows® viene precargado con una versión de CLR, esta es otra de las razones por las que se ha elegido programar en *C#*, ya que hasta la actualidad la mayoría de las computadoras personales alrededor del mundo manejan este sistema operativo. Dado que el objetivo del programa desarrollado es que pueda ser usado por personas ajenas a este para implementar diferentes modelos, esto podría facilitar su posterior crecimiento.

Como se refirió, *C#* es parte de la plataforma .NET, por lo que es válido preguntarnos ¿qué es la plataforma .NET? La plataforma .NET es un programa de desarrollo de software con énfasis especial en la implementación de aplicaciones, que permite la independencia de lenguaje y transparencia a través de redes. La plataforma .NET consta de las siguientes partes básicamente:

- Un grupo de lenguajes de programación, tales como *C#*, *J#*, JScript, *C++*, Visual Basic.NET y algunos otros proyectos independientes.
  - Un conjunto de herramientas de desarrollo, como Visual Studio.NET de Microsoft mismo.
  - Una librería de clases amplia y común para todos los lenguajes.
  - El ya mencionado sistema de ejecución de lenguaje común (CLR).
  - Un conjunto de servidores y servicios .NET.

Algunos de los puntos más fuertes de esta plataforma son la independencia de lenguaje. Esta independencia, permite que el los lenguajes que conforman .NET, sin importar cual, puedan trabajar entre sí de forma clara, es decir, que las clases podrán ser heredadas entre ellos, y disfrutar del similitudes de los lenguajes.

Regresando a nuestro punto principal, que es la programación en *C#*, revisemos algunos de sus puntos básicos. *C#* incluye un amplio soporte de estructuras, componentes, programación orientada a objetos, manipulación de errores, recolección de basura, etc., basado en los mismos principios de C++ y Java. Las *clases* son la base de los lenguajes de programación orientada a objetos, y permiten extender el lenguaje a un mejor modelo para resolución de problemas. Contiene las herramientas para definir nuevas clases, sus métodos y propiedades, así como la habilidad para implementar encapsulación, herencia y polimorfismo, que son los tres pilares de la programación orientada a objetos. *C#* también soporta las llamadas *interfaces*, una forma de estipular los servicios requeridos de una clase en particular. La herencia en los lenguajes orientados a objetos, permite que una clase mantenga las propiedades de una sola *clase base* o padre, mientras que las interfaces posibilitan a una clase heredar todas las cualidades de una o muchas interfaces, lo que hace a las clases más diversas, comprometiéndose a implementar cada uno de sus métodos y/o propiedades. Brevemente discutiremos las cualidades del uso de clases, que como hemos remarcado son la base de la POO.

Las clases son como una plantilla que describe cómo deben ser las instancias de dicha clase, de forma que cuando se crea una instancia, está tendrá exactamente los mismos métodos y variables que tiene la clase, además de los que ella misma pueda implementar, esto es la herencia y polimorfismo; permitiendo que las clases derivadas tengan un comportamiento como es esperado y bien definido. Si se desea cambiar el comportamiento de todas las clases derivadas de esta, únicamente se debe que modificar el comportamiento de la clase base. Si no se pretende un comportamiento tan generalizado sobre todas las clases derivadas se pueden usar ciertos modificadores, disponibles para todos los métodos y propiedades de las clases, declarándolos como virtuales; para ello basta con colocar la palabra clave **virtual** antes del tipo de valor a devolver. Entonces una clase derivada tiene la opción de utilizar la palabra clave **override**, reemplazando la implementación del miembro tal y como la clase padre, pudiendo cambiar totalmente el comportamiento aparente del método o propiedad, esto es la clave del polimorfismo. Además de **virtual**, existe otra palabra clave que enriquece la forma de implementar clases: **abstract**. Disponer de estas cualidades permite preestablecer la implementación de métodos en clases derivadas, es decir, definir métodos pero saber cuál será exactamente su función, y definirlos hasta saber los requerimientos finales.

Los *métodos* son bloques de código que contienen datos y reciben o no ciertos parámetros; realizan alguna acción con esos datos y parámetros, pudiendo devolver algún valor. Obligatoriamente, todos los métodos deben estar contenidos dentro de una clase. Los parámetros que se pueden recibir son: parámetros de valor, de referencia, parámetros de salida y arreglos de parámetros; mencionaremos únicamente los parámetros de valor y de referencia. Cuando se reciben parámetros de valor en un método, lo que se recibe es en realidad una copia del valor, es decir, que si se cambia el valor del parámetro dentro del método, el valor del parámetro original proveniente de otro lado no cambiará. Mientras que en los parámetros por referencia, no se realiza ninguna copia de este; lo que en realidad se ha pasado es un *apuntador* que hace referencia a la “localización” de este, habilitando la posibilidad de modificar el valor del parámetro dentro de este método.

## 7.2 Apéndice de ecuaciones

### 7.2.1 Canal Sodio Hodgkin y Huxley

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad 7-1$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h \quad \text{o} \quad \frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(-\frac{V + 65}{20}\right) \quad 7-2$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(-\frac{V + 35}{10}\right) + 1}$$
$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m \quad \text{o} \quad \frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V + 40}{1 - \exp\left(-\frac{V + 40}{60}\right)} \quad 7-3$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(-\frac{V + 65}{18}\right)$$

### 7.2.2 Canal Potasio Hodgkin y Huxley

$$I_k = \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \quad 7-4$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V + 55}{1 - \exp\left(-\frac{V + 55}{10}\right)} \quad 7-5$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(-\frac{V + 65}{80}\right)$$

### 7.2.3 Canal Sodio Inactivación Lenta Na+

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h i (V - E_{Na}) \quad 7-6$$

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m} \\ m_{\infty} &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \\ \tau_m &= \frac{0.5}{\alpha_m + \beta_m} \quad \text{si } \tau_m < 0.02 \text{ entonces } \tau_m = 0.02 \\ \alpha_m &= 0.4 \frac{V + 30}{1 - \exp\left(-\frac{V + 30}{7.2}\right)} \\ \beta_m &= 0.124 \frac{(V + 30)}{\exp\left(\frac{V + 30}{18}\right) - 1} \end{aligned} \quad 7-7$$

$$\begin{aligned} \frac{dh}{dt} &= \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h} \\ h_{\infty} &= \frac{1}{1 + \exp\left(V + 50/4\right)} \\ \tau_h &= \frac{0.5}{\alpha_h + \beta_h} \quad \text{si } \tau_h < 0.5 \text{ entonces } \tau_h = 0.5 \end{aligned} \quad 7-8$$

$$\begin{aligned} \alpha_h &= 0.03 \frac{V + 45}{1 - \exp\left(-\frac{V + 45}{1.5}\right)} \\ \beta_h &= 0.01 \frac{(V + 45)}{\exp\left(\frac{V + 45}{1.5}\right) - 1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{di}{dt} &= \frac{i_{\infty} - i}{\tau_i} \\ i_{\infty} &= \frac{1 + b_i \exp\left(V + 58/2\right)}{1 + \exp\left(V + 58/2\right)}; \quad 0 < b_i < 1 \\ \tau_i &= \frac{\beta_i}{0.003 * (1 + \alpha_i)} \quad \text{si } \tau_i < 10 \text{ entonces } \tau_i = 10 \end{aligned} \quad 7-9$$

$$\begin{aligned} \alpha_i &= \exp(0.45(V + 58)) \\ \beta_i &= \exp(0.09(V + 58)) \end{aligned}$$

## 7.2.4 Canal Potasio Rectificador $K_{DR}$

$$I_K = \bar{g}_K n (V - E_K) \quad 7-10$$

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \\ n_\infty &= \frac{1}{1 + \alpha_n}; \\ \tau_n &= \frac{50 \beta_i}{(1 + \alpha_n)} \quad \text{si } \tau_n < 2 \text{ entonces } \tau_n = 2 \end{aligned} \quad 7-11$$

$$\begin{aligned} \alpha_n &= \exp(-0.11(V - 13)) \\ \beta_n &= \exp(-0.08(V - 13)) \end{aligned}$$

## 7.2.5 Canales Potasio de Corriente Tipo-A

### 7.2.5.1 Canal Potasio Proximal $K_{Prox}$

$$I_K = \bar{g}_K n l (V - E_K) \quad 7-12$$

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \\ n_\infty &= \frac{1}{1 + \alpha_n} \\ \tau_n &= \frac{4 \beta_n}{1 + \alpha_m} \quad \text{si } \tau_n < 0.1 \text{ entonces } \tau_n = 0.1 \end{aligned} \quad 7-13$$

$$\begin{aligned} \alpha_n &= 0.4 \exp \left( -0.038 \left( 1.5 + \frac{1}{1 + \exp \left( \frac{V + 40}{5} \right)} \right) (V - 11) \right) \\ \beta_n &= 0.4 \exp \left( -0.038 \left( 0.825 + \frac{1}{1 + \exp \left( \frac{V + 40}{5} \right)} \right) (V - 11) \right) \end{aligned}$$

$$\frac{dl}{dt} = \frac{l_{\infty} - l}{\tau_l}$$

$$l_{\infty} = \frac{1}{1 + \alpha_l}$$

7-14

$$\tau_l = 0.26 (V + 50) \quad \text{si } \tau_l < 2 \text{ entonces } \tau_l = 2$$

$$\alpha_l = \exp(0.11(V + 56))$$

### 7.2.5.2 Canal Potasio Distal $K_{Distal}$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n}$$

$$n_{\infty} = \frac{1}{1 + \alpha_n}$$

$$\tau_n = \frac{2 \beta_n}{1 + \alpha_m} \quad \text{si } \tau_n < 0.1 \text{ entonces } \tau_n = 0.1$$

7-15

$$\alpha_n = 0.4 \exp\left(-0.038 \left(1.8 + \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V + 40}{5}\right)}\right) (V + 1)\right)$$

$$\beta_n = 0.4 \exp\left(-0.038 \left(0.7 + \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V + 40}{5}\right)}\right) (V + 1)\right)$$

$$\frac{dl}{dt} = \frac{l_{\infty} - l}{\tau_l}$$

$$l_{\infty} = \frac{1}{1 + \alpha_l}$$

7-16

$$\tau_l = 0.26 (V + 50) \quad \text{si } \tau_l < 2 \text{ entonces } \tau_l = 2$$

$$\alpha_l = \exp(0.11(V + 56))$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_m = \frac{0.5}{\alpha_m + \beta_m} \quad \text{si } \tau_m < 0.02 \text{ entonces } \tau_m = 0.02$$

7-17

$$\alpha_m = 0.4 \frac{V + 30}{1 - \exp\left(-\frac{V + 30}{7.2}\right)}$$

$$\beta_m = 0.124 \frac{(V + 30)}{\exp\left(\frac{V + 30}{18}\right) - 1}$$

## 7.2.6 Canal de Potasio Kv4.2

### 7.2.6.1 Canal de Potasio Kv4.2

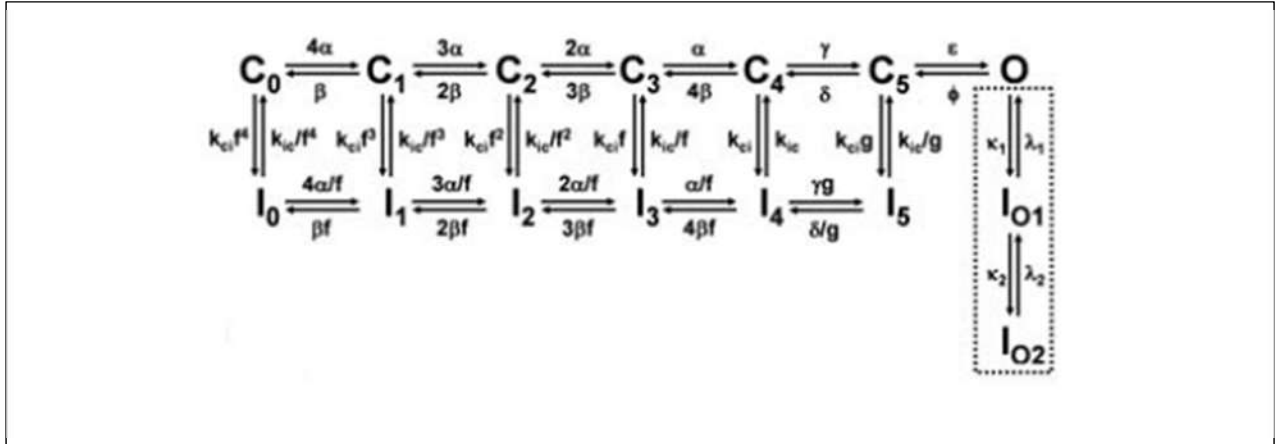


Figura 7-1. Esquema cinético del canal Kv4.2 con ambas inactivaciones CSI+OSI.

$$\alpha = 7000 * \exp\left(0.315646648 * \frac{VF}{RT}\right)$$

$$\beta = 90 * \exp\left(-2.062276 * \frac{VF}{RT}\right)$$

$$\gamma = 1012.16107 \exp\left(0.500095665 * \frac{VF}{RT}\right)$$

$$\delta = 2498.881 \exp\left(-1.15446687 * \frac{VF}{RT}\right)$$

$$\epsilon = 7690.49072 \exp\left(0.05502051 * \frac{VF}{RT}\right)$$

$$\phi = 4385.62354 \exp\left(-0.07092366 * \frac{VF}{RT}\right)$$

$$k_{ci} = 121.900093$$

$$k_{ic} = 1.7935468$$

$$\kappa_1 = 515$$

$$\lambda_1 = 44$$

$$\kappa_2 = 150$$

$$\lambda_2 = 33$$

$$f = 0.27713$$

$$g = 1.0131$$

7-18

$$\begin{aligned}
dC_0/dt &= -C_0*(4*\alpha+kci*f^4)+C1*\beta+I0*kic/(f^4); \\
dC_1/dt &= -C1*(\beta+3*\alpha+kci*f^3)+C0*4*\alpha+C2*2*\beta+I1*kic/f^3; \\
dC_2/dt &= -C2*(2*\beta+2*\alpha+kci*f^2)+C1*3*\alpha+C3*3*\beta+I2*kic/(f^2); \\
dC_3/dt &= -C3*(3*\beta+\alpha+kci*f)+PC2*2*\alpha+C4*4*\beta+I3*kic/f; \\
dC_4/dt &= -C4*(4*\beta+\gamma+kci)+C3*\alpha+C5*d+I4*kic; \\
dO/dt &= -O*(\phi+\kappa_1)+C5*\varepsilon+I6*\lambda_1; \\
dC_5/dt &= -C5*(d+\varepsilon+kci*g)+PC4*\gamma+O*\phi+I5*kic*g; \\
dI_0/dt &= -I0*(kic/(f^4)+4*\alpha/f)+C0*kci*f^4+PI1*\beta*f; \\
dI_1/dt &= -I1*(kic/f^3+\beta*f+3*\alpha/f)+C1*kci*f^3+I0*4*\alpha/f+I2*2*\beta*f; \\
dI_2/dt &= -I2*(kic/(f^2)+2*\beta*f+2*\alpha/f)+C2*kci*f^2+I1*3*\alpha/f+I3*3*\beta*f; \\
dI_3/dt &= -I3*(kic/f+3*\beta*f+\alpha/f)+C3*kci*f+I2*2*\alpha/f+I4*4*\beta*f; \\
dI_4/dt &= -I4*(kic+4*\beta*f+\gamma*g)+C4*kci+I3*\alpha/f+I5*\delta/g; \\
dI_5/dt &= -I5*(kic*g+\delta/g)+C5*kci*g+I4*\gamma*g; \\
dI_6/dt &= -I6*(\lambda_1+\lambda_2)+O*\kappa_1+I7*\kappa_2; \\
dI_7/dt &= -I7*\kappa_2+I6*\lambda_2;
\end{aligned}$$

7-19

### 7.2.6.2 Canal Kv4.2+KChIP

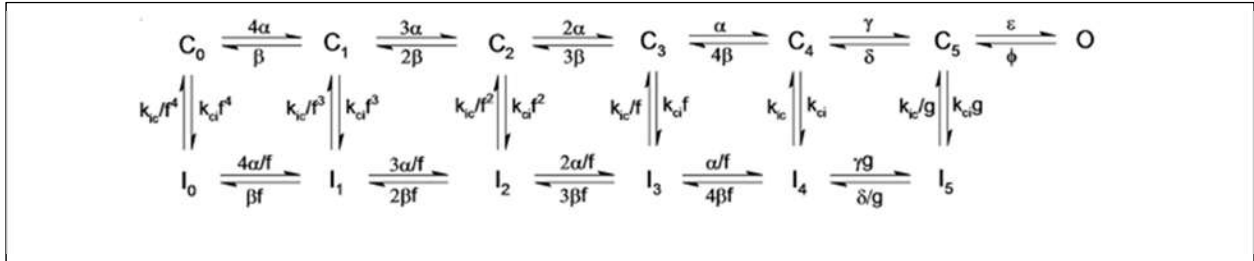


Figura 7-2. Ilustración del esquema cinético del canal Kv4.2+KChIP con inactivación de estados cerrados únicamente.

$$\begin{aligned}
\alpha &= 7000 * \exp\left(0.315646648 * \frac{VF}{RT}\right) \\
\beta &= 90 * \exp\left(-2.062276 * \frac{VF}{RT}\right) \\
\gamma &= 1012.16107 \exp\left(0.500095665 * \frac{VF}{RT}\right) \\
\delta &= 2498.881 \exp\left(-1.15446687 * \frac{VF}{RT}\right) \\
\varepsilon &= 7690.49072 \exp\left(0.05502051 * \frac{VF}{RT}\right)
\end{aligned}$$

7-20

$$\phi = 4385.62354 \exp\left(-0.07092366 \frac{VF}{RT}\right)$$

$$kci = 121.900093$$

$$kic = 1.7935468$$

$$f = 0.27713$$

$$g = 1.0131$$

$$\begin{aligned} dC0/dt &= -C0*(4*\alpha+kci*f^4)+C1*\beta+I0*kic/(f^4); \\ dC1/dt &= -C1*(\beta+3*\alpha+kci*f^3)+C0*4*\alpha+C2*2*\beta+I1*kic/f^3; \\ dC2/dt &= -C2*(2*\beta+2*\alpha+kci*f^2)+C1*3*\alpha+C3*3*\beta+I2*kic/(f^2); \\ dC3/dt &= -C3*(3*\beta+\alpha+kci*f)+C2*2*\alpha+C4*4*\beta+I3*kic/f; \\ dC4/dt &= -C4*(4*\beta+\gamma+kci)+C3*\alpha+C5*\delta+I4*kic; \\ dO/dt &= -O*\phi+C5*\epsilon; \\ dC5/dt &= -C5*(\delta+\epsilon+kci*g)+C4*\gamma+O*\phi+I5*kic*g; \\ dI0/dt &= -I0*(kic/(f^4)+4*\alpha/f)+C0*kci*f^4+I1*\beta*f; \\ dI1/dt &= -I1*(kic/f^3+\beta*f+3*\alpha/f)+C1*kci*f^3+I0*4*\alpha/f+I2*2*\beta*f; \\ dI2/dt &= -I2*(kic/(f^2)+2*\beta*f+2*\alpha/f)+C2*kci*f^2+I1*3*\alpha/f+I3*3*\beta*f; \\ dI3/dt &= -I3*(kic/f+3*\beta*f+\alpha/f)+C3*kci*f+I2*2*\alpha/f+I4*4*\beta*f; \\ dI4/dt &= -I4*(kic+4*\beta*f+\gamma*g)+C4*kci+I3*\alpha/f+I5*\delta/g; \\ dI5/dt &= -I5*(kic*g+\delta/g)+C5*kci*g+I4*\gamma*g; \end{aligned}$$

7-21

## 7.2.7 Sinapsis Tipo Alfa

La corriente provocada por una sinapsis tipo alfa se modela matemáticamente como:

$$i = g_s(V - E_{rev})$$

7-22

$$g_s = g_{max} \frac{(t - t_{inicio})}{\tau} \exp\left(-\frac{t - t_{inicio} - \tau}{\tau}\right)$$

donde:

$g_s$ : es la conductancia de la sinapsis en función del tiempo y parámetros definidos con unidades de nS.

$g_{max}$ : la conductancia máxima posible de la sinapsis definida, con unidades de nS.

$\tau$ : es el tiempo donde la conductancia sináptica tendrá su valor máximo  $g_{max}$ , expresado en ms.

$t_{inicio}$ : el tiempo de inicio de sinapsis en términos del tiempo de simulación.

$V$ : define el voltaje local de la membrana.

$E$ : el potencial de inversión de la corriente sináptica en mV.

La sinapsis usada en todas las simulaciones del trabajo usa los valores:  $\tau = 3ms$  y  $E = 0mV$ ; resultando en la gráfica:

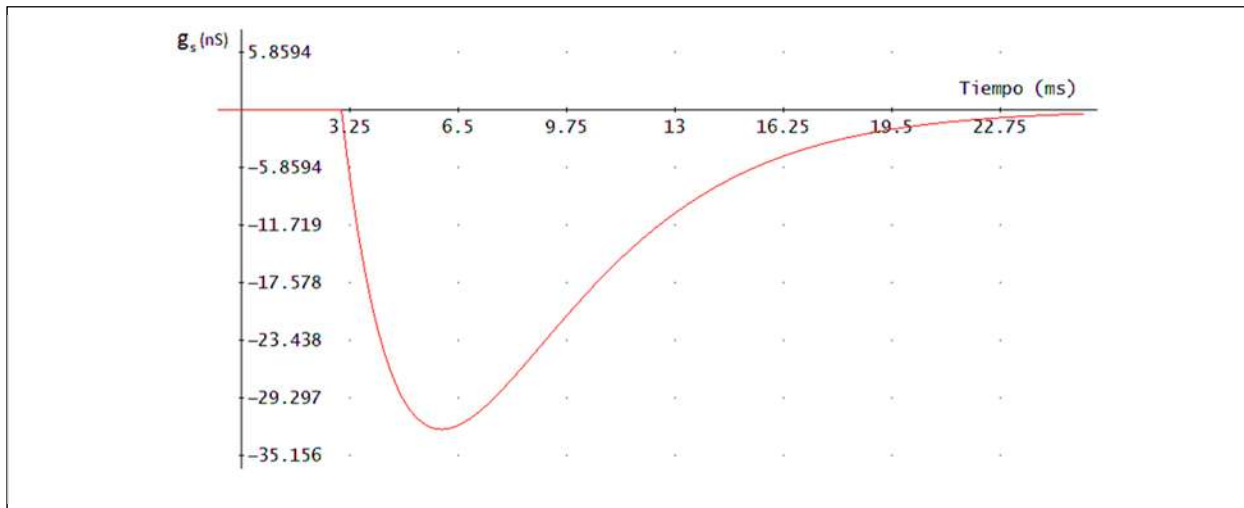


Figura 7-3. Gráfica de la sinapsis tipo alfa usada en las simulaciones de este trabajo.

## 8 Glosario

<b>Símbolo</b>	<b>Nombre</b>	<b>Unidades</b>
$\lambda$	Constante de longitud	<i>cm</i>
<i>A</i>	Área Compartimento	<i>cm<sup>2</sup></i>
AHP	Amplitud de Hiperpolarización	<i>mV</i>
bAP(s)	After Hyperpolarization Peak Potencial(es) de acción propagado(s) hacia atrás back-Action Potencial(s) Propagación retrógrada o antidrómica	
Ca <sup>2+</sup>	Canal Iónico de Calcio	
CSI	Inactivación desde el estado cerrado Closed State Inactivation	
CSI+OSI	Inactivación desde el Estado Cerrado más Inactivación desde el Estado Abierto Closed State Inactivation + Open State Inactivation	
<i>C<sub>m</sub></i>	Capacitancia específica	<i>μF/cm<sup>2</sup></i>
<i>d</i>	Distancia	<i>cm</i>
DDPL(s)	Dipeptidil-Peptidasa(s) Dipeptidyl-Peptidase-like Proteins	
<i>E<sub>m</sub></i>	Potencial de reposo	<i>mV</i>
<i>g<sub>x</sub></i>	Conductancia específica	<i>mS/cm<sup>2</sup></i>
ISI		
<i>I<sub>x</sub></i>	Densidad de corriente	<i>μA/cm<sup>2</sup></i>
K <sup>+</sup>	Canal Iónico de Potasio	
K <sub>A</sub>	Canal de Potasio de Corriente Tipo-A	
KCHIP(s)	Proteína(s) de interacción del canal Kv	
K <sub>DR</sub>	Canal de Potasio Rectificador	
Kv	Canal de Potasio dependiente del voltaje	
Kv4.2	Canal de Potasio dependiente de voltaje 4.2	
Na <sup>+</sup>	Canal Iónico de Sodio	
OSI	Inactivación desde el estado abierto	

PA(s)	Open State Inactivation	
POO	Potencial(es) de Acción	
	Programación Orientada a	
	Objetos	
$R_a$	Resistencia específica axial del	$\Omega \text{ cm}$
	citoplasma	
$R_m$	Resistencia específica	$K\Omega \text{ cm}^2$
	membrana	
$r_a$	Resistencia interna axial por	$\Omega/\text{cm}$
	unidad de longitud	
$r_m$	Resistencia membrana por	$\Omega \text{ cm}$
	unidad de longitud	
$t$	Tiempo	$\text{ms}$
TEP	Tiempo Entre Picos	$\text{ms}$
$V$	Voltaje o potencial eléctrico	$\text{mV}$
$V_m$	Potencial de membrana	$\text{mV}$
$X$	Distancia	$\text{cm}$

## 9 Referencias

### 9.1 Bibliografía

- [1] Stratton D., *Neurofisiología*, Limusa, México, 1984.
- [2] Purves D., *Neuroscience*, 3<sup>era</sup> edición, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts, 2001
- [3] Craig F., Robynne Boyd. *How your Brain Works* [en línea]. HowStuffWorks.com. 6 de junio 2001. Disponible en Web : <<http://science.howstuffworks.com/life/inside-the-mind/human-brain/brain2.htm>> [26 de abril de 2013]
- [4] Bezanilla F., *The Nerve Impulse* [en línea]. UCLA. Los Angeles, California, Estados Unidos. 1998. Disponible en Web: <<http://nerve.bsd.uchicago.edu/med98a.htm>>
- [5] Romer, I. *Membrana Plasmática* [en línea]. GenomaSur. Argentina. 2011. Disponible en Web: <<http://www.genomasur.com/lecturas/Guia04.htm>> [26 de abril de 2013]
- [6] Migliore, M., D.A. Hoffman, J.C. Magee & D. Johnston. "Role of an A-type K<sup>+</sup> conductance in the back-propagation of action potentials in the dendrites of hippocampal pyramidal neurons" [en línea]. *J. Comput. Neurosci.* 1999, 7:5–15. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1023/A:1008906225285>>
- [7] Fineberg, Jeffrey D., Ritter, David M., Covarrubias, M., "Modeling-independent elucidation of inactivation pathways in recombinant and native A-type Kv channels" [en línea]. *J. Gen. Physiol.* 2012; 140:513-527. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1085/jgp.201210869>>
- [8] Carnevale, N.T. & Hines, M.L. *NEURON, for empirically-based simulations of neurons and networks of neurons* [en línea] version 7.2. Duke, Yale & The Blue Brain Project. New Haven, Estados Unidos, 21 de diciembre de 2011. Disponible en Web: <<http://www.neuron.yale.edu/neuron>> [26 de abril de 2013]
- [9] Dougherty, K., De Santiago-Castillo, J.A., Covarrubias, M. "Gating charge immobilization in Kv4.2 channels: the basis of closed-state inactivation" [en línea]. *J. Gen. Physiol.* 2008; 131:257–273. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1085/jgp.200709938>>
- [10] Hodgkin A. L., Huxley A.F., "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". *J. Physiol.*, 1952; 117, 500-544.
- [11] Cole, KS. "Membranes, ions and impulses". *Berkeley University of California Press*, 1968.
- [12] Otros. *The Squid and its Giant Nerve Fiber* [en línea]. Biological Sciences, Smith College, Massachusetts. Enero 2013. Disponible en Web: <<http://www.science.smith.edu/departments/NeuroSci/courses/bio330/squid/squid3.html>> [26 de abril de 2013]
- [13] Sterratt, D., Graham, B., Gillies, A., Willshaw, D. *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*. Cambridge University Press, Reino Unido, 2011. ISBN: 978-0-521-87795-4
- [14] Otros. *Potencial de acción* [en línea]. Wikipedia.com. 26 Septiembre 2009. Disponible en Web: <[http://en.wikipedia.org/wiki/Action\\_potential](http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential)> [26 Septiembre 2009]
- [15] Otros. *Virtual Labs Media Library* [en línea]. Universidad de Stanford. Palo Alto, California. Enero 2013. Disponible en Web: <<http://virtuallabs.stanford.edu/life/neuron.swf>> [26 de abril 2013]
- [16] García-Colin Scherer Leopoldo, Dagdug Leonardo, Picquart Michel, Vázquez Edgar, *Coordinadores. Introducción a la Física Biológica*. México: El Colegio Nacional, 2010. 3er Volumen.
- [17] Dayan P., Abbot L.F., *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, MIT Press, 2005.
- [18] Brailowsky, S., *Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología* [en línea]. Fondo de Cultura Económica, México, 1995. Disponible en Web:

<[http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec\\_9.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_9.html)> [26 de abril de 2013]

- [19] Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachussets, 2001
- [20] Hebb, D.O., *The organization of behavior*. New York: Wiley & Sons. 1949.
- [21] Squire, L.R., Schacter, D.L. *The Neuropsychology of Memory*. New York: Guilford Press, 2002. ISBN 978-1-57230-898-5
- [22] Häuser M., Spruston N., Stuart G.J., "Diversity and dynamics of dendritic signaling". *Science, Pubmed*. 2000, 290:739-744.
- [23] Johnston D., Magee J.C., Colbert C.M., Christie B.R. Active properties of neuronal dendrites. *Annual Review of Neuroscience* 19:165-186. Pubmed. 1996.
- [24] Hoffman D. A., Magee J. C., Colbert C. M., Migliore M. "Dendritic potassium channels in hippocampal pyramidal neurons". *The Journal of Physiology*; 2000 525, 75-81.
- [25] Yeh, L.J., Yuh, N.J. "Voltage-gated potassium channels and the diversity of electrical signaling". *J. Physiol.* 2012; 590 (11): 2591-2599.
- [26] Truchet, Bruno, Manrique, C., Sreng, L., Chaillan, Franck A., Roman, François S., Mourre, Christiane. "Kv4 potassium channels modulate hippocampal EPSP-spike potentiation and spatial memory in rats" [en línea]. *Learn. Mem.* 2012. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1101/lm.025411.111>>
- [27] Wei A. K<sup>+</sup> current diversity is produced by an extended family conserved in Drosophila and mouse. *Science* 248, 599-603. 1990.
- [28] Covarrubias M., Wei A, Salkoff L., Shaker, Shal, Shab and Shaw express independent K<sup>+</sup> current systems. *Neuron* 7, 763-773. 1991.
- [29] Blunk Rikard, Batulan Zarah. "Mechanism of electromechanical coupling in voltage-gated potassium channels" [en línea]. *Frontiers in Pharmacology*. 2012, Vol. 3. No. 0166. Disponible en Web: <[http://www.frontiersin.org/Journal/Abstract.aspx?s=862&name=pharmacology\\_of\\_ion\\_channels\\_and\\_channelopathies&ART\\_DOI=10.3389/fphar.2012.00166](http://www.frontiersin.org/Journal/Abstract.aspx?s=862&name=pharmacology_of_ion_channels_and_channelopathies&ART_DOI=10.3389/fphar.2012.00166)>
- [30] Chen, X., Yuan, L.L., Zhao, C., Birnbaum, S.G., Frick, A., Jung, W.E., Schwarz, T.L, Sweatt, J.D., Johnston, D. "Deletion of Kv4.2 gene eliminates dendritic A-type K<sup>+</sup> current and enhances induction of long-term potentiation in hippocampal CA1 pyramidal neurons". *J Neurosci*. 2006; 26(47):12143-51
- [31] Nestor, M.W. & Hoffman, D.A. "Differential cycling rates of Kv4.2 channels in proximal and distal dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons". *Hippocampus*. 2011, 980, 969-980.
- [32] Amarillo, Y., De Santiago-Castillo, J. A., Dougherty, K., Maffie, Jonathon, Kwon, E., Covarrubias, M., Rudy, B. "Ternary Kv4.2 channels recapitulate voltage-dependent inactivation kinetics of A-type K<sup>+</sup> channels in cerebellar neurons" [en línea]. *J Physiol*. 2008; 586 (8): 2093–2106. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.150540>>
- [33] Dougherty, K., M. Covarrubias. "A Dipeptidyl Aminopeptidase-like Protein Remodels Gating Charge Dynamics in Kv4.2 Channels" [en línea]. *J. Gen. Physio*. 2006; 128 (6) 745-753. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1085/jgp.201210869>>
- [34] Bower J.M., Beeman D. *The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the GENeral NEural Simulation System*, EE UU. 1998
- [35] Hines M, Carnevale N.T. *The NEURON Book*, Cambridge University Press. 2006.
- [36] Hines, M.L. & Carnevale, N.T. The NEURON Simulation Environment [en línea]. *Neural Comput*. 9:1179–1209. 1997. Disponible en Web: <<http://dx.doi.org/10.1162/neco.1997.9.6.1179>>
- [37] De Santiago, J.A. *DotNumerics Numerical Library for .Net* [en línea], versión 1.1. México. 15 de diciembre de 2009. Disponible en Web: <<http://www.dotnumerics.com/NumericalLibraries/DifferentialEquations/Default.aspx>> [26 de abril de 2013]

- [38]De Santiago, J.A. *IonChannelLab* [en línea], versión 1.0.5.3. Universidad Autónoma del San Luis Potosí, San Luis Potosí, México. Agosto de 2011. Disponible en Web:  
<<http://www.jadesantiago.com/Electrophysiology/IonChannelLab> > [26 de abril de 2013]
- [39]Bean B.P. "Sodium channel inactivation in the crayfish giant axon. Must channels open before inactivating?" [en línea]. *Biophys. J.* 1981; 35:595– 614. Disponible en Web:  
<[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(81\)84815-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(81)84815-1)>
- [40]Kaulin, Y., De Santiago-Castillo, J.A., Rocha, C & Covarrubias M. "Mechanism of the modulation of Kv4:KChIP-1 channels by elevated external K<sup>+</sup>". *Biophys J.*, 94 1241-1251 (2008).
- [41] Solis D.M., *Illustrated C# 2010*, Apress, Estados Unidos de América, 2010.