



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

Instituto de Investigación en Comunicación Óptica

**MODELADO MATEMÁTICO DE UNA CÉLULA  
EXCITABLE**

Tesis presentada

para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIAS APLICADAS**

Presenta

**I.S.C. Juan Alberto Vértiz Hernández**

San Luis Potosí, S. L. P., Agosto 2018

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
Instituto de Investigación en Comunicación Óptica

# MODELADO MATEMÁTICO DE UNA CÉLULA EXCITABLE

Tesis presentada para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Aplicadas

Presenta

I. S. C. Juan Alberto Vértiz Hernández

Asesor

Dr. Isaac Campos Cantón

San Luis Potosí, S. L. P., Agosto 2018

*“El Conocimiento es el Condimento Clave de la Investigación y el Desarrollo es la Consecuencia Lógica.”*

*A. Vértiz*

*Modelado Matemático de una Célula Excitable*

*IICO-UASLP*

*I.S.C. Juan Alberto Vértiz Hernández*

# Índice general

Índice de Figuras	v
Índice de Tablas	vii
Resumen	1
Introducción	2
<b>1. Dimensión Metodológica</b>	<b>11</b>
1.1. Pregunta de Investigación	11
1.2. Hipótesis	11
1.3. Objetivos	11
1.3.1. Objetivo General	11
1.3.2. Objetivos Específicos	12
1.4. Justificación	12
1.5. Metodología	13
1.5.1. Diseño del estudio	13
1.5.2. Equipo	13
1.5.3. Software	13
1.5.4. Metodología	14
<b>2. Fisiología de la Membrana Celular Excitable</b>	<b>15</b>
2.1. Células Excitables	15
2.2. Relación entre la Célula Excitable Fisiológica con la Electrónica	17
2.3. Anatomía de la Célula Excitable	18
2.4. Sinapsis de la Célula Excitable	20
2.5. Potencial de la Célula Excitable	22
<b>3. Modelado Matemático de la Célula Excitable</b>	<b>27</b>
3.1. Potencial de Inversión	28
3.2. Comportamiento de la Célula Excitable	31
3.3. Desarrollo y Síntesis del Modelo Matemático	33
3.3.1. Estado Estable (Basal)	33
3.3.2. Estado activo del Calcio a bajo voltaje	35

---

3.3.3. Estado activo del Sodio . . . . .	36
3.3.4. Estado activo del Calcio a alto voltaje . . . . .	38
3.3.5. Estado activo del Potasio . . . . .	39
3.3.6. Estado activo del Cloro . . . . .	41
<b>4. Resultados</b>	<b>43</b>
4.1. Resultados por Simulación Digital . . . . .	44
4.2. Resultados por Simulación Electrónica . . . . .	46
<b>Conclusión</b>	<b>52</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>55</b>

# Índice de figuras

2.1. Proceso Sináptico entre Células Excitables. . . . .	17
2.2. Circuito equivalente de la membrana celular. . . . .	17
2.3. Relación interna del SNC y SNP. Las neuronas sensitivas y motoras del SNP portan información hacia dentro y fuera respectivamente del SNC. . . . .	18
2.4. Estructura de la Célula Excitable. . . . .	19
2.5. Anatomía fisiológica de la sinapsis química de la Célula Excitable. . . . .	21
2.6. Anatomía fisiológica de la sinapsis eléctrica de la Célula Excitable. . . . .	21
2.7. Modelo de canal de iones sensibles a voltaje. . . . .	22
2.8. Concentración mayor de $Na^+$ y $Cl^-$ en el exterior de la membrana celular de la neurona y, mayor concentración de $K^+$ en el interior, ubicado en la matriz citoplasmática. . . . .	23
2.9. Polarización exterior e interior de la Célula Excitable. . . . .	24
2.10. Distribución de los iones $Na^+$ , $K^+$ , $Ca^{2+}$ y $Cl^-$ a través de la membrana de la neurona y el potencial de membrana intrasomático. . . . .	25
3.1. Potencial de acción de la membrana celular con respecto al tiempo del impulso. (a) Muestra las fases del potencial de la membrana. (b) Muestra los rangos de activación correspondientes a cada ion. . . . .	30
3.2. Circuito correspondiente al estado basal. . . . .	35
3.3. Circuito correspondiente al estado del Calcio a bajo voltaje. . . . .	36
3.4. Circuito correspondiente al estado del sodio. . . . .	37
3.5. Circuito correspondiente al estado del Calcio a alto voltaje. . . . .	39
3.6. Circuito correspondiente al estado del potasio. . . . .	40
3.7. Circuito correspondiente al estado del cloro. . . . .	41
3.8. Circuito propuesto de la Célula Excitable Neuronal. . . . .	42
4.1. Respuesta al impulso del ion de Calcio a bajo voltaje. . . . .	44
4.2. Respuesta al impulso del ion de Sodio. . . . .	44
4.3. Respuesta al impulso del ion de Calcio a alto voltaje. . . . .	45
4.4. Respuesta al impulso del ion de Potasio. . . . .	45
4.5. Respuesta al impulso del ion de Cloro. . . . .	45
4.6. Señal emitida por la célula excitable neuronal. . . . .	46
4.7. Tren de impulso de la célula excitable. . . . .	46
4.8. Circuito de la Célula Excitable neuronal. . . . .	47
4.9. Señal en estado basal presentada a $-70mV$ . . . . .	48

---

4.10. Señal del estado de $Ca^{2+}$ a bajo voltaje de $-70mV$ a $-45mV$ . . . . .	48
4.11. Señal del estado de $Na^+$ de $-45mV$ a $-35mV$ . . . . .	49
4.12. Señal del estado de $Ca^{2+}$ a alto voltaje de $-45mV$ a $+35mV$ . . . . .	49
4.13. Señal del estado de $K^+$ a alto voltaje de $+35mV$ a $-80mV$ . . . . .	50
4.14. Señal del estado de $Cl^-$ a alto voltaje de $-80mV$ a $-70mV$ . . . . .	50
4.15. Impulso del circuito de la célula excitable neuronal. . . . .	51
4.16. Tren de impulsos del circuito de la célula excitable neuronal electrónica. . . . .	51
4.17. Señal del impulso autónomo de la célula excitable neuronal. . . . .	54

# Índice de tablas

1.	Modelos Matemáticos de la Neurona. . . . .	8
2.1.	Valores del potencia de inversión correspondiente a cada ion. . . . .	26
3.1.	Proceso electroquímico de la célula excitable. . . . .	29
3.2.	Condiciones iniciales de los iones. . . . .	34
4.1.	Parámetros de las conductancias y fuentes del circuito de la Célula Excitable. . . . .	47

# Resumen

En este trabajo de tesis, estudiamos las células excitables que cuentan con propiedades eléctricas, y efectúan procesos en una acción determinada, por ejemplo: contracción muscular, aprendizaje, memoria, entre otros. Las señales eléctricas que reciben o emiten este tipo de células se conoce como potencial de acción, mismo que depende de influjo, eflujo de iones y de diversos neurotransmisores y mecanismos de señalización celular. Este concepto de potencial de acción será implementado a través de circuitos eléctricos en este trabajo. Dentro de este grupo se encuentran las células musculares y neuronales, estas últimas, a su vez se dividen en motoras, sensoriales e interneuronas. Asimismo, tener un modelo matemático de una célula excitable (neurona sensorial), permitirá entender el concepto de comunicación neuronal, y simular por ejemplo las vías del dolor del ser humano.

Por ello, los modelos neuronales de forma teórica y experimental favorecen el entendimiento fisiológico de la neurotransmisión en el cuerpo humano. Así como, la fisiopatología de algunas enfermedades de interés clínico. Con estas herramientas y la fisiología de las células excitables, será posible proponer un modelo electrónico que permita de manera no invasiva el entendimiento de la comunicación a través de potenciales de acción, y con ello obtener información que sustente los posibles tratamientos médicos. Es importante recordar que el dolor es una de las primeras causas de consulta médica, que limita a quien lo padece. Los resultados teóricos, por simulación, validan que la propuesta electrónica de una célula excitable neuronal, es capaz de imitar la conducción de los estímulos homólogos a la neurotransmisión y nocicepción del dolor en el cuerpo humano, teniendo así una relación exacta entre el modelo matemático y el fenómeno fisiológico.

# Introducción

*“La Cuestión más importante de la ciencia no es descubrir nuevos hechos, sino descubrir nuevas maneras de pensar en ellos”.*

*Sir William Bragg*

La mayor parte de funciones y actividades que realiza el ser humano se debe al correcto funcionamiento del Sistema Nervioso. En él, existe un sin fin de células que generan un potencial de membrana en reposo, mismas que se clasifican con el nombre de células excitables. Algunas de ellas son: las células neuronales, músculo estriado, cardíaco y liso. Estas, generan y transmiten información del potencial a través de membrana celular y su proceso produce señales eléctricas discontinuas. Tal es el caso de una molestia en el cuerpo humano, que puede generar dolor.

El dolor puede encontrarse en la vida diaria del hombre y éste puede provocar una molestia interior que perjudica el actuar. Sin embargo, para poder hablar del dolor es necesario abordarlo desde el enfoque de la experiencia sensorial y de la experiencia emocional; ambas, originadas desde un daño real o potencial. Mas, es importante remarcar que este proceso doloroso se manifiesta, gracias a la célula excitable (neurona), la cual es una membrana que constituye una unidad funcional del sistema nervioso y que contiene una cifra extraordinaria de células, que comparten una estructura básica similar, para procesar datos, mismos que son enviados a través de las vías nerviosas del cuerpo. Lo que se denomina como vías del dolor del cuerpo humano. Éste, emite señales que el cerebro recibe, analiza y las retransmite como información, quedando codificada por el número de potenciales de acción y los intervalos entre ellos. Esta codificación por frecuencias implica que, por lo menos en algunos casos, un estímulo de mayor intensidad es traducido en una mayor frecuencia de disparo ejemplificando el paso de iones por la membrana. En consecuencia, el estudio de la neurona abre un campo infinito de investigación en la actualidad. Pues, con el auge de la tecnología en diferentes ámbitos de la

investigación, se pueden realizar prototipos o diseños que faciliten un mejor abordaje de los problemas de salud del hombre. Así lo ha dejado entre ver la historia con el paso del tiempo.

## El dolor a través de los años

*“Toda ciencia viene del dolor. El dolor busca siempre la causa de las cosas, mientras que el bienestar se inclina a estar quieto y a no volver la mirada atrás”.*

*Stefan Zweig*

El dolor es considerado como un síntoma o enfermedad [8], el cual afecta al ser humano a nivel físico y emocional. Es algo inevitable que no se puede definir, ni predecir. Las diferentes doctrinas religiosas, filosóficas y científicas abordan este tema con diferente perspectiva, de acuerdo al área de interés. Se ha dicho que la historia del hombre y del dolor son paralelas, pues ambos existen desde el comienzo de la vida.

En la antigüedad, algunas culturas del medio oriente y del occidente creían que el dolor era causado por los dioses. Ya que ellos eran los que enviaban a los espíritus para que estos se introdujeran en el cuerpo y por consiguiente decían, que gracias a esto se originaban las enfermedades. Asimismo, decían que el hombre tiene dos formas de energía: una positiva, llamada *Yang* y la otra negativa, *Ying*. Los estudiosos del oriente, mencionaban que, si estas fuerzas de energía se encontraban en desequilibrio, se originaba el dolor en la persona o es el origen de una enfermedad, ya que su *Chí* (energía interna) está desequilibrada. Por lo que estas energías deben estar en continuo equilibrio para que el hombre no tuviera que padecer dolor [1].

Para mediados de los siglos *III* al *VI* antes de Cristo (a.C.) algunos autores griegos proponen al cerebro como la sede principal del dolor, sin embargo, existen algunos otros autores de la corriente aristotélica, que se oponían a esta teoría. Los aristotélicos proponían que el corazón era la sede del dolor, por lo que en esta época se genera una discusión entre las dos corrientes para definir cuál sería la sede del dolor. Por varios años la teoría aristotélica se mantuvo presente. Sin embargo en esta época en el corpus hipocrático se encuentra la teoría de los cuatro humores (sangre, flema, bilis negra o melancolé y la bilis amarilla o colé) mismos

que provocan el dolor cuando alguno de estos humores aumenta o disminuye. Otro filósofo menciona que estas sensaciones provienen del movimiento de los átomos y que llegan al corazón [1].

Desde otro punto de vista, en los años 348 – 322 a.C., la teoría Aristotélica pierde impacto y la teoría de Alcmenon, toma importancia. En ella se menciona que el cerebro es la sede del dolor, por lo que pasa a primer plano y empieza a tomar importancia con Celso, ya que considera al cerebro como el órgano central del sistema nervioso, así como la sede de la inteligencia y de los sentimientos. Tal como lo mencionaba la hipótesis de Erasístrato y Herófilo [1].

La transición a.C. a después de Cristo (d.C.) marca un cambio en la religión y la ciencia. De este modo, a partir del año 0 se toma el concepto de dolor como un sufrimiento emocional y físico, ambos causados por el pecado. De esto datan cerca de 70 versículos que hablan de ello en los libros bíblicos. Tal es el caso del libro del Génesis donde aparece el dolor físico, mismo que es dado a la mujer cuando va a parir a sus hijos manifestándose en los dolores de parto [3]. Algunos autores ven aquí reflejado el comienzo de la analgesia, ya que María entra en un sueño profundo [4]. El contexto aquí es que Adán y Eva habían pecado, y el dolor de parto y el dolor de trabajar la tierra eran unas de las consecuencias del pecado. Así, se puede concluir que el dolor es uno de los muchos resultados del pecado original [5].

Por casi cuatro siglos, cerca de los años 131 – 200 d.C., surgieron los estudiosos del mundo romano quienes estudian la fisiología sensorial y restablecen la importancia de los nervios centrales y periféricos. En este mismo periodo, se propone la primera clasificación de nervios existentes en cuerpo humano, siendo estos los siguientes: nervios blandos con funciones sensoriales, nervios duros con funciones motoras y los nervios encargados de sentir el dolor. Tomando al cerebro como el centro de la sensibilidad [6].

Adentrándonos al siglo *XVII* la teoría galénica toma fuerza, ésta considera al cerebro como el encargado de todas las funciones motoras y sensoriales. Es aquí, donde, por primera vez se menciona la estructura del sistema nervioso periférico, imaginándolos como unos tubos que estaban formados por hebras finas que se conectan al cerebro con las terminales nerviosas de la piel y de otros tejidos existentes en el cuerpo [2].

Muchos de los textos que fueron surgiendo a partir del siglo *XVIII* seguían apoyando la idea Hipocrática y Aristotélica referente al asiento cardíaco de las sensaciones. Mas, a principios del siglo *XIX* surge la fisiología como una ciencia experimental independiente, permitiendo la expansión de la investigación científica de las sensaciones en general y del dolor en particular. En este periodo surgen estudios experimentales que demuestra la forma sensitiva y motora del cuerpo. Logrando así afirmar que el cerebro es el principal órgano, y único, que se encarga de recibir información mediante los nervios sensitivos y cada uno de los sentidos, mismos que tienen una forma peculiar de energía. Gracias a estas teorías surge la formulación de dos teorías del dolor: la teoría de la especificidad sensorial y la teoría de la Intensidad. La primera teoría, propone que el dolor es una sensación específica con su propio aparato sensorial independiente del sentido del tacto. La segunda, menciona que cualquier estímulo sensorial es capaz de causar dolor, siempre y cuando alcance la intensidad suficiente en el organismo. Derivada de estas teorías, se encuentra la teoría de control de compuertas, esta teoría menciona que la estimulación periférica se trasmite a tres sistemas: las células en la sustancia gelatinosa, las columnas dorsales que se proyectan al cerebro y las células de médula espinal que radian la información hacia el cerebro [6].

Conforme avanzaba la investigación referente al dolor, surgían nuevas investigaciones y teorías. De igual manera fueron surgiendo investigadores que apoyaban la teoría de que el cerebro es la sede de la sensibilidad, aunado con los nervios sensoriales. Posteriormente se le da el nombre de sistema nervioso central, mismo que se encuentra conectado al cerebro y médula espinal. En 1888, el científico Santiago Ramón y Cajal (padre de la doctrina de la neurona) descubrió la morfología de la neurona y los procesos conectivos de las células nerviosas. Propuso la comunicación entre neuronas a través de una red mediante conexiones o espacios especializados. Siendo así, que su teoría contradecía a la de Camilo Golgi, la cual defendía la continuidad de la red neuronal negando la interconexión de elementos discretos. Estas células independientes son las encargadas de llevar esa información a través del sistema nervioso causada por el dolor, para lograr producir una respuesta inmediata al estímulo del dolor [8].

Al rededor del año 1939 Hodgkin y Huxley trabajaron con el registro de un potencial de acción. A partir de éste, se determina que el potencial tiene una magnitud absoluta cercana a unos  $90mV$  (a  $20C$ ), por lo que se concluye que el interior celular pasa a ser eléctricamente positivo. Hodgkin y Huxley realizaron las mediciones

en un axón gigante de calamar. Esta fibra nerviosa, tiene un diámetro grande que permite una mejor manipulación experimental que la que se tiene con la mayoría de las células nerviosas conocidas [9]. Esta es entonces, la base para el desarrollo del modelo cuantitativo de Hodgkin y Huxley (H-H), el cual representa uno de los más grandes descubrimientos de la biofísica celular, influyendo ampliamente en el estudio, análisis y modelado de fenómenos de membranas. Modelo en que se basa la investigación de este trabajo.

## Célula Excitable

Los impulsos producidos por los fenómenos eléctricos y químicos realizan un recorrido a través del axón, dendritas y soma neuronal, que forman parte de la estructura de la célula excitable (neurona), la comunicación se da por impulso eléctrico nervioso, en el cual la membrana celular sufre un proceso de despolarización con cambios químicos en fracciones de segundos, dando lugar a las percepciones dolorosas y sensitivas. La sinapsis es elemental en la conducción nerviosa, pues da lugar al contacto del axón de una neurona con otra, mediante los neurotransmisores que se difunden por las hendiduras sinápticas donde se generan los cambios eléctricos, denominados estímulos excitatorios o inhibitorios. De esta manera el organismo funciona de una forma sincronizada, gracias a que la neurona produce cambios electrofisiológicos e iónicos en el sistema sensitivo y motor [11]. Estos cambios son gracias a la presencia de iones que se intercambian a través de canales que generan un potencial de acción [12].

Por su parte, Pedro Lamberti y Víctor Rodríguez (2007) ofrecen una breve exposición histórico y técnica del instrumento conceptual neurobiológico. Donde señalan la estructura de un sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, acopladas, no lineales, dependientes del espacio y del tiempo, así como el desarrollo de su influencia como modelo vigente en la biofísica actual. Con la integración de este sistema de ecuaciones, logrando describir la generación y propagación del potencial de acción en el axón gigante de calamar, como así también explicar sus principales propiedades [9].

Bajo las premisas vistas de esta sección, el grupo de Campos Cantón y colaboradores (2014) destacan el estudio de la transmisión de información en seres vivos,

misma que ha adquirido gran relevancia, ya que regula y conduce el funcionamiento de todos los órganos del cuerpo. Y asimismo, en las vías de transmisión de información, la neurona desempeña un papel importante en el sentido de que recibe, transmite y procesa señales eléctricas de diferentes partes del cuerpo humano; estas señales se transmiten como potenciales de acción y procesan información de una célula a otra. En este trabajo, y con el objetivo de desarrollar experimentos para la enseñanza de procesos biológicos, implementamos un circuito electrónico del dispositivo de célula neuronal y su modelo matemático basado en funciones lineales por partes. Estas herramientas pueden soportar la experimentación que otros grupos pueden emplear para estudios más aplicativos y extrapolables a la clínica, ya que el dolor puede ser de muchos tipos y aristas de concepción, por ejemplo Pozos Guillen y colaboradores [14] abordan los aspectos fundamentales del dolor dental, los diferentes fármacos y estrategias de manejo del dolor en la práctica odontológica. Pues para ellos el dolor dental es el síntoma más frecuente que lleva al paciente en búsqueda de un tratamiento odontológico para su alivio. Ya que éste, es con frecuencia agudo y puede asociarse con procedimientos relativamente no invasivos como extracción dental simple, terapia endodóntica o periodontal, así como procedimientos traumáticos que producen dolor postoperatorio prolongado, tales como la remoción quirúrgica de dientes impactados o cirugía ósea periodontal.

En ese contexto, en otro estudio, se comparó la eficacia del dexketoprofeno trometamol preoperatorio y postoperatorio para el control del dolor después de la cirugía del tercer molar. Teniendo a sesenta sujetos indicados para cirugía de tercer molar mandibular impactada, mismos que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: administración preoperatoria y postoperatoria. Observando que la administración preoperatoria de dexketoprofeno trometamol es un enfoque clínico razonable que es tan eficaz como el tratamiento farmacológico postoperatorio convencional, con la ventaja de permitir la analgesia temprana antes de que se desarrolle el dolor [15].

Por su parte, referente a los modelos neuronales, existe una información masiva en la literatura sobre la estructura y funcionamiento de la neurona. De manera que numerosos modelos (tabla 1) y diseños se han realizado de las neuronas y sus acoplamientos. Estos incluyen el modelo de Hodgkin y Huxley [16], el modelo Morris-Lecar [17], el modelo Hindmarsh-Rose [18], el modelo Chay [19], el modelo Izhikevich [20], el modelo FitzHugh-Nagumo [21], el modelo Mackey-Glass [22],

donde el objetivo principal es imitar con precisión la dinámica de la neurona biológica. Ya que, al tratar con las neuronas biológicas y las redes neuronales, se han encontrado evidencias sustanciales de la presencia de un comportamiento caótico a partir de su comportamiento dinámico [23].

TABLA 1: Modelos Matemáticos de la Neurona.

Autores	Ecuación Diferencial
Hodgkin y Huxley	$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i$ $I_i = I_{Na} + I_K + I_l$ $I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na})$ $I_K = g_K(V - V_K)$ $I_l = \tilde{g}_l(V - V_l)$ $I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na})$ $g_K = \tilde{g}_K n^4$ $\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$ $n = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right)$ $n_\infty = \frac{\alpha_n}{(\alpha_n + \beta_n)}$ $\tau_n = \frac{1}{(\alpha_n + \beta_n)}$ $g_K = (g_{K_\infty})^t - [(g_{K_\infty}^t) - (g_{K0})^t] \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right)$

<p>Morris - Lecar</p>	$I = CV + g_L(V_L) + g_{Ca}M(\dot{V} - V_{Ca}) + G_k N(V - V_k)$ $\dot{M} = \lambda_M(V)[\dot{M}_\infty(V)M]$ $\dot{N} = \lambda_N(V)[\dot{N}_\infty(V) - N]$
<p>Hindmarsh - Rose</p>	$\dot{\nu} = \alpha(\beta r - f(\nu) + I)$ $\dot{r} = \gamma(g(\nu) - \delta r)$
<p>Chay</p>	$\frac{dV}{dt} = g_i^* m_\infty^3 h_\infty(V_I - V) + g_k^* \nu(n^4)(V_k - V) + g_k^* c \frac{c}{1+C}(v_k - V) + g_L^*(V_L - V)$ $\frac{dn}{dt} = \frac{[n_\infty - n]}{\tau_n}$ $\frac{dC}{dt} = \rho m_\infty^3 h_\infty(V_I - V) - K_C C$
<p>Izhikevich</p>	$\nu' = 0,04\nu_2 + 5\nu + 140 - u + 1$ $u' = \alpha(b\nu - u)$ <p>Si <math>\nu \geq 30mV</math> y <math>\begin{matrix} \nu \leftarrow 3 \\ u \leftarrow u + d \end{matrix}</math></p>
<p>FitzHugh - Nagumo</p>	$\dot{\nu} = \frac{V - V^3}{3 - W + I}$ $\dot{W} = 0,083(V - 0,07, 0,08W)$
<p>Mackey - Glass</p>	$\frac{dx}{dt'} = \alpha \frac{x_T}{1+x_T^n} - x$

En vista de la necesidad de modelar los impulsos nerviosos es necesario validar la aplicabilidad del modelo matemático de la neurona electrónica desarrollada por Campos Cantón y colaboradores. Enfocando la nueva célula excitable a una estimulación mediante dos señales: la señal de la célula en estado basal y el mecanismo de potencial de acción.

Para entender mejor esta investigación, ésta se estructura en cinco capítulos. En la sección de la introducción se desarrollan los antecedentes de la célula excitable y del dolor. El contexto, la justificación y los objetivos de la tesis se dan en el capítulo 1. Siendo las reglas que delimitan el alcance y limitaciones del trabajo realizado. Mientras que en el capítulo 2 se explican las bases fisiológicas de la membrana neuronal. Partiendo de la anatomía, seguido de los tipos de sinapsis que existente en la célula excitable y finalizando con el potencial de acción neuronal. Por su parte en el capítulo 3 se abordan las bases matemáticas y físicas de la célula excitable, aplicando las ecuaciones que integran el modelo de la membrana neuronal. En el capítulo 4 se presentan los resultados obtenidos de manera, *in silico*, simulada por programación y electrónica. Finalmente, en la conclusión se sintetizan los hallazgos y se subrayan las limitaciones y ventajas de la aplicación de este modelo de la Célula Excitable.

# Capítulo 1

## Dimensión Metodológica

*“ Si piensas que existe una mejor manera de hacer las cosas... encuéntrala”.*

*Thomas Edison*

### 1.1. Pregunta de Investigación

¿Es posible generar un modelo matemático en base al de Hodgkin y Huxley que represente una célula excitable y pueda servir como base para modelar respuestas biológicas?

### 1.2. Hipótesis

El modelo de Hodgkin y Huxley puede favorecer el conocimiento de la célula excitable y la aplicación para conocimientos de fenómenos biológicos.

### 1.3. Objetivos

#### 1.3.1. Objetivo General

Desarrollar un modelo matemático de una célula excitable y entender el concepto de comunicación neuronal que permita la simulación de fenómenos biológicos

basado en el modelo de Hodgkin y Huxley.

### **1.3.2. Objetivos Específicos**

1. Desarrollar el modelo matemático y electrónico para el ion de Calcio a bajo voltaje de una célula excitable.
2. Desarrollar el modelo matemático y electrónico para el ion de Sodio de una célula excitable.
3. Desarrollar el modelo matemático y electrónico para el ion de Calcio a alto voltaje de una célula excitable.
4. Desarrollar el modelo matemático y electrónico para el ion de Potasio de una célula excitable.
5. Desarrollar el modelo matemático y electrónico para el ion de Cloro de una célula excitable.
6. Generar un modelo matemático, electrónico e integral de una célula excitable

## **1.4. Justificación**

El análisis y desarrollo de los modelos de la célula excitable neuronal favorecen el entendimiento fisiológico de la neurotransmisión en el cuerpo humano así como, la fisiopatología de algunas enfermedades de interés clínico. En el caso de una célula excitable, los modelos pueden permitir de una manera fácil y no invasiva el entendimiento de la nocicepción del impulso electro-químico, mismo que permite obtener información que sustente algún posible tratamiento. Ya que al estimular una célula excitable la despolarización de la membrana no logra alcanzar el potencial o umbral por lo que, la célula tiende a su condición basal, siendo esta la propiedad la eléctrica pasiva. Mientras que si la intensidad del estímulo es suficiente para que se alcance el umbral de la membrana con el cual se forma un potencial de acción de amplitud constante que se propaga con esa misma amplitud a lo largo del impulso.

El estudio de enfermedades de interés clínico es difícil *in vivo* e implica muchas consideraciones en varios campos de la ciencia, por ello, no se permiten abiertamente estudios *in vivo* por la implicación biológica que conlleva, en ese contexto, los modelos experimentales y los modelajes matemáticos (*in silico*) pueden ayudar a favorecer el entendimiento de estas patologías. Los modelos matemáticos de la célula excitable aunado al estudio de patologías, permite conocer diferentes procesos en el organismo como el dolor, el cual es una de las primeras causas de consulta médica y que limita a quien lo padece, por ello, es necesario generar estos modelos que permitan mejorar su entendimiento y favorecer estudios que en animal íntegro y en el humano no son tangibles.

## 1.5. Metodología

### 1.5.1. Diseño del estudio

Diseño experimental *in silico* basado en el modelo matemático.

### 1.5.2. Equipo

El equipo que se utiliza es una computadora portátil con sistema operativo Windows 8.1 Single Language, con la cual se emulan las simulaciones tanto del modelo matemático como del circuito electrónico.

### 1.5.3. Software

Se recurre a la aplicación de dos softwares que permiten visualizar la respuesta de la célula excitable neuronal:

1. *Matlab*<sup>®</sup>.
2. *NI Multisim*<sup>™</sup>.

#### **1.5.4. Metodología**

Se recurre al método matemático y experimental mediante simulación. Por parte del método matemático se desarrollan las ecuaciones diferenciales de primer orden que permiten obtener la respuesta, para cada caso, al estímulo. Referente al modelado en simulación, se introducen las ecuaciones (primeramente, por partes) para cada caso existente en la célula excitable neuronal y posteriormente se realiza el conjunto de las ecuaciones para obtener la señal que emite la neurona. Posteriormente se realiza la simulación electrónica con la que se puede obtener la señal de la célula excitable. Para la simulación electrónica se utilizan seis fuentes, seis resistencias y para un funcionamiento adecuado se utilizan seis interruptores que permiten ir sumando cada estado e incrementando el voltaje en cada caso membranar con el cual se forma un potencial de acción de amplitud constante que se propaga con esa misma amplitud a lo largo del impulso.

Estas señales permiten conocer diferentes procesos en el organismo como el dolor, el cual es una de las primeras causas de consulta médica y que limita a quien lo padece, por ello, es necesario generar estos modelos que permitan mejorar su entendimiento.

# Capítulo 2

## Fisiología de la Membrana Celular Excitable

*“En el organismo todo ayuda y todo conspira”.*

*Hipócrates*

En el organismo humano, y no sólo en él, sino en los diversos organismos unicelulares se registran procesos vitales, mismos que se producen por una célula. Conforme se fue dando la evolución humana, los organismos fueron evolucionando junto con él y se manifestaron organismos multicelulares, mismos que se organizan en varios grupos mediante los tejidos y órganos con funciones particulares. De manera que en esta sección se revisan conceptos generales y principios biofísicos y bioquímicos que son básicos para el funcionamiento de las células y a su vez la relación que existe con el dolor humano y la electrónica.

### 2.1. Células Excitables

La célula es la unidad viva básica del cuerpo. Cada órgano esta conformado por muchas células diferentes que se mantienen unidas mediante estructuras de soporte intercelulares. La célula está especialmente adaptada para realizar una o más funciones concretas y gracias al líquido extracelular e intracelular se puede generar un cambio de iones, pues cada líquido contiene una variedad de iones. Tal es el caso del líquido intracelular, el cual contiene iones de potasio, magnesio y fosfato,

en lugar de los iones sodio y cloruro que se encuentran en el líquido extracelular, así como también iones de bicarbonato, más nutrientes para las células como: oxígeno, glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. Sin embargo, las células en las que se enfoca éste estudio corresponden a las células excitables ubicadas en el sistema nervioso y en el cual se agrupan en dos [32]:

1. *Neuronas*: son células excitables altamente especializadas en la generación y transmisión de impulsos nerviosos.
2. *Células de soporte*: las cuales se dividen en dos tipos, glía y microglía. Éstas son células que realizan diversas funciones de soporte mecánico, metabólico y defensivo.

En esta línea se encuentran las células no excitables y excitables. La clasificación de estas últimas, y en las que se encuentran las neuronas y las células musculares: el músculo liso, cardíaco y esquelético. De donde se tomará como base la célula excitable (Neurona) debido a que es capaz de producir un potencial de acción, es decir, un impulso nervioso. Ya que esta transmisión tiene lugar gracias a que los impulsos nerviosos avanzan siempre en el mismo sentido, y se forman ondas eléctricas en una dendrita y recorren la neurona. De manera que se liberan sustancias químicas conocidas como neurotransmisores que ayudan a los impulsos eléctricos a salir por el axón. Tras viajar a través de la sinapsis llegan a la siguiente neurona, que a su vez se prepara para transmitir de nuevo a otra tercera neurona y así sucesivamente (figura 2.1). En este proceso electroquímico se encuentran presentes los dos tipos de transmisión sináptica [32, 33]:

1. *Trasmisión sináptica directa*: consiste en que el neurotransmisor se va a unir directamente al canal iónico para determinar que el canal se abra.
2. *Trasmisión sináptica indirecta*: implica que el neurotransmisor se una a un receptor que no forma parte del canal iónico. Teniendo como resultado la activación de una vía de transducción de señales comprendidas por un segundo mensajero en una célula postsináptica.

Al producirse un estímulo externo en el cuerpo, que provoque dolor, entra en acción el sistema nervioso mandando señales por medio de la célula excitable neuronal, misma que procesará la información recorriendo una ruta hasta llegar al cerebro.

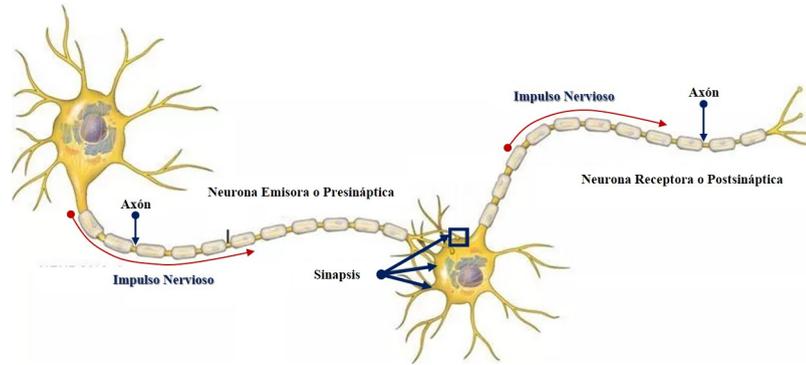


FIGURA 2.1: Proceso Sináptico entre Células Excitables.

## 2.2. Relación entre la Célula Excitable Fisiológica con la Electrónica

La membrana celular biológica puede ser representada por su equivalente en circuito electrónico. Éste, consiste en un capacitor ( $C$ ), una resistencia ( $g$ ) y una fuente ( $E$ ) como se muestra en la figura 2.2.

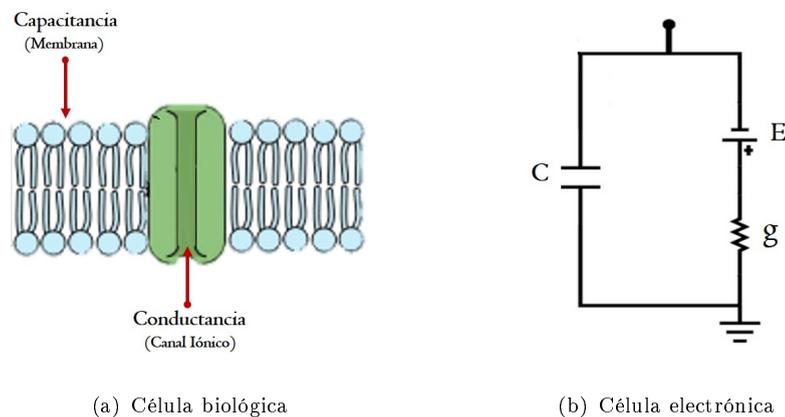


FIGURA 2.2: Circuito equivalente de la membrana celular.

Cada uno de esos elementos modela el comportamiento eléctrico de uno de los dos componentes principales de la membrana, la bicapa lipídica que la forma y las moléculas proteicas embebidas en ella que forman los canales iónicos. La bicapa lipídica se comporta eléctricamente como un capacitor y se representa como tal. Los canales iónicos se comportan y representan como una resistencia. Pues muchas células presentan una actividad eléctrica, como por ejemplo los axones de

las neuronas y las fibras musculares esqueléticas, donde su circuito equivalente de la membrana debe tomar en consideración la presencia de gradientes longitudinales de voltaje [31]. Así, el estudio de este comportamiento eléctrico de las células excitables neuronales, se debe a la modificación del potencial de la membrana con distintos tipos de señales eléctricas, gracias a los cambios de las proteínas estructurales, llamadas canales iónicos. Mismos que registran valores específicos al visualizarlo de manera electrónica y fisiológica.

### 2.3. Anatomía de la Célula Excitable

De manera anatómica el sistema nervioso se divide en dos: Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP). El SNP está constituido principalmente por nervios, ganglios, plexos nerviosos. Mientras que el SNC está conformado por el cerebro y la médula espinal [33]; ambos sistemas se interconectan mediante las células neuronales (Figura 2.3).

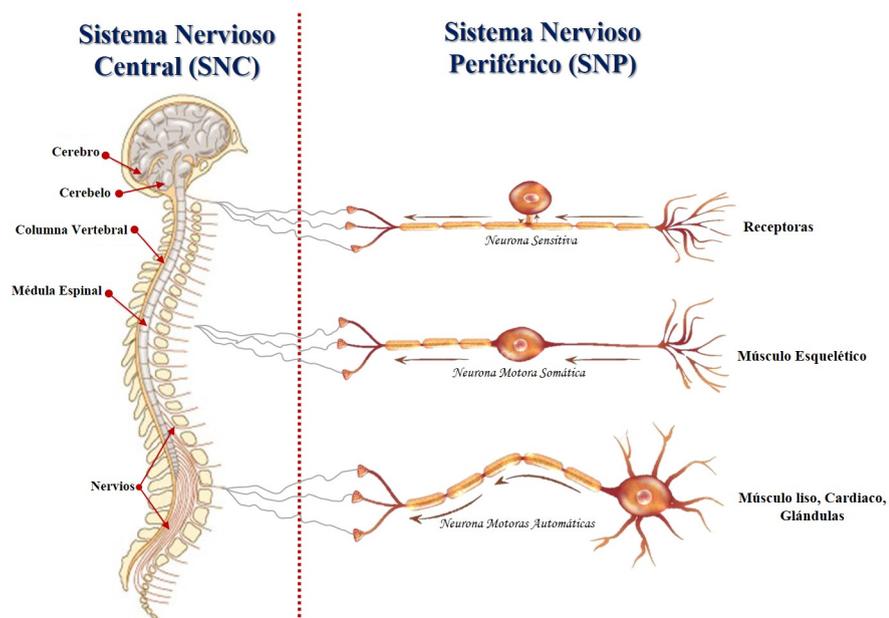


FIGURA 2.3: Relación interna del SNC y SNP. Las neuronas sensitivas y motoras del SNP portan información hacia dentro y fuera respectivamente del SNC.

Por lo que el organismo humano, es un mundo enriquecedor de varios componentes químicos que interactúan entre ellos por medio de descargas eléctricas. De este modo, la célula excitable juega un papel muy importante en este procesamiento de

información de las vías periféricas al cerebro y por ende, éste, es el responsable de procesar todos los datos emitidos por el SNP y que lleguen al SNC para poder dar una respuesta.

La neurona es una célula que se encarga de recibir, conducir y transmitir las señales electroquímicas. Por lo que su principal función se encuentra dentro del sistema nervioso, formando redes de comunicación para transmitir señales que viajan por zonas definidas. Presenta una variedad de formas y tamaños. Su constitución está dada por tres partes principales [32]:

1. *Soma o cuerpo celular*: es el cuerpo celular de las neuronas.
2. *Dendritas*: son las encargadas de transmitir los potenciales de acción desde las neuronas adyacentes hacia el cuerpo celular.
3. *Axón*: se encarga de enviar los impulsos nerviosos desde el cuerpo celular hacia la siguiente membrana.

Sin embargo, en su estructura anatómica también se encuentran otros elementos como son: el nodo de Ranvier, capa de mielina, axón terminal, núcleo y las células de Schwann. (Figura 2.4).

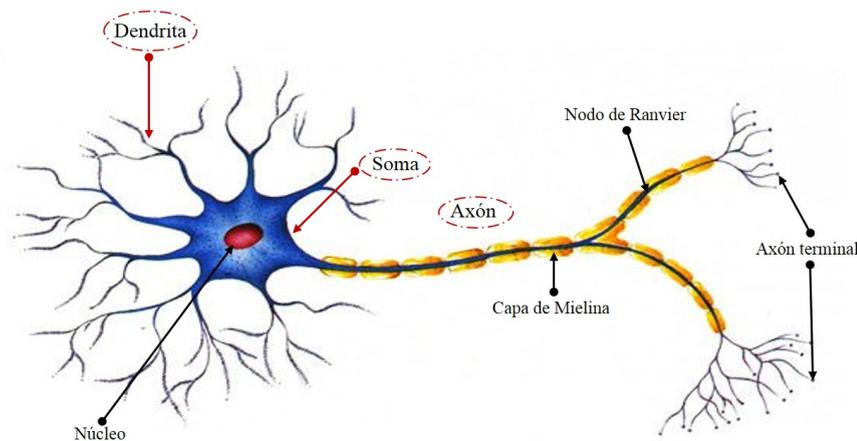


FIGURA 2.4: Estructura de la Célula Excitable.

No obstante, en el sistema nervioso se encuentran más de un tipo de células neuronales. Mismas que se clasifican en base a la cantidad de proceso que realiza y éstas se pueden catalogar en cuatro tipos principalmente [35], aunque algunos autores agregan una subclase de las neuronas unipolares:

- a. *Neurona unipolar*: Realiza solamente un proceso y tienen una prolongación con distintos segmentos que sirven como superficies receptoras y terminaciones liberadoras.
- b. *Neurona bipolar*: Este tipo de neurona realiza dos procesos, teniendo así dos prolongaciones: una dendrita que lleva información a la célula y un axón que transmite información desde la célula.
- c. *Neurona Seudounipolar*: Desarrolla un sólo proceso, sin embargo, su prolongación se divide en dos y ambas funcionan como axones. Uno se dirige a la piel o músculo y la otra a la médula espinal.
- d. *Neurona multipolar*: Realiza más de dos procesos, por lo que la mayoría se encuentran dentro de esta denominación. Tienen un axón y muchas dendritas. En esas se encuentran las neuronas motoras, células piramidales del hipocampo con dendritas en el vértice y en la base y las células cerebrales de Purkinje con árbol dendrítico en un sólo plano.
- e. *Interneuronas*: Son aquellas que tienen los axones cortos o que no tienen axón.

## 2.4. Sinapsis de la Célula Excitable

El sistema nervioso de los mamíferos se intercomunica por medio de dos tipos de sinapsis, mismas que lleva las señales por las dendritas y el soma de las neuronas. La señal de salida se da gracias al axón que abandona la neurona. Esta información recorre el sistema nervioso central mediante impulsos nerviosos, a través de la sucesión de neuronas generada por medio de la sinapsis; de la cual se destacan dos tipos de acuerdo a su funcionalidad con las demás neuronas de segundo orden y del tipo de proceso que se realiza. Se clasifican dos tipos de sinapsis: sinapsis química (Figura 2.5) y sinapsis eléctrica (Figura 2.6).

1. *Sinapsis Química*. Se genera mediante la segregación de sustancias transmisoras, llamada neurotransmisores. La cual es generada a nivel de la terminación nerviosa y que actúa sobre las proteínas receptoras presentes en la membrana de la neurona siguiente para excitarla, inhibirla o modificar su sensibilidad [32].

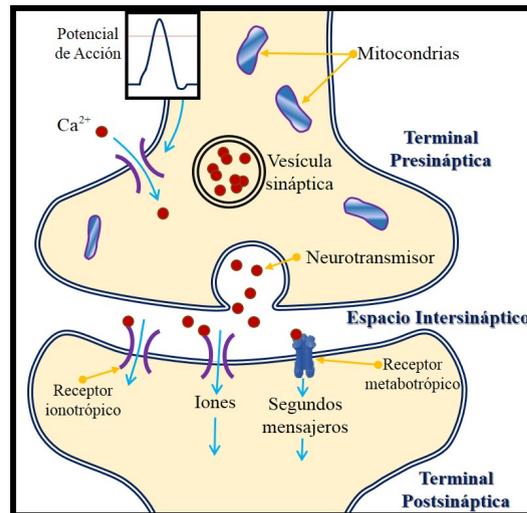


FIGURA 2.5: Anatomía fisiológica de la sinapsis química de la Célula Excitable.

2. *Sinapsis Eléctrica*. Se suscita cuando el citoplasma de las células adyacentes se encuentra conectada directamente a los canales de iones, mismo que se les conoce como uniones de hendidura, los cuales permiten el movimiento libre de los iones desde el interior de una célula hasta el interior de la siguiente [32]. Generando lo que se le llama potencial de acción.

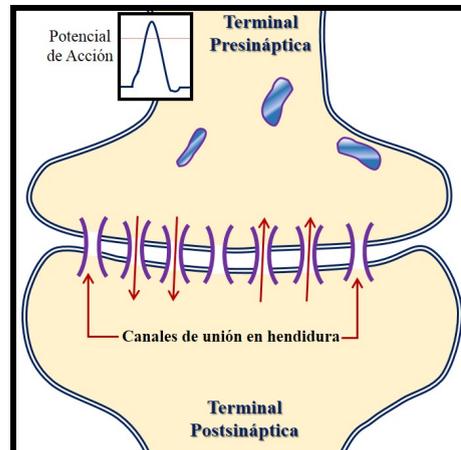


FIGURA 2.6: Anatomía fisiológica de la sinapsis eléctrica de la Célula Excitable.

Es importante mencionar que en el sistema nervioso central la gran parte de las sinapsis encontradas en el cuerpo humano, son sinapsis químicas. No obstante, están presentes las dos sinapsis, la química y la eléctrica, por lo que se está trabajando dentro del área de la electro-química. Pues gracias a la sinapsis eléctrica, mediante su trasmisión bidireccional, permite una colaboración de actividades entre las neuronas. Cabe resaltar que dentro de este trabajo nos enfocamos más en la sinapsis eléctrica.

## 2.5. Potencial de la Célula Excitable

Mediante el sistema nervioso se transmiten los impulsos nerviosos, todo esto mediante las células nerviosas que generan una serie de breves pulsos de voltaje como respuesta a un estímulo. Dichos pulsos se llaman potenciales de acción (PA) o espigas. Principalmente se originan cerca del cuerpo de la membrana y se propagan a lo largo del axón a una velocidad y amplitud constante. Aunado a esto, se debe hablar de las concentraciones iónicas que están presentes en la neurona o membrana. Para poder abordar el potencial de la misma, se debe partir de un potencial en reposo de la neurona y posteriormente de una membrana polarizada, despolarizada o hiperpolarizada (Figura 2.7). Por ejemplo, si el voltaje no excede un valor particular llamado umbral, no se iniciará un potencial y por consecuencia, éste regresará a su nivel de reposo.

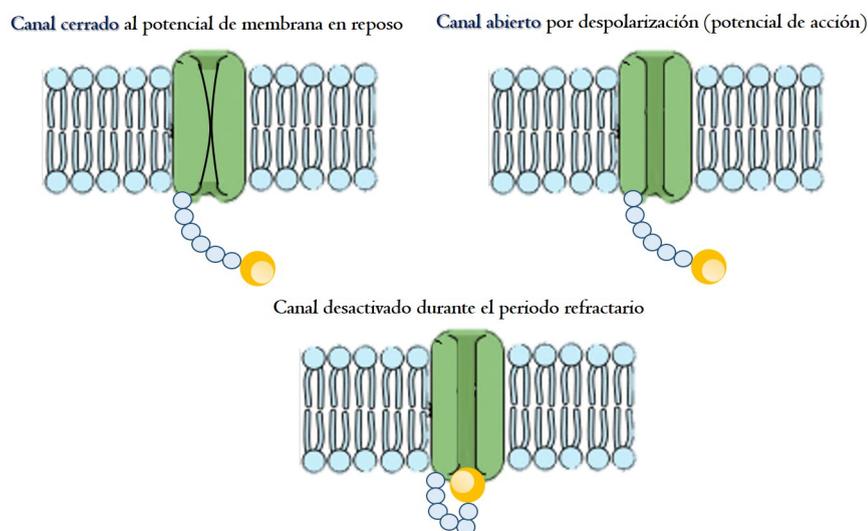


FIGURA 2.7: Modelo de canal de iones sensibles a voltaje.

De acuerdo con Guyton y Hall, una célula excitable (neurona) en reposo indica que tiene un potencial en reposo de  $-65mV$ . Otros autores como Barrett y cols. al igual que Ira Fox mencionan que el potencial en reposo de la neurona es de  $-70mV$ , el cual es casi idéntico al potencial de equilibrio de Cloruro. Esto generado por la distribución desigual de los iones entre el interior y exterior de la célula. Pero, para conocer este tipo de potencial se debe tener en cuenta los tipos de iones existentes en las neuronas, los cuales son: sodio ( $Na^+$ ), Potasio ( $K^+$ ) y Cloruro ( $Cl^-$ ). Estas moléculas ayudan a realizar este proceso electroquímico, con cargas positivas y negativas, que se encuentran con una diferente concentración. Y, por

ende, se puede hablar de cationes y aniones. Los cationes que se pueden encontrar en la neurona son el  $Na^+$  y  $K^+$ , mientras que el anión encontrado es  $Cl^-$  y aniones orgánicos. Asimismo, contemplar las concentraciones iónicas tanto interna como externa en la membrana. Siendo así que de manera externa se encuentran, en grandes concentraciones, los iones de  $Na^+$  y  $Cl^-$ . Mientras que de manera interna el  $K^+$ . Este proceso de entrada y salida, de los iones, se debe gracias a la apertura de los canales iónicos de la membrana, mismo que se puede asociar a la función resistible en los circuitos eléctricos (Figura 2.8).

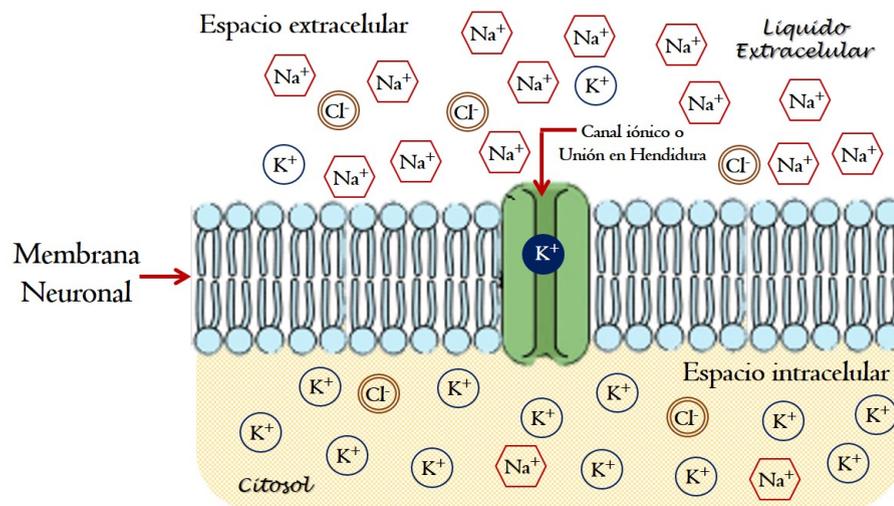


FIGURA 2.8: Concentración mayor de  $Na^+$  y  $Cl^-$  en el exterior de la membrana celular de la neurona y, mayor concentración de  $K^+$  en el interior, ubicado en la matriz citoplasmática.

Este proceso, tanto en el interior como en el exterior de la membrana, se debe a la carga eléctrica que presenta la membrana. Ya que en el interior de ella se encuentra una carga negativa mucho más abundante y en su exterior una carga mayormente positiva. Siendo así que, los iones positivos que se encuentran en el exterior de la membrana se verán atraídos al interior de la neurona (Figura 2.9). Pues el potencial de la membrana de una célula típica suele estar entre los  $-40mV$  a  $-80mV$ . Donde el signo negativo indica que el interior de la membrana neuronal es más negativo que en su exterior [35]. Es por eso que en el interior de la membrana se encuentra una mayor concentración de  $K^+$  y en el exterior una mayor concentración de  $Na^+$  y  $Cl^-$ .

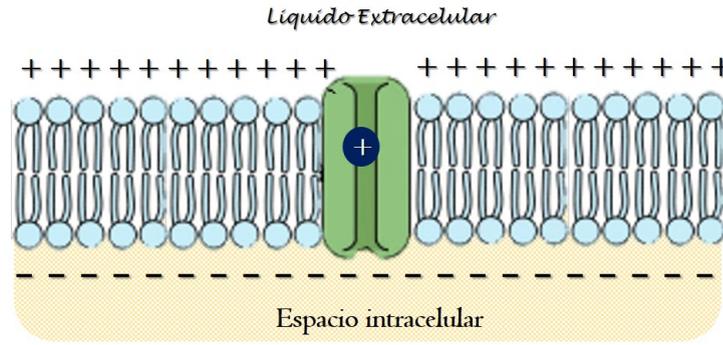


FIGURA 2.9: Polarización exterior e interior de la Célula Excitable.

Debido a la polarización de los iones en la célula, se tiene que tener presente el gradiente de concentración de los iones de las principales moléculas ya que por medio de ellas se puede obtener el gradiente de concentración con el cual se encuentran presentes en la neurona. Para poder obtener esta diferencia de concentración iónica en la célula neuronal, se tiene que tener en cuenta el potencial eléctrico de cada ion existente en la membrana. Para ello se aplica la ecuación del potencial de Nerts:

$$E_x = \frac{\pm 61}{z} * \log \frac{X_0}{X_i}, \quad (2.1)$$

donde  $E_x$  es el potencial de equilibrio (potencial de Nerst) en milivoltios (mV) para el ion  $X$ , desde el interior de la membrana y se tendrá carácter negativo (-) para los iones positivos y positivo (+) para los negativos.  $X_0$  es la concentración del ion fuera de la célula.  $X_i$  es la concentración del ion dentro de la membrana celular.  $Z$  es la valencia del ion (para el  $Na^+$ ,  $K^+$  es de +1, para el  $Cl^-$  es de -1 y para el  $Ca^{+2}$  es de +2). En ambos lados de la membrana neuronal se ubican dos tipos de concentración: uno que indica la concentración interna y otro la concentración externa para cada molécula (Figura 2.10). La concentración del  $Na^+$  para el interior es de  $12 \frac{mEq}{l}$  y para su exterior de  $145 \frac{mEq}{l}$ . Para el  $K^+$  en el interior del soma neuronal de  $150 \frac{mEq}{l}$  y en líquido extracelular de  $5 \frac{mEq}{l}$ ; mientras que para el  $Cl^-$  en el líquido intracelular es de  $9 \frac{mEq}{l}$  y en el líquido extracelular es de  $125 \frac{mEq}{l}$ . Por su parte para el  $Ca^{2+}$  es de  $0.0004 \frac{mEq}{l}$  en el interior de la membrana y en el exterior es de  $2.5 \frac{mEq}{l}$ . Es importante mencionar que la membrana neuronal contiene un líquido intracelular muy conductor y que el diámetro de su conducto es de  $10\mu m$  a  $80\mu m$  [32, 33].

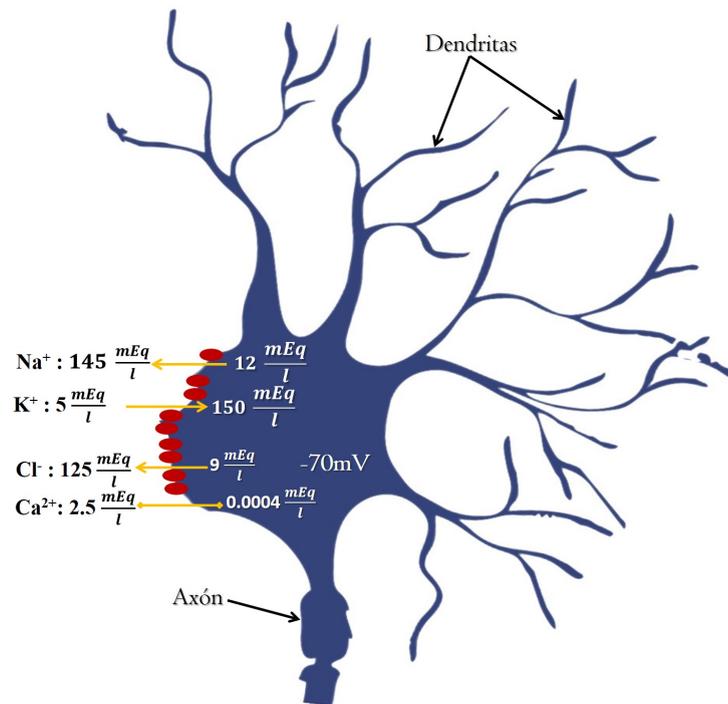


FIGURA 2.10: Distribución de los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Cl}^-$  a través de la membrana de la neurona y el potencial de membrana intrasomático.

Una vez que se conocen las dos concentraciones, se emplea la ecuación para cada ion y se obtienen el potencial de Nerts. Para el  $\text{Na}^+$  el potencial de la membrana que se opone exactamente al movimiento del ion se cifra en  $\pm 61\text{mV}$ . Sin embargo, el potencial de membrana real es de  $-65\text{mV}$ , por lo que se tomará este valor en lugar del  $\pm 61\text{mV}$  [32]. Los iones  $\text{Na}^+$  que se filtren al interior son expulsados fuera de inmediato por la bomba de  $\text{K}^+$ , lo que mantiene el potencial negativo de  $-65\text{mV}$  dentro de la neurona. Para los iones  $\text{K}^+$ , el gradiente de concentración es determinado por un potencial de Nernst de  $-86\text{mV}$  en el interior. Así pues, debido a la elevada concentración intracelular del ion, hay una tendencia neta para su difusión hacia el exterior de la neurona, pero a esta acción se le opone el bombeo continuo de estos iones hacia el interior. El gradiente del ion de  $\text{Cl}^-$  tiene un potencial de Nernst de  $-69\text{mV}$  en el interior de la neurona. En la tabla 2.1 se muestra en resumen los valores del potencial de inversión (Ei) correspondiente a cada ion. Por consiguiente, estos iones tienden a filtrarse ligeramente hacia el interior, y los pocos que lo hacen son expulsados al exterior, por la bomba activa de  $\text{Cl}^-$ . Todos estos aspectos, al combinarse, tiene la capacidad de responder mediante estímulos ya que se genera un impulso nervioso, mismo que se transmite de una neurona a otra o que se puede trasmitir también a un músculo o a una glándula. Provocando alguna molestia o dolor en el cuerpo humano. En la tabla 2.1 se da un

resumen de los diferentes potenciales de los elementos químicos que interactúan en la neurona.

TABLA 2.1: Valores del potencia de inversión correspondiente a cada ion.

Molécula Química	Potencial de Inversión
$Na^+$	$66mV$
$K^+$	$-90mV$
$Cl^-$	$-69mV$
$Ca^{2+}$	$134mV$

# Capítulo 3

## Modelado Matemático de la Célula Excitable

*“Para poder predecir los procesos biológicos neuronales es muy útil describir matemáticamente las propiedades de las neuronas”.*

*Fiz del Cerro*

Un modelo es una representación matemática, una aproximación de un sistema con el cual se puede predecir o reproducir el comportamiento que tiene bajo diversas condiciones. La resolución que se puede dar a cada modelo permite predecir el comportamiento del sistema y reducir los esfuerzos invertidos en las realizaciones físicas del sistema. Una manera de abordar el modelado matemático consiste en describir matemáticamente cada uno de los fenómenos que ocurren, ya que permite identificar y relacionar mediante parámetros numéricos, los procesos descritos por el modelo con la estructura física del sistema.

Con base en el modelo H-H [9] se desarrolla el modelo matemático y el circuito de la célula excitable, en el que se simula la sinapsis de este proceso que se compone por una célula presináptica y posináptica, al igual que un espacio intersináptico, tal como se aprecia en la figura 2.6. En este proceso se encuentra involucrado el potencial de la célula excitable, donde las moléculas ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  y  $Cl^-$ ) fungen un papel muy importante para cada estado de la célula.

El objetivo de este capítulo consiste en obtener las ecuaciones que rigen el comportamiento del potencial de inversión. Asimismo, las ecuaciones diferenciales de

primer orden al comportamiento de la célula excitable junto con el desarrollo del modelo matemático total bajo las ecuaciones correspondientes a cada estado.

### 3.1. Potencial de Inversión

Conforme a la expresión 2.1, se realizan las ecuaciones correspondientes para obtener el potencial de inversión de cada una de las moléculas que interactúan en la célula, esto, debido a la concentración iónica, tanto interna como externamente, de la membrana celular donde se tiene un potencial eléctrico tal como se puede apreciar en la figura (2.10).

Al sustituir los valores en la fórmula 2.1 se encuentra el potencial, de cada ion. Permitiendo así establecer los valores requeridos conforme al potencial de la membrana real, tal como se mostró en la tabla 2.1 en la sección 2.4.

Sin embargo, se deben tener dos factores importantes en el potencial de la membrana en reposo:

1. La proporción de las concentraciones  $\frac{X_o}{X_i}$  de cada ion en los lados de la membrana plasmática.
2. La permeabilidad específica de la membrana a cada ion diferente.

Por lo tanto, el valor de las células varía de  $-65mV$  a  $-85mV$ . Pero en las células excitables, las neuronas, se promedia a  $-70mV$ , siendo así que este valor se acerca al potencial del  $Cl^-$  porque la membrana plasmática en reposo es más permeable al potencial de  $Cl^-$  y  $K^+$ . Por su parte, el aumento de la permeabilidad al  $Ca^{2+}$ , mismo que ayuda a sobrepasar el umbral de activación, activándose primeramente a bajo voltaje (LVA). Posteriormente se activa el canal del  $Na^+$ , suscitándose una revisión rápida del potencial de la membrana en la región de  $-70mV$  hasta  $+30mV$ . Por lo que en este punto, los canales de  $Ca^{2+}$  se activan a alto voltaje (HVA), siendo esta la razón de que en la parte superior del potencial de acción no alcanza el potencial de equilibrio de  $+66mV$  del  $Na^+$ , debido a que los canales de  $K^+$  y  $Cl^-$  en LVA se activan. Este proceso, se obtiene como resultado de un efecto de despolarización retrasado en el tiempo, en donde los canales de  $K^+$ , sensibles a voltaje, se abre el canal y difunde con rapidez el  $K^+$  hacia afuera de la célula.

Por último, el  $Cl^-$  a HVA se activa para ayudar a que la célula regrese a su estado basal.

En estos eventos que realiza la célula excitable se debe tener en cuenta tres fases del potencial de la membrana [37]:

1. *Despolarización*: este proceso consiste en hacer el potencial de la membrana menos negativo. Es decir, que se alcanza el potencial del umbral ya que se incrementa la entrada de  $Na^+$  y disminuye  $Ca^{2+}$  debido a su LVA.
2. *Repolarización*: los canales de  $K^+$  y  $Cl^-$  se dilatan rápidamente y los de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  se contraen rápidamente. Generado de  $+30mV$  a  $-70mV$  logrando así su estado basal o potencial en reposo.
3. *Hiperpolarización*: proceso que consiste en hacer el potencial de la membrana más negativo. En donde los canales de  $K^+$  permanecen abiertos hasta alcanzar los  $-90mV$ .

Estas fases se rigen por los potenciales de acción de las moléculas que interactúan en el proceso electroquímico de la célula excitable, tal como se muestra en la tabla 3.1.

TABLA 3.1: Proceso electroquímico de la célula excitable.

Molécula Química	Apertura del Canal	Fase
$Na^+$	Interior de la célula	Despolarización
$K^+$	Exterior de la célula	Repolarización
$Cl^-$	Interior de la célula	Hiperpolarización
$Ca^{2+}$	Interior de la célula	Despolarización

Es importante mencionar que los iones se encuentran en constante movimiento, tanto al interior como al exterior de la célula. Siendo así que la apertura y el cierre de estos canales depende de la unión de moléculas de señalización, tales como neurotransmisores, mediante los canales iónicos dependientes de voltaje. No obstante, un potencial de acción se inicia cuando una despolarización aumenta el voltaje de la membrana, de modo que cruza el valor del umbral de activación el cual se encuentra entre los  $-40mV$  o  $-50mV$ . En este umbral, se abren los canales de

$Na^+$  dependientes de voltaje en la membrana, permitiendo que los iones de sodio entren precipitadamente en la célula. La entrada de iones de  $Na^+ + Ca^{2+}$  hace que el potencial de membrana aumente muy rápido y que llegue hasta  $+30mV$ .

Después de los  $+30mV$ , los canales de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  se inactivan asimismo provocando que se cierran y no responden al voltaje. Al mismo tiempo un conjunto de canales de  $K^+$  dependientes de voltaje se abre, permitiendo que salga precipitadamente de la célula siguiendo su gradiente electroquímico; aunado a él, el canal de  $Cl^-$  se activa ayudando al  $K^+$  a disminuir rápidamente el potencial de membrana y regresar a su estado basal, en reposo. Esto da lugar a la hiperpolarización, en la cual, el potencial de membrana, por breves instantes, se vuelve más negativo, que su potencial de reposo. Por último, los canales de  $K^+$  dependientes de voltaje se cierran y el potencial de membrana se estabiliza en el potencial de reposo. Por lo que, los canales de  $Na^+$  regresan a su estado normal y el ciclo del potencial de acción puede volver a comenzar tal como se muestra en la figura 3.1.

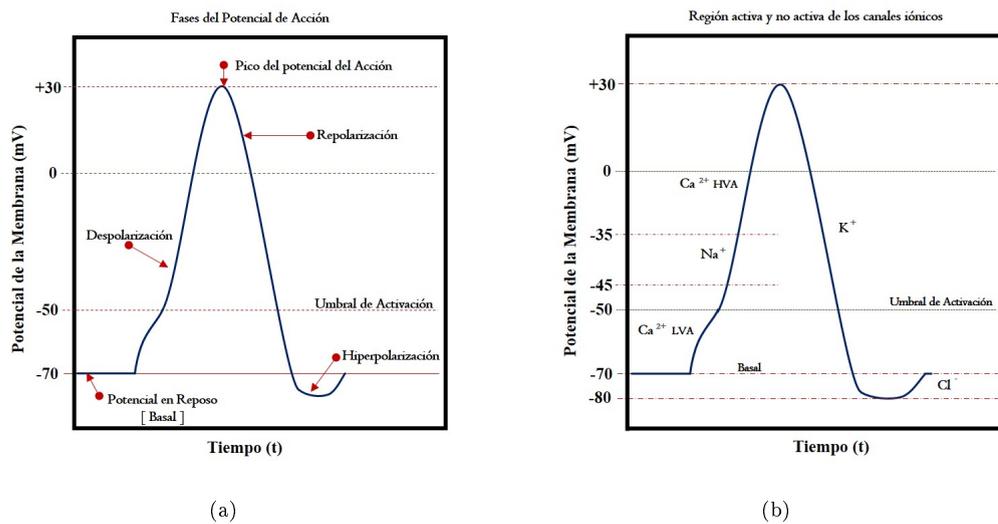


FIGURA 3.1: Potencial de acción de la membrana celular con respecto al tiempo del impulso. (a) Muestra las fases del potencial de la membrana. (b) Muestra los rangos de activación correspondientes a cada ion.

En la figura 3.1 (a) se presentan las diversas fases del potencial de acción comenzando con la despolarización, seguida de la repolarización, que pasa el potencial de reposo hasta la hiperpolarización, y finalmente la membrana regresa al reposo. Mientras que en la figura 3.1 (b) se observan los rangos de activación y no activación que corresponde a cada ion iniciando con el  $Ca^{2+}LVA$  mismo que permite

partir de  $-70mV$  a  $-45mV$ , después se activa el  $Na^+$  de  $-45mV$  a  $-30mV$  y enseguida el canal de  $Ca^{2+}HVA$  activándose de  $-30mV$  a  $+30mV$ . Posteriormente se inhiben los canales correspondientes a los iones de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$  para activarse el canal de  $K^+$  de  $+30mV$  a  $-80mV$  el cual permitirá la caída de voltaje y aunado a él se activa el  $Cl^-$  de  $-80mV$  a  $-70mV$  permitiendo regresar al potencial en reposo.

## 3.2. Comportamiento de la Célula Excitable

Para entender este comportamiento se toma la ecuación 3.1

$$\frac{dX_n}{dt} = \frac{1}{\lambda_n} \left( \sum_i I_i \right), \quad (3.1)$$

donde la derivada temporal del potencial a través de la membrana es proporcional a la suma de las corrientes en el circuito que denota cada corriente iónica diferente en el modelo e  $I_i$  indica cada corriente iónica diferente en el modelo.

En este proceso el potencial de la membrana neuronal funge un papel muy importante, mismo que se denota como  $x(t)$ . De manera que este potencial se produce a lo largo de una serie de fases, que van desde la situación de reposo inicial hasta el envío de la señal eléctrica y por último la vuelta al estado inicial. Lo cual se denominaría como las fases del potencial de acción, mencionadas en la sección 3.1.

Estas fases implican el conjunto del impulso eléctrico formado, dicho de otra manera, indica las etapas de una onda de descarga eléctrica que se transporta a lo largo de la membrana celular y se presenta cuando hay un intercambio de iones a través de la membrana de la célula excitable neuronal. Por lo que la despolaración, se genera cuando la neurona se encuentra en estado basal o de reposo y permanece en su potencial de referencia, alrededor de  $-70mV$ . Por lo que este proceso, se puede modelar mediante la siguiente ecuación diferencial de primer orden:

$$\dot{x} = -\lambda x(t) + b \quad (3.2)$$

donde su solución está dada por

$$x(t) = \left( x_0 - \frac{b}{\lambda} \right) e^{-\lambda t} + \frac{b}{\lambda} \quad (3.3)$$

y debe cumplirse que  $\lambda < 0$  y  $\frac{b}{\lambda}$ , ya que esta es la forma basal de la célula.

Mientras que la repolarización se debe al intercambio eletroquímico donde los canales iónicos se abren y se establece el intercambio principalmente del  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  por el  $K^+$  y  $Cl^-$  dentro y fuera de la membrana. Este proceso se establece debido a la diferencia entre el potencial en la membrana interna y externa. Por lo tanto, el modelo matemático se describe como una función de estos potenciales.

$$y(t) = f(x, E_{Na^+}, E_{K^+}, E_{Ca^{2+}}, E_{Cl^-}) \quad (3.4)$$

En este mismo proceso se hace presente la hiperpolarización ya que la carga eléctrica de la membrana se va haciendo cada vez más negativa superando el estado basal. En este momento se cierran los canales de  $K^+$ , y vuelven a activarse (sin abrirse) los de  $Na^+$ . Esto genera que la carga eléctrica deje de bajar y que técnicamente pudiera haber un nuevo potencial, ya que, cuando  $x(t)$  se encuentra por encima del valor de umbral ( $VT$ ), el cual oscila en  $-50mV$ , la fase de despolarización se haría presente y se registraría bajo la condición siguiente:

$$z(t) = \begin{cases} PA & \text{si } x(t) > V_T \\ 0 & \text{en otros casos} \end{cases} \quad (3.5)$$

Bajo estas premisas, se propone el siguiente modelo que toma las ecuaciones 3.2 y 3.4, considerando la formulación de la expresión 3.5 para obtener la siguiente ecuación 3.6. De la que se describe el mecanismo de acción sináptica y se encuentra la respuesta del sistema.

$$\dot{x} = \lambda x(t) + b + \int y(t)\delta(t - t_0)dt \quad (3.6)$$

Posteriormente se analiza la solución de la ecuación 3.6 tomando la expresión 3.4 para encontrar el resultado a un comportamiento lineal, mismo que se puede expresar de la siguiente manera.

$$y(t) = \alpha x(t) - gE, \quad (3.7)$$

donde  $g$  es la impedancia y  $E$  el potencial inicial. Siendo así que la solución, en cualquier momento dado, será

$$y(t) = (x_0 - \frac{b + \alpha x(t_0) - gE}{\lambda})e^{\lambda t} + \frac{b + \alpha x(t_0) - gE}{\lambda} \quad (3.8)$$

Donde si

$$\frac{b + \alpha x(t_0) - gE}{\lambda} > V_T, \quad (3.9)$$

indicando que la célula excitable iniciaría, una vez más, el proceso de despolarización, generando un nuevo potencial de acción pero si éste potencial del umbral no se excede, la célula excitable vuelve a su estado basal.

### 3.3. Desarrollo y Síntesis del Modelo Matemático

Se procede a mostrar las ecuaciones correspondientes a cada estado, siendo estos: estado basal, se encuentra en  $-70mV$ , estados activos de los canales de  $Ca_{LVA}^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Ca_{HVA}^{2+}$ ,  $K^+$  y  $Cl^-$ . Teniendo en cuenta la solución general de la ecuación diferencial, expresión 3.8, asimismo la ecuación para cada estado 3.4 y la ecuación 3.1. Se desarrolla el análisis matemático correspondiente a dichos estados.

#### 3.3.1. Estado Estable (Basal)

El estado estable de la célula excitable neuronal, registra el potencial de reposo en  $-70mV$ , mismo que se debe a la distribución asimétrica de los iones, es decir, la célula no se encuentra excitada. Acorde a la ecuación 3.3. La formulación para este estado, se rige por el comportamiento estable de la misma, ver el circuito de la figura 3.2, de manera que  $i_s = i_C + i_0$ , cuando  $i_s = 0$  se tiene la siguiente ecuación:

$$C \frac{dV_M}{dt} + g_0 V_0 + g_0 E_0 = 0 \quad (3.10)$$

donde la ecuación diferencial dada para este estado es:

$$\frac{dV_M}{dt} = \frac{g_0}{c} V_M - \frac{g_0}{c} E_0 \quad (3.11)$$

por lo tanto, y acorde con la ecuación 3.8, la respuesta total del sistema para este estado viene dada por la siguiente expresión:

$$x(t) = e^{-\frac{g_0}{c}t} - \frac{c[e^{-\frac{g_0}{c}t} - 1]}{g_0} \quad (3.12)$$

En este estado, la ecuación referente al voltaje se aplica bajo la siguiente expresión general:

$$V_T = V_n + V_F \tag{3.13}$$

donde  $V_T$  es el voltaje total de la membrana celular,  $V_n$  es el voltaje a la respuesta natural (su formulación corresponde a la expresión 3.16),  $V_F$  es el voltaje a la respuesta forzada y  $V_0$  es el voltaje de salida. Bajo las siguientes condiciones iniciales (tabla 3.2):

TABLA 3.2: Condiciones iniciales de los iones.

Voltaje	Ion	Condición inicial
$V_T$	Reposo	$-70mV$
$V_T$	$Ca_{LVA}^{2+}$	$-70mV$
$V_T$	$Na^+$	$-45mV$
$V_T$	$Ca_{HVA}^{2+}$	$-30mV$
$V_T$	$K^+$	$+35mV$
$V_T$	$Cl^-$	$-80mV$

La ecuación para obtener  $V_0$  es

$$V_0 = V_T - V_F \tag{3.14}$$

y la expresión correspondiente a  $V_F$  es:

$$V_F = V_n - V_T \tag{3.15}$$

donde

$$V_n = V_0 e^{\frac{-g_0}{c}t} \tag{3.16}$$

así, la solución corresponde a la siguiente ecuación:

$$V_T = \frac{c[e^{\frac{-g_0}{c}t} - 1]}{g_0} \tag{3.17}$$

Acorde al desarrollo de la ecuación para este estado el circuito queda representado por la figura 3.2.

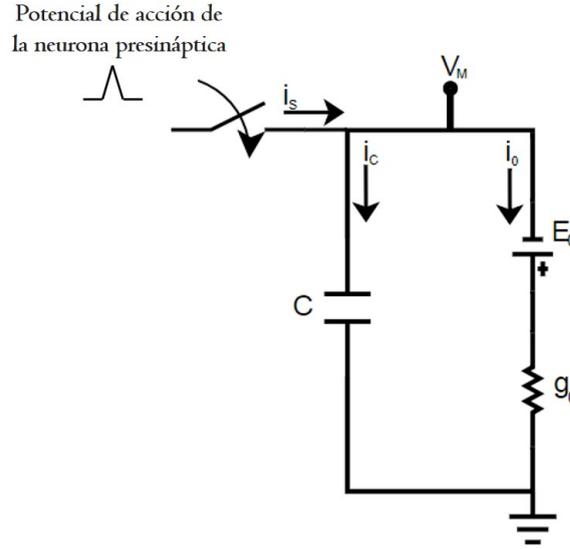


FIGURA 3.2: Circuito correspondiente al estado basal.

### 3.3.2. Estado activo del Calcio a bajo voltaje

Para este estado en el que se activa el  $Ca^{2+}$  a bajo voltaje la ecuación correspondiente se rige bajo la siguiente formulación  $i_c + i_0 + i_{Ca_{LVA}^{2+}} = 0$  cuando  $i_s = i_{Ca_{LVA}^{2+}}$ . Donde la ecuación diferencial correspondiente es:

$$C \frac{dV_M}{dt} + gV_M + g_0E_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}}V_M - g_{Ca_{LVA}^{2+}}E_{Ca_{LVA}^{2+}} = 0 \quad (3.18)$$

y se obtiene la ecuación que satisface la respuesta natural para este estado: -  
REVISAR ESTA ECUACIÓN-

$$\frac{dV_M}{dt} = \frac{-g_0V_M + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+}}{C}V_M \quad (3.19)$$

La solución a la ecuación diferencial para este caso es:

$$x(t) = e^{-\frac{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}}}{C}t} - \frac{C[e^{-\frac{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}}}{C}t} - 1]}{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}}} \quad (3.20)$$

Misma que tiene su fundamento en la ecuación 3.4 debido al impulso proveniente de otra célula. Éste estímulo electrónico estimula a la membrana celular para que logre llegar al umbral de acción o de activación.

Ahora teniendo en cuenta las expresiones 3.13 y la 3.14, se obtiene la ecuación correspondiente a  $V_n$ .

$$V_n = V_0 e^{-\frac{(g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}})}{C} t} \quad (3.21)$$

Obteniendo así la ecuación para el voltaje de sistema para este caso:

$$V_F = \frac{-E_0 g_0 + E_{Ca^{2+}_{LVA}} g_{Ca^{2+}_{LVA}}}{g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_0} \quad (3.22)$$

Por lo tanto, la ecuación que se aplicaría para este estado queda dada por la siguiente expresión:

$$V_T = V_0 e^{-\frac{(g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}})}{C} t} + \frac{-E_0 g_0 + E_{Ca^{2+}_{LVA}} g_{Ca^{2+}_{LVA}}}{g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_0} \quad (3.23)$$

Por lo tanto, el circuito para este estado de la célula excitable queda conformado como se muestra en la figura 3.3.

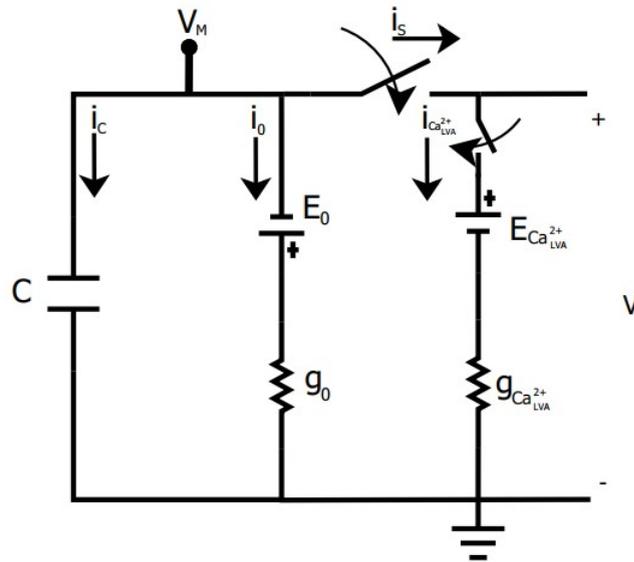


FIGURA 3.3: Circuito correspondiente al estado del Calcio a bajo voltaje.

### 3.3.3. Estado activo del Sodio

En este caso, se parte de la ecuación  $i_C + i_0 + i_{Ca^{2+}_{LVA}} + i_{Na^+} = 0$  cuando  $i_s = i_{Ca^{2+}_{LVA}} + i_{Na^+}$ .

Entonces la ecuación diferencial se conforma de la manera siguiente:

$$C \frac{dV_M}{dt} + g_0 V_M + g_0 E_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} V_M - g_{Ca_{LV}^{2+}} E_{Ca_{LV}^{2+}} + g_{Na^+} V_M - g_{Na^+} E_{Na^+} = 0 \quad (3.24)$$

Al aplicar la expresión 3.14 se obtiene la solución que satisface a este estado de la célula excitable.

$$x(t) = e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} + g_{Na^+})}{C} t} - \frac{C [e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} + g_{Na^+})}{C} t} - 1]}{g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} + g_{Na^+}} \quad (3.25)$$

En lo que respecta a este estado, el voltaje quedaría dado por la siguiente ecuación:

$$V_F = \frac{-g_0 E_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} E_{Ca_{LV}^{2+}}}{g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}}} \quad (3.26)$$

Aplicando la ecuación 3.16 y se obtiene la expresión siguiente correspondiente a  $V_n$

$$V_n = V_0 e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} + g_{Na^+})}{C} t} \quad (3.27)$$

contemplando la expresión 3.13 se obtiene

$$V_T = V_0 e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} + g_{Na^+})}{C} t} + \frac{-g_0 E_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}} E_{Ca_{LV}^{2+}}}{g_0 + g_{Ca_{LV}^{2+}}} \quad (3.28)$$

Por lo tanto, el circuito que corresponde a este estado se puede observar en la figura (3.4).

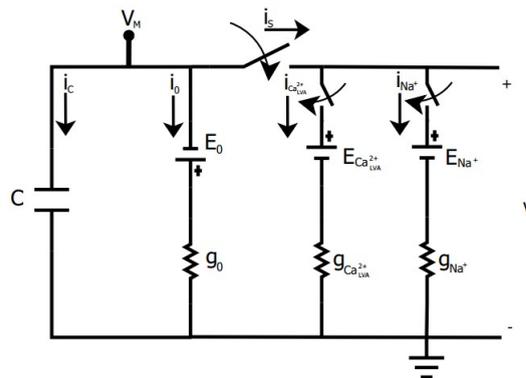


FIGURA 3.4: Circuito correspondiente al estado del sodio.

### 3.3.4. Estado activo del Calcio a alto voltaje

Para este caso  $i_s = i_{Ca_{LVA}^{2+}} + i_{Na^+} + i_{Ca_{HVA}^{2+}}$  de donde se obtienen  $i_C + i_0 + i_{Ca_{LVA}^{2+}} + i_{Na^+} + i_{Ca_{HVA}^{2+}} = 0$

La expresión diferencial para este caso queda conformado por la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} C \frac{dV_M}{dt} + g_0 V_M + g_0 E_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} V_M - \\ g_{Ca_{LVA}^{2+}} E_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} V_M - g_{Na^+} E_{Na^+} + \\ g_{Ca_{HVA}^{2+}} V + g_{Ca_{HVA}^{2+}} E_{Ca_{HVA}^{2+}} = 0 \end{aligned} \quad (3.29)$$

Por lo tanto, la solución general de la ecuación diferencial del estado del Calcio a alto voltaje es la siguiente:

$$x(t) = e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} + g_{Ca_{HVA}^{2+}}) t}{C}} - \frac{C [e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} + g_{Ca_{HVA}^{2+}}) t}{C}} - 1]}{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} + g_{Ca_{HVA}^{2+}}} \quad (3.30)$$

Con respecto al voltaje que se implementa para este estado, su expresión es la siguiente :

$$\begin{aligned} V_F = & \frac{-E_0 g_{Ca_{LVA}^{2+}} g_{Na^+} g_{Ca_{HVA}^{2+}}}{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} g_{Ca_{HVA}^{2+}}} \\ & + \frac{E_{Ca_{LVA}^{2+}} g_0 g_{Na^+} g_{Ca_{HVA}^{2+}}}{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} g_{Ca_{HVA}^{2+}}} \\ & + \frac{E_{Na^+} g_0 g_{Ca_{LVA}^{2+}} g_{Ca_{HVA}^{2+}} g_{Na^+}}{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} g_{Ca_{HVA}^{2+}}} \\ & + \frac{E_{Ca_{HVA}^{2+}} g_0 g_{Ca_{LVA}^{2+}}}{g_0 + g_{Ca_{LVA}^{2+}} + g_{Na^+} g_{Ca_{HVA}^{2+}}} \end{aligned} \quad (3.31)$$

Aplicando la expresión 3.13, la formulación de la expresión para el voltaje total quedaría de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 V_T = V_0 & e^{\frac{-(g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_{Na^+} + g_{Ca^{2+}_{HVA}}) C}{-E_0 g_{Ca^{2+}_{LVA}} g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}}} t + \\
 & \frac{-E_0 g_{Ca^{2+}_{LVA}} g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}}{g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}} \\
 & + \frac{E_{Ca^{2+}_{LVA}} g_0 g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}}{g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}} \\
 & + \frac{E_{Na^+} g_0 g_{Ca^{2+}_{LVA}} g_{Ca^{2+}_{HVA}}}{g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}} \\
 & + \frac{E_{Ca^{2+}_{HVA}} g_0 g_{Ca^{2+}_{LVA}} g_{Na^+}}{g_0 + g_{Ca^{2+}_{LVA}} + g_{Na^+} g_{Ca^{2+}_{HVA}}}
 \end{aligned} \tag{3.32}$$

Al obtener la solución del sistema, para el caso del calcio a alto voltaje, el circuito estaría conformado como se muestra en la figura 3.5:

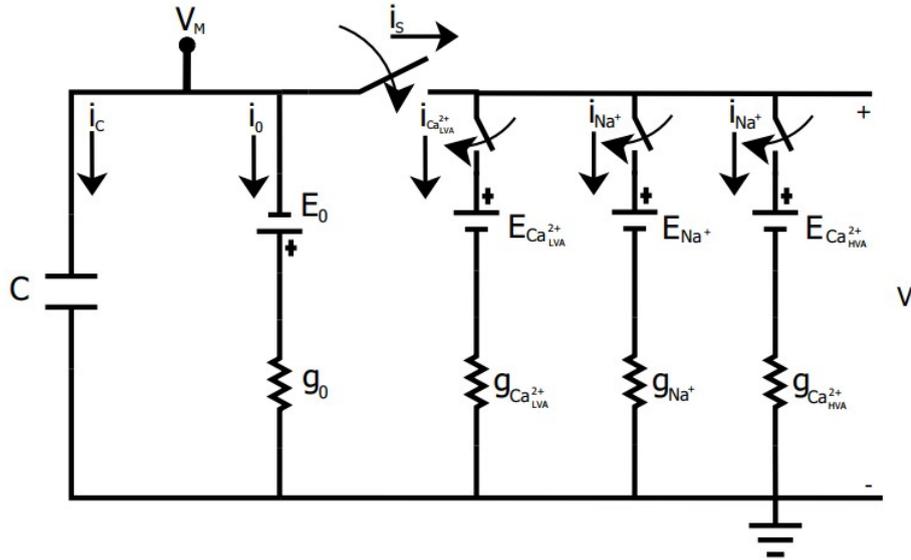


FIGURA 3.5: Circuito correspondiente al estado del Calcio a alto voltaje.

### 3.3.5. Estado activo del Potasio

En este estado  $i_C + i_0 + i_{K^+} = 0$  cuando  $i_s = i_{K^+}$  y la ecuación diferencial para este caso queda de la siguiente forma :

$$C \frac{dV_M}{dt} + g_0 V_M + g_0 E_0 + g_{K^+} V_M + g_{K^+} E_{K^+} = 0 \tag{3.33}$$

Donde la solución a la ecuación diferencial para este estado es:

$$x(t) = e^{-\frac{(g_0+g_{K^+})}{C}t} - \frac{C[e^{-\frac{(g_0+g_{K^+})}{C}t} - 1]}{g_0 + g_{K^+}} \quad (3.34)$$

La ecuación correspondiente para encontrar el voltaje es la siguiente:

$$V_F = \frac{g_0 E_{K^+} - E_0 g_{K^+} (g_0 g_{K^+})}{g_0 + g_{K^+}} \quad (3.35)$$

Entonces se toma como base la expresión 3.16 para encontrar  $V_n$  y se obtiene la siguiente ecuación:

$$V_n = V_0 e^{-\frac{(g_0+g_{K^+})}{C}t} \quad (3.36)$$

De manera que la ecuación para el voltaje en la respuesta forzada, con base en la expresión 3.13, queda de la siguiente forma:

$$V_T = V_0 e^{-\frac{(g_0+g_{K^+})}{C}t} + \frac{g_0 E_{K^+} - E_0 g_{K^+} (g_0 g_{K^+})}{g_0 + g_{K^+}} \quad (3.37)$$

De manera que el circuito conformado para este estado queda como se muestra en la figura 3.6.

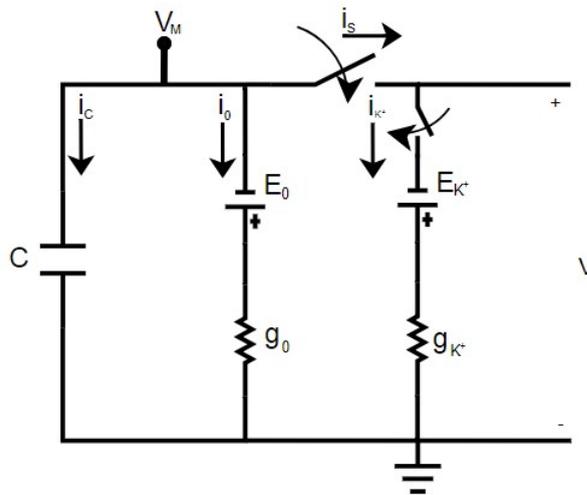


FIGURA 3.6: Circuito correspondiente al estado del potasio.

### 3.3.6. Estado activo del Cloro

Partiendo del valor de  $i_s = i_{Cl^-}$  se tiene que  $i_C + i_0 + i_{Cl^-} = 0$ . Donde la ecuación diferencial correspondiente para este caso es:

$$C \frac{dV_M}{dt} + g_0 V_M + g_0 E_0 + g_{Cl^-} V_M + g_{Cl^-} E_{Cl^-} = 0 \quad (3.38)$$

En donde, la solución correspondiente para el estado, activado del Cloro, corresponde a la siguiente expresión:

$$x(t) = e^{-\frac{(g_0 + g_{Cl^-})}{C}t} - \frac{C[e^{-\frac{(g_0 + g_{Cl^-})}{C}t} - 1]}{g_0 + g_{Cl^-}} \quad (3.39)$$

Para encontrar el voltaje correspondiente a este estado, se parte de la siguiente expresión

$$V_F = \frac{g_0 E_{Cl^-} - E_0 g_{Cl^-} (g_0 g_{Cl^-})}{g_0 + g_{Cl^-}} \quad (3.40)$$

Para posteriormente, aplicar la expresión 3.16 de donde se obtiene la siguiente ecuación:

$$V_n = V_0 e^{-\frac{(g_0 + g_{Cl^-})}{C}t} \quad (3.41)$$

Una vez calculado  $V_n$ , se recurre a la expresión 3.13 para obtener la ecuación final para el voltaje que satisface a este estado:

$$V_T = V_0 e^{-\frac{(g_0 + g_{Cl^-})}{C}t} + \frac{g_0 E_{Cl^-} - E_0 g_{Cl^-} (g_0 g_{Cl^-})}{g_0 + g_{Cl^-}} \quad (3.42)$$

Por lo tanto, el circuito para el estado activo del cloro es el siguiente:

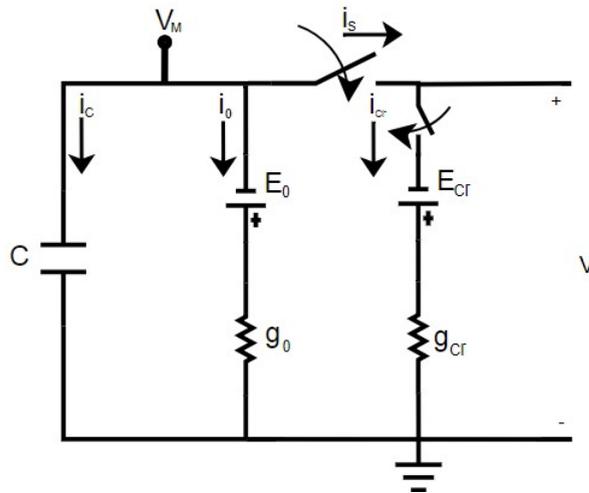


FIGURA 3.7: Circuito correspondiente al estado del cloro.

Teniendo en cuenta la figura 3.1 y las ecuaciones para cada estado que interactúan en la célula excitable neuronal el circuito que se propone y refleja el potencial eléctrico queda conformado como se muestra en la figura 3.8.

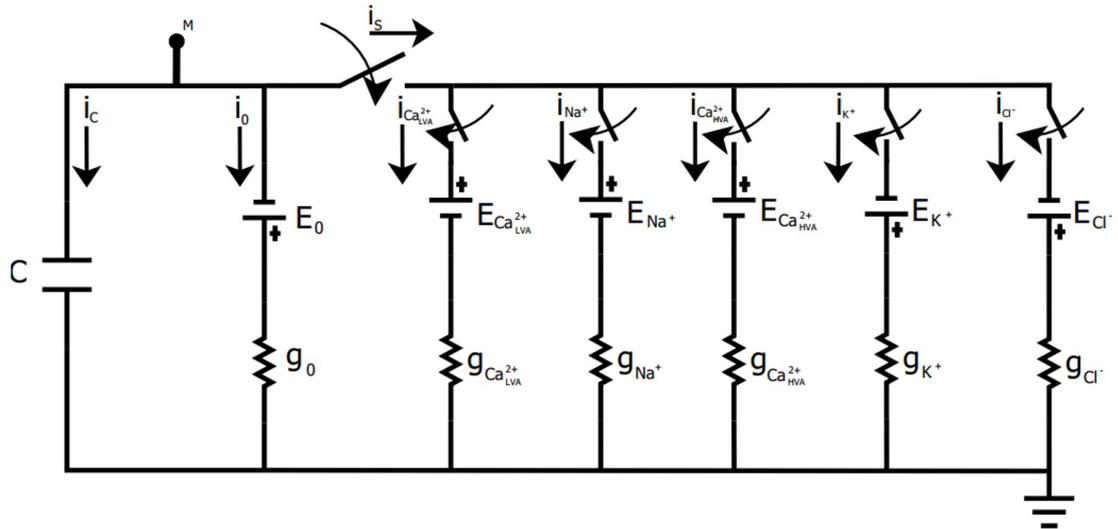


FIGURA 3.8: Circuito propuesto de la Célula Excitable Neuronal.

# Capítulo 4

## Resultados

*“Son vanas y están plagadas de errores las ciencias que no nacen de la experiencia madre de toda certidumbre”.*

*Leonardo Da Vinci*

La simulación consiste en encontrar las soluciones analíticas o numéricas de un modelo matemático y permite verificar el comportamiento del modelo en cuestión. Se sabe que en estos modelos el procedimiento de simulación suele ser no tan directo, ya que existen conjuntos de parámetros sobre los cuales se posee poca información. Por lo que es importante realizar ajustes de parámetros basándose en los conocimientos previos del sistema para encontrar las soluciones aceptables y similares al comportamiento real de la célula excitable, en el que se ve afectado el conjunto de parámetros que afecta el comportamiento del sistema en cada estado.

Generalmente es muy poco viable resolver analíticamente un sistema de ecuaciones diferenciales como el constituido por el modelo planteado, por lo que su resolución numérica es conveniente. Para ello se recurre al lenguaje de programación Matlab<sup>®</sup> el cual proporciona numerosos recursos matemáticos y una plataforma gráfica que facilita la búsqueda de las soluciones. Y, para la simulación electrónica del circuito se aplica NI Multisim<sup>™</sup> con el que se obtiene el circuito y la señal de la célula excitable neuronal de manera electrónica.

En este capítulo, primeramente en la sección 4.1 se explican los resultados obtenidos mediante las ecuaciones diferenciales del modelo, mientras que en la sección 4.2 se aborda el circuito propuesto y la señal obtenida del mismo.

## 4.1. Resultados por Simulación Digital

Se estableció el modelo matemático en base a las ecuaciones diferenciales. Primeramente se obtuvieron las respuesta a cada impulso respectivamente de cada caso. Sin embargo, en la mayoría de los sistemas reales no es posible generar un impulso perfecto, de manera que se aplica una aproximación eficaz de un pulso breve en el que se puede observar un pulso muy cercano a la respuesta del pulso que teóricamente se presenta.

En la figura 4.1 se muestra la respuesta al impulso contemplando la expresión 3.20 desarrollada en la sección 3.3.2.

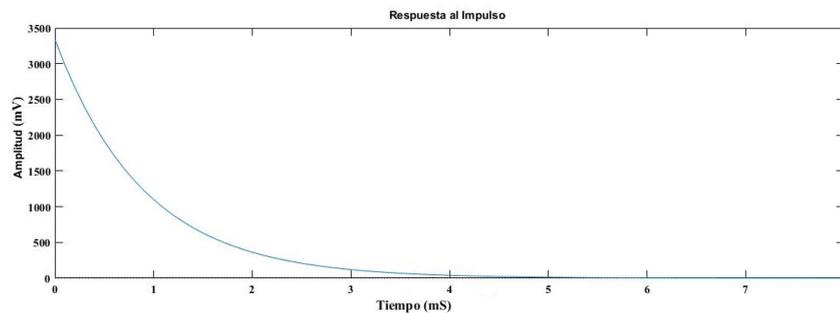


FIGURA 4.1: Respuesta al impulso del ion de Calcio a bajo voltaje.

Contemplando la expresión 3.25 en la sección 3.3.3 se obtiene la respuesta al impulso del estado del ion de  $Na^+$ , figura 4.2.

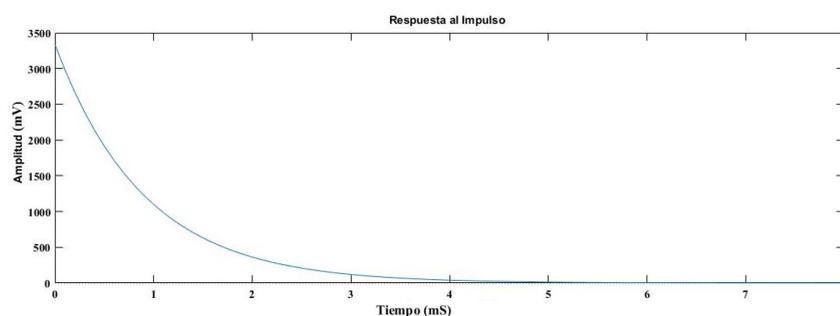


FIGURA 4.2: Respuesta al impulso del ion de Sodio.

En la sección 3.3.4 se muestra la expresión 3.30, con la que se consigue la respuesta al impulso del estado del ion del  $Ca^{2+}$  a alto voltaje, figura 4.3.

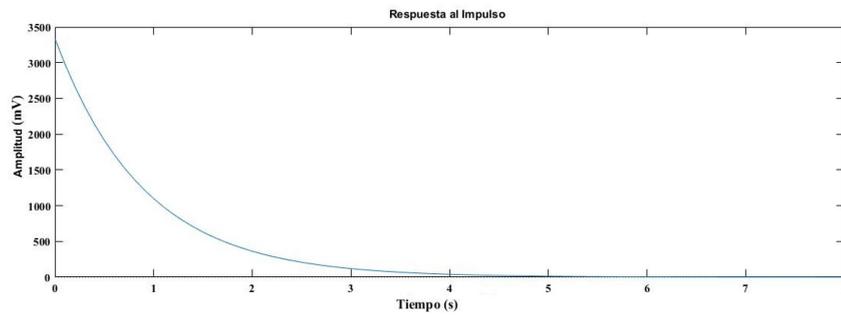


FIGURA 4.3: Respuesta al impulso del ion de Calcio a alto voltaje.

Con base en la ecuación 3.34, mostrada en la sección 3.3.5, se obtiene la respuesta al impulso mostrada en la figura 4.4

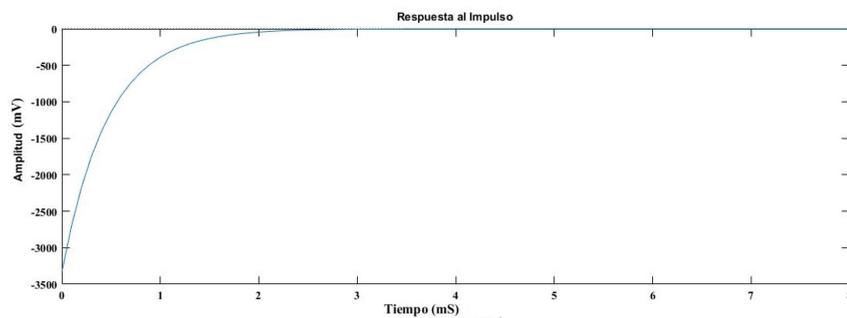


FIGURA 4.4: Respuesta al impulso del ion de Potasio.

La figura 4.5 presenta la respuesta al impulso obtenida por la presencia del ion del Cloro. Esta respuesta tiene su base en la expresión 3.39 expuesta en la sección 3.3.6.

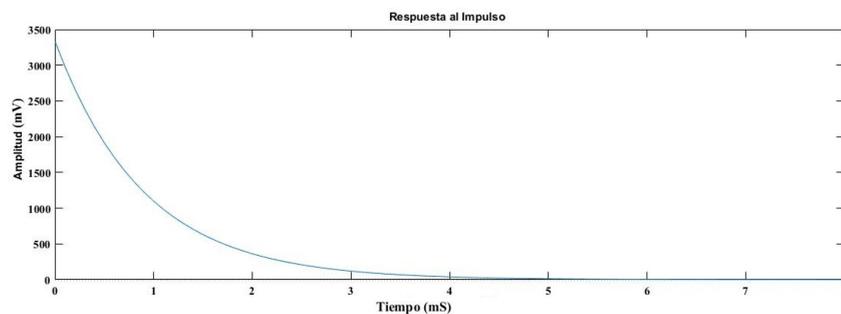


FIGURA 4.5: Respuesta al impulso del ion de Cloro.

La figura 4.6 muestra la señal que emite la célula excitable al momento recibir un impulso. Cada una de las ecuaciones mostradas en el capítulo 2, mismas que

corresponden a cada estado activo. Las expresiones utilizadas son: 3.12, 3.20, 3.25, 3.30, 3.34, 3.39, éstas, se insertan en el software logrando la conjunción de los iones presentes en la célula y formando un impulso.

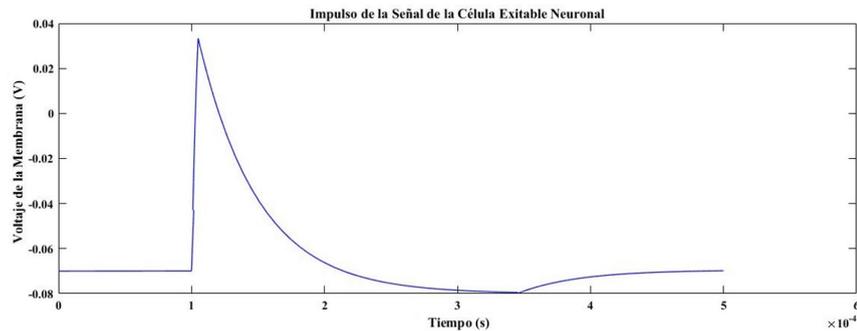


FIGURA 4.6: Señal emitida por la célula excitable neuronal.

Mientras que en la figura 4.7 muestra la obtención del tren de impulsos generado por la célula excitable simulada, similar a la neurona real. La señal oscila, entre un rango de  $-80mV$  a  $+30mV$ , tal como se mencionó en la figura 3.1 inciso (b) del capítulo 2.

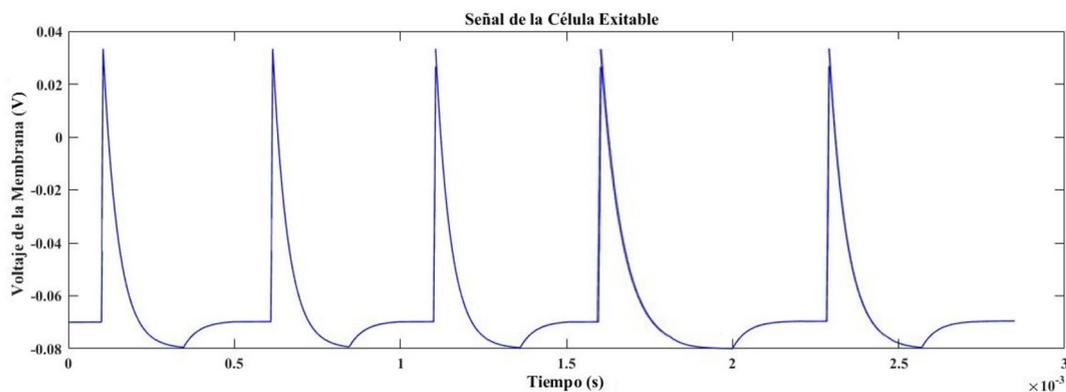


FIGURA 4.7: Tren de impulso de la célula excitable.

## 4.2. Resultados por Simulación Electrónica

Se desarrolló y evaluó el circuito propuesto en el capítulo 3, con el que se realizan las pruebas electrónicas, permitiendo visualizar el comportamiento de los componentes electrónicos con que se conforma el circuito de la célula excitable neuronal, siendo estos: seis fuentes de alimentación, seis resistencias y un capacitor. En la tabla 4.1 se muestran los valores utilizados que permitieron comprobar, mediante el

testeo del circuito, el funcionamiento correcto permitiendo facilitar el análisis y la comprensión del circuito electrónico de la célula excitable neuronal. Mientras que en la figura 4.8 se aprecia el circuito obtenido en el programa NI Multisim<sup>TM</sup>. El cual presenta los valores utilizados para su óptimo funcionamiento.

TABLA 4.1: Parámetros de las conductancias y fuentes del circuito de la Célula Excitable.

Fuente	Parámetro	Resistencia	Parámetro
$E_0$	$-70mV$	$R_0$	$3.33k\Omega$
$E_{Ca^{2+}_{LVA}}$	$134mV$	$R_{Ca^{2+}_{LVA}}$	$23.84k\Omega$
$E_{Na^+}$	$66mV$	$R_{Na^+}$	$28.05k\Omega$
$E_{Ca^{2+}_{HVA}}$	$134mV$	$R_{Ca^{2+}_{HVA}}$	$3.767k\Omega$
$E_{K^+}$	$-90mV$	$R_{K^+}$	$3.33k\Omega$
$E_{Cl^-}$	$-69mV$	$R_{Cl^-}$	$3.33k\Omega$
C	$300\mu F$		

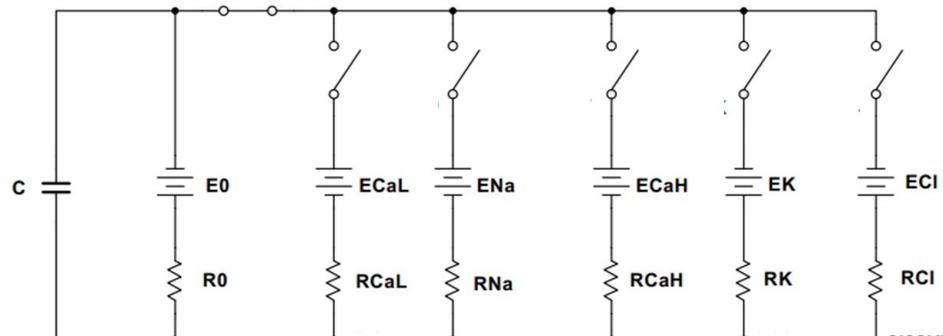
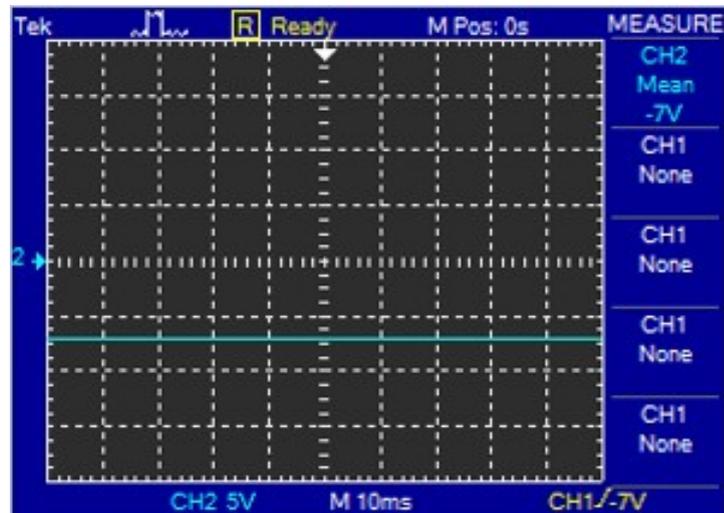


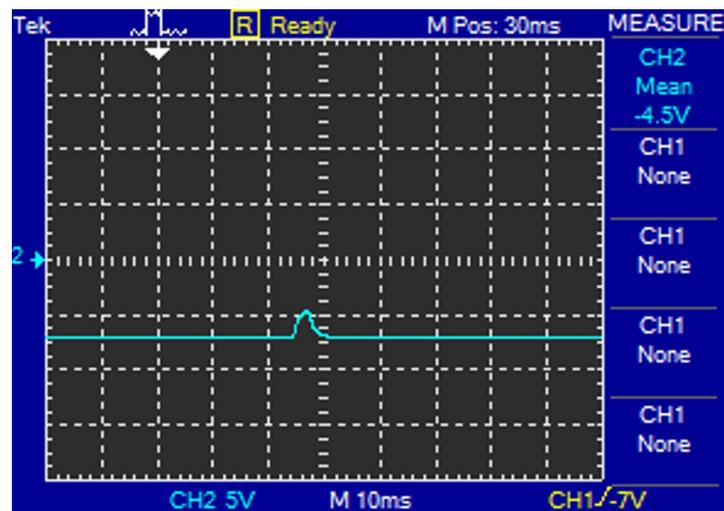
FIGURA 4.8: Circuito de la Célula Excitable neuronal.

A partir del circuito 4.8 se obtienen las señales respectivas a cada caso de la célula excitable. Esto se logra mediante los switches, los cuales permiten la entrada del voltaje para cada caso al momento de interactuar los iones, tal como se puede apreciar en la figura 3.1 (b)

En la figura 4.9 se aprecia la señal en su estado basal, es decir que la célula excitable neuronal se encuentra en un voltaje de  $-70mV$ , donde no se refleja actividad.

FIGURA 4.9: Señal en estado basal presentada a  $-70mV$ .

Al activarse el interruptor para el estado del Calcio a bajo voltaje se aprecia un cambio de voltaje, tal como se puede apreciar en la figura 4.10, reflejando un impulso el cual cambia de  $-70mV$  a  $-45mV$ .

FIGURA 4.10: Señal del estado de  $Ca^{2+}$  a bajo voltaje de  $-70mV$  a  $-45mV$ .

La figura 4.11 muestra la señal correspondiente al momento en que el switch se activa permitiendo que se genere un impulso de mayor amplitud logrando superar el umbral de activación llegando a un voltaje de  $-35mV$

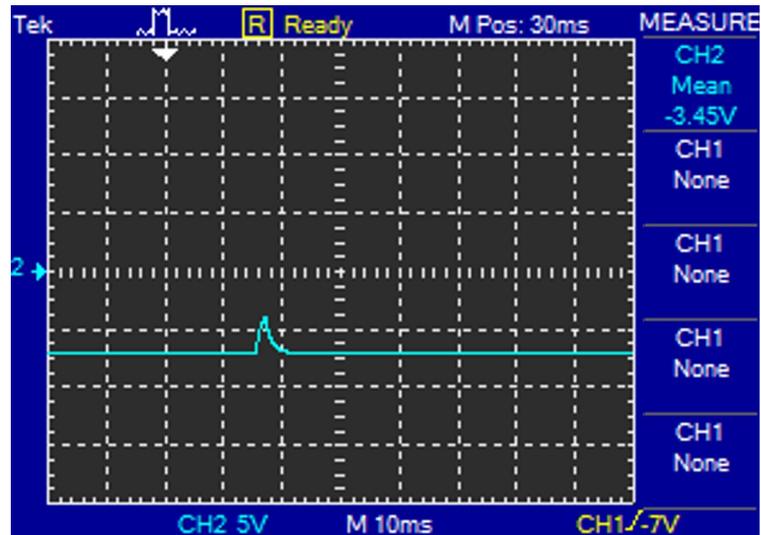


FIGURA 4.11: Señal del estado de  $Na^+$  de  $-45mV$  a  $-35mV$ .

En el estado de calcio a alto voltaje se incrementa la señal logrando llegar de  $-45mV$  a  $+35mV$ . La figura 4.12 muestra este cambio de voltaje.

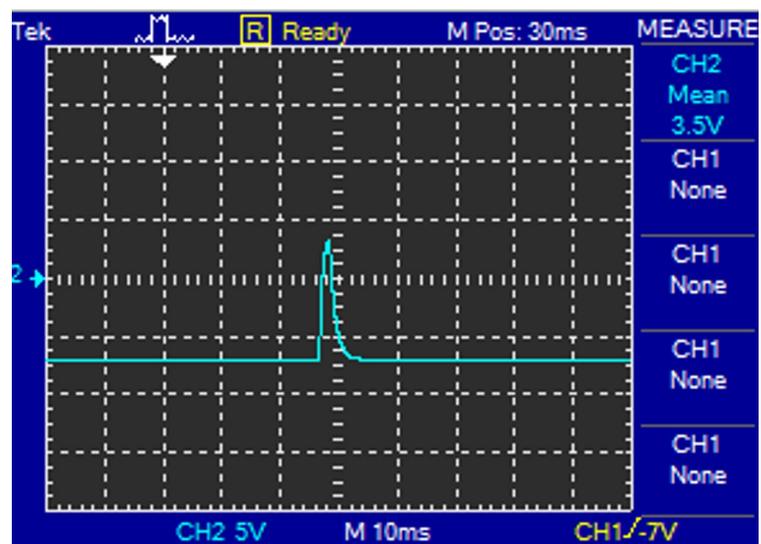


FIGURA 4.12: Señal del estado de  $Ca^{2+}$  a alto voltaje de  $-45mV$  a  $+35mV$ .

Al desactivarse los switches de los iones de  $Ca^{2+}$  a bajo voltaje al igual que el de alto voltaje junto con el de  $Na^+$  se activa el interruptor del  $K^+$  con el cual se obtiene decremento de voltaje de  $+35mV$  a  $-80mV$  (figura 4.13).

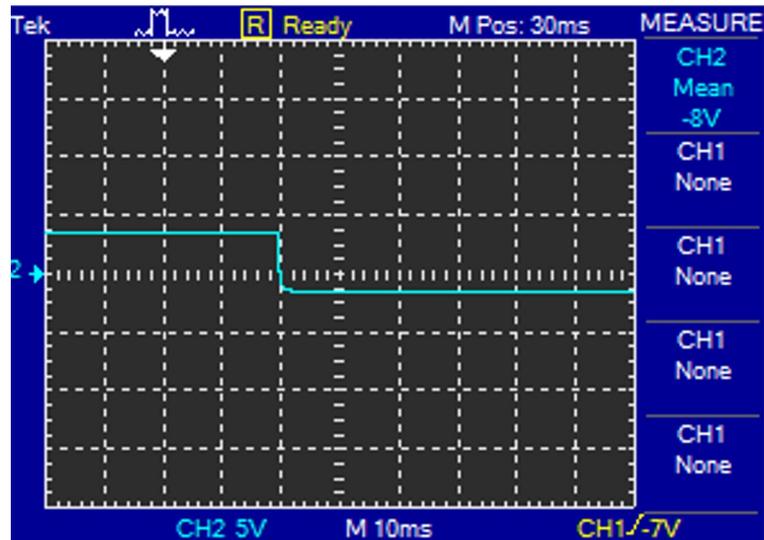


FIGURA 4.13: Señal del estado de  $K^+$  a alto voltaje de  $+35mV$  a  $-80mV$ .

Asimismo se activa el switch del  $Cl^-$  logrando regresar la señal de  $-80mV$  a  $-70mV$ , lo cual permite volver al estado basal de la célula excitable neuronal tal como se puede apreciar en la figura 4.14.

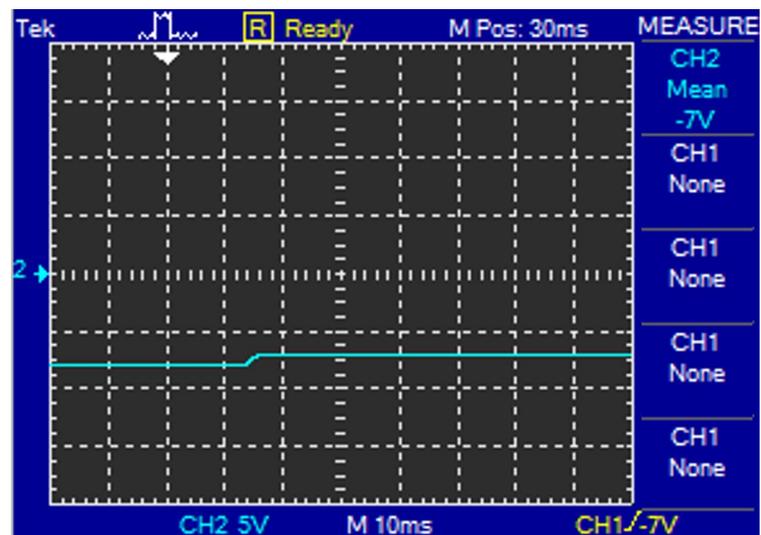


FIGURA 4.14: Señal del estado de  $Cl^-$  a alto voltaje de  $-80mV$  a  $-70mV$ .

En la figura 4.15 se aprecia la señal obtenida del circuito de la célula excitable neuronal, mediante el programa de simulación. Y en la figura 4.16 muestra un tren de impulsos de la célula excitable neuronal electrónica. Es importante mencionar que los cambios eléctricos que tienen lugar dentro de la célula excitable neuronal, como se describe en la sección anterior, son similares a un interruptor de luz que

se enciende y apaga. Pues un estímulo inicia la despolarización, pero el potencial de acción se ejecuta por si sólo una vez que se ha alcanzado un umbral.

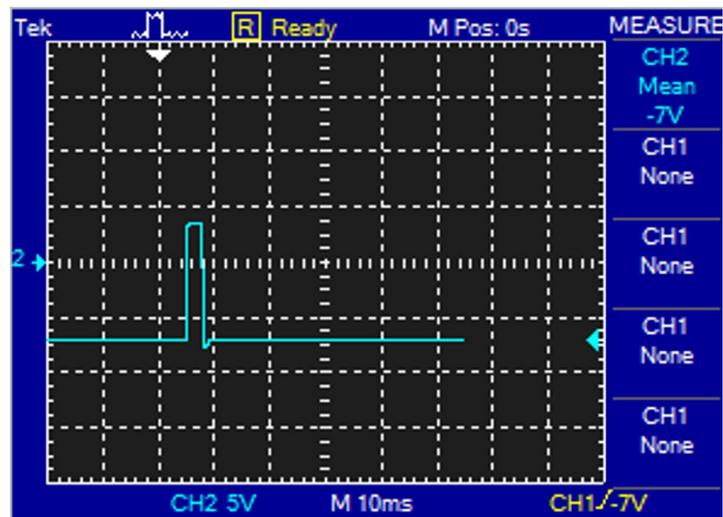


FIGURA 4.15: Impulso del circuito de la célula excitable neuronal.

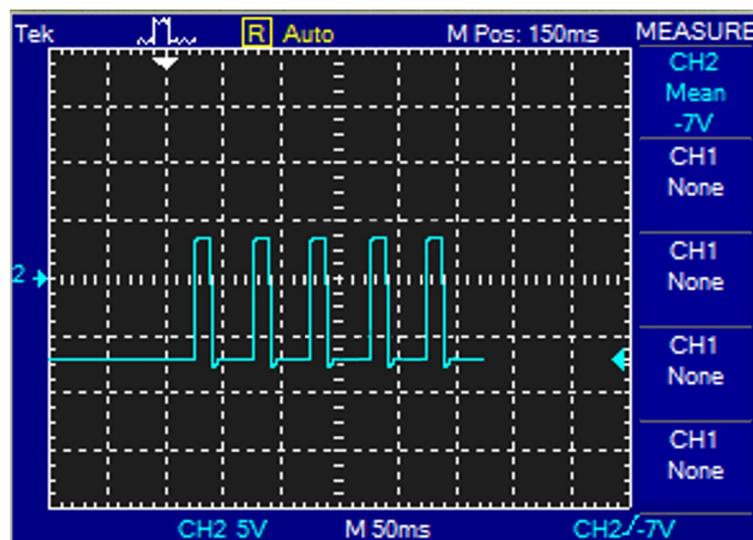


FIGURA 4.16: Tren de impulsos del circuito de la célula excitable neuronal electrónica.

# Conclusiones y Perspectivas

*“Nunca he creído que podamos transformar el mundo, pero creo que cada día es posible transformar las cosas”.*

*Françoise Giround*

## Conclusiones

El objetivo principal de este trabajo ha sido el desarrollo de un modelo matemático de una célula excitable y el entendimiento del concepto de comunicación neuronal mismo que permite la simulación de la vía del dolor del ser humano. Tomando en cuenta la actividad eléctrica como cinético química, se ha indagado la estructura del modelo permite la identificación de los elementos de la célula que la componen, y posteriormente utilizarlos como herramienta en el diseño del modelo, para visualizar el comportamiento de la célula excitable en el estudio del efecto activo y pasivo de la misma.

Al realizar el modelo matemático se interpreta la sinapsis eléctrica que integran el conjunto dinámico y coherente de la actividad de los diferentes iones en los canales. De manera que el modelo consta de cinco ecuaciones diferenciales lineales, que tienen como variable de entrada el impulso eléctrico del estímulo inicial  $I_s$  dado por los iones  $Ca^{2+}$  a bajo y alto voltaje,  $Na^+$ ,  $K^+$  y  $Cl^-$ .

Los resultados han mostrado simulaciones acorde al comportamiento real conocido de las células excitables neuronales, donde la dinámica del voltaje varía dependiendo de la activación de cada uno de los iones, presentando un comportamiento cíclico. Estos resultados muestran una mejora a otros modelos conocidos: modelo H-H [16]. Ya que se implementan más canales iónicos para lograr obtener una membrana real. Esto se logra anexando los parámetros correspondientes de los

nuevos canales y usando la información preexistente sobre el comportamiento de la célula excitable neuronal.

Del estudio del modelo se han obtenido conocimientos muy provechosos, a saber:

1. Que las actividades de los canales de  $Ca^{2+}$  a bajo y alto voltaje están directamente relacionados con la etapa de excitación de la célula y las actividades correspondientes al  $Cl^-$  permiten un rápido retorno al estado basal.
2. Existen elementos claves a los cuales el modelo es muy sensible para su funcionamiento: en este sentido, es necesario, complementar la descripción matemática de los iones de  $Na^+$  y  $K^+$  a fin de incluir su actividad cinético química, pues estos elementos representan una fuerte influencia sobre el proceso sináptico eléctrico en el que la membrana neuronal se despolariza y repolariza.
3. Se puede reproducir el comportamiento de la célula excitable neuronal, lo más fiable a la real, contemplando los demás canales existentes. Asimismo, se observa que al abrir o cerrar un canal iónico la membrana celular presenta un comportamiento diferente, simulando una carga mayor de algún ion, esto debido a algún estímulo externo.

Se debe remarcar que el simulador obtiene las resoluciones numéricas del modelo propuesto en tiempos de ejecución aceptables. Por otra parte, dado el conocimiento generado en este trabajo, y para poder optimizar la interpretación del comportamiento real, normal y/o patológico de la célula excitable neuronal se deben tener en cuenta y observar la disminución de amplitud y del voltaje en cada estado activo o inactivo de la membrana.

## Perspectivas

El modelo del comportamiento individual de una célula excitable neuronal desarrollada en este trabajo es un resultado parcial de un proyecto de cooperación con el laboratorio de tecnología y salud de la COARA, UASLP. Este trabajo es la base de los demás modelos celulares que se pretenden realizar con fines de poder predecir y ayudar en un mejor diagnóstico y estudio de lo que es el proceso de salud.

De igual manera se implemetará el circuito con transistores que permita una re-  
troalimentación automáticamente (figura 4.17), esperando un comportamiento re-  
petitivo y observado un cambio en la amplitud de la señal al momento de verse  
afectado el voltaje en cada ion y el tiempo de ejecución, además de una conexión  
neuronal que permita simular la sinapsis entre células excitables neuronales en la  
transmisión de señal.

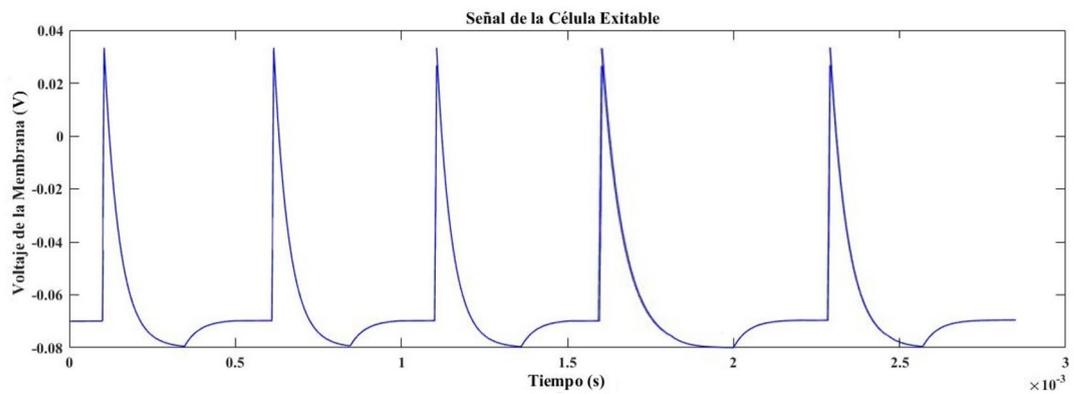


FIGURA 4.17: Señal del impulso autónomo de la célula excitable neuronal.

# Bibliografía

- [1] Cabral, A. R. (1993). Conceptos históricos y teoías del dolor. *Ciencias*, (031).
- [2] Pérez-Cajaraville, J., Abejón, D., Ortiz, J. R., & Pérez, J. R. (2005). El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 12(6), 373-384.
- [3] Escuela Bíblica de Jerusalén. (1999) Biblia de Jerusalén. Génesis 3:16. Desclée de Brouwer Bilbao. España.
- [4] Cortés, J., Franco, A., & Álvarez, J. (1996). Historia de la analgesia. El dolor. Un enfoque multidisciplinar. Editor. Universidad de Santiago de Compostela, 139-56.
- [5] Escuela Bíblica de Jerusalén. (1999) Biblia de Jerusalén. Romanos 5:12. Desclée de Brouwer Bilbao. España.
- [6] Loeser, J. D., Butler, S. H., Chapman, C. R., & Turk, D. C. (Eds.). (2003). *Terapéutica del dolor Bonica: tercera edición*. McGraw-Hill.
- [7] Cortés, J., & Franco A. (1995) *Historia de la analgesia*. Jano.
- [8] Fernández, J., García, P. & Sánchez, J. (2006) *Santiago Ramón y Cajal un siglo después del premio nobel*. Marcelino Botín. España.
- [9] Lamberti, P. W.& Rodríguez, V. (2007). Desarrollo del modelo matemático de Hodgkin y Huxley en neurociencias. *Electroneurobiología*, 15(4), 31-60.
- [10] Perena, M. J., Perena, M. F., Rodrigo-Royo, M. D., & Romera, E. (2000). Neuroanatomía del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*, 7(supl II), 5-10.
- [11] Coaquira Peláez, S. A., Condori Quispe, A., & Fuentes De la Barra, P. Y. (2012). Neurofisiología de la conducción nerviosa. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 27, 1301.

- [12] Alda F. (2017). Sistema Nervioso II: señales eléctricas y químicas en las neuronas. [online] B-log-ia20.blogspot.mx. Available at: <http://b-log-ia20.blogspot.mx/2016/06/sistema-nervioso-ii-senales-electricas.html> [Accessed 26 Sep. 2017].
- [13] Ciutat D. (2017) Las Vías de Transmisión del Dolor. Raco.cat. [online] Available at: <http://www.raco.cat/index.php/UllCritic/article/download/207723/285602> [Accessed 25 Sep. 2017].
- [14] De Jesús Pozos Guillén, A., Bañuelos, A., Patricia, M. C., & Pérez Urizar, J. (2008). Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. *Revista ADM*, 65(1).
- [15] Esparza-Villalpando, V., Chavarria-Bolaños, D., Gordillo-Moscoso, A., Masuoka-Ito, D., Martínez-Rider, R., Isiordia-Espinoza, M., & Pozos-Guillen, A. (2016). Comparison of the analgesic efficacy of preoperative/postoperative oral dexketoprofen trometamol in third molar surgery: A randomized clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 44(9), 1350-1355.
- [16] Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4), 500-544.
- [17] Morris, C., & Lecar, H. (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical journal*, 35(1), 193-213.
- [18] Hindmarsh, J. L., & Rose, R. M. (1984, March). A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. In *Proc. R. Soc. Lond. B* (Vol. 221, No. 1222, pp. 87-102). The Royal Society.
- [19] Chay, T. R. (1985). Chaos in a three-variable model of an excitable cell. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 16(2), 233-242.
- [20] Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, 14(6), 1569-1572.
- [21] Izhikevich, E. M., & FitzHugh, R. (2006). Fitzhugh-nagumo model. *Scholarpedia*, 1(9), 1349.
- [22] Amil, P., Cabeza, C., & Martín, A. C. (2014). Electronic Implementation of the Mackey-Glass Delayed Model. arXiv preprint arXiv:1408.5083.

- [23] Guevara, M. R., Glass, L., Mackey, M. C., & Shrier, A. (1983). Chaos in neurobiology. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, (5), 790-798.
- [24] Organización Mundial de la Salud. (2012). Sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas.
- [25] Torrente, J. (2018). Proceso de sinapsis o conexión entre neuronas - El Baúl de la Psique. [online] El Baúl de la Psique. Available at: <http://elbauldelapsique.com/efectos-del-alcohol-en-el-cerebro/sinapsis001/> [Accessed 14 Apr. 2018].
- [26] IASP Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. *Pain*. (1994).
- [27] Villanueva L., Nathan PW. (2000). Multiple pain pathways. en Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management Vol 16*. IASP Press, Seattle, 371-386.
- [28] Romera, E., Perena M. J., Perena, M. F., & Rodrigo, M. D. (2000). Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*, 7(Supl II), 11-17.
- [29] Pérez, A. M. Fisiopatología del dolor crónico: de la periferia al cortex cerebral. Vías de transmisión. Sistemas moleculares. Neurotransmisores. Neuromoduladores.
- [30] Casey, K. L. (1999). Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14), 7668-7674.
- [31] Facmed.unam.mx. (2018). Untitled Document. [online] Available at: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/> [Accessed 19 Apr. 2018].
- [32] Guyton, A. C., Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2006). *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Brasil.
- [33] Fox, S. I. (2011). *Fisiología humana*. Mcgraw-hill interamericana.
- [34] Commons.wikimedia.org. (2018). File:Neurona.svg - Wikimedia Commons. [online] Available at: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neurona.svg> [Accessed 23 Nov. 2017].

- 
- [35] Barret, K., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2010). Ganong fisiología médica. Editorial McGraw Hill.
- [36] Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2000). Principles of neural science (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.) New York: McGraw-hill.
- [37] Campos Cantón I., Rangel López A., Martel Gallegos G., Zarazúa S. & Vértiz Hernández A. (2014) An Experimental Electronic Model for a Neuronal Cell. IOPscience. European Journal of Physics 35.