



UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
DECANATO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
COORDINACIÓN DE INGENIERÍA TELECOMUNICACIONES -
INGENIERÍA BIOMÉDICA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

TRABAJO DE GRADO

**MODELO DETERMINÍSTICO PARA EL ESTUDIO DEL
SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACA EN FUNCIÓN DE
LOS CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES**

por

Yahir Calderón

Marzo de 2021

MODELO DETERMINÍSTICO PARA EL ESTUDIO DEL SISTEMA DE
CONDUCCIÓN CARDÍACA EN FUNCIÓN DE LOS CANALES
VOLTAJE-DEPENDIENTES



UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
DECANATO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
COORDINACIÓN DE INGENIERÍA TELECOMUNICACIONES -
INGENIERÍA BIOMÉDICA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**MODELO DETERMINÍSTICO PARA EL ESTUDIO DEL
SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACA EN FUNCIÓN DE
LOS CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES**

Trabajo de Grado presentado a la Universidad Simón Bolívar por

Yahir Calderón

como requisito parcial para optar al grado académico de

Magíster en Ingeniería Biomédica

Con la asesoría del profesor

Gerardo Febres

Marzo de 2021



UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
DECANATO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
COORDINACIÓN DE INGENIERÍA TELECOMUNICACIONES -
INGENIERÍA BIOMÉDICA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**MODELO DETERMINÍSTICO PARA EL ESTUDIO DEL
SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACA EN FUNCIÓN DE
LOS CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES**

Por: Yahir Calderón
Carné: 17-90894

Este Trabajo de Grado ha sido aprobado en nombre de la Universidad Simón Bolívar por el siguiente jurado examinador:

Jurado 1
Presidente(a)

Jurado 2
Miembro principal

Jurado 3
Miembro principal externo

Jurado 4
Miembro principal externo

Gerardo Febres
Miembro principal-tutor

dd de mm de yy

DEDICATORIA

*What would you think if I sang out of tune?
Would you stand up and walk out of me?
Lend me your ears and I'll sing you a song
And I'll try not to sing out of key
Oh, I get by with a little help from my friends
Mm, I get high with a little help from my friends
Mm, gonna try with a little help from my friends...*

With a little help from my friends
The Beatles

AGRADECIMIENTOS

Mis más profundo agradecimiento a este trabajo con el que pude ampliar mis conocimientos, y que en sí mismo me permitió crecer personalmente con este reto académico. Agradezco a las circunstancias y al entorno que me han permitido forjar mi carácter, y que también me brindaron la oportunidad de conocer a aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a labrar mi camino de la forma en que lo he hecho y, entre otras consecuencias, quedarme en mi país y seguir estudiando. A Venezuela mucho debo agradecerle, pues a pesar del lamentable deterioro que tanto en estructura como su sociedad vive, me ha ofrecido escenarios en los que mi convicción, valores y personalidad ha sido retada una y otra vez, saliendo fortalecida e inspirada a ofrecer resistencia desde muchos escenarios.

Quiero agradecer a mi tía Blanca Silva, quien a pesar de conocerle apenas empezando el pregrado, no sólo me ha brindado su cariño y calor de madre, sino también su apoyo con una opinión objetiva y sincera en cada una de las decisiones que he tomado, tanto académica como personalmente. A la Dra. Cruz Velásquez, quien a pesar de las razones por las que le conocí, no sólo me ha mostrado una enorme calidad humana, y me atrevo a decir que su amistad, sin abandonar su ética y profesionalismo como médico tratante. A Nelson Bolívar, quien más que un colega ha sido un amigo muy importante desde los inicios en mi carrera universitaria, y quien me ofreció el primer sitio seguro para quedarme en mi país y continuar mis metas académicas y personales.

Agradezco a mi mamá Yolanda Silva y a mi hermana Adlia Calderón, por creer en mí, su apoyo y respeto en cada una de mis decisiones. A mi negrita Jhoalys Valera, con quien he compartido una larga y honesta amistad, sincera y que siempre está como dice ella "Al pie del cañón". A Gabriel Abellán y Fermín Dalmagro, con quienes he compartido amistad y apoyo mutuo, y como colegas han sido un gran apoyo en este camino permitiéndome crecer académica y personalmente. Particularmente a Fermín, le agradezco no sólo su ofrecimiento desinteresado de un lugar seguro, sino su paciencia, gran calidad humana, apoyo como académico y orientación en mi trabajo de grado, además de su cariño, amor y compañía, muchas gracias.

A mi tutor, el profesor Gerardo Febres, quien mostró gratamente su apoyo desde el primer momento en que le consulté ser mi guía académico, y con quien compartí largas y gratas horas de discusión en mis primeras orientaciones del trabajo de grado.

A todos, ¡muchísimas gracias!



UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR
DECANATO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
COORDINACIÓN DE INGENIERÍA TELECOMUNICACIONES -
INGENIERÍA BIOMÉDICA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**MODELO DETERMINÍSTICO PARA EL ESTUDIO DEL
SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACA EN FUNCIÓN DE
LOS CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES**

Por: Yahir Calderón
Carné: 17-90894
Tutor: Gerardo Febres
Marzo de 2021

RESUMEN

En esta investigación se estudia el Sistema de Conducción Cardíaca (SCC) utilizando como fundamento físico-matemático las ecuaciones Poisson-Boltzmann y Nernst-Planck. Estas ecuaciones son resueltas numéricamente en estado estacionario como un sistema acoplado, utilizando el método de diferencias finitas y el método de Newton. En este trabajo hemos utilizado la concentración molar de los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} como parámetro de evolución en lugar del tiempo. La solución del sistema de ecuaciones permite obtener el potencial eléctrico y la concentración molar en cada punto del espacio, representados gráficamente y cuyos perfiles son utilizados para calcular y graficar el flujo iónico y el campo eléctrico en la región del canal simulado. Los resultados obtenidos con este modelo microscópico permitieron analizar las corrientes iónicas producidas a través de los canales voltaje dependientes, observando también la influencia de los diferentes iones sobre el comportamiento de cada canal simulado. Los perfiles del potencial eléctrico obtenidos para cada canal con el modelo microscópico, son utilizados para calcular el potencial de acción y realizar su representación gráfica macroscópica en función de la concentración. Finalmente, a partir de las variaciones de la densidad de corriente en función del campo eléctrico se analiza el comportamiento del canal iónico simulado para verificar si es un material óhmico.

Palabras Clave: Biofísica, Modelos, Diferencias finitas, Sistema de Conducción Cardíaca, Electrodiffusión, Canal iónico, Potencial de acción, ecuación Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	v
ÍNDICE GENERAL	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	xiv
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II: FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
2.1. Electrodifusión a través de la membrana plasmática	5
2.1.1. Canales iónicos	6
2.1.2. Ecuación de Poisson	9
2.1.3. Flujo a través de la membrana plasmática	10
2.1.4. Canales iónicos dependientes del voltaje y la Ecuación de Nernst - Planck	11
2.2. El SCC y sus fases del potencial de acción	12
2.2.1. Fase 0: Despolarización	13
2.2.2. Fase 1 y 2: Repolarización rápida y meseta	15
2.2.3. Fase 3: Repolarización final	16
2.3. Antecedentes del modelado	16
CAPÍTULO III: DESARROLLO DE UN MODELO PARA EL ESTUDIO DEL SCC	21
3.1. Ecuación de Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck	22
3.2. Solución numérica de la Ecuación de Poisson Boltzmann	24
3.2.1. Método de Diferencias Finitas 1D	25
3.2.2. Método de Newton	26
3.3. Solución numérica de la Ecuación de Nernst-Planck	28
3.3.1. Solución numérica de la ecuación Nernst-Planck en el estado esta- cionario	28
3.4. Fase experimental	29

CAPÍTULO IV: MODELO MICROSCÓPICO: ELECTRODIFUSIÓN A TRAVÉS DE CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DE VOLTAJE	31
4.1. Estado inicial	32
4.2. Fase de Despolarización (Etapa 0)	35
4.3. Fase de Repolarización (Etapa 1)	46
4.4. Fase de meseta (Etapa 2)	52
4.5. Fase de repolarización final (Etapa 3)	60
CAPÍTULO V: MODELO MACROSCÓPICO: SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN EL SCC	69
5.1. Estudio macroscópico del potencial de acción en los distintos canales iónicos	69
5.1.1. Potencial de acción respecto al canal de Ca^{+2}	70
5.1.2. Potencial de acción respecto al canal de Na^{+}	75
5.1.3. Potencial de acción respecto al canal de K^{+}	82
5.2. Estudio del comportamiento óhmico de canal iónicos dependientes de voltaje	87
5.2.1. Canal de K^{+}	87
5.2.2. Canal de Na^{+}	89
5.2.3. Canal de Ca^{+2}	92
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	98
REFERENCIAS	102
APÉNDICE A: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA PARA LA SOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE POISSON-BOLTZMANN-NERNST-PLANCK	107
APÉNDICE B: PERFILES DEL CAMPO ELÉCTRICO E Y DENSIDAD DE FLUJO IÓNICO \mathcal{J} DE LOS CANALES DE Na^{+}, Ca^{+2}, Y K^{+} DURANTE LA ETAPA 0, SIMULADOS CON MOVIMIENTOS DE Ca^{+2} Y Na^{+} POR SEPARADO.	108
APÉNDICE C: DENSIDAD DE CORRIENTE J EN FUNCIÓN DEL CAMPO ELÉCTRICO E, EN CADA ESTADO ESTACIONARIO SIMULADO PARA LOS CANALES DE K^{+}, Na^{+}, Y Ca^{+2}.	112
C.1. Canal de K^{+}	112
C.2. Canal de Na^{+}	113
C.3. Canal de Ca^{+2}	113

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1. Esquema de la estructura de la bicapa lipídica, mostrando los diferentes mecanismos de transporte de iones, identificados con puntos azules, y sustancias Si y So a través lípidos y proteínas de membrana.	5
2.2. Esquema explicativo de la unión molecular en la región de la membrana entre un catión Na^+ y las moléculas de agua presentes en los medios intracelular y extracelular.	7
2.3. Representación de la electrodifusión a través de un canal iónico, utilizando como ejemplo el ión K^+ . Las flechas amarillas y azul representan las fuerzas químicas y eléctricas que definen a la electrodifusión, en oposición una a la otra.	8
2.4. Curva característica del potencial de acción en células cardíacas según su velocidad de conducción eléctrica.	14
3.1. Esquema del dominio Ω de la célula y sus regiones.	21
3.2. ε_ϕ en función del número de iteraciones n	30
4.1. Variaciones en el dominio de Ω respecto a un canal de K^+ en estado estacionario inicial de (a) Concentración molar, (b) Potencial eléctrico, (c) Campo eléctrico y (d) Densidad de flujo iónico.	33
4.2. Variaciones en el dominio de Ω respecto a un canal de Na^+ en estado estacionario inicial de (a) Concentración molar, (b) Potencial eléctrico, (c) Campo eléctrico y (d) Densidad de flujo iónico.	35
4.3. Variaciones en el dominio de Ω respecto a un canal de Ca^{+2} en estado estacionario inicial de (a) Concentración molar, (b) Potencial eléctrico, (c) Campo eléctrico y (d) Densidad de flujo iónico.	36
4.4. Esquema de movimiento iónico durante la etapa 0.	37
4.5. En: (a) Variaciones de concentración de Ca^{+2} en el dominio Ω durante la fase 0. Potencial eléctrico en el dominio de Ω respecto a un canal de Ca^{+2} con (b) variaciones de $\eta_{Ca^{+2}}$, y en (c) con cambios simultáneos de $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+}	38
4.6. En (a): Variaciones de concentración de Na^+ en el dominio Ω durante la fase 0. Potencial eléctrico en el dominio de Ω a un canal de Na^+ con (b) Variaciones de η_{Na^+} , y en (c) con cambios simultáneos de $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+}	39

4.7. Variaciones en el dominio Ω_m del canal de Ca^{+2} durante la etapa 0 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo iónico, con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}$ y $\eta_{Na^{+}}$, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	41
4.8. Variaciones en el dominio Ω_m del canal de Na^{+} durante la etapa 0 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo iónico, con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}$ y $\eta_{Na^{+}}$, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	42
4.9. Potencial eléctrico en el dominio de Ω respecto a un canal de K^{+} durante la etapa 0. Con: (a) con variaciones solo de $\eta_{Na^{+}}$, (b) únicamente con variaciones de $\eta_{Ca^{+2}}$, y (c) con $\eta_{Na^{+}}$ y $\eta_{Ca^{+2}}$ simultáneamente.	44
4.10. Densidad de flujo en Ω_m respecto a un canal de K^{+} durante la etapa 0, con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}$ y $\eta_{Na^{+}}$, representados según los estados durante esta fase: (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	45
4.11. Esquema de movimiento iónico durante la etapa 1.	46
4.12. Variación en el dominio de Ω de: (a) $\eta_{K^{+}}$ durante la etapa 1, en (b) Potencial eléctrico en un canal de K^{+}	48
4.13. Variación en el dominio de Ω_m de un canal de K^{+} durante la etapa 1 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo. Representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	49
4.14. Variación en el dominio de Ω_m de un canal de Ca^{+2} durante la etapa 1 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo. Representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	50
4.15. Variación en el dominio de Ω_m de un canal de Na^{+} durante la etapa 1 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo. Representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	51
4.16. Esquema de variación iónica entre las región intra y extracelular durante la etapa 2.	52
4.17. Variación en el dominio de Ω respecto al canal de Ca^{+2} durante la etapa 2 de: (a) $\eta_{Ca^{+2}}$, (b) Potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$	54
4.18. En (a) Variación de $\eta_{Na^{+}}$ en el dominio de Ω durante la etapa 2, en (b) Potencial eléctrico en un canal de Na^{+} con un movimiento de K^{+} hacia Ω_E y de Ca^{+2} y Na^{+} hacia Ω_I	55
4.19. En (a) Variación de $\eta_{K^{+}}$ en el dominio de Ω durante la etapa 2, en (b) Potencial eléctrico en un canal de K^{+} con un movimiento de K^{+} hacia Ω_E y de Ca^{+2} y Na^{+} hacia Ω_I	56

4.20. Variación en el dominio Ω_m de un canal de Ca^{+2} durante la etapa 2. Mostrando en (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta etapa : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	58
4.21. Variación en el dominio Ω_m de un canal de Na^+ durante la etapa 2. Mostrando en (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	59
4.22. Variación en el dominio Ω_m de un canal de K^+ durante la etapa 2. Mostrando en (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	60
4.23. Esquema de movimiento iónico durante la etapa 3.	61
4.24. Variación en el dominio de Ω para un canal de Ca^{+2} durante la etapa 3: En (a) Variación de $\eta_{Ca^{+2}}$, en (b) Potencial eléctrico.	62
4.25. Variación en el dominio de Ω respecto a Na^+ durante la etapa 3: En (a) Variación de η_{Na^+} , en (b) Potencial eléctrico.	63
4.26. Variación en el dominio de Ω respecto a K^+ durante la etapa 3: En (a) Variación de η_{K^+} , en (b) Potencial eléctrico.	64
4.27. Variación en el dominio de Ω_m respecto al ión Ca^{+2} durante la etapa 3: En (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	65
4.28. Variación en el dominio de Ω_m respecto al ión Na^+ durante la etapa 3: En (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	66
4.29. Variación en el dominio de Ω_m respecto al canal de K^+ durante la etapa 3: En (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	67
5.1. Diferencia de potencial en la región Ω_m para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante las etapas 0, 1, 2, y 3.	70
5.2. Diferencia de potencial en la región Ω_m para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante las etapas 0, 1, 2, y 3, sin variaciones de la concentración de Na^+	71
5.3. Diferencia de potencial en la región Ω_m para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante la etapa 0. En color azul se representa una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I . En color verde se representa una difusión simultánea de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I	73

5.4.	Variación de la diferencia de potencial para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante la etapa 2. En color amarillo se representa una difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I , y de K^+ hacia Ω_E . En color rojo se representa una difusión de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E	74
5.5.	Variación de la diferencia de potencial para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante la etapa 3. En color negro se representa una difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y de K^+ hacia Ω_E . En color azul oscuro se representa una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E	75
5.6.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m en función de η_{Na^+} en Ω_I durante las etapas 0, 1, 2 y 3.	76
5.7.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m en función de η_{Na^+} en Ω_I durante las etapas 0, 1, 2 y 3.	77
5.8.	Diferencia de potencial en la región Ω_m de un canal de Na^+ en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ durante la etapa 0. En color celeste solo difusión de Na^+ hacia Ω_I , y en color verde difusión simultánea de Na^+ y de Ca^{+2} hacia Ω_I	79
5.9.	Diferencia de potencial en la región Ω_m de un canal de Na^+ en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ durante la etapa 2. En color amarillo solo difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I y de K^+ hacia Ω_E , y en color rojo difusión simultánea de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y K^+ hacia Ω_E	80
5.10.	Variación de la diferencia de potencial para un canal de Na^+ en función de la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ durante la etapa 3. En color azul se representa una difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y de K^+ hacia Ω_E . En color negro se representa una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E	81
5.11.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en las etapas 0, 1, 2 y 3.	82
5.12.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en las etapas 0, 1, 2 y 3.	83
5.13.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en la etapa 0	84
5.14.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en la etapa 2	85
5.15.	Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en la etapa 3	86
5.16.	J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en las etapas 0, 1, 2 y 3.	88
5.17.	Densidad de corriente J en función de la magnitud del campo E en la región de un canal de Na^+ en la etapa 0.	90
5.18.	J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Na^+ en las etapas 1, 2 y 3	91
5.19.	J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 0.	93

5.20. J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 1	94
5.21. J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 2	95
5.22. J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 3.	96
A.1. Esquema explicativo del algoritmo implementado para obtener la solución numérica del sistema Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck.	107
B.1. En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Ca^{+2} durante la fase 0, con variaciones únicamente de $\eta_{Ca^{+2}}$ representadas según los estados durante esta fase: (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	108
B.2. En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Na^+ durante la fase 0, con variaciones de η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	109
B.3. En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Na^+ durante la fase 0, con variaciones de η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	110
B.4. En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Ca^{+2} durante la fase 0, con variaciones de η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$	111
C.1. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 0.	112
C.2. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 1.	113
C.3. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 2.	114
C.4. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 3.	115
C.5. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 0.	116
C.6. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 1.	117
C.7. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 2.	118
C.8. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 3.	119
C.9. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 0.	120

C.10. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 1.	121
C.11. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 2.	122
C.12. Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 3.	123

ÍNDICE DE TABLAS

2.1.	Composición promedio de sustancias presentes en una célula cardíaca. . .	8
4.1.	Concentraciones molares η^{Ω_I} y η^{Ω_E} iniciales de las especies iónicas presentes en los espacios Ω_I y Ω_E , respectivamente.	32
4.2.	Variación de la concentración de Ca^{+2} y Na^+ durante la etapa 0.	38
4.3.	Variación de la concentración de K^+ durante la simulación en la etapa 1. .	47
4.4.	Variación de la concentración de Ca^{+2} , Na^+ y K^+ durante la etapa 2. . .	53
4.5.	Variación de la concentración de Ca^{+2} , Na^+ y K^+ en la etapa 3.	61

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El Sistema de Conducción Cardíaca (SCC) es una estructura especializada del corazón, conformado por grupos de células que permiten la generación y propagación del impulso eléctrico cardíaco. Su anatomía y ubicación le permite a esta estructura enviar dicha señal eléctrica hacia el resto del músculo cardíaco, y con ello su contracción [1, 2, 3]. La exploración de estas estructuras especializadas del corazón ha sido realizada desde principios del siglo XIX. Sin embargo, el estudio del SCC ha sido principalmente enfocado desde el punto de vista anatómico, tal como muestran las investigaciones de [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12], las cuales han contribuido tanto al análisis y comprensión de la disposición de sus estructuras, como a la complejidad y relevancia clínica. Estos estudios han sido basados en las investigaciones primigenias de este sistema, como las de Purkinje, Gaskell, Tawara, His, Keith y Flack, y Lewis [2, 3, 12, 10], y también han permitido su verificación. Por esta razón, el estudio del SCC desde el punto de vista eléctrico es de interés en esta investigación.

El impulso eléctrico cardíaco es el resultado de la combinación de las características anatómicas del SCC y de la generación y propagación de un potencial de acción en estas células excitables con automatismo [2, 3, 13, 14, 15]. A su vez, estudios que datan desde el siglo XIX, como los de Nernst, Bernstein, Cole y Kurtis, Hodgking, Huxley, y Katz, [16, 17], permitieron entender que la generación de este potencial eléctrico es debido al movimiento de cargas a través de una membrana celular, y que este transporte podía realizarse a través de diferentes estructuras de esta membrana, entre ellos los canales iónicos dependientes de voltaje. La actividad eléctrica cardíaca ha sido estudiada en los modelos [18, 19, 20]. En ellos se emplea la técnica de fijación de voltaje, modelada bajo la ecuación de Goldman - Hodgkin y Katz, y simulada a través de circuitos eléctricos. En estos circuitos se consideran elementos como resistencias y condensadores, describiendo dicho sistema a través de la Ley de Ohm. También se incluyen variables aleatorias y factores empíricos para generar ecuaciones que permitan describir la evolución del potencial de

acción, para estudiar los cambios en las conductancias iónicas, que permitan obtener una buena aproximación funcional y electrofisiológica de este sistema. El estudio del potencial de acción en células cardíacas se ha planteado en algunos modelos [21, 22, 23] considerando la estructura molecular de los canales a través de los cuales fluyen las cargas de un extremo a otro en la membrana plasmática. En este tipo de modelos también se incluyen términos aleatorios para describir la dinámica de estos canales. El estudio del SCC como estructura, permitió entender que el paso del impulso eléctrico generado por un flujo de cargas a través de la membrana celular, de manera ordenada y sincronizada es, en condiciones normales, responsable de la acción mecánica del músculo cardíaco, conllevando además a la comprensión de que la conducción normal o anormal del impulso cardíaco está estrechamente relacionado con las arritmias cardíacas [14]. Por otro lado, los modelos [23, 24, 25, 26, 27, 28] estudian la difusión de cargas a través de la membrana de un capilar y de la membrana celular en neuronas, ha sido planteada utilizando ecuaciones diferenciales parciales, donde destaca la ecuación de Poisson-Nernst-Planck (PNP). Por un lado, se puede ver la complejidad que significa el estudio de este sistema. Por otro lado, se puede observar que estos estudios han tratado el potencial de acción en la célula cardíaca y el fenómeno de electrodifusión como temas aislados, construyendo modelos con variables aleatorias. Por esta razón, en esta investigación se propone realizar un aporte en el estudio de este sistema enfocado de una manera determinista, desarrollando un modelo multiescala a partir de ecuaciones fundamentales de la Física y herramientas matemáticas para describir el fenómeno de electrodifusión, propio de canales iónicos voltaje dependientes.

Esta investigación inicia con la revisión teórica en el Capítulo II, donde se presentan los fundamentos del desarrollo de este modelo. La comprensión de la bioelectricidad y excitabilidad celular cardíaca comienza con el estudio de la electrodifusión a través de la membrana plasmática. Esto conlleva al estudio del movimiento de partículas cargadas a través de canales iónicos, introduciendo la ecuación de Poisson. El análisis del flujo de cargas a través de la membrana llevará al estudio de la ecuación de Nernst-Planck. Como consecuencia de este proceso físico-químico, se estudia el potencial de acción en el SCC y sus diferentes fases, donde se identifican las partículas responsables de esta respuesta eléctrica. Finalizando este Capítulo con una revisión de los antecedentes del modelado.

En el Capítulo III, se reescribe la ecuación de Poisson, considerando un conjunto de cargas con una distribución de Boltzmann asociada. Esto permite obtener el sistema de ecuaciones Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck como la herramienta físico-matemática en la que estará basado el modelo desarrollado en esta investigación. Se define el dominio de la solución como el tamaño promedio de una célula cardíaca, y se discretiza por regiones el

medio intracelular, el canal iónico simulado, y el medio extracelular, aplicando el método de diferencias finitas [29]. Este procedimiento aplicado en [30, 31, 32, 33], se utiliza junto con el método de Newton [29] para resolver numéricamente las ecuaciones Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck en una dimensión como un sistema acoplado. Esto se logra a través del desarrollo de un algoritmo en lenguaje Python 3.0.

Para analizar las corrientes iónicas producidas a través de los canales iónicos dependientes de voltaje, se desarrollará un modelo microscópico en el Capítulo IV. Utilizando el sistema de ecuaciones encontrado en el Capítulo anterior, se realizarán simulaciones que permitirán establecer cómo es el comportamiento del potencial de acción. También se analizará la influencia de los diferentes iones sobre el comportamiento de cada canal simulado. Posteriormente, en el Capítulo V se utilizarán los resultados obtenidos, y con ello se reconstruirá el potencial de acción en el SCC. Seguidamente, se realizará un análisis del comportamiento eléctrico de los canales simulados relacionando los cambios en la densidad de corriente con los cambios en el campo eléctrico. De esta manera, podremos determinar si el sistema es óhmico.

CAPÍTULO II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El corazón está compuesto por tres tipos principales de miocardio: músculo auricular, músculo ventricular, y las fibras musculares excitadoras conductoras [15]. Si bien este órgano cuenta con dos conjuntos de estructuras funcionales para su actividad de bombeo, como lo son las aurículas y los ventrículos [2, 15, 41], las células excitables que les conforman no cuenta con automatismo; es decir, no son capaces de generar una respuesta eléctrica sin necesidad de un estímulo externo. Adicionalmente, el tejido fibroso que les separa no permite en condiciones normales la conducción directa de impulsos eléctricos entre ellas. Por esta razón el corazón se vale de las fibras conductoras especializadas conformadas por células excitables con automatismo, donde inicia el impulso cardíaco y a través de las cuales se propaga, transmitiendo la información hacia el resto del miocardio gracias a la relación anatómica entre estas estructuras. Estas fibras excitadoras conductoras son el sistema de estudio de esta investigación.

Como todos los tipos celulares conocidos, estos tienen un potencial de membrana como consecuencia de una concentración molar desigual entre el medio intracelular (citosol) y el medio extracelular. En ausencia de estímulos el medio intracelular es siempre eléctricamente negativo en comparación al compartimiento extracelular, en este estado estacionario el potencial de membrana se denomina potencial en reposo [13]. La célula puede experimentar un cambio inicial en su potencial, ya sea por automatismo propio (en el caso de las células excitables del SCC) o por la aplicación de un estímulo eléctrico [14]. Este cambio transitorio alcanza un nivel crítico en el cual se activan corrientes iónicas de despolarización, produciendo una secuencia de cambios en el potencial de membrana. El potencial que produce la activación de intercambio iónico se denomina potencial de acción.

2.1. Electrodifusión a través de la membrana plasmática

Existen diferentes procesos en los que hay un transporte de alguna magnitud física, como masa, carga, etc, desde una a otra región de un sistema definido. Estos procesos tienen lugar debido a un gradiente de otra magnitud física, tal como la concentración molar, el calor, entre otros, [42]. A veces, dos o más de estos fenómenos de transporte pueden ocurrir simultáneamente, como ocurre en el caso de la electrodifusión.

La bioelectricidad celular cardíaca se basa en la distribución heterogénea e intercambio con su medio circundante de principalmente iones como el Potasio K^+ , Sodio Na^+ y el Calcio Ca^{+2} [2, 15]. Su presencia en las soluciones del citosol y del exterior de la célula les confiere a estos medios características de soluciones iónicas, o electrolíticas. Por lo que para su intercambio, la membrana plasmática utiliza dos fenómenos de transporte, como lo son la difusión y las corrientes eléctricas. Para ello este recubrimiento de la célula cardíaca utiliza los elementos de la bicapa lipídica que le conforman, constituida casi en su totalidad por lípidos y estructuras proteicas [36, 43], como se muestra en la Fig. 2.1.

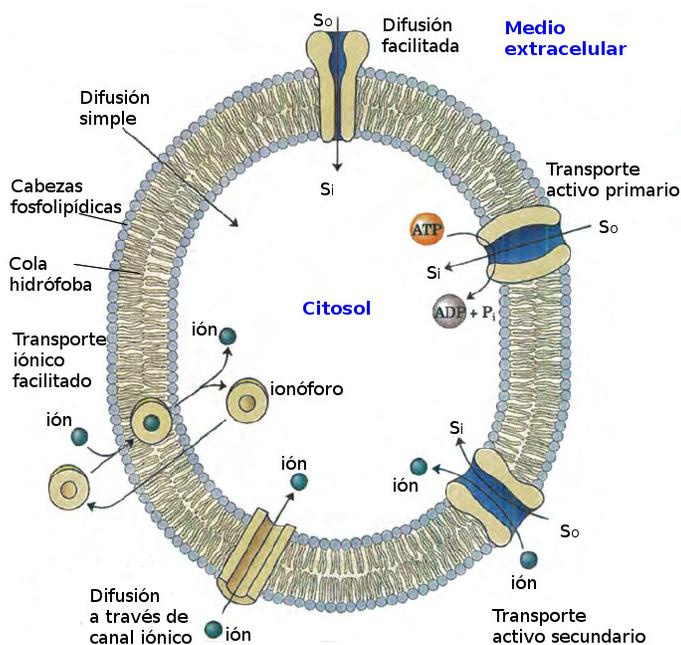


Figura 2.1: Esquema de la estructura de la bicapa lipídica, mostrando los diferentes mecanismos de transporte de iones, identificados con puntos azules, y sustancias Si y So a través lípidos y proteínas de membrana.

Modificado de [36].

Esta membrana de aproximadamente $5nm$ de espesor cuenta con una especialización funcional que permite selectivamente el flujo de moléculas y partículas de diferente naturaleza. En esta figura 2.1 se observan dos monocapas de lípidos formando un hoja doble con estructuras ancladas a ella (proteínas), cuya estructura molecular les permite mantenerse allí por interacción entre sus regiones hidrofóbicas con las grasas de la bicapa [34, 36]. Las colas hidrofóbicas están dirigidas hacia la parte central donde se alinean y se asocian con sus homólogos mediante sus cadenas laterales de ácidos grasos [35]. El extremo de cefálico está dirigido hacia la cara interna y externa de la membrana, en contacto con el líquido citosólico y extracelular, respectivamente. Se representa la difusión simple para partículas no cargadas y con bajo peso molecular como el dióxido de carbono CO_2 o el agua H_2O , cuya capacidad de disolverse en el medio acuoso de esta estructura les permite difundirse de un medio a otro con facilidad. Los iones y sustancias de mayor peso molecular como la glucosa $C_6H_{12}O_6$ y aminoácidos, son transportados a través de poros o canales, razón por la que estas estructuras son de particular interés en esta investigación.

2.1.1. Canales iónicos

El K^+ , Na^+ y Ca^{+2} situados en el interior y exterior celular tienen un comportamiento hidrofílico, al contrario de los extremos hidrofóbicos de la bicapa lipídica. El comportamiento dipolar del H_2O permite establecer una atracción molecular entre estas partículas cargadas y las moléculas de agua [36], por lo que estos iones en disolución están rodeados por una nube de moléculas de agua, conocida como agua de hidratación. Para que un ión se traslade desde su entorno acuoso hasta las colas hidrofóbicas de la bicapa lipídica, esta partícula cargada deben tener una gran cantidad de energía que le permita vencer las fuerzas de atracción entre ella y las moléculas de H_2O . Representando una posibilidad muy baja para los iones de atravesar desde su disolución hasta la bicapa lipídica, hecho que le permite a esta estructura de doble hoja ser impermeable a los iones.

Los iones cruzarán la membrana únicamente a través de poros o aberturas existentes en ella, como los canales iónicos, los cuales hacen uso de las fuerzas electrostáticas y de difusión de la membrana para definir la dirección y el eventual balance que permitirá un flujo iónico a través de ellos. En la Fig. 2.2 se muestra cómo esta nube de moléculas de H_2O es arrastrada por el ión, a medida que este se difunde por la proteína anclada a la membrana.

En la Fig. 2.2 se observa el proceso de selectividad dentro de un canal iónico, en este caso se utiliza el ión Na^+ como ejemplo. El átomo de oxígeno tiende a atraer los electrones

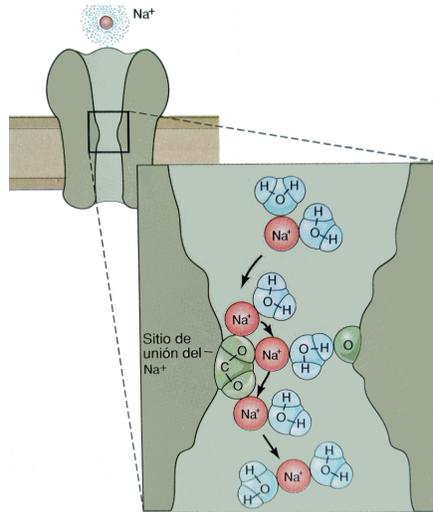


Figura 2.2: Esquema explicativo de la unión molecular en la región de la membrana entre un catión Na^+ y las moléculas de agua presentes en los medios intracelular y extracelular.

Modificado de [17].

y por ello porta una carga eléctrica negativa, la cual es atraída por el catión de Na^+ . Los átomos de hidrógeno tienden a perder electrones y por tanto portan una pequeña carga positiva. Se observa que al tamaño del ión se añade la envoltura de agua que lo rodea, por lo que la facilidad con que esta partícula cargada pasa a través de un canal dependerá del radio iónico y del radio del ión hidratado. Este proceso de selectividad es importante porque será utilizado dentro del modelo que se va a construir.

Existen dos tipos de canales en las membranas celulares, unos tienen un comportamiento pasivo y otros son activables. Los canales pasivos permanecen abiertos normalmente y su función primaria es mantener el potencial de membrana en reposo; es decir, el potencial eléctrico a través de la membrana en ausencia de un proceso activo, como lo es la despolarización. El estado en reposo de la célula cardíaca está caracterizado por el funcionamiento de los canales pasivos, difundiendo iones K^+ desde el interior hacia el exterior a favor del gradiente de concentración. Esta cantidad se puede verificar observando la composición promedio de las soluciones electrolíticas de la célula cardíaca, que se muestra a continuación en el Tabla 2.1.

Al observar los iones que definen el potencial de acción cardíaco, se tiene una mayor presencia de K^+ en la región intracelular en comparación al medio extracelular. Por el contrario, se muestra una mayor presencia de Na^+ y Ca^{+2} en la región extracelular en comparación al citosol. Para representar la electrodifusión a través de un canal iónico se

Sustancia	Medio Intracelular	Medio Extracelular
Na^+	$14mM$	$140mM$
K^+	$150mM$	$4, 5mM$
Ca^{+2}	$1^{-7}mM$	$1.5 - 3mM$
Mg^{+2}	$58mM$	$1.2mM$
Cl^-	$5mM$	$120mM$
HCO_3	$10mM$	$28mM$
PO_4	$75mM$	$4mM$
Glucosa	$0 - 20mM$	$90mM$
Proteínas	$40mM$	$5mM$
Aminoácidos	$200mM(aprox.)$	$30mM$
Ácidos Grasos	$2 - 95g/dL$	$0.5g/dL$
CO_2	$50mmHg$	$46mmHg$
O^{+2}	$20mmHg$	$35mmHg$

Tabla 2.1: Composición promedio de sustancias presentes en una célula cardíaca.

muestra a continuación la Fig. 2.3, utilizando el ión K^+ como ejemplo.

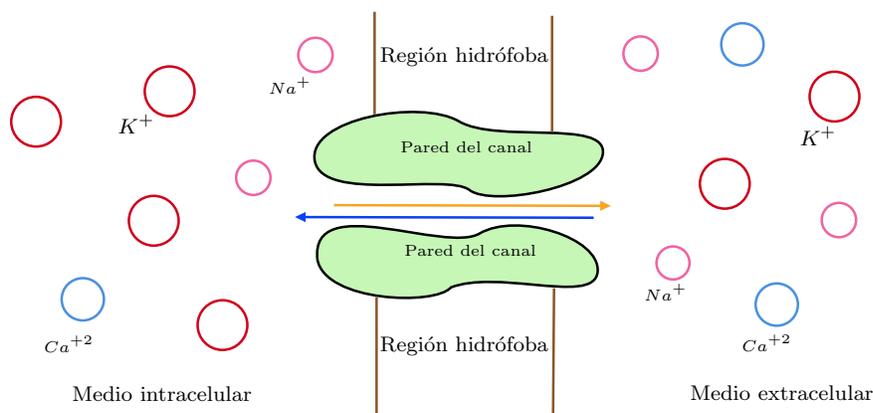


Figura 2.3: Representación de la electrodifusión a través de un canal iónico, utilizando como ejemplo el ión K^+ . Las flechas amarillas y azul representan las fuerzas químicas y eléctricas que definen a la electrodifusión, en oposición una a la otra.

Utilizando las diferencias en la concentración iónica de la Tabla 2.1, en esta Fig. 2.1 se muestran la distribución en cada región celular de K^+ , Na^+ y Ca^{+2} en color rojo, rosa y azul, respectivamente. Se observa una mayor cantidad de iones K^+ en el medio intracelular en comparación al medio extracelular, su gradiente impulsa al K^+ hacia afuera de la célula. Su dirección de difusión es representada en este caso con la flecha amarilla, y en oposición

la flecha azul indica la dirección del campo eléctrico durante esta salida continuada de K^+ . El campo eléctrico impide el movimiento de este ión hacia afuera de la célula, y una vez alcanzado un equilibrio entre las fuerzas químicas y eléctricas cesaría la difusión. Esta condición definiría el potencial en reposo o potencial en equilibrio, que puede describirse cuantitativamente a través de la ecuación de Nernst [37, 43]. En el caso de una membrana permeable a varios iones, como el caso de la célula cardíaca, éste potencial se escribe utilizando la ecuación de Goldman [34, 37].

Es importante recordar que la célula cardíaca también mantiene un intercambio de sustancias a través de otros mecanismos de transporte, uno de ellos se representa en la Fig. 2.1 como un transporte activo tal como el que realiza la Bomba Na^+/K^+ . Por otra parte, la ecuación de Nernst y la ecuación de Goldman aplican solamente cuando el potencial en reposo no varía. Es entonces donde las ecuaciones fundamentales de electrostática y la Teoría cinética de los gases permitirán describir cuantitativamente este fenómeno con mayor exactitud.

2.1.2. Ecuación de Poisson

Los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} pueden ser representados por cargas eléctricas positivas de magnitud e (carga fundamental), y por su número atómico Z correspondiente. Su presencia en las regiones del citosol y del medio extracelular definen una densidad de cargas ρ , y cada una de ellas siente una Fuerza de Lorentz \vec{F}_e , dada por la ecuación

$$\vec{F}_e = e\vec{E} \quad . \quad (2.1)$$

Esta ecuación permite escribir la fuerza eléctrica en términos del campo eléctrico \vec{E} al que están sometidos estos iones por unidad de carga.

Las partículas se mantienen en movimiento dentro de cada medio, comportándose como un gas de iones. A este movimiento de las partículas se le asocia una energía cinética, además de una energía potencial. Esta energía potencial U_e viene dada por la ecuación

$$U = e\phi \quad , \quad (2.2)$$

donde ϕ es el potencial electrostático. Utilizando esta energía potencial ahora podemos escribir la Fuerza de Lorentz

$$\vec{F}_e = -\vec{\nabla}U \quad . \quad (2.3)$$

Estas ecuaciones 2.2 y 2.3 permiten describir la relación entre la energía y la Fuerza de

Lorentz tanto en el medio intracelular como para el medio extracelular.

Utilizando las ecuaciones 2.2 y 2.3, el campo eléctrico se expresa como

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi \quad . \quad (2.4)$$

Aplicando la divergencia en la ecuación 2.4, se obtiene:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = -\nabla^2\phi \quad , \quad (2.5)$$

donde ∇^2 es el operador Laplaciano.

De las ecuaciones 2.4 y 2.5, se obtiene el potencial electrostático a partir del vector campo eléctrico al que son sometidas estas partículas. Adicionalmente, los principios de la Electrodinámica Clásica y la ecuación de Gauss en la materia [39],[40]:

$$\vec{\nabla} \cdot (\epsilon\vec{E}) = \rho \quad , \quad (2.6)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = 0 \quad , \quad (2.7)$$

donde ρ es la densidad de carga y ϵ es la constante dieléctrica. Usando las ecuaciones anteriores es posible reescribir la expresión 2.5 de la siguiente forma

$$-\nabla(\epsilon(\vec{r})\nabla\phi(\vec{r})) = \rho \quad . \quad (2.8)$$

Esta expresión se conoce como la ecuación de Poisson, y permite obtener el potencial electrostático para una distribución de cargas ρ en un región de constante dieléctrica ϵ . Es importante resaltar que la constante dieléctrica en general puede tomar un valor diferente en cada punto del espacio.

2.1.3. Flujo a través de la membrana plasmática

La revisión teórica realizada hasta ahora ha guiado a esta investigación hacia un impulso eléctrico cardíaco producido por el flujo de corriente hacia el interior o hacia el exterior celular. Este flujo realizado a través de la membrana plasmática y su configuración de lípidos y proteínas, es controlado por los canales iónicos insertados en este recubrimiento celular, describiendo un fenómeno de difusión y de corrientes eléctricas.

El proceso de difusión obedece a la Ley de Fick [42], [44], dada por

$$\vec{\mathcal{J}}_c = -D\nabla\eta \quad (2.9)$$

donde \mathcal{J}_c es el flujo iónico debido a un gradiente de concentración $\nabla\eta$. En esta ecuación se obtiene una variación de iones a través de un elemento de superficie por unidad de tiempo.

Por otro lado, las corrientes eléctricas debido a un gradiente de potencial o voltaje establece una densidad de corriente \vec{J} que obedece a la expresión general de la Ley de Ohm [39],[40], la cual guarda una una relación con un flujo iónico $\vec{\mathcal{J}}_e$ que se expresa por la ecuación

$$\vec{J} = F \vec{\mathcal{J}}_e \quad (2.10)$$

siendo F la constante de Faraday. Esta ecuación muestra la variación iónica en un elemento de superficie por unidad de tiempo. Puede verse que el flujo iónico $\vec{\mathcal{J}}_e$ depende del campo eléctrico vía la densidad de corriente \vec{J} . Es importante resaltar que la expresión 2.10 aplica cuando el sistema tiene un comportamiento óhmico.

Algunos de los canales iónicos mantienen su conductancia (inverso de la resistencia) constante para cualquier diferencia de potencial eléctrico, produciendo una variación del flujo de corriente lineal en relación con al voltaje. Debido a esto el flujo iónico tiene un comportamiento óhmico, como el descrito en la ecuación 2.10 [17].

2.1.4. Canales iónicos dependientes del voltaje y la Ecuación de Nernst - Planck

Los canales activables se abren o cierran en respuesta a varias señales químicas o eléctricas y la mayoría permanecen cerrados durante el potencial en reposo. Los canales voltaje dependientes regulan su apertura con cambios en su conductividad, conforme a la variación en la diferencia de potencial entre sus extremos. Por lo tanto esta estructura proteica podrá adquirir un estado de conductividad activa permitiendo el paso iónico hacia el intersticio conductor, y en consecuencia un flujo iónico entre los medios. O por el contrario, un estado de conductividad nula y por lo tanto un bloqueo de transporte iónico [35]

Adicionalmente, para estas partículas cargadas en movimiento dentro de una solución iónica y bajo efecto de un campo eléctrico, el gradiente de concentración produce cambios en la diferencia de potencial eléctrico y viceversa. De modo que el flujo de corriente en estos canales sigue una función no lineal respecto a la diferencia de potencial, donde estas

estructuras conducen a los iones con más facilidad en un sentido que en otro. De modo que para describir las propiedades cinéticas de la permeabilidad iónica durante un fenómeno de transporte compuesto por la difusión y la diferencia de potencial en sus extremos, se hace necesario determinar el flujo iónico que atraviesa un canal abierto en respuesta a esta fuerza electroquímica impulsora. Esta densidad de flujo \vec{J} es expresado matemáticamente por la Ecuación de Nernst - Planck [44], mostrada en 2.11.

$$\vec{J} = -D_{\alpha}(\nabla\eta_{\alpha} + \beta z_{\alpha}\eta_{\alpha}\nabla\phi) \quad , \quad (2.11)$$

donde el subíndice α representa a cada uno de los iones involucrado en el proceso y D es el coeficiente de difusión de estas partículas, representando la facilidad con que se mueven en la disolución.

La expresión 2.11 permite cuantificar el número de partículas que atraviesan un elemento de superficie del canal por unidad de tiempo, en respuesta a una fuerza con componente eléctrica y con una componente química. Este vector de fuerza tiene una contribución eléctrica dada por la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, junto con el factor químico dado por el gradiente de concentraciones que se establece en ambos lados de esta estructura.

La selectividad de los canales dependientes de voltaje, en cuanto al transporte iónico se refiere, es muy común. Esta selectividad toma en consideración los electrones de valencia y los radios iónicos de los átomos que deseen pasar a través de los canales. Esto significa una conductancia del canal dependiendo del ión al que es selectivo.

La ecuación de Nernst - Planck en esta investigación permitirá estudiar el aporte de las componentes químicas y eléctricas para la activación de los canales iónicos dependientes de voltaje, y con ello verificar la contribución del flujo iónico respecto a cada canal durante el potencial de acción.

2.2. El SCC y sus fases del potencial de acción

Para generar un impulso eléctrico excitador en las células del SCC, inicialmente el potencial de membrana en reposo debe desplazarse hasta un valor umbral. La primera etapa de este proceso ocurre gracias a la actividad de los canales pasivos, produciendo cambios electroquímicos en la membrana. Posteriormente, estos cambios producen una variación en las fuerzas electroquímicas de los canales iónicos dependientes de voltaje. Estas variaciones del vector fuerza, modifican la conductividad de estos canales permitiendo el paso

de iones selectivamente. Finalmente, el flujo iónico a través de estos canales y los cambios de las fuerzas electroquímicas que estos experimentan, son los que suministran energía necesaria para producir un potencial de acción.

Este proceso empieza con un estímulo externo al miocardio o en condiciones fisiológicas normales, con la estimulación del Sistema Simpático (SS) sobre la primera sub-estructura del SCC, conocida como el Nodo Sinuauricular o Sinusal (SAN o nodo SA). La permeabilidad de la membrana de las células de este nodo sufre un cambio debido a su naturaleza excitable, fluyendo una corriente eléctrica en la superficie celular, y generando como respuesta el potencial de acción que se transmitirá vía las uniones gap de célula a célula [34],[2]. Se desencadena entonces la propagación preferente de impulsos eléctricos excitatorios que pasan hacia la segunda sub-estructura conocida como el Nodo Auriculoventricular (SAV o Nodo AV). A partir de este Nodo AV se distribuye hacia la tercera sub-estructura conocida por el Sistema His-Purkinje, donde son transmitidos a las paredes del músculo auricular y ventricular [2],[15].

Es importante destacar que la rapidez con que el potencial en reposo puede cambiar a un potencial de acción, está altamente influenciada por la estructura anatómica particular de las sub-estructuras que conforman al SCC, y sus conexiones con el miocardio auricular y ventricular. Esta influencia también se observa en las frecuencias del impulso eléctrico excitador. Por esto la evolución del potencial de acción como resultado del intercambio de K^+ , Na^+ y de Ca^{+2} describirá una curva característica conocida como las fases del potencial de acción, la cual es distintiva entre las células de conducción lenta del Nodo SA y del Nodo AV y las células de conducción rápida del Sistema His Purkinje.

En esta investigación realizaremos una aproximación fenomenológica al estudio del SCC, por esto las consideraciones fisiológicas si bien son importantes para la comprensión del fenómeno, son secundarias para la realización del modelo físico-matemático.

2.2.1. Fase 0: Despolarización

Esta etapa inicia con un desplazamiento hacia valores menos negativos del potencial de membrana, a partir de un potencial umbral PU. Como se muestra en la Fig. 2.4, el potencial de membrana se mantiene constante y con un valor negativo antes de alcanzar un potencial umbral PU. Si el estímulo excitador proporciona una cantidad de energía suficiente para sacar a la célula de su estado en reposo, entonces a partir de PU empieza la primera etapa del potencial de acción conocida como Fase de despolarización o Fase 0, e identificada con este número en la figura. Comportamiento que se observa tanto para las

células de conducción lenta como para las células de conducción rápida.

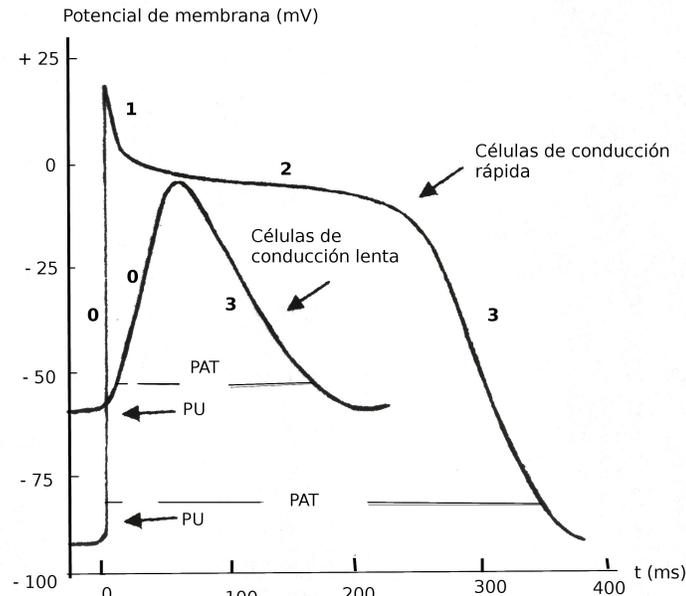


Figura 2.4: Curva característica del potencial de acción en células cardíacas según su velocidad de conducción eléctrica.

En las células de conducción rápida se muestra un crecimiento casi instantáneo del potencial de membrana, teniendo entonces un disparo en el potencial de acción. Por el contrario, en las células de conducción lenta se observa una pendiente positiva para el potencial de membrana y de crecimiento lento en función del tiempo. Este tramo de la curva experimenta un crecimiento gradual que responde a la capacidad conductora de las células lentas y a su conexión con el Sistema Simpático [2], a diferencia del grupo de células de conducción rápida.

Tanto las células de conducción lenta como las células de conducción rápida tienen una concentración de K^+ muy elevada en el medio intracelular en comparación al medio extracelular (ver Tabla 2.1), por lo que el potencial de membrana en reposo se sitúa en unos -90mV para las células de conducción rápida y en unos -65mV para las células de conducción lenta. A diferencia del K^+ , la concentración en el medio intracelular de los iones Ca^{+2} y Na^+ es mucho menor en comparación a la concentración de estos iones en el medio extracelular (ver Tabla 2.1). El gradiente químico para el Na^+ y Ca^{+2} está en la misma dirección al gradiente de potencial establecido hacia el medio intracelular, favoreciendo el flujo de dichos iones hacia esta región.

La entrada de Na^+ hacia el medio intracelular se realiza a través de canales iónicos que conducen rápidamente a estos iones desde el medio extracelular hacia el interior de la célula. Por lo que ocurre un incremento abrupto en la concentración interna del Na^+ disparando el potencial de membrana hacia valores menos negativos de manera casi instantánea. Por razones fisiológicas la membrana de las células de conducción lenta permiten la entrada de Na^+ y de Ca^{+2} con una velocidad menor a las células de conducción rápida, desplazando el potencial de membrana hacia valores menos negativos en una escala de tiempo mayor.

2.2.2. Fase 1 y 2: Repolarización rápida y meseta

Al finalizar la fase de despolarización el potencial eléctrico en el medio extracelular se ha desplazado hacia valores más negativos, reduciendo la magnitud del campo eléctrico hacia el interior de la célula que mantenía un equilibrio entre el gradiente de concentración y el gradiente de potencial para el K^+ . Se inicia un flujo de este último ión desde el interior de la célula hacia el exterior, impulsado por su gradiente de concentración. De esta manera se produce la etapa de repolarización donde el potencial de membrana retorna hacia valores más negativos, como se observa en el tramo identificado como “1” en la curva de las células de conducción rápida de la Fig. 2.4.

La tendencia del potencial de membrana hacia su potencial en reposo incrementa nuevamente el gradiente del potencial eléctrico, aumentando de nuevo el flujo de Ca^{+2} y de Na^+ hacia el medio intracelular. Haciendo contrapeso a la fuerza neta que siente la membrana de las células rápidas durante la salida de K^+ . El resultado es una contribución del Ca^{+2} y Na^+ a una diferencia de potencial que se desplaza hacia valores menos negativos, y una contribución del K^+ a un potencial de membrana hacia valores más negativos. Observando entonces una fase de meseta, identificada como “2” en la curva de las células rápidas de la Fig. 2.4.

La fase de repolarización también se observa en las células de conducción lenta. Sin embargo no ocurre flujo de Na^+ hacia el medio intracelular y el flujo de Ca^{+2} no ofrece un contrapeso a la fuerza neta que siente la membrana celular. Esto produce la salida de K^+ en grandes cantidades hacia el medio extracelular, por lo que la fase de repolarización y meseta se unifica como una sola repolarización final o fase 3 identificada en la curva de las células de conducción lenta de la Fig. 2.4.

2.2.3. Fase 3: Repolarización final

El incremento de la concentración extracelular de K^+ es principalmente quien define esta fase de repolarización final o fase “3”, identificada en la curva de las células de conducción rápida en la Fig. 2.4. El flujo de Ca^{+2} hacia el medio intracelular comienza a disminuir desde el final de la fase 2, manteniéndose la salida de K^+ desde el medio intracelular. Se reduce la fuerza electroquímica que se opone al desplazamiento del potencial eléctrico en el medio extracelular hacia valores menos negativos, imponiéndose la contribución de la fuerza electroquímica del K^+ para desplazar el potencial de membrana hacia valores más negativos, y con ello se impulsa mucho más el proceso de repolarización.

Las contribuciones de factores químicos durante la fase de repolarización final, promueve la culminación del potencial de acción tanto en las células de conducción lenta como en las células de conducción rápida. Como resultado final, la restitución del potencial de membrana en reposo queda definido principalmente por el ión K^+ y su alta concentración en el medio intracelular en comparación al medio extracelular. Esta fase en reposo se mantiene hasta que por automatismo o por un estímulo externo se suministre la energía necesaria para desplazar su potencial en reposo a un nivel umbral, y de allí una nueva respuesta activa de estas células excitables, repitiendo de esta manera el ciclo descrito.

2.3. Antecedentes del modelado

La generación de un potencial eléctrico debido a movimiento de cargas, tiene como antecedente uno de los estudios más importantes realizados en Física y Química tal como el trabajo realizado por Nernst en 1889 sobre la actividad electromotriz de iones [44]. El objetivo de esta investigación era calcular el trabajo necesario para evitar una corriente eléctrica a través de una interfaz entre dos soluciones electrolíticas de Cloruro de Potasio KCl , con diferente concentración molar una interfaz respecto a la otra. Separando las contribuciones de aniones y cationes producidas durante la difusión, determinó sus movilidades respectivas y fijó un potencial eléctrico igual al trabajo necesario por unidad de carga para transportar a estos iones de vuelta a su solución original en contra de un gradiente de presión osmótica. De los resultados obtenidos derivó la ecuación de Nernst [37],[2], utilizada para calcular el potencial eléctrico de un ión de solución en condición de equilibrio.

En 1902 Bernstein planteó la Teoría de Membrana, donde proponía que las células excitables estaban rodeadas de una membrana permeable, selectiva a iones K^+ en estado

de reposo, generando un potencial de reposo, y durante la excitación la permeabilidad a otros iones se incrementaba[16], esto suponía la primera explicación fisicoquímica a los fenómenos bioléctricos. En 1938, Cole y Curtis desarrollaron una técnica que permitía medir cambios en la conductividad eléctrica de la membrana durante el impulso, probando que la conductancia iónica de esta estructura aumentaba drásticamente, con aproximadamente el mismo curso de tiempo que el cambio eléctrico[16]. Este descubrimiento sugirió que el potencial de acción se originaba por un aumento del movimiento de iones a través de los canales de la membrana, planteando además la interrogante de cuáles eran los iones responsables de este comportamiento.

En 1939 Curtis y Cole mostraron que el potencial de reposo era abolido reversiblemente, por el incremento de la concentración externa de K^+ hasta que fuese aproximadamente igual a la concentración en el cuerpo celular, y que a altas concentraciones de este la membrana se comportaba como un electrodo de K^+ , tal como planteaba la Teoría de Bernstein[16]. Basándose en esta última teoría, Katz y Huxley probaron en 1947 la Hipótesis de sodio, encontrando que la amplitud del potencial de acción se reducía al disminuir la concentración extracelular de Na^+ , proponiendo que la despolarización que inicia un potencial de acción provoca que la membrana aumente fugazmente su permeabilidad al Na^+ , y como consecuencia, la entrada de este ion haría insignificante la permeabilidad primaria de la célula en reposo al K^+ . Sus datos experimentales sugerían también que la fase de descenso en el potencial de acción se originaba por un aumento en la permeabilidad al K^+ [17].

Una de las observaciones importantes durante la comprobación de la Hipótesis de sodio fue que al variar de manera progresiva y sistemáticamente el potencial de membrana, y medir en cada punto los cambios resultantes en las conductancias de la membrana para el Na^+ y el K^+ , se derivaba una apertura y en un cierre de las estructuras a través de las cuales pasaban de manera selectiva estos iones, lo que significaba una fuerte interrelación existente entre el potencial de membrana y estas estructuras[17], conocidas como canales activables por voltaje, generando un ciclo de retroalimentación positiva y con ella una dificultad técnica en el estudio de los canales activos por Na^+ y en los canales activos por K^+ [16]. Utilizando como base estas investigaciones previas, el estudio del potencial de acción en células cardíacas se ha planteado en investigaciones como [45], [20], [22]. Estos trabajos han utilizado la ecuación de Goldman - Hodgkin y Katz [13], y su simulación ha sido a través de circuitos eléctricos donde se consideran elementos como resistencias y condensadores, describiendo a la célula como un sistema que obedece a la Ley de Ohm, incluyendo variables aleatorias y factores empíricos para generar ecuaciones que permitan

describir la evolución del potencial de acción, para estudiar los cambios en las conductancias iónicas, que permitan obtener una buena aproximación funcional y electrofisiológica de este sistema. También destacan las investigaciones de [21],[23] considerando la estructura molecular de los canales a través de los cuales fluyen las cargas de un extremo a otro en la membrana plasmática, también incluyen variables aleatorias y una descripción de la evolución del sistema a partir de probabilidades de estados.

En [45] se desarrolló un modelo matemático de corriente a través de la membrana celular para una reconstrucción de la actividad eléctrica de las Fibras de Purkinje, utilizando diferentes componentes individuales de las corrientes iónicas. Para ello fueron consideradas las corrientes de Na^+ y K^+ , con un flujo iónico tanto tiempo como voltaje dependiente. Las ecuaciones utilizadas fueron ajustadas lo más parecido posible a experimentos previos con la técnica de fijación de voltaje, por lo que su validez está restringida por las limitaciones de esta técnica. Sin embargo, esta investigación ha sido una de las bases más utilizadas para el estudio del rol de las corrientes iónicas en la modificación de la actividad eléctrica de diferentes tipos de células cardíacas. Entre ellos el modelo del sistema de conducción ventricular [10], y en [22] donde junto con las investigaciones sobre el potencial de acción del miocito ventricular en [19], se simula el potencial de acción ventricular. El trabajo de [22] plantea expresiones matemáticas para el cálculo iterativo de concentraciones iónicas, y diferentes tipos de corrientes para el Ca^{+2} . Además modela los procesos de secuestro y liberación de Ca^{+2} por el retículo sarcoplasmático de la membrana [43], incorpora la bomba Na^+/K^+ cuyas ecuaciones también están basadas en resultados experimentales, y permitió reproducir cambios en la concentración intracelular de Na^+ .

El modelo de [20] es uno de los primeros en incorporar bombas activas de membrana para modelar de manera completa el potencial de acción y la actividad marcapasos. Utiliza como uno de sus métodos matemáticos ecuaciones diferenciales parciales en coordenadas cilíndricas, para describir la reducción y acumulación de K^+ en el medio extracelular como un modelo de difusión. Las ecuaciones para la descripción de las corrientes de Na^+ están basadas en resultados experimentales. En esta investigación se incorporan las corrientes de Ca^+ durante la fase de meseta del potencial de acción, utilizando en parte resultados experimentales. Utilizando los trabajos de Mullins en 1977 simulaba un intercambio de corriente Na^+/Ca^+ , asumiendo gradientes iónicos y de potencial de membrana producidos por Na^+ y Ca^+ . Adicionalmente, incorpora la bomba Na^+/K^+ cuyas ecuaciones también están basadas en resultados experimentales, y permitió reproducir cambios en la concentración intracelular de Na^+ .

Por otro lado los fundamentos de la electrodinámica clásica y el aprovechamiento de

métodos computacionales para la resolución de ecuaciones diferenciales parciales, ha permitido estudiar fenómenos de transporte como la electrodifusión a través de membranas. Destaca el modelado de flujos de electrolitos monovalentes en canales acuosos o en capilares, como [46], [33], [26]. Estas investigaciones utilizan la ecuación de Poisson [39] y la ecuación de Nernst-Planck [44] acopladas y resueltas en estado estacionario para describir el potencial electrostático conforme al cambio en las concentraciones iónicas que fluyen a través de la membrana celular o el capilar.

En el trabajo de [46] se utiliza un algoritmo basado en el método de diferencias finitas y que incorpora un software para simulación de estructuras moleculares de proteínas, para calcular las características de conducción iónica en poros de canales acuosos resolviendo la ecuación Poisson-Nernst-Planck en 3D en estado estacionario. Usando diferentes tipos de proteínas rodeadas de una solución electrolítica de KCl , se estudian los cambios en la conductividad de cada canal al aplicar una diferencia de potencial de magnitud variable. Sus observaciones sugieren que la dependencia de voltaje mostrada experimentalmente es un resultado de la formación estructural de los canales voltaje dependientes, más que a una característica inherente al canal con su poro abierto. Encontrando también que el poro del canal es altamente selectivo a aniones.

En [33] se desarrolla un solucionador de la ecuación de Poisson-Nernst-Planck (PNP) para el transporte iónico a través de canales. En esta investigación se presentan un conjunto de algoritmos numéricos para abordar los retos que los coeficientes discontinuos, singularidad de cargas dentro del canal, singularidades geométricas y los acoplamientos no lineales significan en la solución de este sistema de ecuaciones acopladas. Para abordar el problema de cargas singulares en la región de la membrana obtenidas a partir del software PDB2PQR, en esta investigación han utilizado el software CHARMM22 para obtener el campo de fuerza eléctrica producido dentro del canal en interacción con iones monovalentes de una solución electrolítica de KCl . Este campo es introducido en la solución general de la ecuación de Poisson para un conjunto de proteínas obtenidas del banco de bases de datos PDB, y la herramienta de superficie molecular MSMS para simular diferentes geometrías del sistema. Se utiliza el método de interfaz y frontera (matched interface and boundary MIB) para abordar las singularidades geométricas del sistema, resolviendo la ecuación de Nernst-Planck en condición de equilibrio y la ecuación de Poisson de forma independiente a la concentración en la región de la membrana. En este desarrollo se incluye el método de diferencias finitas y la discretización es resuelta utilizando la herramienta PETSc. Por último se incluyen dos esquemas iterativos para acoplar las soluciones del sistema de ecuaciones PNP, obteniendo los perfiles de potencial y concentración y utilizados

para calcular los valores de corriente durante este proceso, que se contrastan y muestran concordancia con datos experimentales.

CAPÍTULO III

DESARROLLO DE UN MODELO PARA EL ESTUDIO DEL SCC

La electrodifusión a través de canales dependientes de voltaje que produce el potencial de acción en el SCC es simulado a través de la solución numérica de la ecuación de Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck. Esta ecuación es introducida en la sección 3.1, donde se detalla la base teórica para aplicar el sistema de ecuaciones a los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} que participan en la generación del potencial de acción en el SCC. En las secciones 3.2, y 3.3 se detalla el desarrollo numérico basado en el método de diferencias finitas y en el método de Newton para resolver este sistema de ecuaciones acopladas. Por último, en la sección 3.4 se detalla la fase experimental a seguir en la implementación del modelo. En esta sección se explica el procedimiento para representar el potencial de acción en las células del SCC como una sucesión de estados estacionarios, producto de los cambios en las fuerzas electroquímicas en cada canal simulado.

Para representar la célula del SCC en conjunto con el canal iónico insertado en la membrana celular, el modelo es restringido a una dimensión (1D), y se define el dominio $\Omega = \Omega_m \cup \Omega_{sol}$ de la célula. Donde Ω_m representa la región de la membrana donde está ubicado el canal iónico, y Ω_{sol} incluye el medio intracelular Ω_I , el medio extracelular Ω_E y sus fronteras $\partial\Omega_{I,E}$, separado en tres regiones como se muestra en la Fig. 3.1.

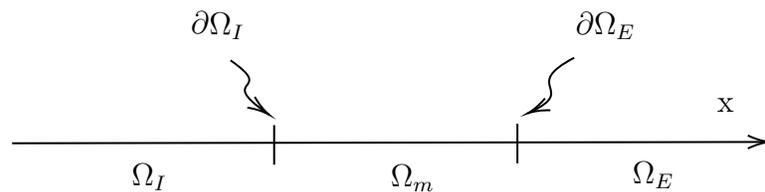


Figura 3.1: Esquema del dominio Ω de la célula y sus regiones.

3.1. Ecuación de Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck

Como ya se ha revisado en el Capítulo II, los iones principales que participan en la generación y propagación del impulso eléctrico cardíaco son K^+ , Na^+ , y Ca^{+2} , los cuales son representados en este modelo por cargas eléctricas positivas cuya magnitud e es la de la carga fundamental, con su Z correspondiente, contenidos en la solución y a la misma temperatura en las regiones Ω_I y Ω_E . La concentración $\eta_j(\vec{r})$ de cada especie iónica j presente en ambos extremos de la membrana sigue una Distribución de Boltzmann, este hecho afectará también a la distribución de carga ρ y por ende al campo eléctrico \vec{E} que estas producen.

El campo \vec{E} tiene asociado un potencial ϕ según la ecuación

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi \quad (3.1)$$

Este campo produce una diferencia de potencial $\Delta\phi$, induciendo un flujo de cargas a través de la membrana, oponiéndose a \vec{E} , buscando cesar esta diferencia.

Por otra parte, al tomar en cuenta las contribuciones de todas las especies iónicas presentes en cada uno de los medios, se obtiene la densidad neta ρ en cualquier punto de la región mediante la ecuación

$$\rho = \sum_{j=1}^3 \rho_j \quad , \quad (3.2)$$

donde cada ρ_j tiene asociada su correspondiente Distribución de Boltzmann [42]. De esta manera puede verse que cada uno de los términos de la sumatoria es proporcional al número de partículas que hay en su nivel energético correspondiente.

Ahora bien, la densidad de carga $\rho(\vec{r})$ se relaciona con la concentración a través de la relación

$$\rho(\vec{r}) = F \sum_{j=1}^3 Z_j \eta_j(\vec{r}) \quad , \quad (3.3)$$

donde F es la constante de Faraday y la concentración en cada punto del espacio está dada por

$$\eta_j(\vec{r}) = \bar{\eta}_j \exp \left[-\beta Z_j e \phi(\vec{r}) \right] \quad , \quad (3.4)$$

donde $\bar{\eta}_j$ es la concentración molar promedio de cada ión j , y $\beta = 1/K_B T$ con K_B como la constante de Boltzmann y T la temperatura del sistema en Kelvin.

Para encontrar la ecuación que servirá de base del modelo utilizaremos las ecuaciones de

Maxwell, la Ley de Gauss y la Ley de Faraday, asumiendo que el campo \vec{E} es conservativo

$$\vec{\nabla} \cdot (\epsilon \vec{E}) = \rho \quad , \quad (3.5)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = 0 \quad . \quad (3.6)$$

Así, utilizando las ecuaciones 2.8, 3.1, 3.3, 3.4 y 3.5, se obtiene finalmente la ecuación de Poisson-Boltzmann expresada de la siguiente manera

$$-\nabla(\epsilon(\vec{r})\nabla\phi(\vec{r})) = F \sum_j Z_j \bar{n}_j \exp[-\beta Z_j e \phi(\vec{r})] \quad . \quad (3.7)$$

Puede verse que la generación y propagación del impulso eléctrico cardíaco, desde un potencial de reposo hasta el potencial de acción por parte del K^+ , Na^+ , y Ca^{+2} , estará dada por el valor medio del potencial ϕ debido a una densidad de carga que obedece una Distribución de Boltzmann. Esta ecuación 3.7 es una ecuación en derivadas parciales no lineal, con condiciones de borde definidas a partir de las características electrofisiológicas del sistema. Esta ecuación será resuelta numéricamente utilizando métodos iterativos que se describen en la sección 3.2.

Como se ha visto en el Capitulo II la contribución del gradiente de potencial y la contribución del gradiente químico en la electrodifusión es representada por la ecuación Nernst-Planck [44].

$$\vec{J} = -D_\alpha(\nabla\eta_\alpha + \beta Z_\alpha \eta_\alpha \nabla\phi) \quad , \quad (3.8)$$

donde α indica el ión que está efectivamente difundiendo, y D_α es el coeficiente de difusión del ión que está atravesando el canal. La electrodifusión en los canales iónicos dependientes de voltaje es simulada en cada canal por separado, utilizando la ecuación 3.8 aplicada sólo a la especie iónica α en electrodifusión simulando la selectividad de los canales iónicos dependientes de voltaje.

Para describir la evolución del sistema, se debe obtener el potencial ϕ producido por todas las i especies iónicas K^+ , Na^+ y Ca^{+2} cuya concentración $\eta_j(\vec{r})$ no es constante, y que tiene una dependencia no lineal en ϕ , como puede verse en la ecuación 3.8 dado que η también depende de ϕ . La ecuación 3.8 es una ecuación en derivadas parciales no lineal, cuya solución numérica se obtendrá usando métodos iterativos como los que son aplicados para la ecuación 3.7.

Las ecuaciones 3.7 y 3.8 serán resueltas como un sistema de ecuaciones acopladas usando la condición de equilibrio

$$\nabla \cdot \vec{\mathcal{J}} = 0 \quad , \quad (3.9)$$

de esta manera las fases del potencial de acción serán descritas como una sucesión de estados estacionarios. Esta manera de abordar el problema constituye un aspecto fundamental en la investigación realizada en este trabajo.

3.2. Solución numérica de la Ecuación de Poisson Boltzmann

En esta sección se explica en detalle el desarrollo de la ecuación 3.7 utilizando el método de diferencias finitas [29, 47, 48] en 1 dimensión, que junto con el método de Newton [29] permitirá obtener la solución numérica de la ecuación no lineal.

Para resolver la ecuación 3.7, utilizamos el esquema dado en [33]. Es conveniente separar ϕ en una parte regular $\tilde{\phi}$ y su parte singular $\bar{\phi}$, es decir

$$\phi(\vec{r}) = \tilde{\phi}(\vec{r}) + \bar{\phi}(\vec{r}) \quad . \quad (3.10)$$

Además la parte singular la representaremos de la siguiente forma

$$\bar{\phi}(\vec{r}) = \begin{cases} \phi^*(\vec{r}) + \phi^0(\vec{r}) & ; r \in \Omega_m \\ 0 & ; r \in \Omega_{sol} \quad , \end{cases} \quad (3.11)$$

con

$$\phi^* = \sum_{a=1}^N \frac{q_a}{\epsilon_m |r - r_a|} \quad . \quad (3.12)$$

En esta expresión el índice a barre sobre las cargas fijas sobre el canal. Por otra parte, en la ecuación 3.11 la función $\phi^0(\vec{r})$ satisface la ecuación de Laplace con condiciones de Dirichlet según la expresión

$$\phi^0(\vec{r}) = \begin{cases} \nabla^2 \phi^0(\vec{r}) = 0 & ; r \in \Omega_m \\ \phi^0(\vec{r}) = -\phi^*(\vec{r}) & ; r \in \Gamma \quad , \end{cases} \quad (3.13)$$

usando $\Gamma = \partial\Omega_{E,I}$.

La función $\bar{\phi}(\vec{r})$ sirve para asignarle la condición inicial al potencial $\phi(\vec{r})$. Posteriormente, el valor de $\phi(\vec{r})$ será dado por $\tilde{\phi}(\vec{r})$ calculado en cada región como:

$$-\nabla(\epsilon\nabla\tilde{\phi}(\vec{r})) = F \sum_{j=1}^3 \begin{cases} Z_j e \eta_j(\vec{r}) \exp[-\beta Z_j e \tilde{\phi}(\vec{r}) - qV] & ; \quad r \in \Omega_I \\ Z_\alpha e \eta_\alpha(\vec{r}) & ; \quad r \in \Omega_m \\ Z_j e \eta_j(\vec{r}) \exp[-\beta Z_j e \tilde{\phi}(\vec{r})] & ; \quad r \in \Omega_E \end{cases} \quad (3.14)$$

El subíndice j representando los iones presentes en la solución y α la especie iónica en difusión. En el esquema iterativo planteado, V inicialmente estará dado por la ecuación de Goldman - Hodgkin y Katz [2],[37], y en las sucesivas iteraciones el término qV se reemplaza por el valor de $\phi(\vec{r})$ obtenido en $n - 1$; es decir, la iteración anterior.

Adicionalmente se impone $\phi(\vec{r})$ con condiciones de Dirichlet en $\vec{r} = 0$, Newmann en $\vec{r} \rightarrow \infty$, y es continua en $\Omega_{E,I}$.

3.2.1. Método de Diferencias Finitas 1D

Para resolver numéricamente la ecuación 3.7 es conveniente trabajar con variables adimensionales. Para esto definimos

$$\psi = \frac{e\phi}{K_B T}, \quad \hat{x} = \frac{x}{L_x} \quad (3.15)$$

Al realizar estos cambios, aparece una longitud característica λ dada por la siguiente expresión

$$\lambda^2 = \frac{\epsilon K_B T}{N_a e^2 \bar{\eta}} \quad (3.16)$$

donde N_a es el número de Avogadro y $\bar{\eta}$ representa la concentración promedio de 1 mol/litro. Esta longitud está típicamente en escala de nanómetros. Al sustituir 3.15 y 3.16 en la ecuación 3.7 se obtiene la siguiente ecuación

$$\frac{d^2\psi}{dx^2} = -\frac{h_0^2 L_x^2}{\lambda^2} \sum_{i=1}^3 z_i \eta_i \exp^{-z_i(\psi-\psi_0)} \quad (3.17)$$

Puede verse que esta ecuación tiene la siguiente forma generalizada

$$\nabla^2 U = f(U) \quad (3.18)$$

Para resolver numéricamente esta ecuación se aplica un esquema de diferencias centradas

$$\frac{d^2 U}{dx^2} \simeq \frac{U_{i+1} - 2U_i + U_{i-1}}{h^2} \quad (3.19)$$

Sustituyendo en 3.18, se obtiene un sistema de ecuaciones discreto de la forma:

$$U_{i+1} - 2U_i + U_{i-1} = h^2 f(U_i) \quad , \quad (3.20)$$

donde el índice i denota la posición espacial y h indica el paso.

La ecuación 3.20 puede verse como un sistema matricial de la forma

$$AU = b \quad , \quad (3.21)$$

donde A es una matriz tridiagonal y b un vector que representa el lado derecho de la ecuación 3.20. Puede verse que el vector b depende de U , de modo que no pueden aplicarse métodos directos para la resolución de este sistema. Por esto proponemos la utilización de métodos indirectos para obtener la solución numérica de la ecuación 3.20.

3.2.2. Método de Newton

Para aplicar el método de Newton se reescribe la ecuación 3.20 de la siguiente manera

$$\mathcal{F}(U_i) = -U_{i+1} + 2U_i - U_{i-1} + h^2 f(U_i) = 0 \quad . \quad (3.22)$$

Esta expresión corresponde a un sistema de i ecuaciones que deben ser resueltas simultáneamente.

Una vez que tenemos reescrito el sistema en la forma $\mathcal{F}(U) = 0$, podemos usar el método de Newton [29] para encontrar los ceros de \mathcal{F} de forma iterativa como

$$U^{t+1} = U^t - \frac{\mathcal{F}(U^t)}{J(U^t)} \quad , \quad (3.23)$$

con J la matriz Jacobiana asociada a \mathcal{F} .

El sistema 3.22 es resuelto en dos fases. La primera consiste en determinar el cociente que aparece en la ecuación 3.23. Para esto, es conveniente introducir un vector Y que nos permita manejar esta operación. El vector Y se relaciona con las cantidades de la ecuación 3.23 de la siguiente manera

$$J(U^t)Y = -\mathcal{F}(U^t) \quad . \quad (3.24)$$

Al resolver esta ecuación obtenemos los valores de Y . Con este vector Y pasamos a la segunda fase de la resolución y encontramos la cantidad U^{t+1} tal como nos dice la ecuación

3.23. En términos de Y ésta se escribe

$$U^{t+1} = U^t + Y \quad . \quad (3.25)$$

El método procede iterativamente hasta que se satisface la condición del error

$$|U^{t+1} - U^t| < \varepsilon \quad , \quad (3.26)$$

con ε el valor de tolerancia prefijada.

Para iniciar el procedimiento numérico se especifica una condición inicial (U^0) y condiciones de frontera o borde definidas por las características del problema a resolver. Tomando condiciones de Dirichlet en $i = 0$ y Newmann en $i = N - 1$, esto es

$$U_0 = a_0 \quad , \quad (3.27)$$

$$\left. \frac{dU}{dx} \right|_{i=N-1} = 0 \Rightarrow U_{N+1} = U_{N-1} \quad , \quad (3.28)$$

se obtiene \mathcal{F} con la forma

$$\mathcal{F}(U^t) = \left\{ \begin{array}{c} -a_0 + 2U_1^t + U_2^t + h^2 f(U_1^t) \\ \vdots \\ -U_{i+1}^t + 2U_i^t - U_{i-1}^t + h^2 f(U_i^t) \\ \vdots \\ U_{N-1}^t - U_{N-2}^t + h^2 f(U_{N-1}^t) \end{array} \right\} \quad . \quad (3.29)$$

En esta expresión J estará dada según la siguiente matriz tridiagonal

$$J(U^t) = \left(\begin{array}{cccccc} (2 + f'(U_1)^t) & -1 & 0 & 0 & \dots & \\ -1 & (2 + f'(U_2)^t) & -1 & 0 & \dots & \\ 0 & -1 & (2 + f'(U_3)^t) & -1 & \dots & \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & & \\ 0 & \dots & -1 & (2 + h^2 f'(U_{N-2})) & -1 & \\ 0 & \dots & 0 & -1 & (1 + h^2 f'(U_{N-1})) & \end{array} \right) \quad . \quad (3.30)$$

En esta sección vimos cómo resolver numéricamente la ecuación de Poisson-Boltzmann. En la sección siguiente haremos un procedimiento análogo para la ecuación de Nernst-Planck.

3.3. Solución numérica de la Ecuación de Nernst-Planck

En esta sección se desarrolla la ecuación 3.8 utilizando el mismo método de diferencias finitas en 1D [29, 47, 48], que junto con el método de Newton [29] permitirá obtener la solución numérica de esta ecuación.

La ecuación de Nernst-Planck es resuelta para cada especie iónica α por separado en la región donde ocurre la electrodifusión; es decir, Ω_m . Como ya mencionamos en la sección 3.1 utilizaremos la condición de equilibrio $\nabla \cdot \vec{\mathcal{J}} = 0$ para resolver esta ecuación.

3.3.1. Solución numérica de la ecuación Nernst-Planck en el estado estacionario

En esta subsección se desarrolla la ecuación 3.8 para un potencial estacionario; es decir, existe un flujo iónico $\vec{\mathcal{J}}$ constante. Aplicando la condición de equilibrio a la ecuación de Nernst-Planck se obtiene

$$\nabla \cdot [-D_\alpha(\nabla\eta_\alpha + \beta z_\alpha \eta_\alpha \nabla\phi)] = 0 \quad . \quad (3.31)$$

Para tomar en cuenta los diferentes coeficientes de difusión correspondientes a las regiones Ω_I , Ω_E y Ω_m , se propone la siguiente discretización [25]:

$$\begin{aligned} & D_{i+\frac{1}{2}} \left[(\eta_{i+1} - \eta_i) + \frac{z}{2}(\eta_{i+1} + \eta_i)(\phi_{i+1} - \phi_i) \right] \\ & - D_{i-\frac{1}{2}} \left[(\eta_i - \eta_{i-1}) + \frac{z}{2}(\eta_i + \eta_{i-1})(\phi_i - \phi_{i-1}) \right] = 0 \quad , \end{aligned} \quad (3.32)$$

donde el subíndice i indica la posición espacial dentro de la membrana.

A continuación se definen las siguientes cantidades

$$\begin{aligned} \gamma &= D_{i+\frac{1}{2}} \left(1 + \frac{z}{2}(\phi_{i+1} - \phi_i) \right) \quad . \\ \beta &= D_{i+\frac{1}{2}} \left(-1 + \frac{z}{2}(\phi_{i+1} - \phi_i) \right) - D_{i-\frac{1}{2}} \left(1 + \frac{z}{2}(\phi_i - \phi_{i-1}) \right) \quad . \\ \alpha &= D_{i-\frac{1}{2}} \left(1 - \frac{z}{2}(\phi_i - \phi_{i-1}) \right) \quad . \end{aligned}$$

Usando estas expresiones reescribimos la ecuación 3.32 de la siguiente manera

$$\alpha\eta_{i-1} + \beta\eta_i + \gamma\eta_{i+1} = 0 \quad . \quad (3.33)$$

Utilizando el método de Newton expuesto en la sección 3.2.2, se resuelve el sistema de ecuaciones planteado en 3.33 con condiciones de Newmann en $\partial\Omega_{E,I}$. La variable ϕ que aparece en 3.33 viene dada por la solución de la ecuación de Poisson-Boltzmann estudiada en la sección 3.2. Esta es la forma en que se manifiesta el acople entre ambas ecuaciones. En el Apéndice A se puede observar la Fig. A.1 con un diagrama general del proceso de resolución del sistema Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck utilizado en esta investigación.

3.4. Fase experimental

La solución numérica de las ecuaciones 3.7 y 3.8 permite obtener los perfiles de potencial eléctrico ϕ y de concentración η dadas unas condiciones iniciales establecidas en todo el dominio de Ω cuyo tamaño es la longitud en nanómetros de una célula cardíaca promedio, con un rango definido según el siguiente esquema

$$\Omega = \begin{cases} \Omega_I & 0 \leq x < 14nm; & \epsilon_I = 78 \cdot 8.85 \times 10^{-12} \\ \partial\Omega_I & x = 14nm \\ \Omega_m & 14nm < x < 25nm; & \epsilon_m = 2 \cdot 8.85 \times 10^{-12} \\ \partial\Omega_E & x = 25nm \\ \Omega_E & x > 25nm; & \epsilon_E = 78 \cdot 8.85 \times 10^{-12} \end{cases}, \quad (3.34)$$

donde $\epsilon_{I,E}$ son las constantes de permitividad dieléctrica en el medio intracelular y en el medio extracelular, respectivamente, asociados a la permitividad dieléctrica de un medio acuoso. Estos medios están unidos por uno de sus extremos $\partial\Omega_I$ y $\partial\Omega_E$. La región central Ω_m tiene un ϵ_m asociado a la permitividad dieléctrica de un canal iónico promedio. Los canales de Na^+ , K^+ y de Ca^{+2} son modelados de manera individual simulando la selectividad iónica de los canales dependientes de voltaje.

Para modelar el proceso dinámico del sistema se escoge un estado de partida con un perfil de concentraciones para cada especie iónica presente en Ω_I y Ω_E . La evolución del sistema será descrita como una sucesión de estados estacionarios, modificando los perfiles de concentración inicial η_j de cada especie j . Se resuelve entonces el sistema en cada estado estacionario, obteniendo así una serie de perfiles evolutivos (o fotogramas) del comportamiento del sistema a lo largo de todo el dominio para cada especie iónica.

Para describir el comportamiento electrofisiológico microscópico y macroscópico en el SCC, el modelado de las cuatro fases del potencial de acción se realiza definiendo cuatro etapas con doce estados diferentes cada una, dados por cambios en η_{K^+} , η_{Na^+} , y $\eta_{Ca^{+2}}$ presentes en Ω_I y Ω_E . Se obtiene para cada estado los perfiles de ϕ_j y η_j correspondientes a

cada especie iónica, y a partir de estas cantidades se utiliza la ecuación 3.31 para calcular $\vec{\mathcal{J}}$ y la expresión 2.4 para obtener \vec{E} en Ω_m para cada estado. Las variables η , ϕ , \vec{E} y $\vec{\mathcal{J}}$ describen los doce estados diferentes para cada etapa que tienen su correlación en las fases del potencial de acción.

Las variables η , ϕ , \vec{E} y $\vec{\mathcal{J}}$ caracterizan una dinámica microscópica que representa el cambio electrofisiológico que sufre una célula en dichas condiciones. Con este comportamiento microscópico se obtiene la respuesta macroscópica en todo el dominio Ω para cada estado a lo largo de las cuatro fases, a partir de los cambios en el potencial de acción definido como $\Delta\phi_j = \phi_j^{\partial\Omega_I} - \phi_j^{\partial\Omega_E}$ en función de la concentración η_j respecto a cada ión considerado en esta investigación.

A lo largo de todo el proceso experimental se usó la ecuación 3.26 para obtener el error ε como indicador de convergencia del método de Newton utilizado para obtener la solución numérica de las ecuaciones 3.7 y 3.8 acopladas. Este indicador se muestra en la Fig. 3.2 para cada fase experimental. Se observa que entre las iteraciones 0 y 10 ε disminuye cuatro ordenes de magnitud, y entre las iteraciones 10 y 48 ε disminuye siete ordenes de magnitud.

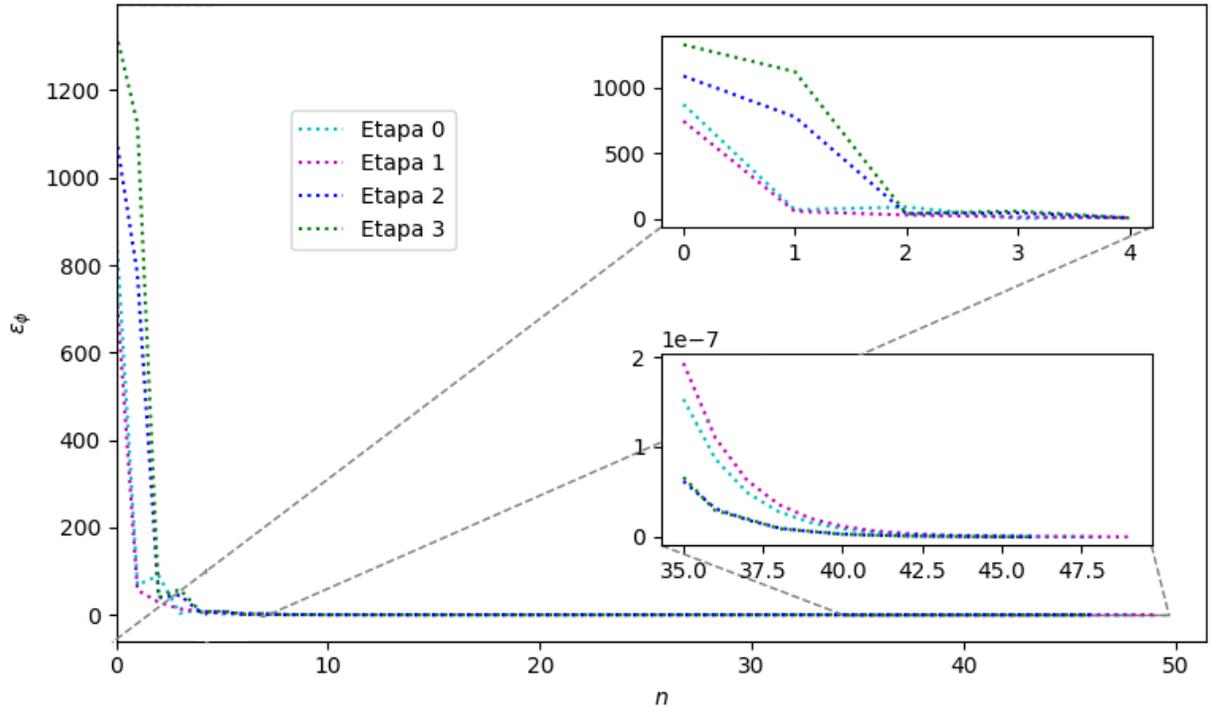


Figura 3.2: ε_ϕ en función del número de iteraciones n .

CAPÍTULO IV

MODELO MICROSCÓPICO: ELECTRODIFUSIÓN A TRAVÉS DE CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DE VOLTAJE

En este capítulo se simula el movimiento de los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} entre el medio intracelular y el medio extracelular, y se estudia la respuesta en la región de la membrana para analizar las corrientes producidas a través de canales iónicos voltaje dependientes durante las fases del potencial de acción en el SCC. El transporte iónico durante el potencial de acción, detallado en la sección 2.2, se representa en cuatro etapas correspondientes a las fases de despolarización y repolarización de esta cantidad eléctrica. Cada etapa está descrita por doce estados diferentes utilizando como parámetro variable la concentración molar η de estos iones, obteniendo para cada uno de ellos un perfil del potencial eléctrico ϕ a partir de la solución numérica de las ecuaciones 3.7 y 3.8 acopladas.

El estudio de la bioelectricidad y excitabilidad celular cardíaca permite definir el potencial eléctrico en dos escenarios diferentes. El primero se define como un estado inicial manteniendo sin cambios la concentración η de los iones presentes en cada medio de la célula, con un potencial eléctrico respecto a cada canal iónico y cuya diferencia de potencial entre sus extremos simula el potencial de membrana en reposo. El segundo escenario se simula como una dinámica a partir de la contribución general de variaciones en la concentración η . Esto resulta en un perfil del potencial ϕ para cada cambio realizado y que se obtendrá a partir de la solución de las ecuaciones 3.7 y 3.8 acopladas. Es importante resaltar que para cada valor de concentración dado, el sistema será resuelto en estado estacionario, por lo tanto el perfil obtenido será una sucesión de estados estacionarios. Los resultados permitirán obtener el campo eléctrico \vec{E} a partir de la expresión 2.4, y el flujo iónico \vec{J} a partir de la ecuación 3.8 para cada estado estacionario en cada canal iónico simulado. Esto mostrará los cambios en los perfiles de estas variables a lo largo de cada etapa simulada. Dado que el modelo realizado es unidimensional, las cantidades vectoriales \vec{E} y \vec{J} serán representadas únicamente por sus letras respectivas, y la dirección de estos

vectores estará dada por el signo, indicando con un signo negativo una dirección hacia el medio intracelular Ω_I , y con un signo positivo una dirección hacia el medio extracelular Ω_E . Esta convención es mantenida a lo largo de las simulaciones del estado inicial y de las fases del potencial de acción.

4.1. Estado inicial

Con base en la literatura revisada respecto a las concentraciones molares promedio de los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} presentes en el medio intracelular Ω_I y en el medio extracelular Ω_E de la célula cardíaca, se configuran las concentraciones η_{K^+} , η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$ en cada región para simular el estado inicial definido como $\Delta 0$, según se muestra a continuación en la Tabla 4.1.

Ión	$\eta^{\Omega_I} (mM)$	$\eta^{\Omega_E} (mM)$
K^+	150	4.00
Na^+	14.0	140
Ca^{+2}	1.00×10^{-4}	3.00

Tabla 4.1: Concentraciones molares η^{Ω_I} y η^{Ω_E} iniciales de las especies iónicas presentes en los espacios Ω_I y Ω_E , respectivamente.

En esta Tabla 4.1 se observa la diferencia de concentraciones entre el medio intracelular y extracelular, expresada en milimoles/litro. En esta condición, $\eta^{\Omega_I} > \eta^{\Omega_E}$ para el ión K^+ , por el contrario los iones Na^+ y Ca^{+2} están presentes en estas regiones con $\eta^{\Omega_E} > \eta^{\Omega_I}$.

La solución obtenida respecto a cada canal iónico utilizando la configuración de la Tabla 4.1, arroja un potencial eléctrico ϕ en el dominio de Ω . Este perfil de ϕ^Ω permite obtener la diferencia de potencial en los extremos $\partial\Omega_{I,E}$ del canal, dada por la expresión $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$. Esta diferencia de potencial representa el potencial de membrana para cada canal iónico simulado. Por lo que en este estado inicial $\Delta\phi$ representa el potencial de membrana en un estado pasivo del canal, dada una distribución heterogénea de K^+ , Na^+ y de Ca^{+2} en el interior y en el exterior de la célula cardíaca.

La diferencia de concentración η entre el medio intracelular Ω_I y el medio extracelular Ω_E produce un gradiente de concentración $\nabla\eta$, y del potencial $\nabla\phi$ en la región del canal. Estas cantidades permitirán obtener un perfil del flujo iónico \mathcal{J} en esa condición, calculado a partir de la ecuación 3.8. De la misma manera, se obtendrá un campo eléctrico E en cada canal para este estado inicial $\Delta 0$. El análisis de estas cantidades permitirá identificar la

dirección natural del flujo y del campo eléctrico, propio de la electrodifusión, distinguiendo la contribución de la componente química y eléctrica durante dicho proceso. La dirección del flujo será utilizada como control durante la variación de η en la simulación del potencial de acción en el SCC, desarrollada a partir de la sección 4.2.

La invariabilidad de la concentración η simula una condición de estado inactivo respecto a cada canal iónico y un comportamiento pasivo en las células excitables del SCC. Se identificará la región con mayor energía potencial eléctrica U_e en los extremos del canal $\partial\Omega_{I,E}$, utilizando su relación con la Fuerza de Lorentz F_e y dada por la ecuación 2.3. Esta observación podrá ser apreciada directamente del gráfico de E en Ω_m .

En la Fig. 4.1 se muestran las variaciones de las cantidades η , ϕ , E y \mathcal{J} para el canal de K^+ . En las gráficas (a) y (b) se muestra la concentración $\eta_{K^+}^\Omega$ y el potencial $\phi_{K^+}^\Omega$ en todo el dominio Ω . En (c) y (d) se muestra el campo eléctrico $E_{K^+}^{\Omega_m}$ y el flujo iónico $\mathcal{J}_{K^+}^{\Omega_m}$ en la región del canal Ω_m .

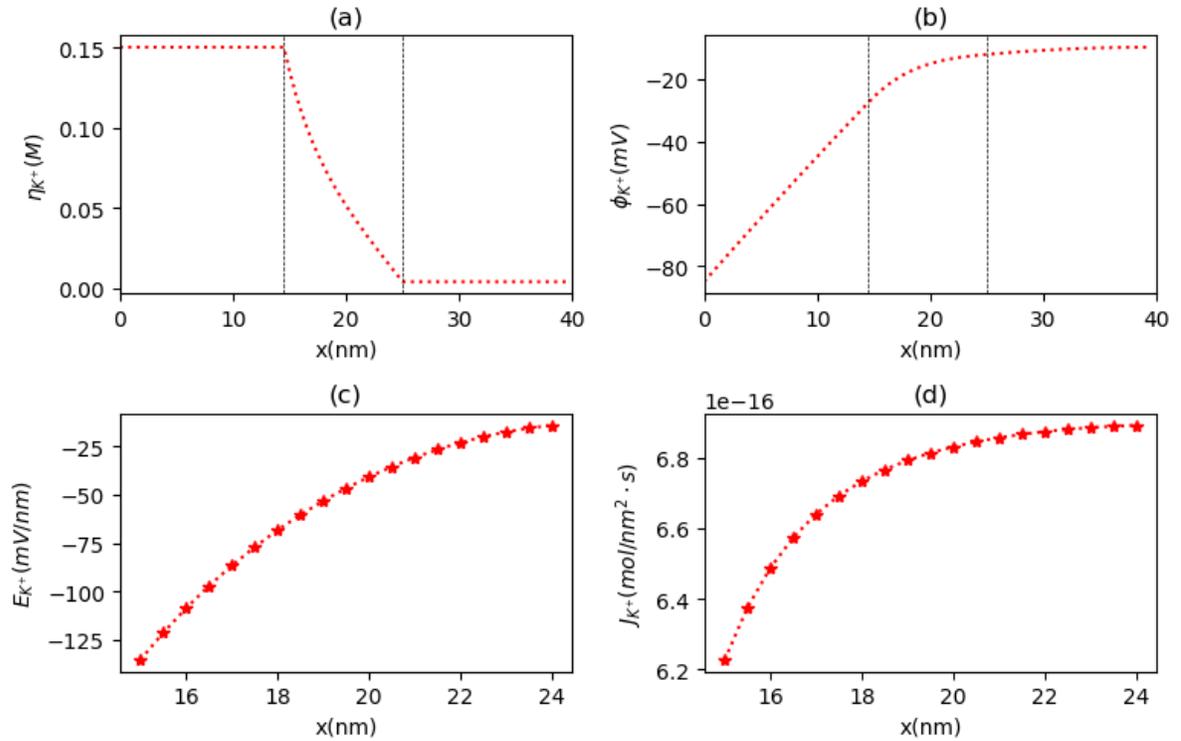


Figura 4.1: Variaciones en el dominio de Ω respecto a un canal de K^+ en estado estacionario inicial de (a) Concentración molar, (b) Potencial eléctrico, (c) Campo eléctrico y (d) Densidad de flujo iónico.

En (a) de la Fig. 4.1 se observa una concentración $\eta_{K^+}^{\partial\Omega_I} > \eta_{K^+}^{\partial\Omega_E}$, estableciendo un gradiente negativo de concentración $\nabla\eta_{K^+}$ en la región del canal Ω_m . En la figura (b) se observa un gradiente del potencial positivos $\nabla\phi_{K^+} > 0$ en esta región, estableciendo un campo E creciente hacia el medio intracelular Ω_I que produce una fuerza F_e con la misma dirección. Este comportamiento es consistente con lo observado en (c), donde se obtiene $E^{\partial\Omega_I} > E^{\partial\Omega_E}$ reduciendo el flujo \mathcal{J}_{K^+} , como se muestra en la figura (d). Adicionalmente, puede verse que los gradientes $\nabla\eta$ y $\nabla\phi$ tienen sentido opuesto en el canal de K^+ resultando en un flujo positivo $\mathcal{J}_{K^+} > 0$ dominado por el gradiente de concentración $\nabla\eta_{K^+}$.

De lo observado en estas gráficas notamos que para el estado inicial $\Delta 0$ definido en la Tabla 4.1 la componente química dada por $\nabla\eta$ prevalece sobre la componente eléctrica $\nabla\phi$. Esto se deduce observando la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$ y dado que en este caso se obtuvo $\nabla\eta < 0$ y $\nabla\phi > 0$ entonces se tiene que la condición $\|\nabla\eta\| > \|\nabla\phi\|$ es la única consistente con $\mathcal{J} > 0$ obtenido en la gráfica (d).

Esta información sugiere una energía potencial eléctrica $U^{\partial\Omega_E} > U^{\partial\Omega_I}$ en el estado inicial $\Delta 0$ y respecto al canal de K^+ . Esto además indica que en el estado pasivo del canal la energía potencial U_e es mayor en la región adyacente al medio extracelular, oponiéndose al gradiente de concentración hacia el medio extracelular. Dicha observación muestra concordancia con el cese de flujo de K^+ hacia el medio intracelular, como parte del proceso previo a la despolarización de las células del SCC descrito en la sección 2.2.1.

En las Fig. 4.2 y 4.3 se muestran las variaciones de las cantidades η , ϕ , E y \mathcal{J} para el canal de Na^+ y para el canal de Ca^{+2} , respectivamente. Las gráficas (a) muestran una concentración molar de Na^+ y de Ca^{+2} mayor en la región extracelular en comparación al medio intracelular, $\eta_{Na^+}^{\partial\Omega_I} < \eta_{Na^+}^{\partial\Omega_E}$ y $\eta_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I} < \eta_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E}$, produciendo un gradiente de concentración $\nabla\eta > 0$ del Na^+ y Ca^{+2} en Ω_m .

En la gráfica (b) de estas mismas figuras se muestra un gradiente del potencial $\nabla\phi > 0$ respecto al canal de Na^+ y al canal de Ca^{+2} . En (c) se observa el campo eléctrico para ambos iones E_{Na^+} y $E_{Ca^{+2}}$ y puede verse que $\|E^{\partial\Omega_I}\| > \|E^{\partial\Omega_E}\|$, que en contraste a \mathcal{J}_{Na^+} y $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ muestra una magnitud mayor en $\partial\Omega_E$ en comparación a $\partial\Omega_I$. Dado que $\nabla\eta$ y $\nabla\phi$ son positivos, entonces el flujo $\mathcal{J} < 0$ en el dominio del canal como puede deducirse de la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$. Esto es consistente con el resultado observado en la gráfica (d).

Estas observaciones sugieren una energía potencial eléctrica $U^{\partial\Omega_E} > U^{\partial\Omega_I}$ en el estado $\Delta 0$ respecto al canal de Na^+ y al canal de Ca^{+2} , indicando que en el estado pasivo del canal U_e es mayor en el medio extracelular en comparación al medio intracelular. Al contrario de lo observado respecto al canal de K^+ , en este estado la transferencia iónica

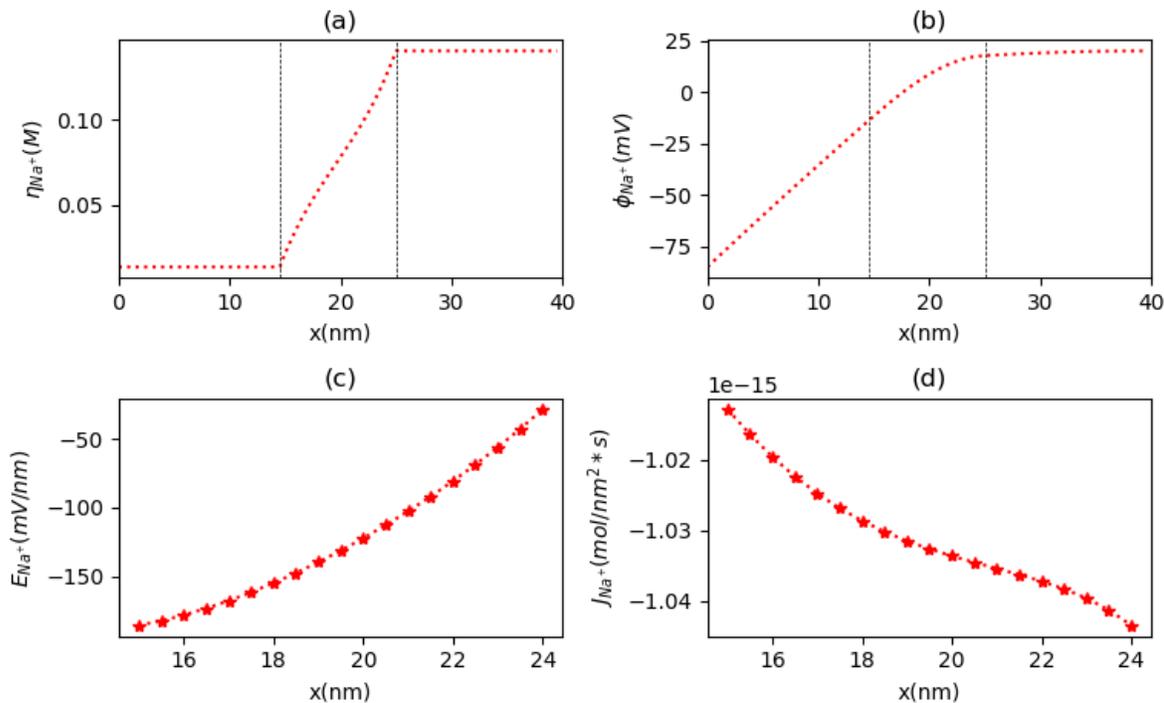


Figura 4.2: Variaciones en el dominio de Ω respecto a un canal de Na^+ en estado estacionario inicial de (a) Concentración molar, (b) Potencial eléctrico, (c) Campo eléctrico y (d) Densidad de flujo iónico.

hacia el medio intracelular es favorecida a través de los canales de Na^+ y Ca^{+2} . Esta descripción muestra correspondencia con la contribución química que produce el cambio en la permeabilidad de la membrana produciendo cambios de voltaje, como parte del proceso previo a la despolarización de las células del SCC descrito en la sección 2.2.1.

De lo observado en (b) de las Fig. 4.1, 4.2 y 4.3 puede verificarse que el dominio de la membrana plasmática Ω_m no es una región equipotencial. De esta forma aunque no existan cambios en la concentración η de ningún ión presente en Ω_I y Ω_E , el sistema estará en desequilibrio iónico. Este resultado muestra concordancia con la bioelectricidad celular expuesta en la sección 2.1 durante el estado de reposo asociado a la polarización de la célula.

4.2. Fase de Despolarización (Etapa 0)

En esta etapa se simulará la primera fase del potencial de acción en el SCC, estudiando los cambios en la concentración η , el potencial eléctrico ϕ , el campo eléctrico E y el flujo

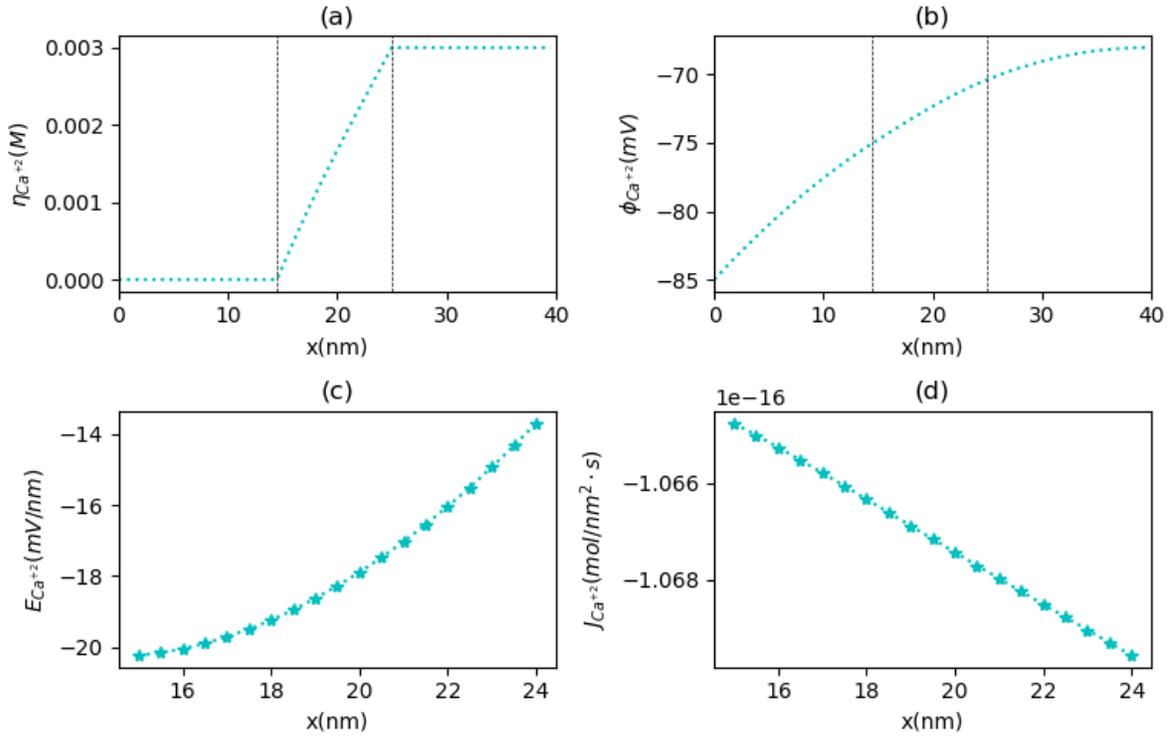


Figura 4.3: Variaciones en el dominio de Ω respecto a un canal de Ca^{+2} en estado estacionario inicial de (a) Concentración molar, (b) Potencial eléctrico, (c) Campo eléctrico y (d) Densidad de flujo iónico.

iónico \mathcal{J} en la región Ω_m de un canal de Na^+ , Ca^{+2} , y K^+ , respectivamente, a partir de variaciones en $\eta^{\Omega_{I,E}}$ de los iones. Los perfiles de η y ϕ obtenidos con la solución numérica de las ecuaciones de Poisson Boltzmann 3.7 y de Nernst-Planck 3.8, resueltas de manera acopladas y en condición de equilibrio $\nabla \cdot \mathcal{J} = 0$, permitirán observar gráficamente los gradientes de concentración y del potencial eléctrico. Con estos gradientes y a partir de las ecuaciones 3.1 y 3.8 se determinarán los perfiles del campo E y del flujo \mathcal{J} para cada variación de $\eta^{\Omega_{I,E}}$, respecto a cada canal iónico.

La sucesión de estados estacionarios de E y \mathcal{J} permitirá describir la evolución de cada uno de estos canales a lo largo de cada etapa simulada. De la misma manera se observará la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ en cada canal a partir del perfil de ϕ y su variación entre los extremos $\partial\Omega_{I,E}$. Adicionalmente, con el perfil del campo E en la región del canal se analizarán los cambios en la energía potencial U_e en los extremos del canal. Esto se realizará conforme se simula el movimiento particular de estos iones según lo discutido en el Capítulo II respecto a cada fase del potencial de acción en el SCC.

Como ya mencionó en esta etapa 0 se analizan los cambios en los perfiles de η , ϕ , E y \mathcal{J} respecto al canal iónico de Na^+ , Ca^{+2} , y K^+ a partir de variaciones producidas en la concentración η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$ en el medio intracelular y en el medio extracelular. Su esquema representativo se muestra a continuación en la Fig.4.4.

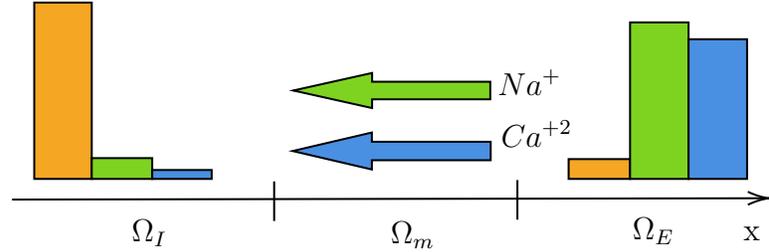


Figura 4.4: Esquema de movimiento iónico durante la etapa 0.

La Fig. 4.4 representa con la barra verde y azul el estado de la concentración molar del Na^+ , $\eta_{Na^+}^{\Omega_I, E}$, y del Ca^{+2} , $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I, E}$, respectivamente. Las flechas en estos mismos colores representan la tendencia de estos iones a difundirse a través de la región Ω_m del canal. Este proceso de difusión es producido por la diferencia de concentración, siendo menor en el medio intracelular respecto al medio extracelular $[\eta_{Ca^{+2}}, \eta_{Na^+}]^{\Omega_I} < [\eta_{Ca^{+2}}, \eta_{Na^+}]^{\Omega_E}$. La barra de color naranja representa la concentración de K^+ y se observa que es mayor al medio intracelular respecto al medio extracelular $\eta_{K^+}^{\Omega_I, E}$, con $[\eta_{K^+}]^{\Omega_I} > [\eta_{K^+}]^{\Omega_E}$. Como vimos en el Capítulo II en la fase 0 del potencial de acción en el SCC, no hay variaciones en la concentración de K^+ . Esta condición es impuesta al momento de hacer la simulación.

Con el propósito de analizar la respuesta en cada canal iónico durante la electrodifusión, el experimento se realiza en dos partes. En la primera parte se incrementa simultáneamente η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$ en Ω_I y se disminuye η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$ en Ω_E . En la segunda parte se realizan cambios en η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$ por separado. Para simular la etapa 0 en este modelo, se realizan doce variaciones diferentes de η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$, mostradas en la Tabla 4.2. Cada una de estas variaciones corresponde a un estado estacionario.

En la Tabla 4.2 cada estado Δ es representado por una concentración molar de Na^+ y Ca^{+2} , puede verse que conforme transcurren los diferentes estados, la concentración de estas especies en el medio extracelular η^{Ω_E} disminuye en cierto valor, que corresponde al incremento de la concentración en el medio intracelular η^{Ω_I} para cada uno de estos iones durante la etapa 0.

En la Fig. 4.5 se muestra las variaciones de las cantidades η y ϕ para el canal de Ca^{+2} . En (a) se muestra la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega}$. Los perfiles del potencial $\phi_{Ca^{+2}}^{\Omega}$ se muestran en (b) con variaciones solamente de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I, E}$ y en (c) con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I, E}$ y

Estado	$\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E} (mM)$	$\eta_{Na^+}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{Na^+}^{\Omega_E} (mM)$
$\Delta 1$	1.00×10^{-4}	3.00	14.0	140
$\Delta 2$	1.03×10^{-1}	2.90	18.4	135.6
$\Delta 3$	2.05×10^{-1}	2.80	22.8	131.3
$\Delta 4$	3.08×10^{-1}	2.69	27.1	126.9
$\Delta 5$	4.10×10^{-1}	2.59	31.5	122.5
$\Delta 6$	5.12×10^{-1}	2.50	35.9	118.1
$\Delta 7$	6.15×10^{-1}	2.38	40.3	113.8
$\Delta 8$	7.17×10^{-1}	2.28	44.6	109.4
$\Delta 9$	8.20×10^{-1}	2.18	49.0	105.0
$\Delta 10$	9.22×10^{-1}	2.08	53.4	100.6
$\Delta 11$	1.03	1.98	57.8	96.3
$\Delta 12$	1.13	1.87	62.1	91.9

Tabla 4.2: Variación de la concentración de Ca^{+2} y Na^+ durante la etapa 0.

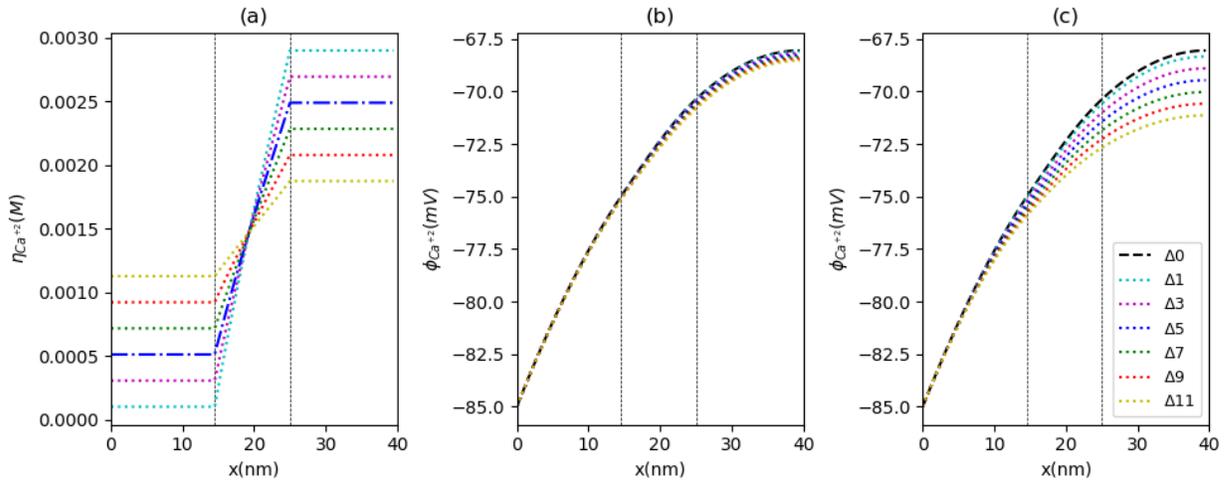


Figura 4.5: En: (a) Variaciones de concentración de Ca^{+2} en el dominio Ω durante la fase 0. Potencial eléctrico en el dominio de Ω respecto a un canal de Ca^{+2} con (b) variaciones de $\eta_{Ca^{+2}}$, y en (c) con cambios simultáneos de $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} .

$\eta_{Na^+}^{\Omega_{I,E}}$. Por razones de claridad, en las figuras correspondientes a η y ϕ , sólo mostramos las variaciones impares dado que no hay una diferencia considerable respecto a las variaciones pares.

En (a) de la Fig. 4.5 se observa una disminución en el perfil de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_m}$ conforme transcurren los diferentes estados Δ . Esta respuesta en el canal de Ca^{+2} reduce el gradiente de

concentración $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$, mientras ocurre una difusión de Ca^{+2} desde el medio extracelular hacia el medio intracelular. En (b) y (c) se observa un desplazamiento hacia valores más negativos de $\phi_{Ca^{+2}}^\Omega$ mientras incrementa $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$. Este comportamiento y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indica una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores menos negativos respecto al canal de Ca^{+2} . Al evaluar esta tendencia como producto de la variación en $\eta_{Ca^{+2}}$ ocurre un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ de un 8.67% respecto a su valor inicial $\Delta 0$. En cambio cuando variamos simultáneamente $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} , este desplazamiento aumenta un 28.35% respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$.

En la Fig. 4.6 se muestra las variaciones de las cantidades η y ϕ para el canal de Na^+ . En (a) se muestra la concentración $\eta_{Na^+}^\Omega$. Los perfiles del potencial $\phi_{Na^+}^\Omega$ se muestran en (b) con variaciones solamente de $\eta_{Na^+}^{\Omega_{I,E}}$ y en (c) con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_{I,E}}$ y $\eta_{Na^+}^{\Omega_{I,E}}$.

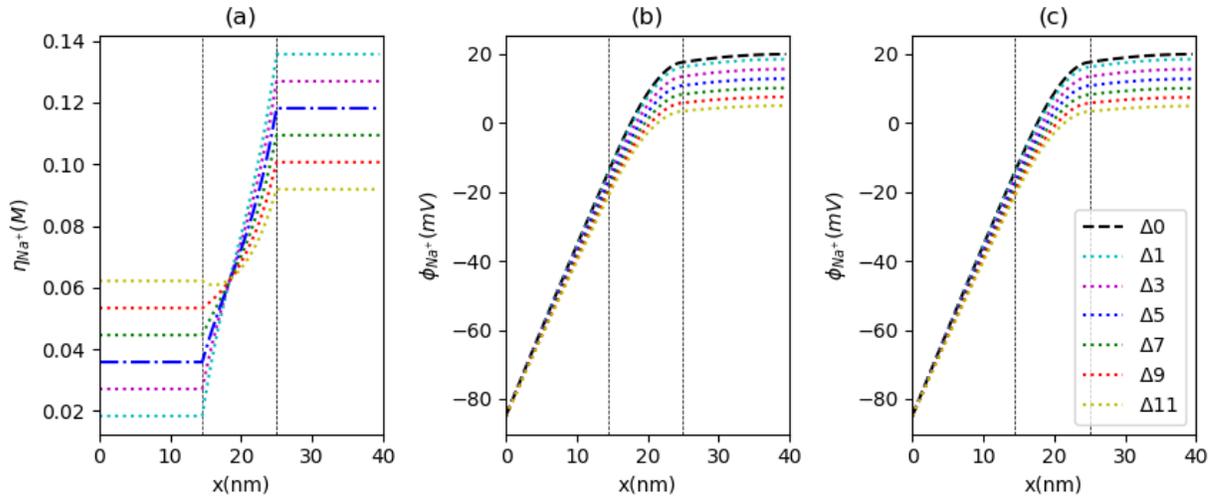


Figura 4.6: En (a): Variaciones de concentración de Na^+ en el dominio Ω durante la fase 0. Potencial eléctrico en el dominio de Ω a un canal de Na^+ con (b) Variaciones de η_{Na^+} , y en (c) con cambios simultáneos de $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} .

En la etapa 0 los mismos estados Δ simulados respecto al Ca^{+2} se reproducen para las variaciones de η_{Na^+} . En (a) de la Fig. 4.6 se observa una disminución en el perfil de $\eta_{Na^+}^\Omega$ conforme transcurren los diferentes estados Δ . Esta respuesta en el canal de Na^+ reduce el gradiente de concentración $\nabla\eta_{Na^+}$, mientras ocurre una difusión de Na^+ desde el medio extracelular hacia el medio intracelular. En (b) y (c) se observa un desplazamiento de $\phi_{Na^+}^\Omega$ hacia valores más negativos mientras incrementa $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. A partir de este comportamiento

y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indican una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores menos negativos respecto al canal de Na^+ . A diferencia de lo observado para un canal de Ca^{+2} , donde el rango de variación de $\phi_{Ca^{+2}}$ está entre $(-85, -67.5)mV$, el rango de valores de ϕ_{Na^+} es significativamente mayor, ubicándose entre $(-85, +20)mV$. Cuantitativamente, en (b) el desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ es de un 23.8% respecto a su valor en $\Delta 0$. Este resultado es similar al obtenido en (c) donde $\Delta\phi_{Na^+}$ de un 25.0%, indicando la poca influencia del Ca^{+2} en el desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$.

Al comparar (a) de las Fig. 4.5 y 4.6, se puede observar que los incrementos de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ son más abruptos que los incrementos de $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. Podemos observar que la diferencia de concentración entre el medio intracelular y el medio extracelular es mayor para los estados próximos al estado inicial, y a medida que nos acercamos a los estados finales esta diferencia se reduce. Sin embargo, a pesar del fuerte gradiente de concentración del Ca^{+2} , $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$, se tiene que $\eta_{Na^+}^{\Omega_I} > \eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ por dos ordenes de magnitud de diferencia. Por lo tanto el Na^+ es el principal responsable del desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores menos negativos en esta fase. Este resultado puede parecer poco intuitivo dado que el Ca^{+2} posee un valor $Z = 2$, lo cual hace pensar que su aporte al desplazamiento de ϕ sería mayor. Sin embargo, lo observado en la simulación corresponde a lo que se observa experimentalmente como se discutió en el Capítulo II. Adicionalmente, se observa en cada estado un comportamiento no lineal de ϕ^Ω y η^{Ω_m} para cada ión, estos resultados también pueden interpretarse en función de ρ en el dominio, al esta cantidad ser proporcional a η .

Los cambios en el perfil de $\eta_{Ca^{+2}}^\Omega$ y $\eta_{Na^+}^\Omega$ observado en (a) de las Fig. 4.5 y 4.6 muestran un gradiente de concentración positivo para los canales de Ca^{+2} y Na^+ , esto es $\nabla\eta_{Ca^{+2}} > 0$ y $\nabla\eta_{Na^+} > 0$, respectivamente. También puede observarse de (b) y (c) un gradiente de potencial eléctrico positivo para los canales de Ca^{+2} y Na^+ , $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$ y $\nabla\phi_{Na^+} > 0$, respectivamente. Estos resultados indican que en el experimento de la etapa 0 la electrodifusión de Ca^{+2} y Na^+ desde el medio extracelular hacia el medio intracelular produce un cambio en el campo E y en el flujo iónico \mathcal{J} en los canales mencionados. Esto se mostrará en las Fig. 4.7 y 4.8, para un canal de Ca^{+2} y para un canal de Na^+ , respectivamente.

En la gráfica (1) y (2) de la Fig. 4.7 se muestra el campo $E_{Ca^{+2}}$ y el flujo iónico $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ en la región del canal Ω_m .

La condición de $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$ y la expresión del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$ tiene como resultado un campo $E_{Ca^{+2}} < 0$ dirigido hacia el medio intracelular, con una disminución en valor absoluto $\|E_{Ca^{+2}}\|$ conforme se reduce $\nabla\phi$, como puede observarse en (1) de la Fig. 4.7. En esta gráfica se observa que si bien disminuye $E_{Ca^{+2}}$ se mantiene, una Fuerza de

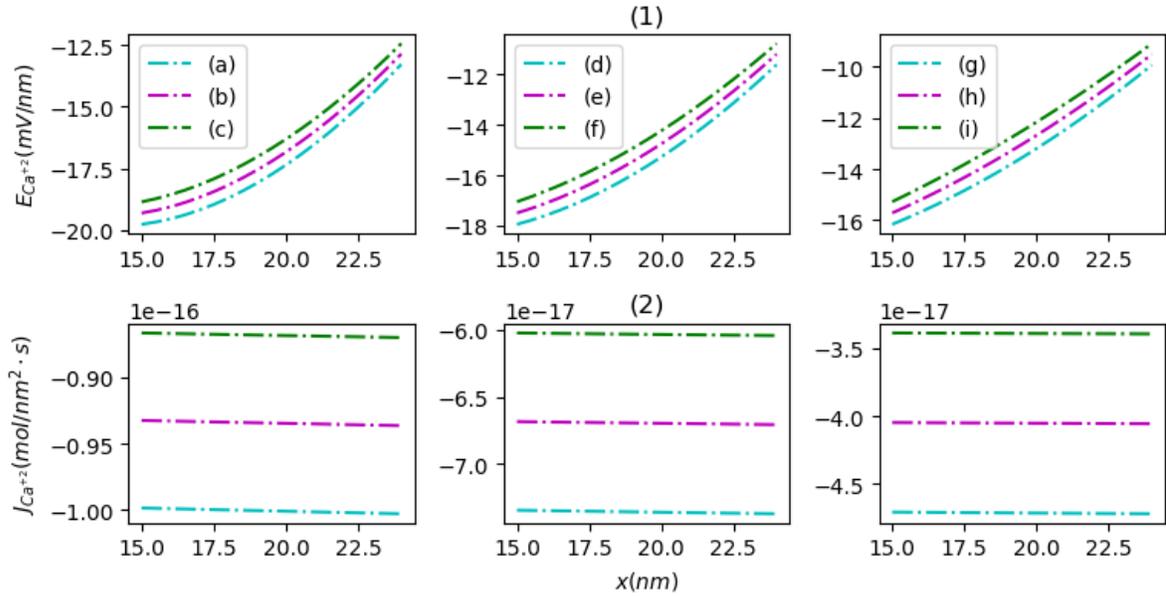


Figura 4.7: Variaciones en el dominio Ω_m del canal de Ca^{+2} durante la etapa 0 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo iónico, con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

Lorentz $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$ que favorece el movimiento de iones desde la región $\partial\Omega_E$ hacia $\partial\Omega_I$ a través del canal de Ca^{+2} . Esta información junto con la expresión $\vec{F}_e = -\vec{\nabla}U_e$ sugiere una energía potencial eléctrica U_e mayor en el extremo $\partial\Omega_E$ en comparación al extremo $\partial\Omega_I$, esto es $U_e^{\partial\Omega_E} > U_e^{\partial\Omega_I}$ para el canal de Ca^{+2} que favorece la entrada de iones a través de dicho canal. Esta condición se mantiene similar a la observada en el estado inicial $\Delta 0$.

Por otra parte, notamos que para la etapa 0 definida por la Tabla 4.2 las componentes química $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$ y eléctrica $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ contribuyen en la misma dirección al flujo $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$. Esto se deduce observando la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$. Dado que $\nabla\eta_{Ca^{+2}} > 0$ y $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$, entonces se tiene que la condición $\mathcal{J} < 0$ es consistente con lo obtenido en la gráfica (2). En esta gráfica puede verse una pequeña variación entre $\mathcal{J}^{\partial\Omega_{I,E}}$, mostrando un flujo levemente mayor en el extremo $\partial\Omega_E$ en comparación al extremo $\partial\Omega_I$, esto es $\mathcal{J}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}^{\partial\Omega_I}$, impulsado por la diferencia de concentración en estos extremos. Esta diferencia se ve disminuida conforme transcurren los estados Δ en la etapa 0, disminuyendo aún más la contribución del gradiente de potencial $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ sobre $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$.

En la gráfica (1) y (2) de la Fig. 4.8 se muestra el campo E_{Na^+} y el flujo iónico \mathcal{J}_{Na^+} en la región del canal Ω_m .

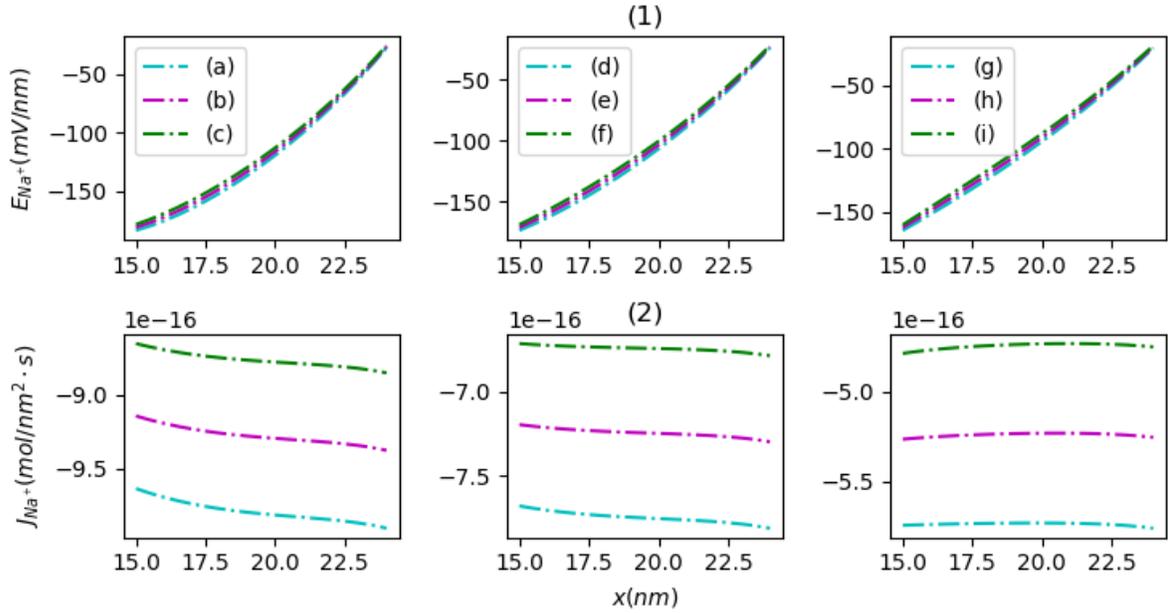


Figura 4.8: Variaciones en el dominio Ω_m del canal de Na^+ durante la etapa 0 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo iónico, con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

La condición de $\nabla\phi_{Na^+} > 0$ y la expresión del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$ tiene como resultado un campo $E_{Na^{+2}} < 0$ dirigido hacia el medio intracelular, con una disminución en valor absoluto $\|E_{Na^+}\|$ conforme se reduce $\nabla\phi$, como puede observarse en (1) de la Fig. 4.8. Similar al canal de Ca^{+2} , el canal de Na^+ muestra una disminución de E_{Na^+} , que mantiene una Fuerza de Lorentz $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$ que favorece el movimiento de iones desde la región $\partial\Omega_E$ hacia $\partial\Omega_I$ a través del canal de Na^+ . En este canal la energía potencial eléctrica U_e es mayor en la región $\partial\Omega_E$ en comparación a la región $\partial\Omega_I$, siendo $U_e^{\partial\Omega_E} > U_e^{\partial\Omega_I}$ que favorece la entrada de iones desde Ω_E hacia Ω_I . Esto puede entenderse a partir de la condición $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$ y de la expresión $\vec{F}_e = -\vec{\nabla}U_e$, obteniendo para la etapa 0 una energía potencial eléctrica que favorece la entrada de iones hacia el medio intracelular para un canal de Na^+ . Esta observación mantiene la condición $U_e^{\partial\Omega_E} > U_e^{\partial\Omega_I}$ observada en el estado inicial $\Delta 0$.

Por otra parte, notamos que para la etapa 0, definida por la Tabla 4.2, las componentes química $\nabla\eta_{Na^+}$ y eléctrica $\nabla\phi_{Na^+}$ contribuyen en la misma dirección al flujo \mathcal{J}_{Na^+} . Esta observación se deduce a partir de la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$. Dado que $\nabla\eta_{Na^+} > 0$ y $\nabla\phi_{Na^+} > 0$, entonces se tiene que la condición $\mathcal{J} < 0$ es consistente

con lo obtenido en la gráfica (2). Sin embargo, en esta gráfica puede verse que al alcanzar el estado $\Delta 10$ donde $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ representa el 53% de $\eta_{Na^+}^{\Omega_E}$, la diferencia entre del flujo iónico en los extremos del canal de Na^+ $\mathcal{J}^{\partial\Omega_I, E}$ cambia su tendencia. Por lo tanto, una vez que ha ingresado un 53% de $\eta_{Na^+}^{\Omega_E}$ hacia el medio intracelular Ω_I la reducción del gradiente de potencial $\nabla\phi_{Na^+}$ disminuye aún más el flujo en el extremo extracelular del canal $\mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_E}$ revirtiendo la tendencia $\mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_I}$ mantenida hasta ahora.

Estos resultados son comparados con lo obtenido en el experimento donde el movimiento de Ca^{+2} y Na^+ hacia el medio intracelular se realiza por separado, cuyas gráficas y discusión se muestran en el Apéndice B. En estas gráficas se puede observar que el desplazamiento hacia valores menos negativos de la diferencia de potencial $\Delta\phi$, los cambios en los perfiles del campo E y del flujo \mathcal{J} para un canal de Na^+ no tienen influencia del Ca^{+2} en el comportamiento de estas variables.

Lo obtenido en estos experimentos muestra la importancia que tienen tanto los estados de las concentraciones η conforme transcurren los diferentes Δ , como los gradientes químico $\nabla\eta$ y eléctrico $\nabla\phi$ sobre la variación del campo E y del flujo \mathcal{J} en la región del canal iónico. Si bien es cierto que el Ca^{+2} es un ión bivalente, $\eta_{Ca^{+2}} < \eta_{Na^+}$ por lo que su contribución a ϕ será menor que el efecto que tiene Na^+ sobre esta cantidad, tal como se mostró en las Fig. 4.5 visto desde un canal de Ca^{+2} y 4.6 visto desde un canal de Na^+ , efecto que también se observó en $E_{Ca^{+2}}$ y E_{Na^+} . Los cambios en la energía potencial eléctrica U_e para el canal de Ca^{+2} y Na^+ muestra concordancia con el comportamiento de los canales iónicos dependientes de voltaje durante el intercambio de partículas cargadas entre el medio intracelular y el medio extracelular, tal como se mostró en el Capítulo II.

En esta simulación se observa como el flujo \mathcal{J} a través de la membrana esta dominado por el Na^+ en esta fase, visto tanto desde un canal de Ca^{+2} como de un canal de Na^+ . Por lo tanto, con la simulación de la etapa 0 se espera que el Na^+ sea el ión determinante en el desplazamiento de la diferencia de potencial $\Delta\phi$ durante la fase de despolarización, observación que muestra concordancia con la teoría desarrollada en la sección 2.2.1.

Por último, el impacto que tiene la variación en $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} sobre las variables ϕ^Ω , E y \mathcal{J} para un canal de K^+ se muestra a continuación en las Fig. 4.9 y 4.10.

En la gráfica (a), (b), y (c) de la Fig. 4.9 se muestra el potencial ϕ_{K^+} en el dominio de la región Ω , al realizar variaciones únicamente de Na^+ , de sólo Ca^{+2} , y de Na^+ y Ca^{+2} de forma simultánea, respectivamente.

Puede verse en la Fig. 4.9 que si bien el K^+ no está en difusión durante esta etapa, el perfil del potencial eléctrico para un canal de K^+ ϕ_{K^+} cambia. En (a) se observa que

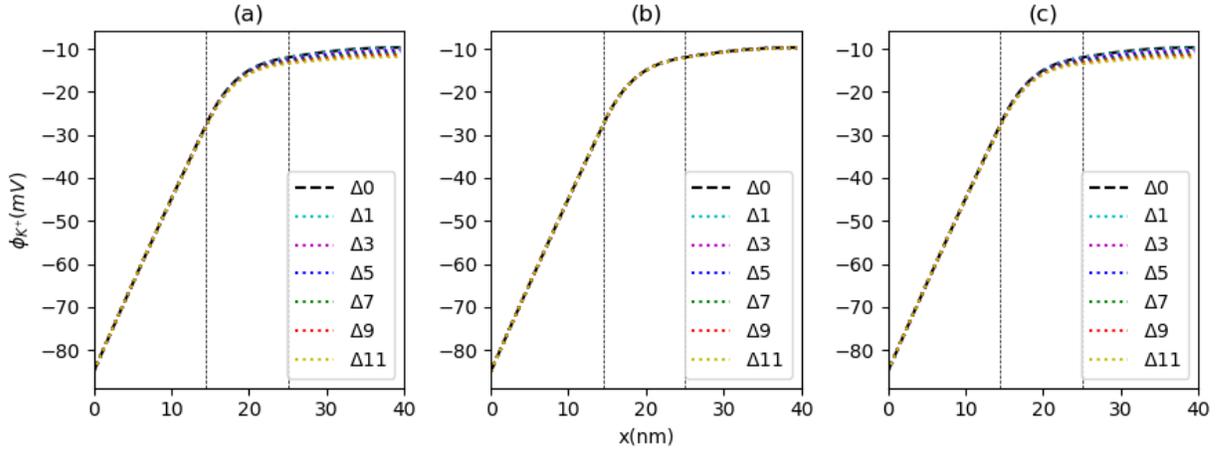


Figura 4.9: Potencial eléctrico en el dominio de Ω respecto a un canal de K^+ durante la etapa 0. Con: (a) con variaciones solo de η_{Na^+} , (b) únicamente con variaciones de $\eta_{Ca^{+2}}$, y (c) con η_{Na^+} y $\eta_{Ca^{+2}}$ simultáneamente.

la difusión de Na^+ hacia Ω_I desplaza ϕ_{K^+} hacia valores más negativos, que junto con la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indican un desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores menos negativos con un 6.75% respecto a su valor inicial $\Delta 0$ respecto al canal de K^+ . En (b) se observa que la difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I desplaza muy poco ϕ_{K^+} hacia valores más negativos, y en consecuencia indica un desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores menos negativos con un 2.23% respecto a su valor en $\Delta 0$. En (c) se observa que la difusión simultánea de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I desplaza ϕ_{K^+} hacia valores más negativos, indicando un desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores menos negativos con un 8.98% respecto a su valor en $\Delta 0$. Estas observaciones muestran nuevamente la predominancia del Na^+ ante el desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores menos negativos, en comparación al aporte del Ca^+ en este proceso.

En la gráfica (1) y (2) de la Fig. 4.10 se muestra el campo E_{K^+} y el flujo iónico \mathcal{J}_{K^+} en la región del canal Ω_m .

Como se pudo observar en la Fig. 4.9, el incremento de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ y $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ produce cambios en el gradiente eléctrico $\nabla\phi_{K^+}$ conforme transcurren los diferentes estados de esta etapa. Estos cambios se observan en la disminución de $\nabla\phi_{K^+}$ en la región cercana al extremo exterior del canal de K^+ . Esta observación y la expresión $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$, sugiere que el campo E_{K^+} también se vea reducido. Sin embargo, en la gráfica (1) de la Fig. 4.10 sólo se muestra que E_{K^+} mantiene su dirección hacia el medio intracelular $E < 0$ mostrando muy pocos cambios significativos en magnitud. Junto con lo observado se mantiene una Fuerza de

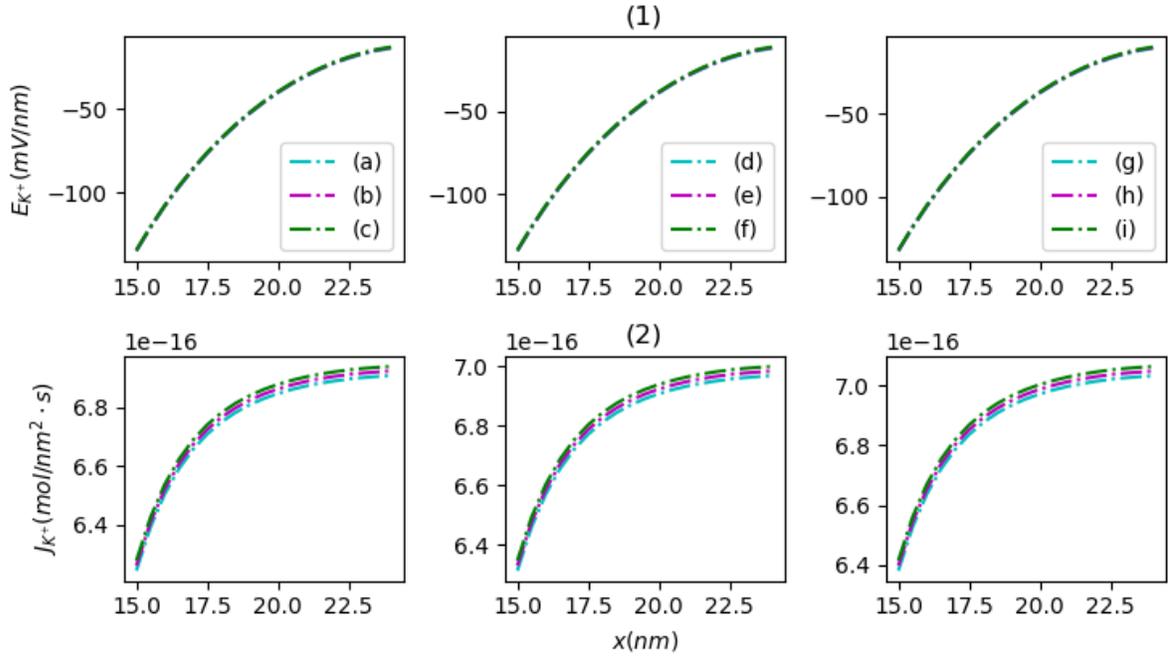


Figura 4.10: Densidad de flujo en Ω_m respecto a un canal de K^+ durante la etapa 0, con variaciones simultáneas de $\eta_{Ca^{+2}}$ y $\eta_{Na^{+}}$, representados según los estados durante esta fase: (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

Lorentz mayor en la región $\partial\Omega_I$ en comparación a la región $\partial\Omega_E$, esto es $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$. Esta tendencia indica un menor flujo \mathcal{J}_{K^+} en la región $\partial\Omega_I$ en comparación a la región $\partial\Omega_E$, esto es $\mathcal{J}_{K^+}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}_{K^+}^{\partial\Omega_I}$, como se muestra en (2). A pesar de lo observado, en esta gráfica se puede notar un incremento de \mathcal{J}_{K^+} conforme transcurren los estados Δ de esta etapa 0. Esto significa que a lo largo de esta etapa se reduce la contribución del gradiente eléctrico que se opone al gradiente de concentración que mantienen los iones de K^+ sin difusión desde Ω_I hacia Ω_E . Al utilizar esta observación, la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$, y las condiciones $\nabla\eta_{K^+} < 0$, mantenida del estado inicial $\Delta 0$, y $\nabla\phi_{K^+} > 0$ obtenido en esta etapa 1, se deduce que la condición $\mathcal{J} > 0$ es la única consistente con lo observado en (2).

Estos resultados son comparados con lo obtenido en el experimento donde el movimiento de Ca^{+2} y Na^+ hacia el medio intracelular se realiza por separado, cuyas gráficas y discusión se muestran en el Apéndice B. En estas gráficas se puede observar que el incremento de \mathcal{J}_{K^+} debido a la reducción del gradiente eléctrico $\nabla\phi_{K^+}$ está influenciado por el incremento de Na^+ en Ω_I y el Ca^{+2} influye muy poco en este comportamiento.

Lo observado en la simulación de la etapa 0, siguiendo el esquema descrito en la teoría de la sección 2.2.1, permite concluir que la difusión de Ca^{+2} y Na^{+} produce un incremento en ϕ en el dominio, y con ello un desplazamiento hacia valores menos negativos de $\Delta\phi$ visto desde los canales de Ca^{+2} , Na^{+} , y K^{+} a medida que avanza la simulación y se varían las concentraciones de Ca^{+2} , y de Na^{+} en Δ_1 , Δ_2 , Δ_3 , etc. Los resultados obtenidos muestran una reducción de los gradientes químicos $\nabla\eta$ y eléctricos $\nabla\phi$ tanto para el canal de Ca^{+2} como de Na^{+} , que reducen el flujo iónico $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ y $\mathcal{J}_{Na^{+}}$ conforme transcurren los estados de la etapa 0. La reducción de $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ y $\nabla\phi_{Na^{+}}$ produce una disminución en valor absoluto del campo para un canal de Ca^{+2} , $\|E_{Ca^{+2}}\|$ y para un canal de Na^{+2} , $E_{Na^{+}}\|$. La difusión de Ca^{+2} y Na^{+} hacia Ω_I es capaz de incrementar el flujo en el canal de K^{+} $\mathcal{J}_{K^{+}}$ hacia Ω_E . Esto es debido a la reducción del potencial eléctrico $\phi_{K^{+}}$ en dicho canal. Esta respuesta en el canal de K^{+} es generada mientras aún se mantiene una mayor Fuerza de Lorentz en el extremo interno del canal de K^{+} en comparación a su extremo externo, que se opone al flujo de iones desde $\partial\Omega_I$ hacia $\partial\Omega_E$ a través del canal de K^{+} . De esta manera queda menos contrarrestado el gradiente de concentración de K^{+} a difundir iones a través del canal de este ión desde Ω_I hacia Ω_E . La reducción del gradiente químico para los canales de Ca^{+2} y Na^{+} tienen el mismo efecto en el gradiente eléctrico para el canal de K^{+} , $\nabla\phi_{K^{+}}$, que si bien no reduce significativamente en valor absoluto el campo $\|E_{K^{+}}\|$, incrementan el flujo $\mathcal{J}_{K^{+}}$.

4.3. Fase de Repolarización (Etapa 1)

En esta etapa 1 se analizan los cambios en los perfiles de η , ϕ , E , y \mathcal{J} a partir de variaciones producidas en la concentración $\eta_{K^{+}}$ en el medio intracelular y en el medio extracelular. Su esquema representativo se muestra a continuación en la Fig.4.11.

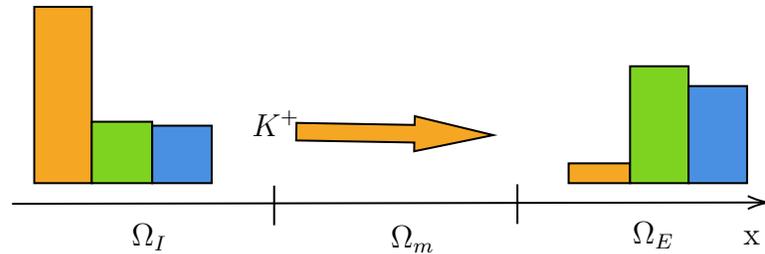


Figura 4.11: Esquema de movimiento iónico durante la etapa 1.

La Fig. 4.11 representa con la barra de naranja el estado de la concentración molar del K^{+} , $\eta_{K^{+}}$. La flecha del mismo color representa la tendencia de este ión a difundirse a

través de la región Ω_m del canal. Este proceso de difusión es producido por la diferencia de concentración, siendo menor en el medio extracelular respecto al medio intracelular, esto es $\eta_{K^+}^{\Omega_E} < \eta_{K^+}^{\Omega_I}$. La barra de color verde y azul muestra el estado de la concentración molar $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} luego del proceso de electrodifusión simulada en la etapa 0. Como vimos en el Capítulo II en la fase 1 del potencial de acción en el SCC, no hay variaciones de concentración de Ca^{+2} , Na^+ . Esta condición es impuesta al momento de hacer la simulación.

Con el propósito de analizar la respuesta en cada canal iónico durante la electrodifusión, el experimento se realiza incrementando la concentración η_{K^+} en Ω_E y disminuyendo η_{K^+} en Ω_I . Para simular la etapa 1 en este modelo, se realizan doce variaciones diferentes de η_{K^+} mostradas en la Tabla 4.3. Cada una de estas variaciones corresponde a un estado estacionario.

Estado	$\eta_{K^+}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{K^+}^{\Omega_E} (mM)$
$\Delta 1$	150.0	4.000
$\Delta 2$	147.6	6.433
$\Delta 3$	145.1	8.867
$\Delta 4$	142.7	11.30
$\Delta 5$	140.3	13.73
$\Delta 6$	137.8	16.17
$\Delta 7$	135.4	18.60
$\Delta 8$	133.0	21.03
$\Delta 9$	130.5	23.47
$\Delta 10$	128.1	25.90
$\Delta 11$	125.7	28.33
$\Delta 12$	123.2	30.77

Tabla 4.3: Variación de la concentración de K^+ durante la simulación en la etapa 1.

En la Tabla 4.3 cada estado Δ es representado por una concentración molar de K^+ , puede verse que conforme transcurren los diferentes estados, la concentración de este ión en el medio intracelular $\eta_{K^+}^{\Omega_I}$ disminuye cierto valor, que corresponde al incremento de la concentración en el medio extracelular $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ durante la etapa 1.

En la Fig. 4.12 se muestra la variación de las cantidades η y ϕ para el canal de K^+ sobre el dominio de Ω . En (a) se muestra la concentración $\eta_{K^+}^{\Omega}$, y los perfiles del potencial $\phi_{K^+}^{\Omega}$ se muestran en (b).

En (a) de la Fig. 4.12 se observa una disminución del perfil de $\eta_{K^+}^{\Omega_m}$ conforme transcurren

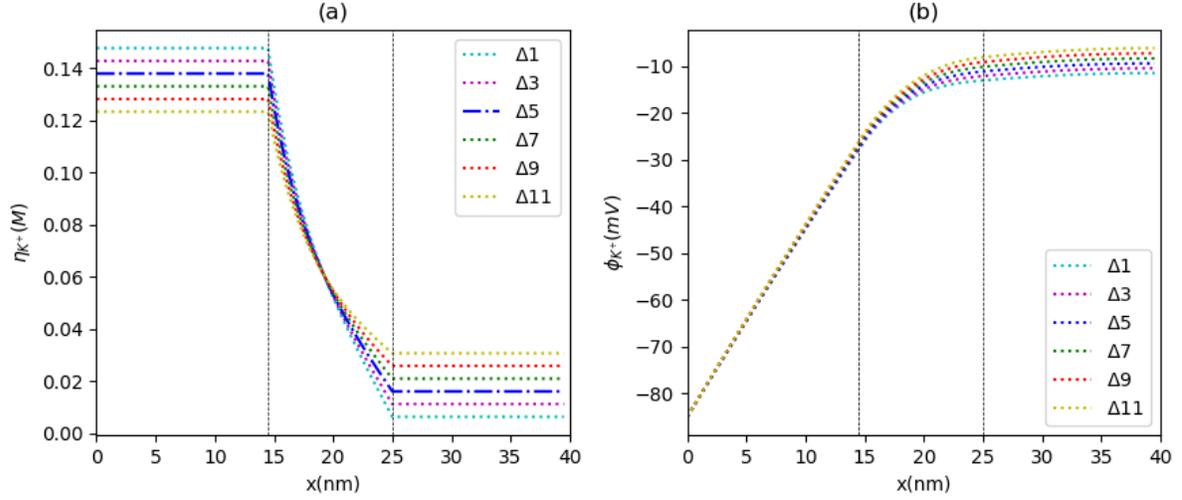


Figura 4.12: Variación en el dominio de Ω de: (a) η_{K^+} durante la etapa 1, en (b) Potencial eléctrico en un canal de K^+ .

los diferentes estados Δ . Esta respuesta en el canal de K^+ reduce el gradiente de concentración $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$, mientras ocurre una difusión de K^+ desde el medio intracelular hacia el medio extracelular. En (b) se observa un desplazamiento hacia valores menos negativos de $\phi_{K^+}^\Omega$ mientras incrementa $\eta_{K^+}^\Omega$. Este comportamiento y la expresión $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indica una tendencia del potencial de acción a desplazarse hacia valores más negativos para el canal de K^+ respecto a su valor en el estado $\Delta 0$. Al evaluar esta tendencia como producto de la variación en η_{K^+} , ocurre un desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ en un 21.63% respecto a su valor inicial en esta etapa. Lo observado en la simulación corresponde a lo que se observa experimentalmente como se discutió en el Capítulo II.

Los cambios en el perfil de $\eta_{K^+}^\Omega$ observado en (a) de la Fig. 4.12 muestra un gradiente de concentración negativo para el canal de K^+ , esto es $\nabla\eta_{K^+} < 0$. También puede observarse de (b) un gradiente de potencial eléctrico positivo para el canal de K^+ , $\nabla\phi_{K^+} > 0$. Estos resultados indican que en el experimento simulado de la etapa 1 la electrodifusión de K^+ desde el medio intracelular hacia el medio extracelular produce un cambio en el campo E y en el flujo iónico \mathcal{J} en dicho canal. Esta observación se mostrará en la Fig. 4.13, donde en (1) de esta figura se muestra el campo E_{K^+} y en (2) el flujo iónico \mathcal{J}_{K^+} en la región del canal Ω_m .

La expresión del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$ y la condición $\nabla\phi_{K^+} > 0$ tiene como resultado un campo $E_{K^+} < 0$ dirigido hacia Ω_I , con un leve incremento en valor absoluto de $\|E_{K^+}\|$ conforme aumenta $\nabla\phi_{K^+}$, como puede observarse en (1) de la Fig. 4.13. De ésta

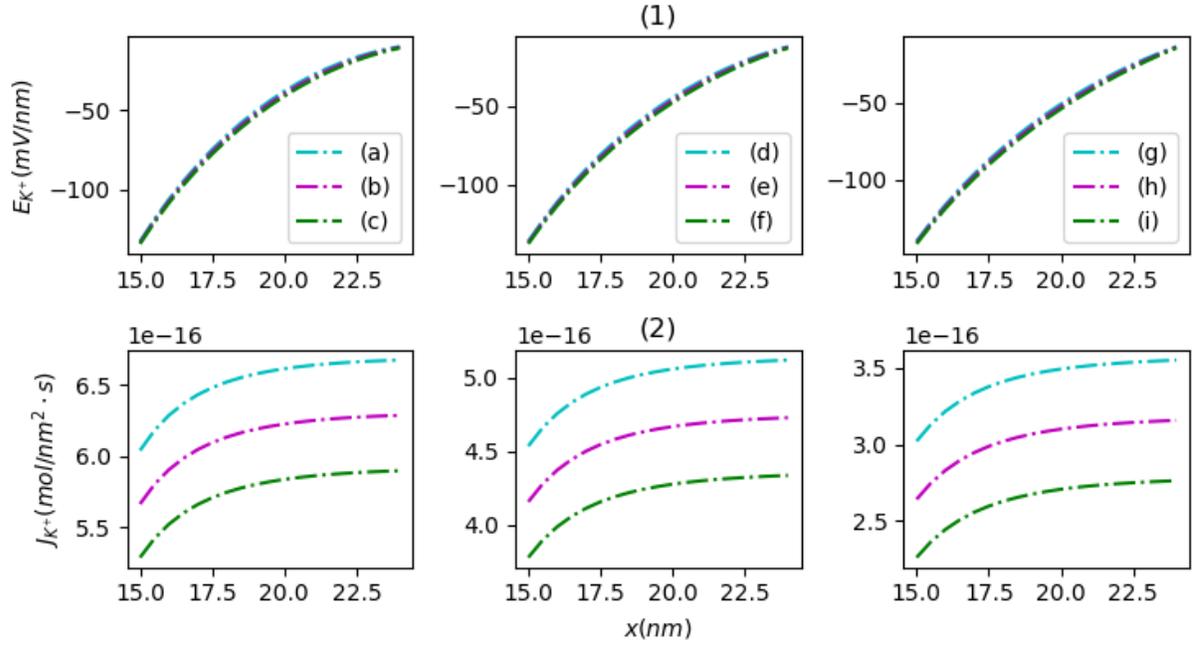


Figura 4.13: Variación en el dominio de Ω_m de un canal de K^+ durante la etapa 1 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo. Representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

gráfica puede obtenerse que E_{K^+} alcanza un rango de valores entre $(-140, -15.2)mV/nm$ en comparación al rango de valores $(-135, -12.5)mV/nm$ obtenido en la etapa 0; esto representa un aumento de cinco unidades. También puede observarse que con el incremento de E_{K^+} , se mantiene una Fuerza de Lorentz $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$. Esta fuerza se opone al movimiento de iones desde $\partial\Omega_I$ hacia $\partial\Omega_E$ a través del canal de K^+ . Esta información sugiere una incremento de la energía potencial eléctrica, manteniendo la condición $U^{\partial\Omega_E} > U^{\partial\Omega_I}$ para el canal de K^+ que ha sido observada en las etapas anteriormente simuladas en este modelo.

Adicionalmente, notamos en la etapa 1 definida por la Tabla 4.3 que las componentes química $\nabla\eta_{K^+}$ y eléctrica $\nabla\phi_{K^+}$ tienen dirección contraria. Esto muestra una oposición de $\nabla\phi_{K^+}$ a que los iones de K^+ se difundan hacia el medio extracelular. Esta observación se deduce a partir de la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$. Dado que $\nabla\eta_{K^+} < 0$ y $\nabla\phi_{K^+} > 0$, entonces se tiene que la condición $\|\nabla\eta_{K^+}\| > \|\nabla\phi_{K^+}\|$ es la única que cumple con $\mathcal{J} > 0$, y es además consistente con lo obtenido en la gráfica (2). Sin embargo, en esta gráfica puede verse que el flujo iónico en la región del canal de K^+ muestra una disminución conforme transcurren los estados Δ de la etapa 1. Puede

observarse que se mantiene $\mathcal{J}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}^{\partial\Omega_I}$ pero el flujo iónico a través del canal de K^+ influenciado principalmente por $\nabla\eta_{K^+}$ disminuye \mathcal{J}_{K^+} aproximadamente un 54% respecto a su valor en $\Delta 1$ durante la etapa 1. Este comportamiento es opuesto al observado en la etapa 0 donde, si bien no hay difusión de K^+ , el valor de \mathcal{J}_{K^+} incrementaba. Esto se debe a que en la etapa 0 el gradiente eléctrico $\nabla\phi_{K^+}$ era influenciado por la electrodifusión de Ca^{+2} y Na^+ .

A continuación estudiaremos las respuestas generadas en los canales de Ca^{+2} y de Na^+ al difundirse el K^+ desde Ω_I hacia Ω_E . Estas respuestas pueden analizarse usando los perfiles de las variables E y \mathcal{J} mostradas en la Fig. 4.14 respecto a un canal de Ca^{+2} , y en la Fig. 4.15 respecto a un canal de Na^+ .

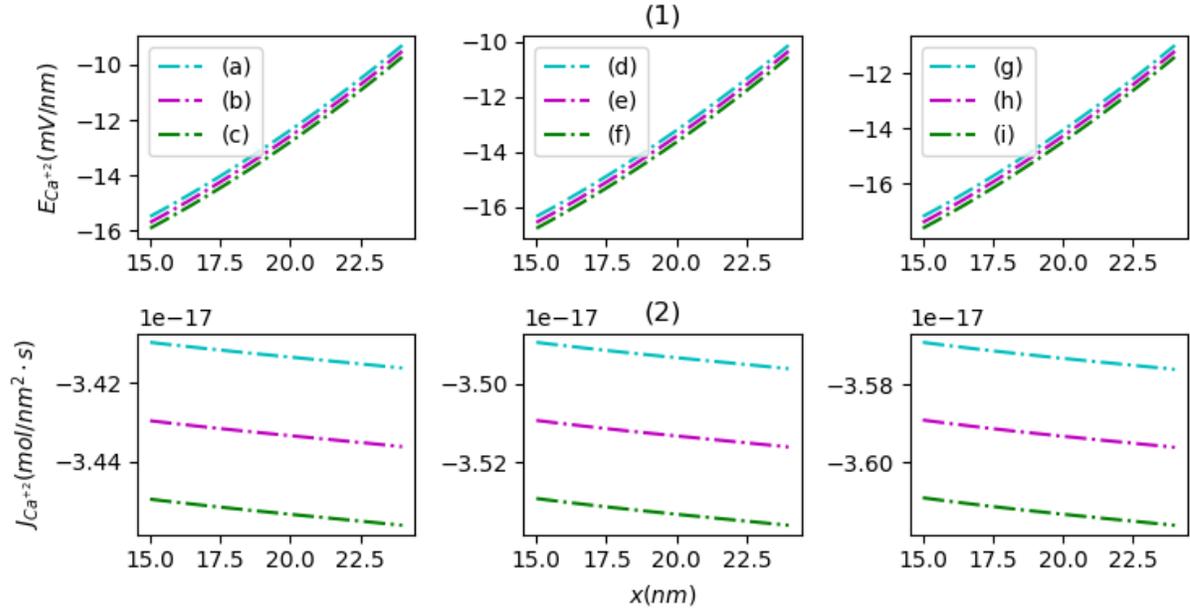


Figura 4.14: Variación en el dominio de Ω_m de un canal de Ca^{+2} durante la etapa 1 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo. Representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

En la Fig. 4.14 se observa un incremento en el flujo iónico $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ y del campo eléctrico en valor absoluto $\|E_{Ca^{+2}}\|$ para el canal de Ca^{+2} , conforme transcurren los estados Δ . El comportamiento de $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ puede entenderse al observar la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$, y considerando que $\nabla\eta_{Ca^{+2}} = 0$. Dado que se observa un aumento en $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$, ésta debe ser producida por un incremento en el gradiente de potencial eléctrico $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$. Esta respuesta eléctrica también produce el aumento de $E_{Ca^{+2}}$ en esta etapa.

Se muestra una diferencia más notable en cuanto al flujo entre los extremos del canal de Ca^{+2} , observando $\mathcal{J}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}^{\partial\Omega_I}$. Esto indica que el movimiento de K^+ desde Ω_I hacia Ω_E produce en la región $\partial\Omega_E$ un incremento de flujo iónico a través de un canal de Ca^{+2} desde Ω_E .

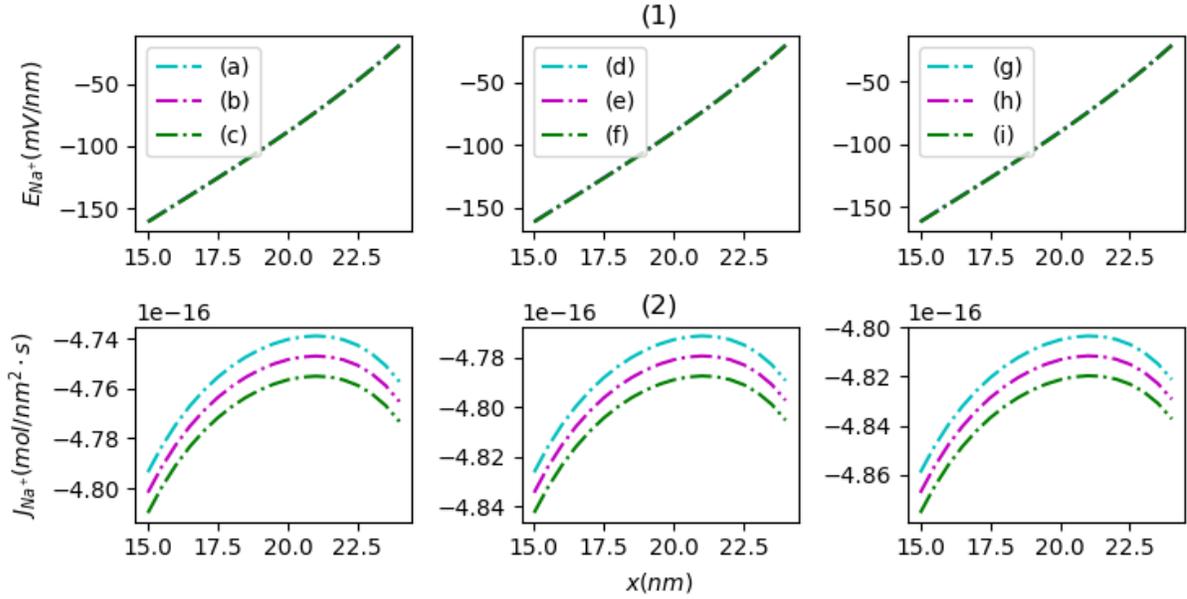


Figura 4.15: Variación en el dominio de Ω_m de un canal de Na^+ durante la etapa 1 de: (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo. Representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

En la Fig. 4.15 se observa un incremento en el flujo iónico para el canal de Na^+ , \mathcal{J}_{Na^+} conforme transcurren los estados Δ . Nuevamente se utiliza la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$, y se considera la condición $\nabla\eta_{Na^+} = 0$. Dado que se observa un aumento en \mathcal{J}_{Na^+} , ésta debe ser producida por un incremento en el gradiente de potencial eléctrico $\nabla\phi_{Na^+}$. Se observa una diferencia mucho más notable en cuanto al flujo entre los extremos del canal de Na^+ , observando un incremento en \mathcal{J}_{Na^+} que mantiene la condición $\mathcal{J}^{\partial\Omega_I} > \mathcal{J}^{\partial\Omega_E}$ alcanzada a partir del estado $\Delta 11$ en la etapa 0. Esto indica que el movimiento de K^+ desde Ω_I hacia Ω_E produce en la región $\partial\Omega_I$ un incremento de flujo iónico a través de un canal de Na^+ desde Ω_E . Sin embargo, la respuesta observada en \mathcal{J}_{Na^+} no se repite en el campo E_{Na^+} , donde puede verse que esta cantidad no muestra cambios significativos.

Es importante recordar que en la etapa 0 los valores de flujo para Na^+ son mayores que

para el Ca^{+2} , por dos ordenes de magnitud. Como fué discutido en la sección anterior, esto se debe a que los gradientes de concentración dominan el comportamiento del flujo. En la etapa 1 observamos un cambio en el flujo tanto para Na^+ como para el Ca^{+2} . Sin embargo, los gradientes de concentración de ambas especies son nulos en esta oportunidad por lo tanto las variaciones en el flujo son causadas por variación en el gradiente de potencial eléctrico. Los valores del flujo para el Na^+ son mayores en el extremo $\partial\Omega_I$ que en el extremo $\partial\Omega_E$, $\mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_I} > \mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_E}$, mientras que los valores de flujo para el Ca^{+2} son mayores en $\partial\Omega_E$ que en $\partial\Omega_I$, $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I}$. Esto se debe al efecto combinado de la velocidad en ambos extremos del canal y de las concentraciones en dichos puntos. Esta respuesta en Ω_m muestra concordancia con lo descrito en la sección 2.2.2 donde se estudia el incremento de la permeabilidad de la membrana ante el Na^+ y el Ca^{+2} , mientras continúa la salida de K^+ hacia el medio extracelular Ω_E para comenzar la fase de meseta en el potencial de acción en el SCC. Esta condición será impuesta para simular la etapa 2 del modelo, que será descrita a continuación en la sección 4.4.

4.4. Fase de meseta (Etapa 2)

En esta etapa 2 se analizan los cambios en los perfiles de η , ϕ , E , y \mathcal{J} a partir de variaciones simultáneas en la concentración de K^+ , η_{K^+} , Na^+ , η_{Na^+} , y de Ca^{+2} , $\eta_{Ca^{+2}}$ en el medio intracelular y en el medio extracelular. Su esquema representativo se muestra en la Fig. 4.16.

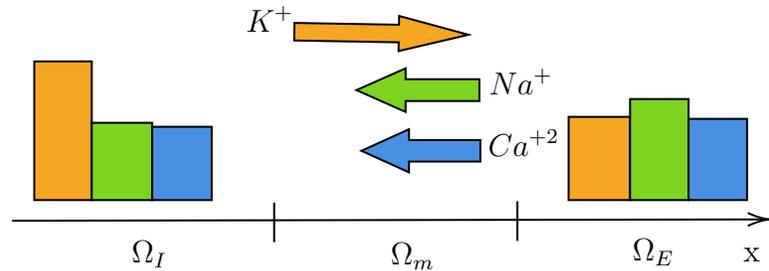


Figura 4.16: Esquema de variación iónica entre las región intra y extracelular durante la etapa 2.

Las barras de color verde, azul y naranja de la Fig. 4.16 representan los estados de la concentración molar η_{Na^+} , $\eta_{Ca^{+2}}$, y η_{K^+} , respectivamente. Las flechas en los colores respectivos representan la tendencia de cada uno de estos iones a difundirse a través de la región del canal Ω_m . La barra verde y la barra azul representan los estados de η_{Na^+} ,

$\eta_{Ca^{+2}}$, respectivamente, luego del proceso de electrodifusión en la etapa 0. Recordamos que en la etapa 1 las concentraciones de los iones Ca^{+2} y Na^+ se mantuvieron fijas. Puede observarse que se mantiene la condición $\eta_{Na^+}^{\Omega_E} > \eta_{Na^+}^{\Omega_I}$, y $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E} > \eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$, por lo que conserva la tendencia a difundirse desde Ω_E hacia Ω_I debido a la diferencia de concentración. La barra naranja representa el estado de η_{K^+} luego del proceso de electrodifusión en la etapa 1. Se muestra en esta figura que se mantiene la condición $\eta_{K^+}^{\Omega_I} > \eta_{K^+}^{\Omega_E}$ y por lo tanto la tendencia de difusión de este ión desde Ω_I hacia Ω_E debido a su diferencia de concentración.

En la etapa 2 se simula el proceso de difusión iónica explicado en la sección 2.2.3 respecto a la Fase 2 del potencial de acción en el SCC. Esta etapa tiene como condición inicial el último Δ de la etapa 0 para $\eta_{Ca^{+2}}$ y η_{Na^+} y el último Δ de la etapa 1 para η_{K^+} . El análisis de la respuesta en cada canal iónico simulado se realiza nuevamente a partir de doce variaciones diferentes de η_{Na^+} , $\eta_{Ca^{+2}}$ y de η_{K^+} , mostradas en la Tabla 4.4. Cada una de estas variaciones corresponde a un estado estacionario.

Estado	$\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E} (mM)$	$\eta_{Na^+}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{Na^+}^{\Omega_E} (mM)$	$\eta_{K^+}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{K^+}^{\Omega_E} (mM)$
$\Delta 1$	1.127	1.873	62.12	91.88	123.2	30.77
$\Delta 2$	1.154	1.846	63.25	90.75	122.6	31.37
$\Delta 3$	1.181	1.819	64.38	89.63	122.0	31.98
$\Delta 4$	1.207	1.793	65.50	88.50	121.4	32.59
$\Delta 5$	1.234	1.766	66.63	87.38	120.8	33.20
$\Delta 6$	1.261	1.739	67.75	86.25	120.2	33.81
$\Delta 7$	1.288	1.712	68.87	85.13	119.6	34.42
$\Delta 8$	1.315	1.685	70.00	84.00	119.0	35.02
$\Delta 9$	1.341	1.659	71.12	82.88	118.4	35.63
$\Delta 10$	1.368	1.632	72.25	81.75	117.8	36.24
$\Delta 11$	1.395	1.605	73.37	80.63	117.1	36.85
$\Delta 12$	1.422	1.578	74.50	79.50	116.5	37.46

Tabla 4.4: Variación de la concentración de Ca^{+2} , Na^+ y K^+ durante la etapa 2.

En la Tabla 4.4 cada estado Δ es representado por una concentración molar de Ca^{+2} , Na^+ y K^+ . Se puede observar que durante la etapa 2, los valores de $\eta_{Na^+}^{\Omega_E}$ y $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E}$ disminuyen a medida que transcurre la simulación mientras los valores de $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ y de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ aumentan proporcionalmente. También se puede observar que para el K^+ , $\eta_{K^+}^{\Omega_I}$ disminuye cierto valor que corresponde con el incremento de $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ a lo largo de la etapa 2.

En (a) de la Fig. 4.17 se muestra una disminución del perfil de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_m}$ conforme transcurran los estados Δ . Se observa una reducción del gradiente de concentración en el canal de Ca^{+2} , mientras ocurre la difusión de este ión desde el medio extracelular Ω_E hacia el medio

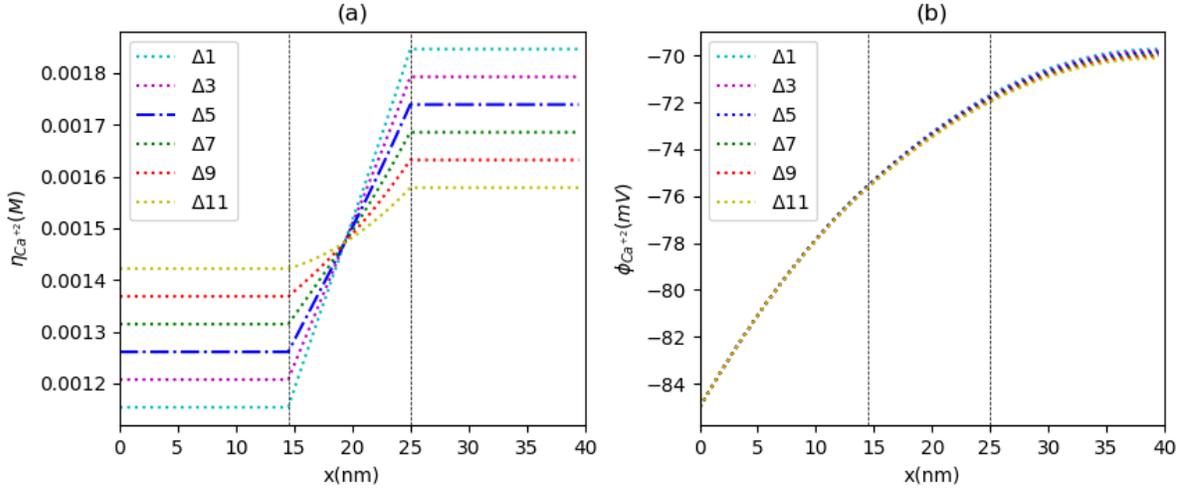


Figura 4.17: Variación en el dominio de Ω respecto al canal de Ca^{+2} durante la etapa 2 de: (a) $\eta_{Ca^{+2}}$, (b) Potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$.

intracelular Ω_I . En (b) se observan los perfiles del potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$, mostrando un desplazamiento del potencial hacia valores más negativos mientras incrementa $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$. Este comportamiento y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indican una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores menos negativos respecto al canal de Ca^{+2} . Cuantitativamente, $\Delta\phi$ se desplaza un 4.83% respecto a su último valor alcanzado en la etapa 1, donde el desplazamiento era en dirección contraria.

En la Fig. 4.18 se muestra la variación de las cantidades η y ϕ para el canal de Na^+ . En (a) se muestran los perfiles de la concentración η_{Na^+} y en (b) se muestran los perfiles del potencial eléctrico ϕ_{Na^+} , en el dominio de Ω .

Se puede observar en la gráfica (a) de la Fig. 4.18 el comportamiento del perfil de $\eta_{Na^+}^{\Omega_m}$ conforme transcurren los estados Δ en la etapa 2. En la región central se observa un cambio de signo en el gradiente de concentración, siendo $\nabla\eta_{Na^+} < 0$ negativo en la región que está adyacente al medio intracelular, y positivo $\nabla\eta_{Na^+} > 0$ a la región adyacente al medio extracelular. En (b) se observan los perfiles de potencial eléctrico ϕ_{Na^+} , mostrando un desplazamiento hacia valores más negativos mientras incrementa $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. Nuevamente, este comportamiento y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indican una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores menos negativos respecto al canal de Na^+ . Esta tendencia muestra un desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ en un 6.38% respecto a su último valor en la etapa 1, donde su desplazamiento se realizaba hacia valores más negativos.

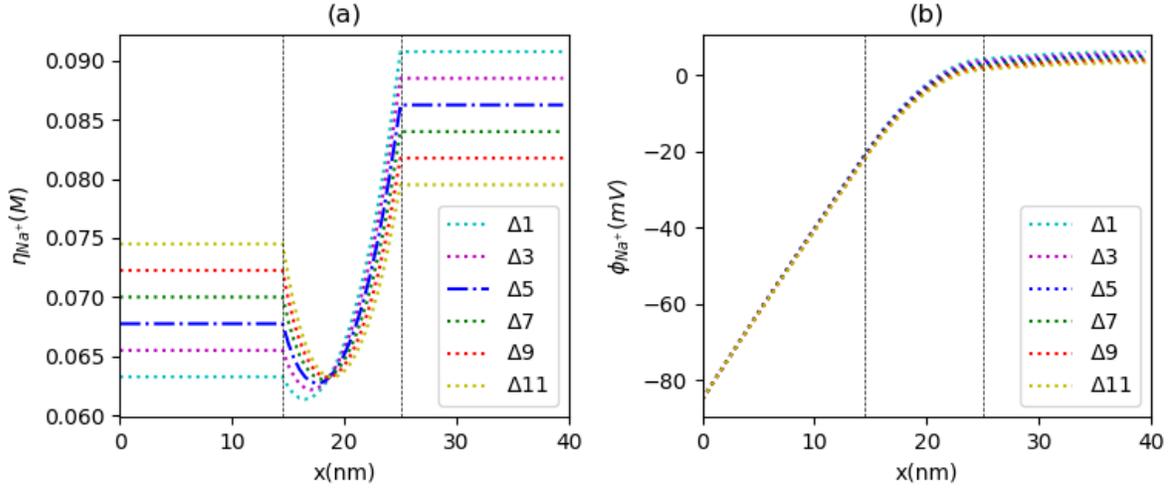


Figura 4.18: En (a) Variación de η_{Na^+} en el dominio de Ω durante la etapa 2, en (b) Potencial eléctrico en un canal de Na^+ con un movimiento de K^+ hacia Ω_E y de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I .

Al comparar los porcentajes que el potencial de membrana se ha desplazado en la etapa 2, se observa una mayor contribución del Na^+ para desplazar el potencial de membrana hacia valores menos negativos, en comparación al Ca^{+2} . Este resultado es similar a lo observado en la etapa 0. Estas respuestas serán comparadas con el análisis de las variables η y ϕ para el canal de K^+ , cuyos perfiles en el dominio de Ω se mostrarán en la Fig. 4.19.

En la gráfica (a) de la Fig. 4.19 se observa un perfil de concentraciones en la región del canal $\eta_{K^+}^{\Omega_m}$, donde se muestra una reducción del gradiente de concentración conforme transcurren los estados Δ de la etapa 2. En (b) se observan los perfiles del potencial eléctrico ϕ_{K^+} , donde se muestra un desplazamiento de ϕ_{K^+} en Ω hacia valores menos negativos conforme incrementa $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$. Al igual que lo observado en la etapa 1 para dicho canal, este comportamiento y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indican una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores más negativos respecto al canal de K^+ . En la etapa 2, $\Delta\phi$ se desplaza en un 3.21 % respecto a su último valor alcanzado en la etapa 1, orientado hacia la misma dirección.

Recordamos que en la etapa 1 donde ocurría sólo difusión de K^+ , el $\Delta\phi_{K^+}$ sufría un desplazamiento de 21.63 %, respecto a su valor inicial en dicha etapa. En esta etapa 2, donde además de la difusión de K^+ ocurre una difusión de Ca^{+2} y de Na^+ , $\Delta\phi_{K^+}$ se desplaza en un 3.21 % respecto a su valor inicial en esta etapa. Se observa entonces que la difusión de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I influye en el desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ para el canal de

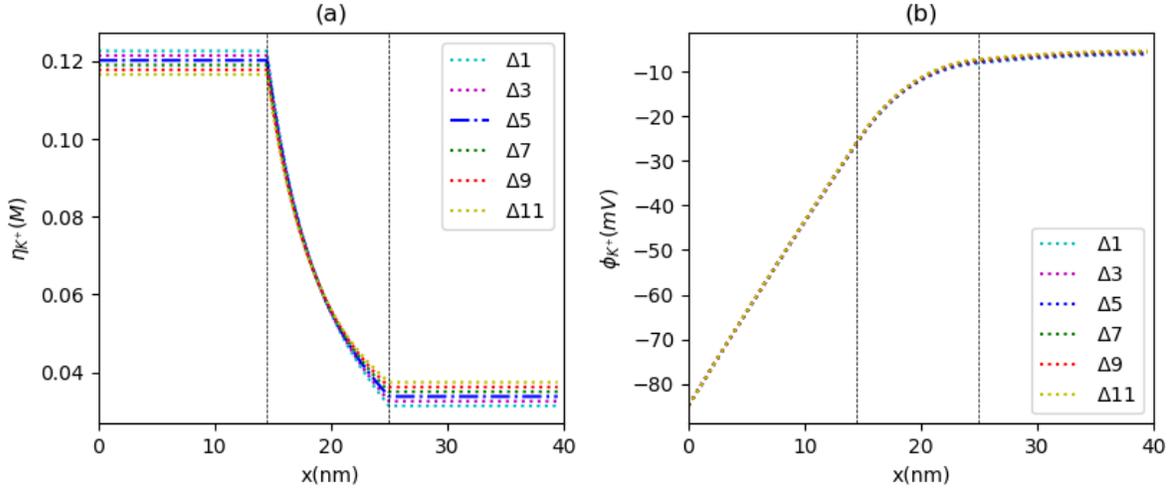


Figura 4.19: En (a) Variación de η_{K^+} en el dominio de Ω durante la etapa 2, en (b) Potencial eléctrico en un canal de K^+ con un movimiento de K^+ hacia Ω_E y de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I .

K^+ . Se puede ver entonces que el incremento de las concentraciones de Ca^{+2} y Na^+ en el medio intracelular, desplazan el potencial de membrana hacia valores menos negativos, y el incremento de la concentración de K^+ en el medio extracelular desplaza el potencial de membrana hacia valores más negativos. Este antagonismo produce la forma de meseta característica de esta fase del potencial de acción en el SCC.

Para estudiar el campo eléctrico E y el flujo \mathcal{J} notamos que en la etapa 2 definida por la Tabla 4.4, las componentes químicas $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$, $\nabla\eta_{Na^+}$ y $\nabla\eta_{K^+}$, y eléctricas $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$, $\nabla\phi_{Na^+}$, y $\nabla\phi_{K^+}$, muestran diferencias en cuanto a su dirección. Para el canal de Ca^{+2} los gradientes $\nabla\eta_{Ca^{+2}} > 0$ y $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$ contribuyen en la misma dirección a la difusión del Ca^{+2} hacia Ω_I . Por otro lado el gradiente de concentración para el canal de Na^+ muestra dos tendencias. La primera es $\nabla\eta_{Na^{+2}} < 0$ en una región próxima a $\partial\Omega_I$, y la segunda es $\nabla\eta_{Na^{+2}} > 0$ en una región adyacente a $\partial\Omega_E$. Se observa globalmente que entre $\partial\Omega_I$ y $\partial\Omega_E$ ambos gradientes son positivos. Esto implica que el flujo de Na^+ se dirige hacia el medio intracelular. Es interesante notar que en la región Ω_m , si bien ocurre un cambio de signo en el gradiente de concentración aún se observa un flujo $\mathcal{J}_{Na^+} < 0$, esto nos dice que el término $\eta_{Na^+}\nabla\phi_{Na^+}$ en la ecuación de Nernst-Planck es dominante. Finalmente, los gradientes $\nabla\eta_{K^+} < 0$ y $\nabla\phi_{K^+} > 0$ muestran direcciones contrarias, observando una reducción de $\nabla\eta_{K^+}$ y un incremento de $\nabla\phi_{K^+}$, por lo que el gradiente de potencial eléctrico se opondrá más fuertemente al gradiente de concentración, conforme los iones de K^+ se

difundan hacia Ω_E en esta etapa 2.

A continuación se analizarán las variables E y \mathcal{J} para el canal de Ca^{+2} , Na^+ , y de K^+ , mostradas en las Fig. 4.20, 4.21, y 4.22, respectivamente. En la gráfica (1) de la Fig. 4.20 se observa una disminución en valor absoluto del campo eléctrico $\|E_{Ca^{+2}}\|$ para el canal de Ca^{+2} . Se puede deducir este comportamiento a partir de la ecuación del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$, observando que la reducción del gradiente de potencial eléctrico manteniendo la condición $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$ es consistente con el comportamiento de $E_{Ca^{+2}} < 0$ observado en (1). En esta gráfica también puede verse que se mantiene la condición $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$. Esta condición y la expresión $\vec{F}_e = -\vec{\nabla}U_e$, mantiene una energía potencial eléctrica mayor en el extremo $\partial\Omega_E$ del canal de Ca^{+2} en comparación al extremo $\partial\Omega_I$ de dicho canal, esto es $U_e^{\partial\Omega_E} > U_e^{\partial\Omega_I}$. Esto favorece el flujo de iones desde el medio extracelular Ω_E hacia el medio intracelular Ω_I a través del canal de Ca^{+2} , tal como puede observarse en la gráfica (2). La ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$ y el comportamiento del gradiente químico $\nabla\eta_{Ca^{+2}} > 0$ y eléctrico $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$ permite entender la dirección del flujo $\mathcal{J}_{Ca^{+2}} < 0$ observado en la gráfica (2). Estos gradientes también se ven reducidos conforme transcurren los estados Δ , por lo que en esta etapa 2 el flujo $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ también sufre una reducción. Puede observarse que conforme la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ se acerca a los valores de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E}$, la tendencia del flujo $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E} > \mathcal{J}_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I}$ mantenida hasta ahora, comienza a revertirse. Esto se puede entender al analizar el segundo término $\eta_{Ca^{+2}}\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ de la ecuación de Nernst-Planck.

Lo analizado para un canal de Ca^{+2} , será replicado a continuación para un canal de Na^+ en la Fig. 4.21. En la gráfica (1) de la Fig. 4.21 se muestra el perfil del campo E_{Na^+} , manteniendo una dirección negativa y con pocos cambios significativos conforme transcurren los estados Δ . Sin embargo, este campo tiene tendencia a reducirse debido a la disminución del gradiente del potencial $\nabla\phi_{Na^+}$, observada anteriormente en la Fig. 4.18. Este comportamiento se puede entender a partir de la ecuación del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$. Así mismo, el gradiente $\nabla\phi_{Na^+} > 0$ y la ecuación de E permite deducir el comportamiento $E_{Na^+} < 0$ observado en la gráfica (1). Se mantiene la condición $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$, y una energía potencial $U_e^{\partial\Omega_E} > U_e^{\partial\Omega_I}$ que favorece el flujo iónico a través del canal de Na^+ durante la etapa 2. Por otro lado, recordamos que en la Fig. 4.18 el comportamiento global en la región del canal Ω_m mantiene un gradiente químico $\nabla\eta_{Na^+} > 0$ y eléctrico $\nabla\phi_{Na^+} > 0$ permiten deducir junto con la ecuación de Nernst Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$ el flujo $\mathcal{J}_{Na^+} < 0$ observado en la gráfica (2). Este flujo se reduce conforme transcurren los estados Δ con la disminución que sienten los gradientes $\nabla\eta_{Na^+}$ y $\nabla\phi_{Na^+}$ en esta etapa. Se puede observar que la cantidad \mathcal{J}_{Na^+} es cualitativamente similar a la obtenida en la etapa

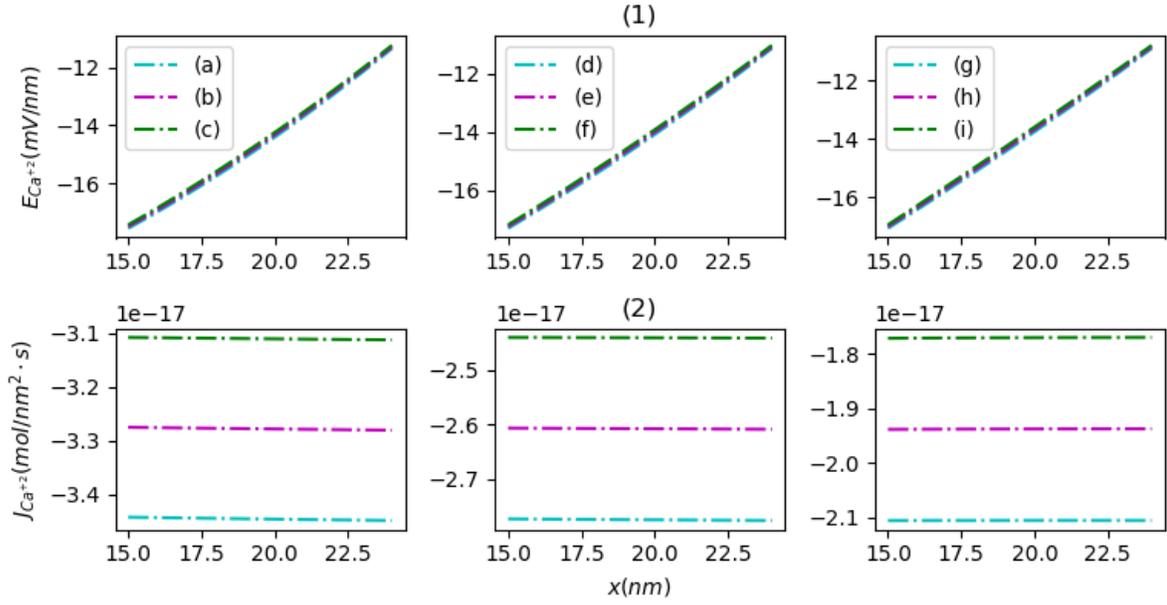


Figura 4.20: Variación en el dominio Ω_m de un canal de Ca^{+2} durante la etapa 2. Mostrando en (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta etapa : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

1 aunque su concavidad se reduce. comienza a mostrar una tendencia hacia $\mathcal{J}_{Na^+} > 0$. Este comportamiento puede entenderse al considerar la tendencia que tiene $\nabla\eta_{Na^+} < 0$ debido al incremento de la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$, observada anteriormente en la Fig. 4.18.

Por último, a continuación en la Fig. 4.22 se mostrarán los cambios en el perfil del campo E y del flujo \mathcal{J} para un canal de K^+ . En (1) de la Fig. 4.22 se muestra en valor absoluto del campo eléctrico $\|E_{K^+}\|$ un incremento de 0.53 mV/nm conforme transcurren los estados Δ . Es importante recordar que en la Fig. 4.19 se observó un incremento de ϕ_{K^+} durante el aumento de la concentración $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$, y con ello un incremento en el gradiente de potencial $\nabla\phi_{K^+}$ manteniendo $\nabla\phi_{K^+} > 0$. Este comportamiento junto con la expresión del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$, permite entender el incremento de E_{K^+} y la dirección hacia el medio intracelular que mantiene este vector, como se observa en la gráfica (1). Junto con lo observado se mantiene una Fuerza de Lorentz $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$. Esta tendencia indica un menor flujo \mathcal{J}_K en la región $\partial\Omega_I$ en comparación al flujo en la región $\partial\Omega_E$, esto es $\mathcal{J}_{K^+}^{\partial\Omega_I} < \mathcal{J}_{K^+}^{\partial\Omega_E}$, como se muestra en la gráfica (2). Adicionalmente, para el canal de K^+ se obtuvo un gradiente químico $\nabla\eta_{K^+} < 0$ que se reducía conforme transcurrían los estados Δ , y un gradiente eléctrico $\nabla\phi_{K^+} > 0$ que incrementaba durante este proceso.

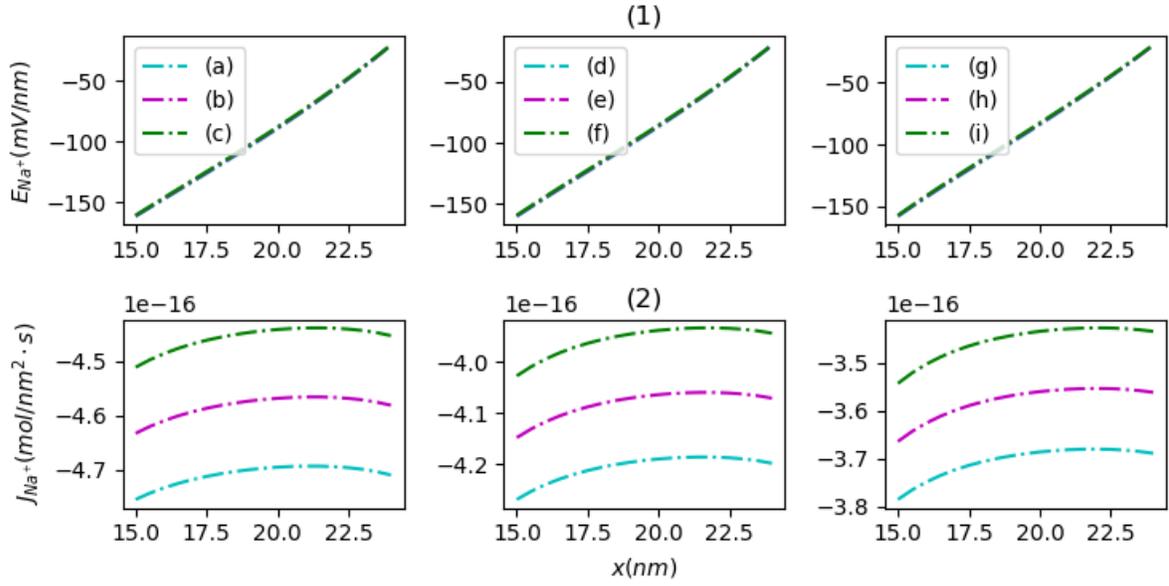


Figura 4.21: Variación en el dominio Ω_m de un canal de Na^+ durante la etapa 2. Mostrando en (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

Por lo tanto, la condición $\|\nabla\eta_{K^+}\| > \|\nabla\phi_{K^+}\|$ es la única consistente con $\mathcal{J}_{Ca^{+2}} > 0$, observado en (2). Esto puede entenderse a partir de la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$. Finalmente, a medida que transcurre la simulación puede observarse una disminución en el valor de \mathcal{J}_{K^+} . Esto es debido a que los cambios en el segundo término dominan a los cambios en el primer término en la ecuación de Nernst-Planck. Físicamente, esto corresponde a que mientras va saliendo K^+ hacia Ω_E el gradiente de concentración disminuye, a la vez que va incrementando la concentración y el gradiente de potencial eléctrico en el medio extracelular.

En resumen, la respuesta que se observa en la región de la membrana es una disminución en el campo eléctrico para los canales de Ca^{+2} y Na^+ , $E_{Ca^{+2}}$ y E_{Na^+} , respectivamente. Esto produce una reducción en la atracción de los iones desde el medio extracelular hacia el medio intracelular durante la etapa 2. Por otro lado, para el canal de K^+ se observó un incremento en su magnitud. Esto significa un crecimiento en la componente eléctrica del flujo \mathcal{J}_{K^+} que se opone a la difusión de K^+ desde el medio intracelular hacia el medio extracelular debido a su gradiente de concentración. Por lo tanto, ocurre una disminución de \mathcal{J}_{K^+} conforme transcurren los estados Δ de la etapa 2. Este comportamiento es con-

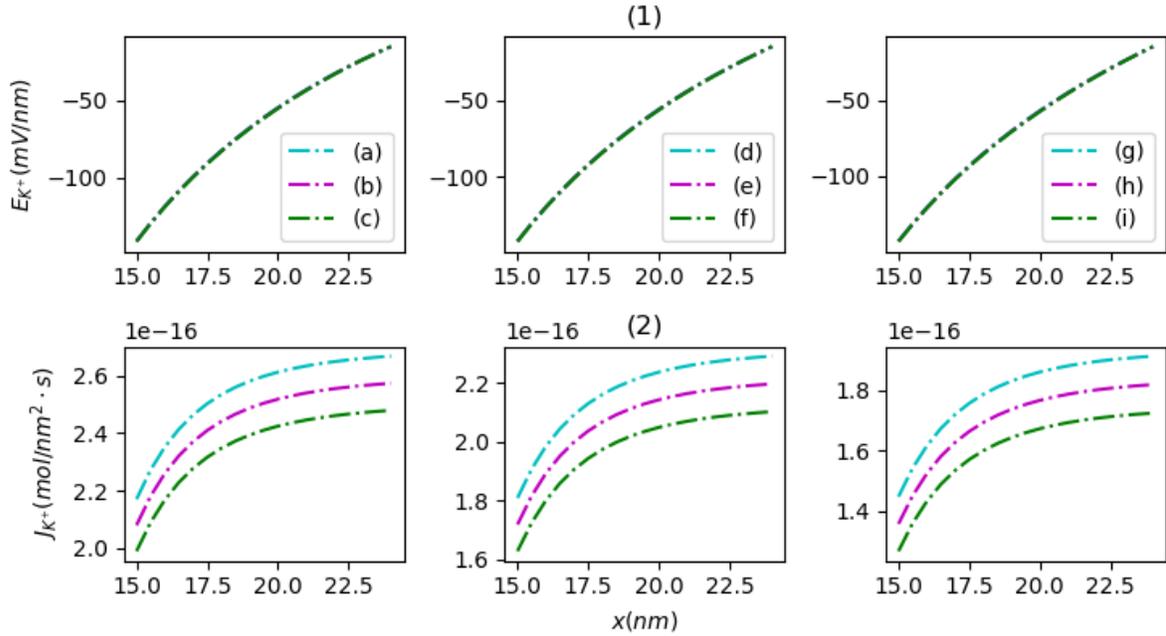


Figura 4.22: Variación en el dominio Ω_m de un canal de K^+ durante la etapa 2. Mostrando en (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

cordante con lo descrito en la sección 2.2.2 para la fase de repolarización del potencial de acción en el SCC. Esta condición es impuesta en la etapa 3 del experimento simulado, descrito a continuación en la sección 4.5.

4.5. Fase de repolarización final (Etapa 3)

En esta última etapa del modelo se analizan los cambios en los perfiles de η , ϕ , E y \mathcal{J} a partir de variaciones simultáneas en la concentración de K^+ , η_{K^+} , Na^+ , η_{Na^+} y de Ca^{+2} , $\eta_{Ca^{+2}}$ en el medio intracelular y en el medio extracelular. Su esquema representativo se muestra en la Fig. 4.23.

Tal como se ha representado en las etapas anteriores de este modelo, las barras de color verde, azul y naranja en la Fig. 4.23 muestran los estados de las concentraciones η_{Na^+} , $\eta_{Ca^{+2}}$, y η_{K^+} , respectivamente. Las flechas en los colores respectivos representan la tendencia de cada uno de dichos iones a difundirse a través de la región del Ω_m . La barra verde y la barra azul representan los estados de $\eta_{Na^+}^{\Omega_{I,E}}$ y de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_{I,E}}$, luego del

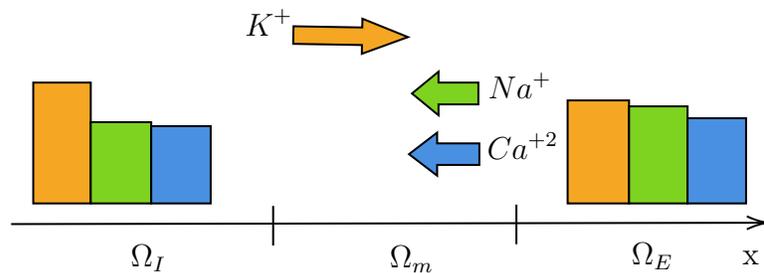


Figura 4.23: Esquema de movimiento iónico durante la etapa 3.

proceso de electrodifusión en la etapa 2. Se observa que se conservan las condiciones $\eta_{Na^+}^{\Omega_E} > \eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ y $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E} > \eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$, por lo que se mantiene una difusión de estos iones desde Ω_E hacia Ω_I . La barra naranja representa el estado de $\eta_{K^+}^{\Omega_I, E}$, luego del proceso de electrodifusión de la etapa 2. Dado que en esta etapa se mantiene la condición $\eta_{K^+}^{\Omega_I} > \eta_{K^+}^{\Omega_E}$, puede verse que la tendencia de difusión de este ión desde Ω_I hacia Ω_E es debido a su gradiente de concentración.

Esta etapa tiene como condición inicial el último estado Δ de la etapa 2 para las concentraciones $\eta_{Ca^{+2}}$, η_{Na^+} y η_{K^+} . El análisis de la respuesta en cada canal iónico simulado se realiza nuevamente a partir de doce variaciones diferentes de dichas concentraciones, mostradas en la Tabla 4.5. Al igual que en las etapas anteriores, cada una de estas variaciones corresponde a un estado estacionario. En la Tabla 4.5 cada estado Δ es representado por

Estado	$\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E} (mM)$	$\eta_{Na^+}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{Na^+}^{\Omega_E} (mM)$	$\eta_{K^+}^{\Omega_I} (mM)$	$\eta_{K^+}^{\Omega_E} (mM)$
Δ_1	1.422	1.578	74.50	79.50	116.5	37.46
Δ_2	1.424	1.576	74.60	79.40	115.8	38.19
Δ_3	1.427	1.573	74.71	79.29	115.1	38.92
Δ_4	1.429	1.571	74.81	79.19	114.4	39.65
Δ_5	1.432	1.568	74.92	79.08	113.6	40.38
Δ_6	1.434	1.566	75.02	78.98	112.9	41.11
Δ_7	1.437	1.563	75.13	78.87	112.2	41.84
Δ_8	1.439	1.561	75.23	78.77	111.4	42.57
Δ_9	1.442	1.558	75.34	78.66	110.7	43.30
Δ_{10}	1.444	1.556	75.44	78.56	110.0	44.03
Δ_{11}	1.447	1.553	75.55	78.45	109.2	44.76
Δ_{12}	1.449	1.551	75.66	78.35	108.5	45.49

Tabla 4.5: Variación de la concentración de Ca^{+2} , Na^+ y K^+ en la etapa 3.

una concentración de Ca^{+2} , Na^+ y de K^+ tanto en Ω_I como en Ω_E . Se puede observar que durante la etapa 3, los valores de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E}$ y de $\eta_{Na^+}^{\Omega_E}$ disminuyen cierta cantidad que corresponde al incremento de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ y de $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ a medida que transcurre la simulación. También se puede observar que para el ión K^+ , su concentración $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ disminuye mientras que aumenta proporcionalmente $\eta_{K^+}^{\Omega_I}$ a lo largo de la etapa 3.

En (a) de la Fig. 4.24 se muestra el perfil de concentración $\eta_{Ca^{+2}}$ en el dominio de Ω . Se puede observar una disminución del perfil de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_m}$ mientras ocurre la difusión de Ca^{+2} desde el medio extracelular Ω_E hacia el medio intracelular Ω_I . En esta región se observa cualitativamente un comportamiento similar a lo observado en las etapas anteriores, esto es $\nabla\eta_{Ca^{+2}} > 0$. Puede verse que en el extremo $\partial\Omega_I$ se produce una pequeña curvatura que no se observa en las etapas anteriores, sin embargo esto no altera el comportamiento mencionado anteriormente. En (b) se muestran los perfiles del potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$ en el dominio de Ω , observando un desplazamiento del potencial hacia valores menos negativos. Este comportamiento y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ indican una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores más negativos respecto al canal de Ca^{+2} . Dicho desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ se realiza en un 5.99% respecto a su valor inicial $\Delta 1$ en esta etapa.

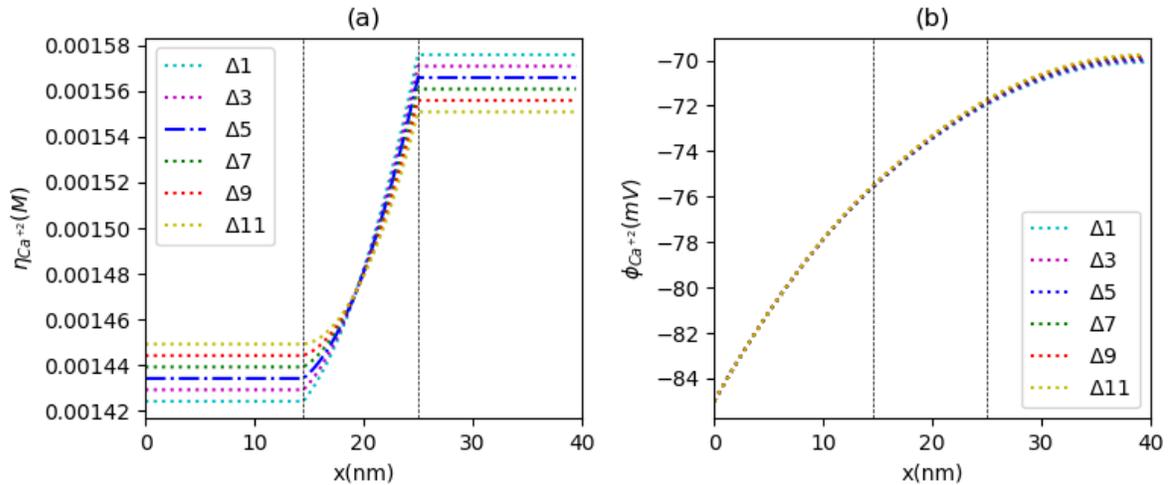


Figura 4.24: Variación en el dominio de Ω para un canal de Ca^{+2} durante la etapa 3: En (a) Variación de $\eta_{Ca^{+2}}$, en (b) Potencial eléctrico.

Es importante resaltar que a pesar de mantener la difusión iónica similar a la simulación realizada en la etapa 2, con Ca^{+2} y Na^+ hacia el medio intracelular y K^+ hacia el medio extracelular, la tendencia de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en esta etapa 3 es desplazarse hacia valores

más negativos. Con este comportamiento se incrementa el gradiente de potencial $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$, manteniendo la condición $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$. Esto sugiere que la contribución eléctrica de la difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I sobre $\Delta\phi$ es menor que la contribución eléctrica de K^+ hacia Ω_E , puesto que éste es el único que puede producir la disminución observada en el potencial $\phi_{Ca^{+2}}$. Este comportamiento difiere de lo observado en la etapa 2, donde el Na^+ jugaba un papel predominante. Lo discutido anteriormente se puede reforzar al observar lo obtenido para el canal de Na^+ y para el canal de K^+ , mostrado a continuación en las Fig. 4.25 y 4.26, respectivamente.

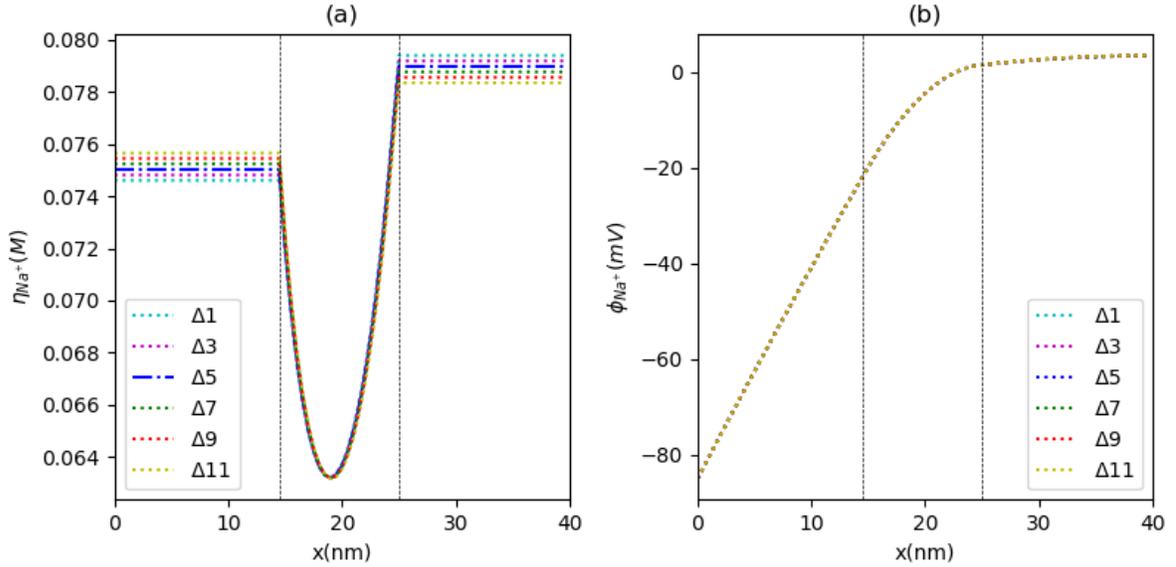


Figura 4.25: Variación en el dominio de Ω respecto a Na^+ durante la etapa 3: En (a) Variación de η_{Na^+} , en (b) Potencial eléctrico.

En (a) de la Fig. 4.25 se muestra el perfil de concentración en Ω_m para un canal de Na^+ , η_{Na^+} . Se puede observar que igual a lo obtenido en la etapa 2, el gradiente de concentración para el canal de Na^+ presenta dos tendencias. En una región próxima a $\partial\Omega_E$ se muestra un gradiente de concentración positivo $\nabla\eta_{Na^+} > 0$, y en la región adyacente a $\partial\Omega_I$ se muestra un gradiente de concentración negativo $\nabla\eta_{Na^+} < 0$. Estas tendencias se aproximan aún más entre sí conforme incrementan los estados Δ en esta etapa. Sin embargo, se observa que se mantiene globalmente el gradiente de concentración positivo y con ello se conserva la condición $\nabla\eta_{Na^+} > 0$. En (b) se muestra el perfil de potencial eléctrico para el canal de Na^+ , ϕ_{Na^+} a lo largo de Ω . A diferencia de lo observado en la etapa 2, en la etapa 3 este potencial no muestra una tendencia significativa a desplazarse de su valor inicial. Este comportamiento no permite identificar un desplazamiento de la

diferencia de potencial $\Delta\phi_{Na^+}$ respecto a su valor inicial en esta etapa. Al igual que lo obtenido en las simulaciones anteriores, el gradiente de potencial para el canal de Na^+ se mantiene positivo $\nabla\phi_{Na^+} > 0$.

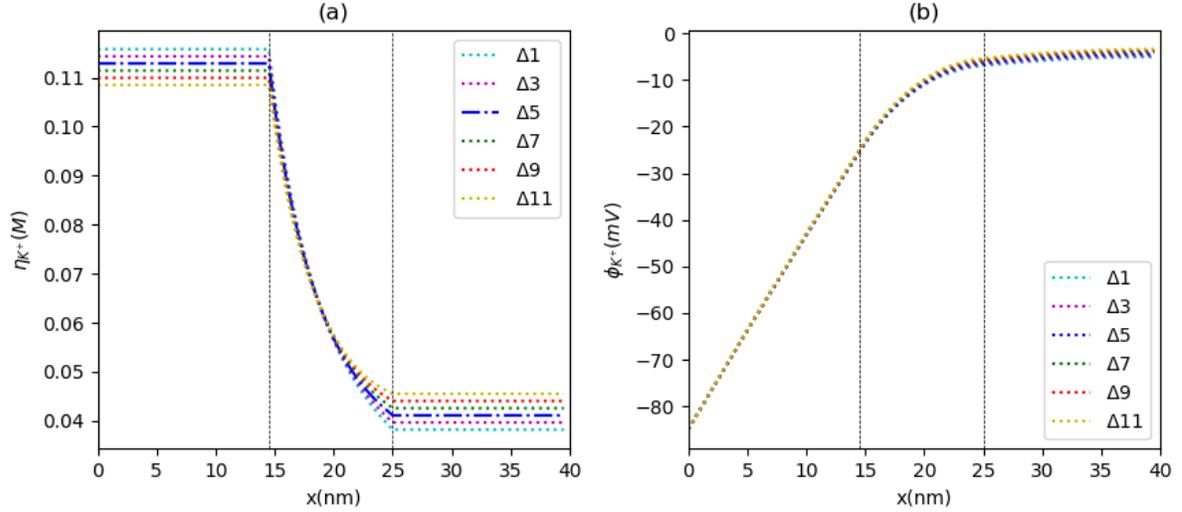


Figura 4.26: Variación en el dominio de Ω respecto a K^+ durante la etapa 3: En (a) Variación de η_{K^+} , en (b) Potencial eléctrico.

A continuación se muestra la variación de η y ϕ para un canal de K^+ a lo largo de Ω . Se puede observar en (a) de la Fig. 4.26 el perfil de η_{K^+} en Ω_m . En esta gráfica se muestra que se mantiene el gradiente de concentración negativo para el canal de K^+ , $\nabla\eta_{K^+} < 0$, que se reduce conforme transcurren los estados Δ en esta etapa. En (b) se observa el perfil del potencial eléctrico para dicho canal, mostrando un desplazamiento de ϕ_{K^+} hacia valores menos negativos conforme incrementa $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$. Este comportamiento y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\Omega_I} - \phi^{\Omega_E}$ permiten explicar el desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos. Recordando que en la etapa 2 este desplazamiento era de un 3.21 % del valor inicial en dicha etapa, vemos que en esta etapa 3 el valor de $\Delta\phi_{K^+}$ se desplaza en un 7.42 % respecto a su valor en $\Delta 1$. Este resultado verifica la disminución de la contribución eléctrica por parte del Ca^{+2} y del Na^+ a mover el potencial de membrana. También se puede observar en esta gráfica que se mantiene el gradiente de potencial positivo para el canal de K^+ , $\nabla\phi_{K^+} > 0$ con un incremento conforme aumenta $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$.

La tendencia de $\Delta\phi$ de retornar a valores más negativos observada para el canal de Ca^{+2} y de K^+ coincide con la respuesta de la membrana descrita en la sección 2.2.3, respecto a la repolarización final del potencial de acción en el SCC. Al observar el comportamiento

de $\phi_{Ca^{+2}}$ y de ϕ_{Na^+} , y contrario a lo obtenido en la etapa 2 donde el Na^+ predominaba en el comportamiento eléctrico en la membrana, se infiere una reducción de la influencia de Ca^{+2} y Na^+ sobre el potencial de membrana en esta etapa 3. Esto significa un incremento en la influencia del K^+ sobre el potencial de membrana, desplazándolo hacia valores más negativos. Lo descrito también muestra concordancia con lo explicado en la sección 2.2.3 respecto a la fase de repolarización final del potencial de acción del SCC.

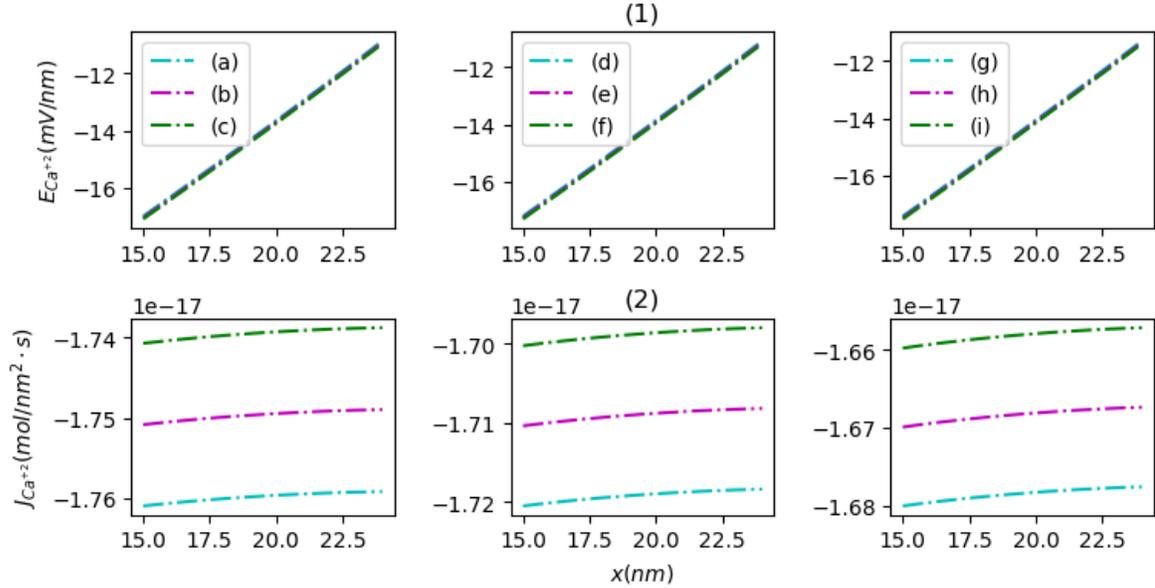


Figura 4.27: Variación en el dominio de Ω_m respecto al ión Ca^{+2} durante la etapa 3: En (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

Ahora se procede con el análisis de las variables E y \mathcal{J} para cada canal simulado, que puede observarse gráficamente en las Fig. 4.27, 4.28 y 4.29. En (1) de la Fig. 4.27 se muestran los perfiles del campo eléctrico para el canal de Ca^{+2} , $E_{Ca^{+2}}$. De esta gráfica se obtiene un incremento en valor absoluto del campo eléctrico $\|E_{Ca^{+2}}\|$ en 0.5 mV/nm, respecto a su valor inicial en esta etapa 3. Este comportamiento puede entenderse al recordar el incremento del gradiente de potencial y la condición $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$ observado en la Fig. 4.24 y la expresión del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$, resultando $E_{Ca^{+2}} < 0$ como se observa en (1). Se mantiene la condición $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$ que favorece el flujo iónico hacia Ω_I a través del canal de Ca^{+2} y mantiene la condición $\mathcal{J}_{Ca^{+2}} < 0$ como se observa en (2). Este comportamiento se puede entender a partir de la dirección del gradiente químico y eléctrico, $\nabla\eta_{Ca^{+2}} > 0$ y $\nabla\phi_{Ca^{+2}} > 0$, y la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$.

Sin embargo, se puede observar que el flujo iónico a través del canal de Ca^{+2} disminuye conforme transcurren los estados Δ . Junto con esto se observa más notablemente el cambio en la tendencia de $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ alcanzado al final de la etapa 2. En esta etapa 3 el flujo muestra una tendencia dada por $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I} > \mathcal{J}_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E}$. Esta respuesta en dicho canal significa una reducción del flujo con la disminución del gradiente de concentración. Sin embargo, el segundo término $\eta_{Ca^{+2}}\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ de la ecuación de Nernst-Planck, mencionada anteriormente, comienza a dominar el comportamiento de $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ y establece un flujo a través del canal de Ca^{+2} con mayor fuerza hacia donde incrementa $\phi_{Ca^{+2}}$ y $\eta_{Ca^{+2}}$. Este comportamiento es similar a lo obtenido para el canal de Na^+ , como se muestra a continuación en la Fig. 4.28.

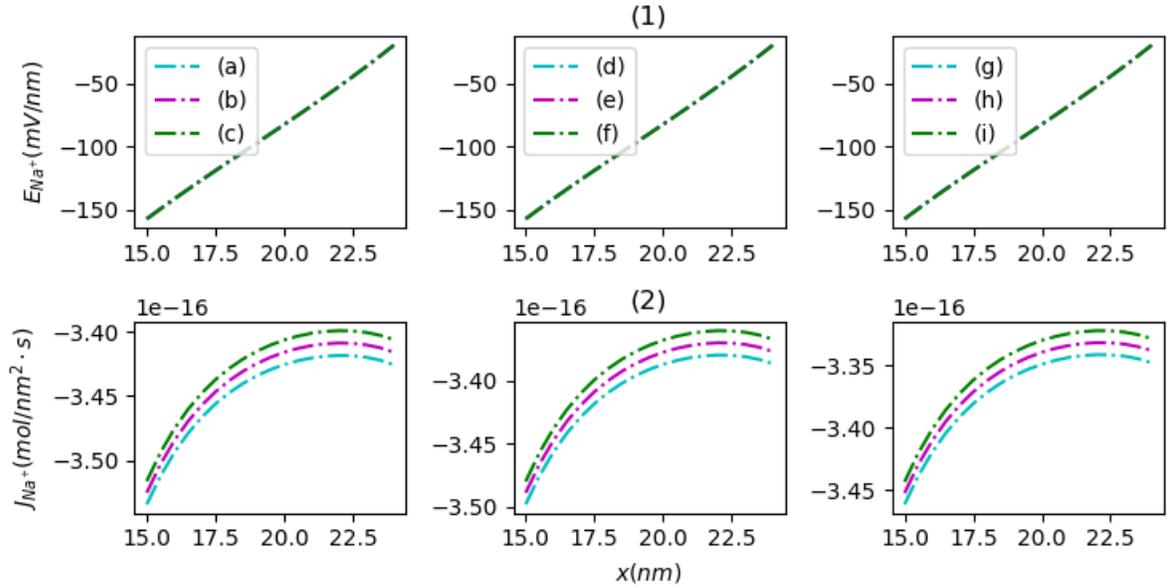


Figura 4.28: Variación en el dominio de Ω_m respecto al ión Na^+ durante la etapa 3: En (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

En (1) y (2) de la Fig. 4.28 se muestran los perfiles del campo eléctrico E_{Na^+} y del flujo iónico \mathcal{J}_{Na^+} en Ω_m . El campo eléctrico para el canal de Na^+ no sufre cambios significativos ni en magnitud ni en la forma de su curva, como se puede apreciar en (1). Esto es consistente con el cambio poco significativo del gradiente de potencial $\nabla\phi_{Na^+}$, mostrado en la Fig. 4.25. Sin embargo, se mantiene la dirección del campo hacia el medio intracelular $E_{Na^+} < 0$ observada en las etapas anteriores. Esto puede deducirse a través de la dirección del gradiente de potencial positivo $\nabla\phi_{Na^+} > 0$ y la expresión del campo eléctrico $\vec{E} =$

$-\vec{\nabla}\phi$. De la misma manera, se mantiene una Fuerza de Lorentz $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$ que favorece el flujo iónico hacia Ω_I a través del canal de Na^+ y mantiene la condición $\mathcal{J}_{Na^+} < 0$ como se observa en (2). Sin embargo, se muestra una disminución de \mathcal{J}_{Na^+} conforme transcurren los estados Δ de esta etapa 3. Recordamos que en la Fig. 4.25 se observa globalmente un gradiente positivo de concentración $\nabla\eta_{Na^+} > 0$ y del potencial eléctrico $\nabla\phi_{Na^+}$. Este comportamiento junto con la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$ permiten deducir el flujo hacia Ω_I observado en (2). Esto también permite entender la disminución de \mathcal{J}_{Na^+} conforme se reduce $\nabla\eta$, mostrando una contribución menor del gradiente de concentración en el comportamiento de \mathcal{J}_{Na^+} . Por otro lado, el segundo término de la ecuación de Nernst-Planck $\eta_{Na^+}\nabla\phi_{Na^+}$ permite entender la tendencia de $\mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_I} > \mathcal{J}_{Na^+}^{\partial\Omega_E}$ conforme incrementa $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$.

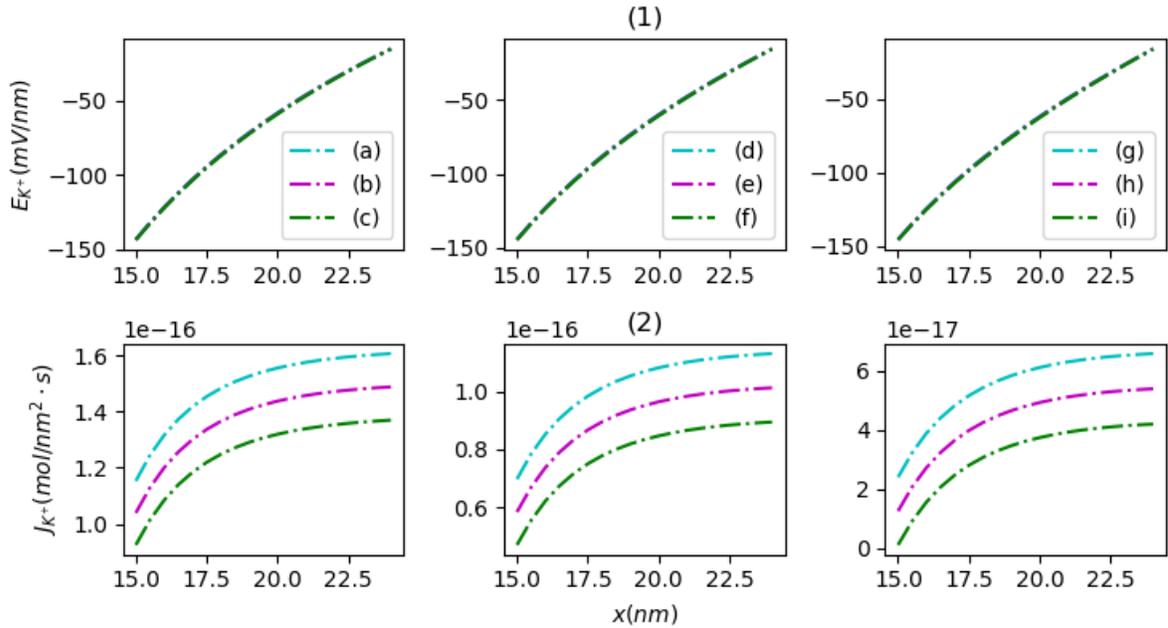


Figura 4.29: Variación en el dominio de Ω_m respecto al canal de K^+ durante la etapa 3:

En (1) Campo eléctrico y en (2) Densidad de flujo, representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

Finalmente, los cambios en el perfil del campo E y del flujo \mathcal{J} para un canal de K^+ se muestran a continuación en la Fig. 4.29. Al igual que lo observado en la etapa 2, en (1) de la Fig. 4.29 se muestra un incremento del campo E_{K^+} conforme transcurren los estados Δ de esta etapa 3. Este comportamiento responde al incremento en el gradiente de potencial

eléctrico $\nabla\phi_{K^+}$ observado (b) de la Fig. 4.26. Esto y la dirección del campo $E_{K^+} < 0$ observada en (1), se deduce a partir de la dirección del gradiente de potencial $\nabla\phi_{K^+} > 0$ y de la expresión del campo eléctrico $\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi$. Se mantiene la dirección de la Fuerza de Lorentz $F_e^{\partial\Omega_I} > F_e^{\partial\Omega_E}$ que se opone al flujo iónico hacia Ω_E a través del canal de K^+ . Por otro lado, el gradiente de concentración $\nabla\eta_{K^+} < 0$ y del potencial eléctrico $\nabla\phi_{K^+} > 0$, observado en la Fig. 4.26, mantienen direcciones opuestas. Este comportamiento y la ecuación de Nernst-Planck indica que se satisface la condición $\|\nabla\eta_{Na^+}\| > \|\nabla\phi_{Na^+}\|$. Esta reducción en el flujo se puede entender en términos de que el gradiente del potencial empieza a ser más relevante a medida que transcurre la simulación en esta etapa.

En este Capítulo IV se han realizado simulaciones para el perfil de las variables η y ϕ a lo largo del dominio de Ω . Como el modelo realizado no contempla la evolución temporal explícita, este cambio se consigue a través de una sucesión de estados estacionarios. Esto corresponde a lo que en Física se conoce como aproximación cuasiestática. A partir de los perfiles resultantes se pudo estudiar la respuesta química y eléctrica en cada canal iónico simulado ante diferentes variaciones de concentración de K^+ , Na^+ y de Ca^{+2} simuladas según lo estudiado en el Capítulo II. Estas respuestas son analizadas mediante la observación de los cambios en los perfiles del campo eléctrico E y del flujo iónico \mathcal{J} , obtenido a partir de las ecuaciones 2.4 para el campo eléctrico y 3.8 para el flujo.

La electrodifusión simulada en este Capítulo reproduce cualitativamente la respuesta electroquímica en la membrana debido al intercambio iónico en cada una de las fases del potencial de acción en el SCC. Sin embargo, este modelo no puede reproducir la compleja dinámica que existe en los diferentes tipos de canales que participan en las fases del potencial de acción del SCC. El modelo tampoco considera las estructuras internas de los canales que interactúan con los iones en difusión. Aún así, este modelo relativamente sencillo en una dimensión permite, utilizando ecuaciones fundamentales de la Física, modelar la respuesta cualitativa del sistema a lo largo de cada etapa simulada. Finalmente, utilizar la aproximación cuasiestática para reproducir la evolución temporal es un aspecto poco tratado en la literatura revisada y constituye uno de los aportes del presente trabajo. Utilizando los resultados de este Capítulo reconstruiremos en el Capítulo siguiente el comportamiento macroscópico del potencial de acción en el SCC.

CAPÍTULO V

MODELO MACROSCÓPICO: SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN EL SCC

En este Capítulo se analizarán los cambios en la diferencia de potencial $\Delta\phi$ para cada canal simulado. Dado que las ecuaciones en que se basa el modelo no tienen una dependencia temporal, en este modelo macroscópico se utiliza como parámetro de evolución la concentración molar. Los cambios en $\Delta\phi$ serán estudiados en función a la variación de la concentración iónica como una sucesión de estados estacionarios para cada etapa del experimento simulado. Para cada perfil del potencial eléctrico ϕ obtenido durante la electrodifusión simulada en el Capítulo anterior, se medirán los valores de ϕ en los extremos $\partial\Omega_{I,E}$ de cada canal. La diferencia de potencial es calculada según la expresión $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$. Esta diferencia representa el potencial de acción en cada canal iónico, y será graficado en función de la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ para el canal de Ca^{+2} , $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ para el canal de Na^+ , y $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ para el canal de K^+ . Es importante notar que para el Ca^{+2} y el Na^+ la concentración se toma en el medio intracelular, mientras que para el K^+ se toma en el medio extracelular, esto se debe a que estas son siempre cantidades crecientes. Esto reproduce las tendencias observadas para el potencial de acción.

5.1. Estudio macroscópico del potencial de acción en los distintos canales iónicos

En esta sección se estudiará la diferencia de potencial $\Delta\phi$ calculada para cada etapa simulada en el Capítulo IV. Este estudio se realiza para cada canal simulado en este modelo, y dado que se han simulado canales iónicos selectivos entonces las variaciones de concentración molar serán tomadas de acuerdo al tipo de canal que se estará estudiando. Esto es, para el canal de Ca^{+2} se utilizará la concentración de Ca^{+2} , $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$, para el canal de Na^+ , se utilizará la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$, y para el canal de K^+ se utilizará $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$. En aquellos casos donde se observa la influencia de otro ión sobre el canal estudiado, se hará

el análisis respectivo, reforzando lo visto en el Capítulo IV.

5.1.1. Potencial de acción respecto al canal de Ca^{+2}

En esta subsección se estudian los cambios en la diferencia de potencial $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en función de la concentración de Ca^{+2} en el medio intracelular, $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$. La representación de estos cambios se muestra en las Fig. 5.1 y 5.2. En la etapa 0 se toman los perfiles del potencial eléctrico en el canal de Ca^{+2} , $\phi_{Ca^{+2}}$ para cada estado estacionario obtenidos en la sección 4.2 del Capítulo IV. Esta información junto con la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ arroja doce valores de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ que son representados por el color verde en la Fig. 5.1 y por el color celeste en la Fig. 5.2. En esta región de la gráfica se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos conforme incrementa la concentración de Ca^{+2} en el medio intracelular, $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$.

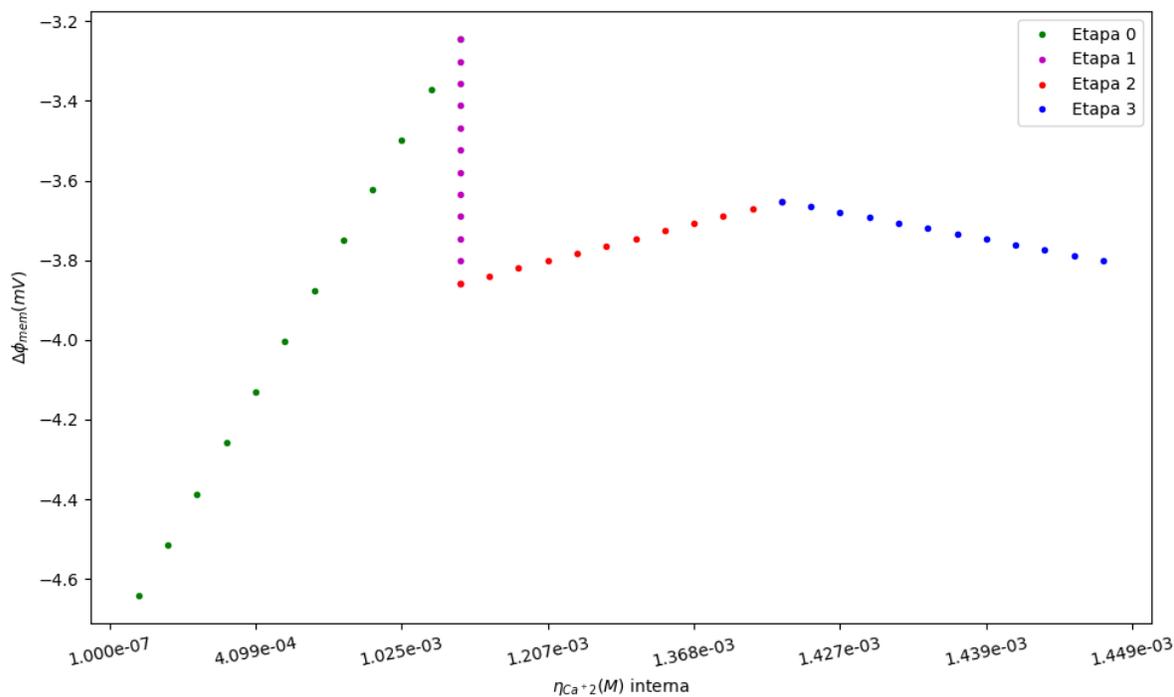


Figura 5.1: Diferencia de potencial en la región Ω_m para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante las etapas 0, 1, 2, y 3.

El resultado mostrado en el Etapa 0 de las Fig. 5.1 y 5.2, y en general en todas las gráficas de estas figuras, constituye una forma alternativa de representar los resultados obtenidos en el Capítulo IV. De esta manera, puede observarse el desplazamiento del

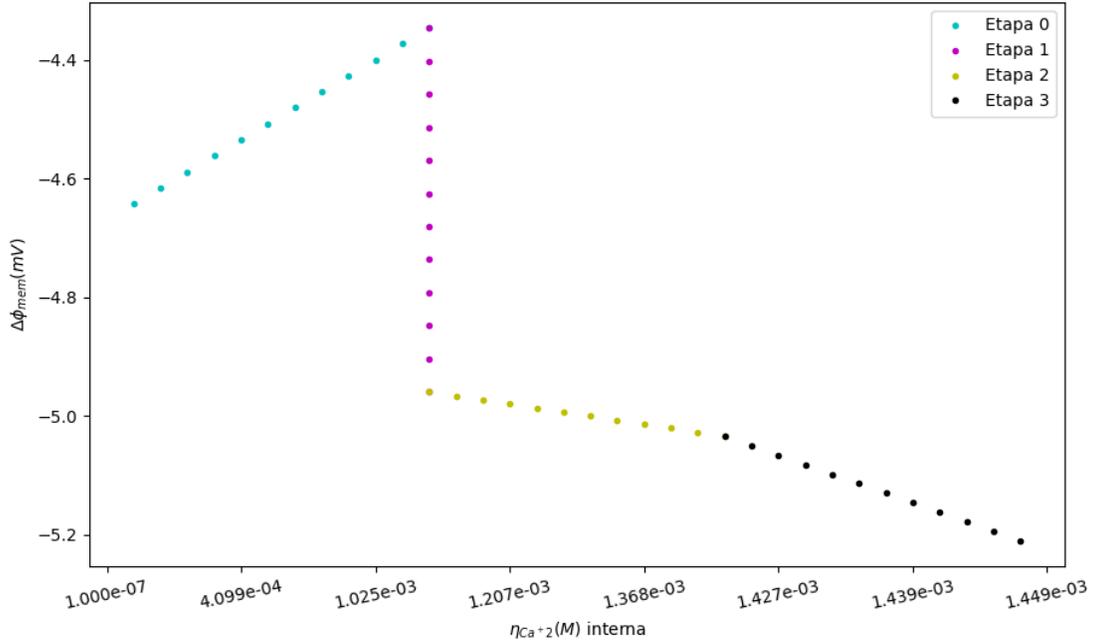


Figura 5.2: Diferencia de potencial en la región Ω_m para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante las etapas 0, 1, 2, y 3, sin variaciones de la concentración de Na^+ .

potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos observado en la Fig.4.5, obteniendo a partir de la expresión $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$, un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos.

Este mismo procedimiento se sigue en la etapa 1, donde se toman los nuevos perfiles del potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$ en cada estado estacionario obtenidos en la sección 4.3 del Capítulo IV. Se obtienen doce nuevos valores para $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ que son representados por el color violeta en las Fig. 5.1 y 5.2. Se observa un desplazamiento hacia valores más negativos de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ manteniendo $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ constante, según las condiciones mostradas en la Tabla 4.3 que definen la etapa 1. Este comportamiento puede entenderse a partir de la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ y el desplazamiento del perfil de $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos. Esta respuesta en el canal de Ca^{+2} indica una influencia de la difusión de K^+ hacia Ω_E sobre dicho canal. Dicha observación es consistente con lo observado en el Capítulo IV, donde se mostraba un incremento en el gradiente de potencial para el canal de Ca^{+2} , $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$, durante un desplazamiento de $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos para el canal de Ca^{+2} .

Para la etapa 2 se toman los doce nuevos perfiles de $\phi_{Ca^{+2}}$ obtenidos en la sección 4.4 en el Capítulo IV, y se calcula con la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ doce nuevos valores de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ que son representados por el color rojo en la Fig. 5.1 y por el color amarillo en la Fig. 5.2. En esta etapa se observan dos comportamientos diferentes en estas figuras. En la etapa 2 de la Fig. 5.1 se observa una tendencia de la diferencia de potencial hacia valores menos negativos conforme incrementa $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$. Sin embargo, esta tendencia muestra una menor pendiente en comparación a lo observado en la etapa 0. Esto indica un contrapeso al desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos. En la etapa 2 de la Fig. 5.2 se observa una tendencia de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos. Ambos resultados pueden entenderse al recordar que durante la etapa 2, definida por la Tabla 4.4, se difunde K^+ hacia Ω_E que, como se observó en la sección 4.3 ejerce influencia en el desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores más negativos. Además el comportamiento observado en la etapa 2 de la Fig. 5.1 es concordante con los resultados de la sección 4.4 del Capítulo IV, donde el desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ era contrarrestado por la difusión de K^+ hacia el medio extracelular Ω_E .

Por último, los perfiles de $\phi_{Ca^{+2}}$ obtenidos en la sección 4.5 del Capítulo IV son tomados para obtener los valores de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ de la etapa 3. Estos nuevos doce valores son representados en color azul en la Fig. 5.1 y por el color negro en la Fig. 5.2, donde se observa una tendencia de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos mientras incrementa $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$. Estos resultados son consistentes con la tendencia de $\phi_{Ca^{+2}}$ a desplazarse hacia valores menos negativos observado en la Fig. 4.24. A partir de la expresión de la diferencia de potencial se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos. Esto es debido a la influencia que se observó respecto a la difusión del K^+ hacia Ω_E sobre el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} .

Es importante recordar que en la sección 4.2 se observó para la etapa 0, definida por la Tabla 4.2, que la difusión de Na^+ hacia Ω_I tiene una influencia en el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} . Para observar esta respuesta en el canal de Ca^{+2} , la representación de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en función de $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ se realiza en dos partes. En la primera parte se considera una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I . En la segunda parte se considera la difusión simultánea de Ca^{+2} y de Na^+ hacia el mismo medio Ω_I . En la Fig. 5.3 se representa en color azul la difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I , observando un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ de 0.2 mV respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$. Este resultado representa la etapa 0 de la Fig. 5.2. En color verde se muestra la difusión de Na^+ y Ca^{+2} , donde se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ de 1.4 mV respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$. Este desplazamiento del potencial de membrana representa la etapa 0 de la Fig. 5.1. Ambos

resultados son consistentes con lo obtenido en la etapa 0 del Capítulo IV, donde vimos que la difusión sólo de Ca^{+2} hacia el medio intracelular Ω_I arrojaba un $\Delta\phi$ desplazado en un 8.67%, respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$. Por otro lado, la difusión simultánea de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I alcanzaba a desplazar $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en un 28.35%, respecto a su valor en $\Delta 0$.

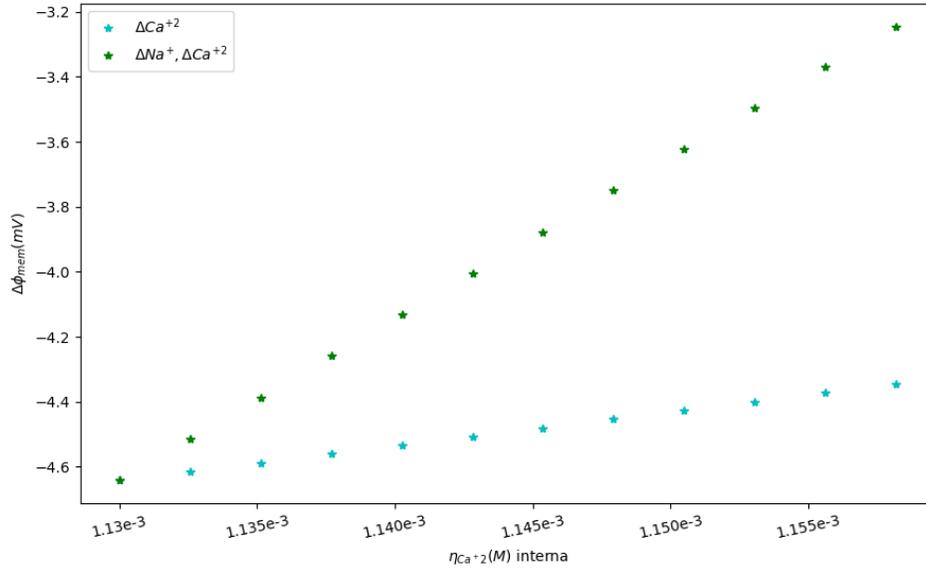


Figura 5.3: Diferencia de potencial en la región Ω_m para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante la etapa 0. En color azul se representa una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I . En color verde se representa una difusión simultánea de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I .

Las simulaciones de las etapas 2 y 3, en la secciones respectivas 4.4 y 4.5, arrojaron diferentes tendencias en el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} , como se pudo observar en las Fig. 4.17 y 4.24, respectivamente. Resulta de interés estudiar los cambios en $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en función de la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ con dos casos diferentes para las etapas 2 y 3. En la etapa 2 se estudia como primer caso la variación de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ con difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E . Esta variación representa los cambios del potencial de membrana de la etapa 2 de la Fig. 5.2. En el segundo caso de esta etapa se estudia la variación de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ con difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E . Este último caso representa la variación del potencial de membrana en la etapa 2 de la Fig. 5.1.

La comparación de los casos de estudio de esta etapa se pueden observar en la Fig. 5.4. En color amarillo se puede observar la tendencia de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos

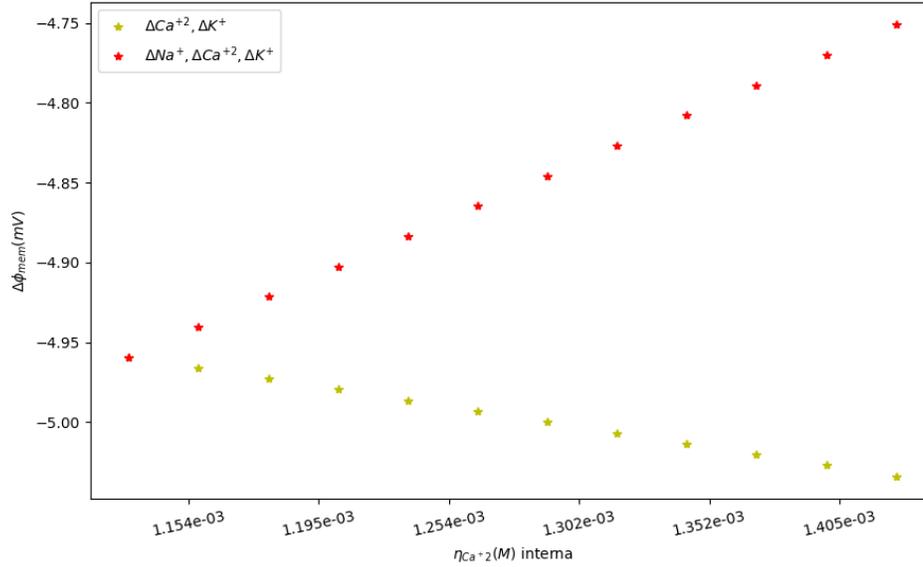


Figura 5.4: Variación de la diferencia de potencial para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante la etapa 2. En color amarillo se representa una difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I , y de K^{+} hacia Ω_E . En color rojo se representa una difusión de Ca^{+2} y Na^{+} hacia Ω_I y K^{+} hacia Ω_E .

sin difusión de Na^{+} hacia Ω_I . En color rojo se observa un comportamiento contrario, ya que la tendencia de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ es desplazarse hacia valores menos negativos con difusión de Na^{+} hacia Ω_I . Esto indica una influencia de Na^{+} sobre el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} . Este resultado es consistente con lo observado en la Fig. 4.17 de la sección 4.4, donde se observó que $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ se desplaza en un 4.83% hacia valores menos negativos respecto a su último valor alcanzado en la etapa 1, donde el desplazamiento era en dirección contraria.

En la etapa 3 se estudia el comportamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en función a la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ evaluando la influencia del Na^{+} sobre el canal de Ca^{+2} . Utilizando la Fig. 5.5 se analiza la variación de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en dos casos diferentes. En el primer caso se estudia $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ con difusión de Na^{+} y Ca^{+2} hacia Ω_I y K^{+} hacia Ω_E . Este caso corresponde a la etapa 3 de la Fig. 5.1. En el segundo caso se analiza la variación de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ sólo con difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I y K^{+} hacia Ω_E . Este caso representa la etapa 3 de la Fig. 5.2. En color negro de la Fig. 5.5 se muestra un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos de unos 0.15mV. Este comportamiento es producido por una difusión de K^{+} hacia Ω_E , contrarrestada por la difusión de Na^{+} y Ca^{+2} hacia Ω_I . En color azul oscuro

se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos de unos 0.18mV. Este comportamiento es debido a la difusión de K^+ hacia Ω_E contrarrestada sólo por la difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I . Dicho resultado es consistente con lo observado en las secciones 4.4 y 4.5.

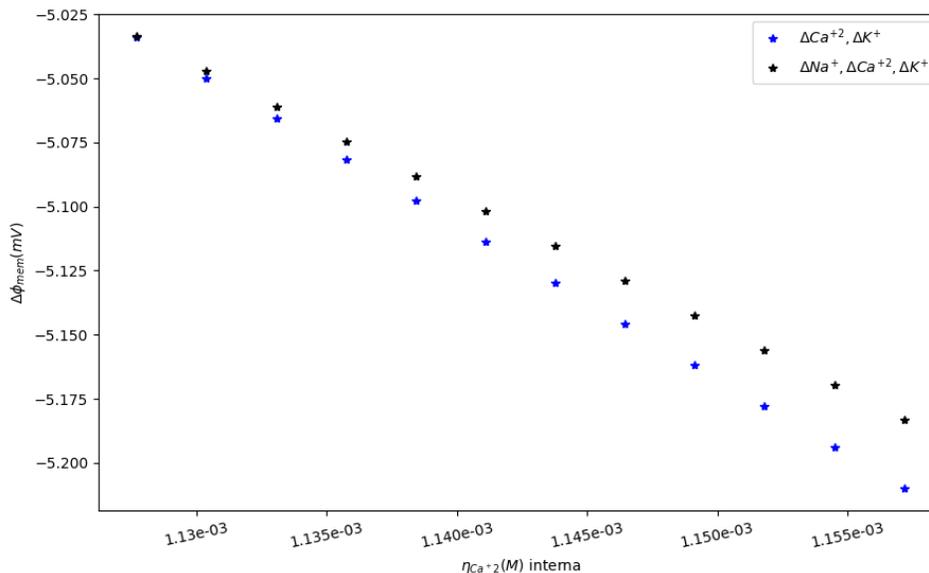


Figura 5.5: Variación de la diferencia de potencial para un canal de Ca^{+2} en función de la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ durante la etapa 3. En color negro se representa una difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y de K^+ hacia Ω_E . En color azul oscuro se representa una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E .

A pesar de mantener el mismo esquema de difusión simulado en la etapa 2, en la etapa 3 se observó una influencia predominante del K^+ sobre el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} . El desplazamiento de $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos que se pudo observar en la Fig. 4.24, establece una diferencia de potencial en los extremos del canal de Ca^{+2} que se desplaza hacia valores más negativos en un 5.99%, respecto a su valor inicial en el estado $\Delta 1$ de la etapa 3.

5.1.2. Potencial de acción respecto al canal de Na^+

En esta subsección se analizan las variaciones en la diferencia de potencial $\Delta\phi_{Na^+}$ en función de la concentración de Na^+ en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. La reproducción gráfica de estos cambios se muestra en las Fig. 5.6 y 5.7. En la etapa 0 se toman los perfiles del

potencial eléctrico para el canal de Na^+ , ϕ_{Na^+} en cada uno de los estados estacionarios obtenidos en la sección 4.2 del Capítulo IV. Con ello, y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$ se obtienen doce valores de $\Delta\phi_{Na^+}$. Estos valores son representados por el color verde en la Fig. 5.6 y por el color celeste en la Fig. 5.7. En esta etapa de la gráfica se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores menos negativos mientras incrementa la concentración de Na^+ en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$.

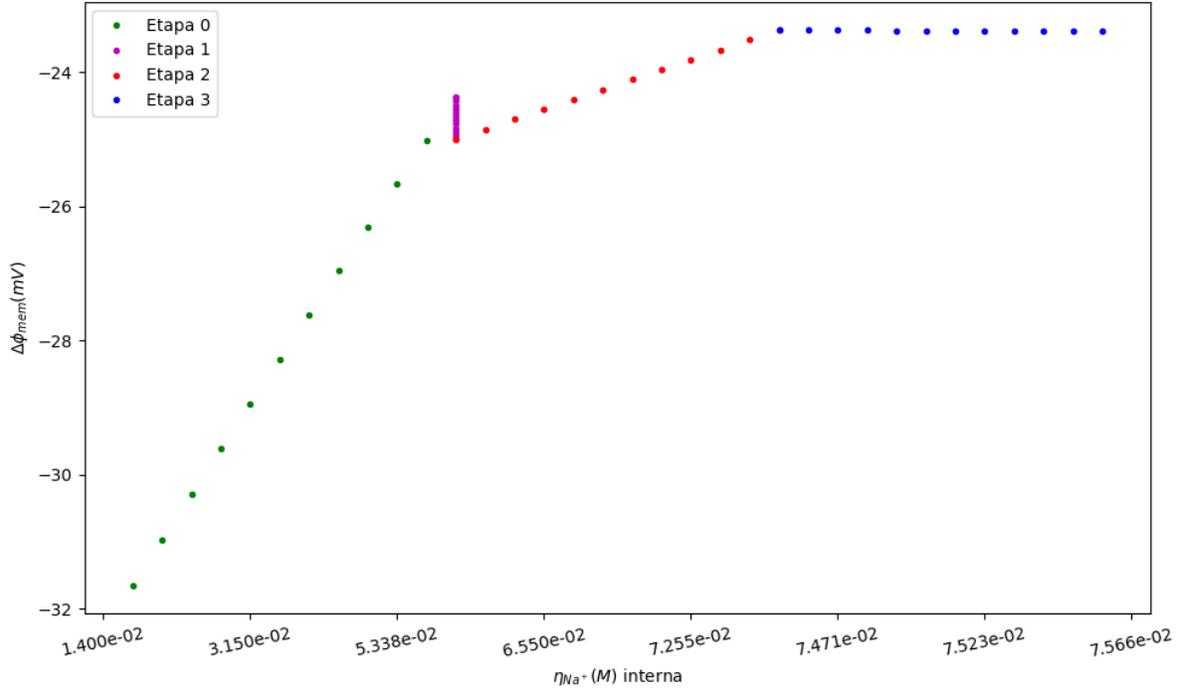


Figura 5.6: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m en función de η_{Na^+} en Ω_I durante las etapas 0, 1, 2 y 3.

Al igual que en el canal de Ca^{+2} , los resultados mostrados en las diferentes etapas de las Fig. 5.6 y 5.7 establece una forma alternativa de representar los resultados obtenidos en el Capítulo IV. Recordamos que el desplazamiento del potencial eléctrico ϕ_{Na^+} hacia valores más negativos observado en la Fig. 4.6, permite obtener a partir de la expresión $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$, un desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores menos negativos.

Repitiendo el procedimiento de la etapa 0, para la etapa 1 se toman los perfiles de ϕ_{Na^+} resultantes en cada estado estacionario en la sección 4.3 del Capítulo IV. Para esta etapa se obtienen doce nuevos valores de $\Delta\phi_{Na^+}$, que son representados en color violeta en las Fig. 5.6 y 5.7. Puede observarse que para la etapa 1 la cantidad $\Delta\phi_{Na^+}$ se desplaza hacia valores más negativos, manteniendo $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ constante, según la configuración de la

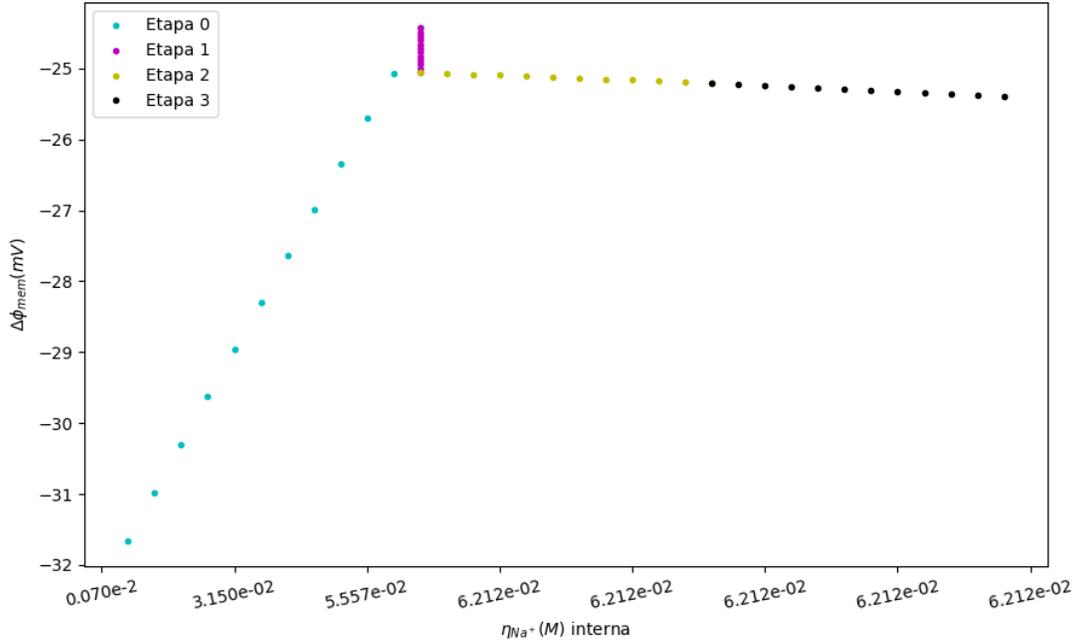


Figura 5.7: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m en función de η_{Na^+} en Ω_I durante las etapas 0, 1, 2 y 3.

Tabla 4.3 que definen a esta etapa. El comportamiento observado en estas últimas figuras es consistente con lo observado en el Capítulo IV. Recordamos que la respuesta en el canal de Na^+ es influenciada por la difusión de K^+ hacia Ω_E , produciendo un incremento en el flujo iónico en dicho canal \mathcal{J}_{Na^+} , como se observa en la Fig. 4.15, debido al incremento del gradiente del potencial eléctrico $\nabla\phi_{Na^+}$ en este canal.

Para la etapa 2 se toman los doce nuevos perfiles de ϕ_{Na^+} obtenidos en la sección 4.4 del Capítulo IV. Con ello se calcula a partir de la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$, doce nuevos valores de $\Delta\phi_{Na^+}$. Estos valores son representados por el color rojo en la Fig. 5.6 y por el color amarillo en la Fig. 5.7, donde se observan comportamientos opuestos en la misma etapa. Puede verse en la etapa 2 de la Fig. 5.6 que $\Delta\phi_{Na^+}$ tiene una tendencia hacia valores menos negativos conforme incrementa $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. Sin embargo, al comparar la pendiente de esta curva con la pendiente de la etapa 0 se observa que la tendencia a desplazarse hacia valores menos negativos es menor en la etapa 2. Esto indica que la influencia del Na^+ sobre la diferencia de potencial para su canal se ve contrarrestada en dicha etapa. Por el contrario, en la curva de color amarillo de la Fig. 5.7 se observa que $\Delta\phi_{Na^+}$ tiene una tendencia de desplazarse hacia valores más negativos

manteniendo constante la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. Este resultado explica el efecto de la difusión de Na^+ sobre la tendencia del potencial de membrana en esta etapa. Ambos resultados pueden entenderse al recordar que en la etapa 2, definida por la Tabla 4.4, se difunde K^+ hacia el medio extracelular Ω_E quien, como se observó en la sección 4.3 ejerce influencia en el desplazamiento de $\Delta\phi$ hacia valores más negativos. Adicionalmente, el comportamiento observado en la etapa 2 de las Fig. 5.6 y 5.7 es concordante con los resultados de la sección 4.4 del Capítulo IV, donde el desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ es contrarrestado por la difusión de K^+ hacia Ω_E .

Como siguiente paso, los perfiles obtenidos de ϕ_{Na^+} en la sección 4.5 del Capítulo IV son tomados para obtener los nuevos doce valores correspondientes de $\Delta\phi_{Na^+}$ en la etapa 3. Estos son representados en color azul para la Fig. 5.6 y en color negro para la Fig. 5.7. En ambos, se observa una tendencia del potencial de membrana a desplazarse hacia valores más negativos. Puede verse que este comportamiento se mantiene independientemente de la concentración de Na^+ en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$. Por lo tanto, en esta etapa, definida por la Tabla 4.5, la influencia de la difusión de K^+ hacia Ω_E predomina sobre la influencia de los otros iones que se difunden hacia Ω_I . Este resultado es consistente con lo observado en el flujo iónico del canal de Na^+ , \mathcal{J}_{Na^+} , observado en la Fig. 4.28, un cambio en la tendencia de esta cantidad debido a la influencia de $\eta_{Na^+} \nabla\phi_{Na^+}$.

Para observar la influencia de la difusión de Ca^{+2} sobre el comportamiento eléctrico del canal de Na^+ en la etapa 0, se compara el desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ en función de la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$, considerando un caso donde se difunde simultáneamente Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y otro caso donde no ocurre difusión de Ca^{+2} hacia dicha región. El primer caso corresponde a la etapa 0 de la Fig. 5.6 y el segundo caso representa la etapa 0 de la Fig. 5.7. En color celeste se observa que $\Delta\phi_{Na^+}$ se desplaza hacia valores menos negativos conforme se difunde Na^+ hacia Ω_I . Cualitativamente este comportamiento es muy similar al observado en la curva verde, donde se difunde simultáneamente Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I . Sin embargo, con una variación poco significativa se observa un mayor desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores menos negativos durante la difusión simultánea de Ca^{+2} y Na^+ hacia Ω_I , principalmente cuando se ha alcanzado el estado $\Delta 8$ de la etapa 0, definida por la Tabla 4.2. Al comparar las diferencias entre la curva celeste y la curva verde se observa que no hay un cambio tan significativo en comparación a lo resultante en la Fig. 5.3 para el canal de Ca^+ . Este resultado muestra la poca influencia de Ca^{+2} sobre el comportamiento eléctrico del canal de Na^+ . Esto es comparable con el desplazamiento de ϕ_{Na^+} hacia valores más negativos mientras transcurrían los estados Δ , observado en la Fig. 4.6 de la etapa 0 del Capítulo IV. Durante la difusión sólo de Na^+ hacia Ω_I se obtuvo,

a partir de la misma expresión de la diferencia de potencial utilizada en este Capítulo V, que $\Delta\phi$ se desliza en un 23.8% respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$. Por otro lado, con la difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I se obtuvo que $\Delta\phi$ se desplazaba en un 25.0% respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$. Mostrando una influencia del ión Ca^{+2} sobre el comportamiento eléctrico del canal de Na^+ .

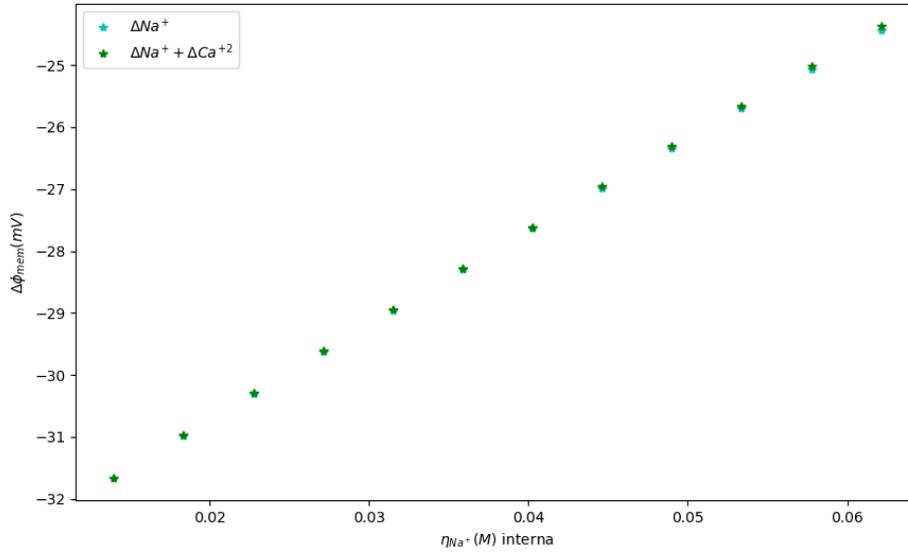


Figura 5.8: Diferencia de potencial en la región Ω_m de un canal de Na^+ en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ durante la etapa 0. En color celeste solo difusión de Na^+ hacia Ω_I , y en color verde difusión simultánea de Na^+ y de Ca^{+2} hacia Ω_I .

Los resultados obtenidos en la subsección 5.1.1 y en las simulaciones de las etapas 2 y 3 en las secciones 4.4 y 4.5, respectivamente, permitieron observar diferentes tendencias en la diferencia de potencial a pesar de mantener el mismo esquema de difusión. En estos resultados también se mostró la importancia del ión Na^+ sobre las tendencias del $\Delta\phi$. Es interesante estudiar los cambios en esta cantidad eléctrica para el canal de Na^+ en función de la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ en dos condiciones diferentes. En la primera condición se mantiene una difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia el medio intracelular Ω_I , y K^+ hacia el medio extracelular Ω_E . Este primer caso representa la etapa 2 de la Fig. 5.6. En la segunda condición se realiza una difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I , y K^+ hacia Ω_E . Este segundo caso representa la etapa 2 de la Fig. 5.7. Los resultados de dichas condiciones para la etapa 2 se muestran en la Fig. 5.9. En color rojo se puede ver un desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores menos negativos mientras incrementa la concentración de Na^+ en el

medio intracelular, Ω_I . Este resultado es consistente con lo obtenido en la sección 4.4 del Capítulo IV para el canal de Na^+ . Recordando que de la Fig. 4.18 y de la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$, se obtuvo un desplazamiento hacia valores menos negativos de $\Delta\phi_{Na^+}$ en un 6.38% respecto a su último valor en la etapa 1, donde su desplazamiento se realizaba en dirección opuesta. Por otro lado y en color amarillo, se observa un desplazamiento hacia valores más negativos de $\Delta\phi_{Na^+}$ manteniendo $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ constante. Este resultado indica que la difusión de solo Ca^{+2} hacia Ω_I no ofrece contrapeso a la tendencia de $\Delta\phi$ a desplazarse hacia valores más negativos debido a la difusión de K^+ hacia Ω_E . Esto muestra la fuerte influencia del Na^+ sobre la tendencia de $\Delta\phi$. Al comparar esta influencia con lo observado en la etapa 0, el desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores menos negativos es de unos 1.5mV en la etapa 2, cantidad menor que lo obtenido en la etapa 0 donde dicho desplazamiento era de unos 7.0mV. Por lo tanto, en la etapa 2 también se muestra la influencia del K^+ sobre la tendencia de $\Delta\phi_{Na^+}$, aún en el caso en que el Na^+ se difunde hacia Ω_I . Dicho comportamiento muestra concordancia con la disminución del campo eléctrico para el canal de Na^+ , \vec{E}_{Na^+} observado en la Fig. 4.21 debido a una reducción del gradiente de potencial eléctrico $\nabla\phi_{Na^+}$.

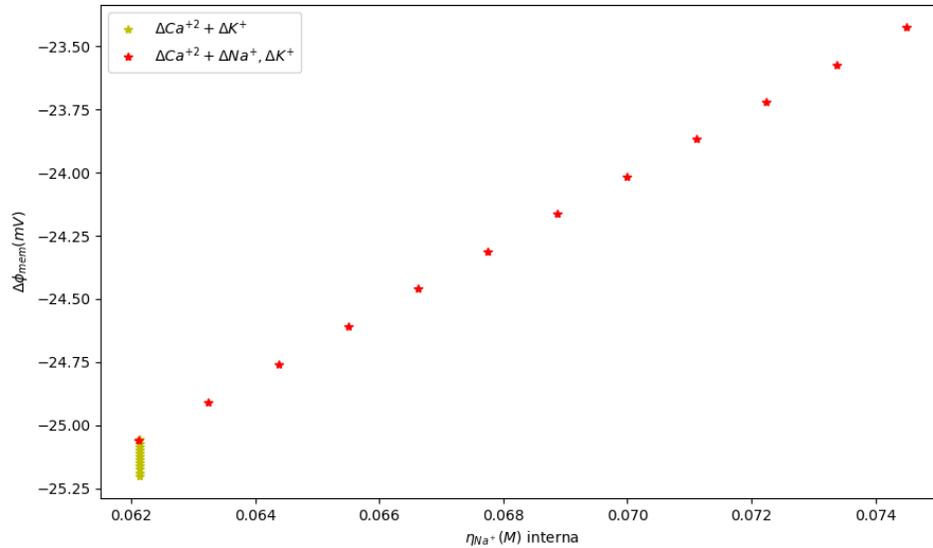


Figura 5.9: Diferencia de potencial en la región Ω_m de un canal de Na^+ en función de la concentración en el medio intracelular $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ durante la etapa 2. En color amarillo solo difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I y de K^+ hacia Ω_E , y en color rojo difusión simultánea de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y K^+ hacia Ω_E .

Tomando los perfiles obtenidos para ϕ_{Na^+} en la etapa 3, mostrados en la Fig 4.25, calculamos la diferencia de potencial correspondiente a esta etapa. Dicho resultado es representado en función de la concentración de Na^+ en Ω_I , mostrando la curva de color azul en la Fig. 5.6 y en la curva de color negro de la Fig. 5.7. En esta etapa se observa una ligera tendencia de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores más negativos conforme transcurren los estados Δ . Este comportamiento es consistente con lo observado en la etapa 3 del Capítulo IV. En dicha simulación para el canal de Na^+ se observó una reducción en la contribución eléctrica de la difusión de Ca^{+2} y Na^+ sobre $\Delta\phi$, comportamiento diferente a lo observado en la etapa 2 donde el Na^+ jugaba un papel determinante. Para mostrar la influencia del Na^+ sobre la tendencia de $\Delta\phi_{Na^+}$, se representa en la Fig. 5.10 los cambios de $\Delta\phi_{Na^+}$ en función de $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ en dos casos diferentes. En el primer caso se estudia la variación de $\Delta\phi_{Na^+}$ con difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E . En el segundo caso, se observa la variación de $\Delta\phi_{Na^+}$ con sólo difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I mientras se mantiene la difusión K^+ hacia Ω_E .

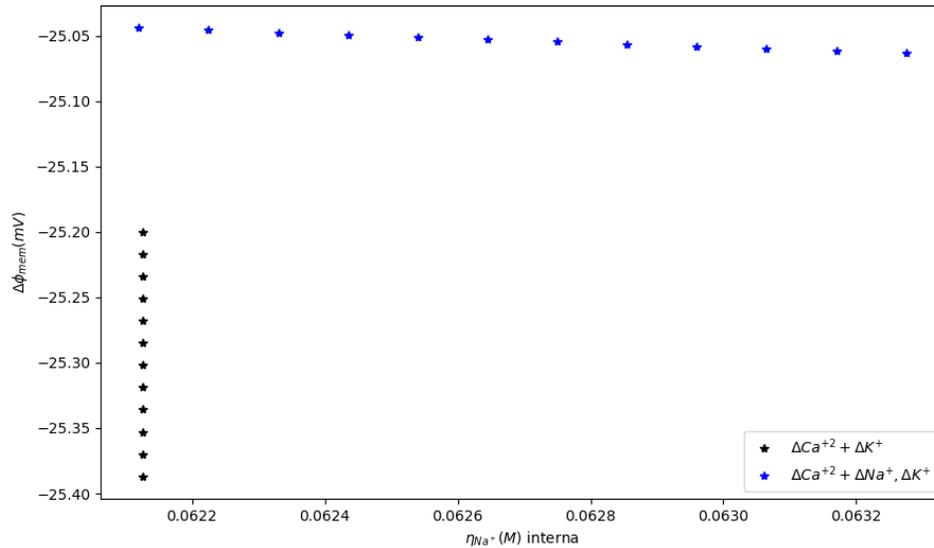


Figura 5.10: Variación de la diferencia de potencial para un canal de Na^+ en función de la concentración $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ durante la etapa 3. En color azul se representa una difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y de K^+ hacia Ω_E . En color negro se representa una difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I y K^+ hacia Ω_E .

En (a) de la Fig. 5.10 se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores más negativos de 0.021mV. En (b) se observa un desplazamiento de $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores más

negativos de 0.180mV. Este resultado muestra que a pesar de que el K^+ juega un papel predominante en esta etapa 3, la difusión de Na^+ ofrece un contrapeso significativo en la tendencia de $\Delta\phi_{Na^+}$ a lo largo de esta etapa.

5.1.3. Potencial de acción respecto al canal de K^+

En esta subsección se estudian los cambios en la diferencia de potencial $\Delta\phi_{K^+}$ en función de la concentración de K^+ en el medio extracelular $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ a lo largo de las etapas 0, 1, 2, y 3. Estos cambios son representados gráficamente en las Fig. 5.11 y 5.12. Siguiendo el mismo procedimiento descrito en las subsecciones 5.1.1 y 5.1.2, en la etapa 0 se toman los perfiles del potencial eléctrico para el canal de K^+ , ϕ_{K^+} obtenidos para sus doce estados estacionarios. Los doce valores de $\Delta\phi_{K^+}$ correspondientes, son representados en las figuras mencionadas por color verde y por el color naranja. Se puede observar en la etapa 0 un desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores menos negativos, a pesar de mantener una concentración constante de K^+ tanto en el medio intracelular Ω_I , como en el medio extracelular Ω_E .

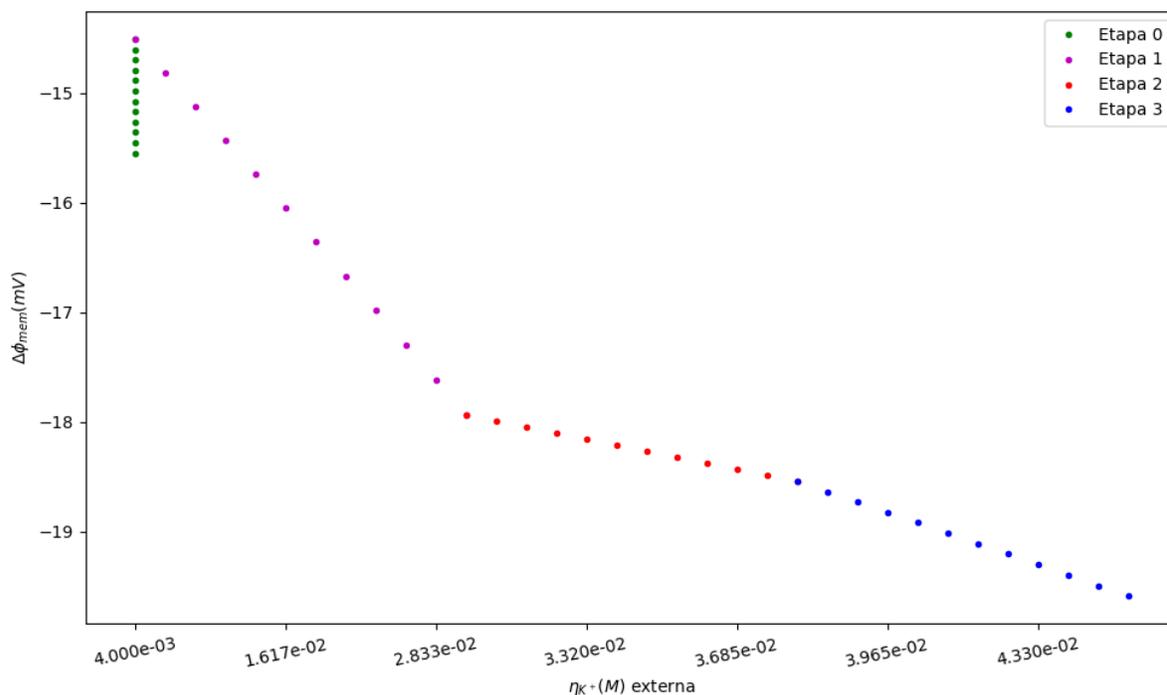


Figura 5.11: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en las etapas 0, 1, 2 y 3.

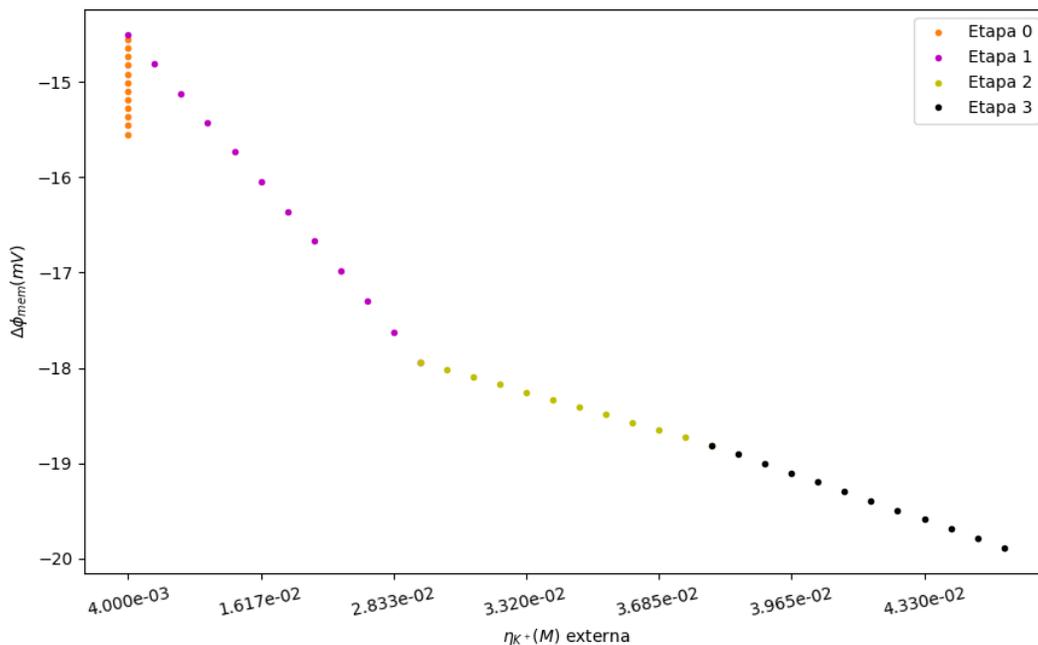


Figura 5.12: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en las etapas 0, 1, 2 y 3.

Nuevamente, la variación de la diferencia de potencial en el canal de K^+ en función de la concentración externa de dicho ión, mostrada en las Fig. 5.11 y 5.12 para todas las etapas simuladas, forma una manera alternativa de representar los resultados obtenidos en el Capítulo IV. De modo que, en color verde se muestra el ascenso de la diferencia de potencial debido a la difusión de Na^+ y Ca^{+2} simultáneamente hacia Ω_I . Un comportamiento similar se observa en color naranja debido a la difusión sólo de Na^+ hacia este mismo medio. Esto verifica el comportamiento de $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ y de $\Delta\phi_{Na^+}$ discutido en las subsecciones 5.1.1 y 5.1.2, respectivamente. La influencia del Na^+ en la tendencia de $\Delta\phi_{K^+}$ puede verse en la Fig. 5.13. Cuantitativamente, el Na^+ desplaza hacia valores menos negativos al $\Delta\phi_{K^+}$ en un 95.71 % respecto a lo alcanzado por esta magnitud durante la difusión simultánea de Na^+ y Ca^{+2} . Esta influencia altamente significativa es concordante con lo observado en la Fig. 4.9 en la sección 4.2 del Capítulo IV. El desplazamiento del potencial eléctrico ϕ_{K^+} hacia valores más negativos y la expresión de la diferencia de potencial $\Delta\phi = \phi^{\partial\Omega_I} - \phi^{\partial\Omega_E}$, indican un desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores menos negativos en un 6.75 % respecto a su valor en el estado inicial $\Delta 0$ con difusión hacia Ω_I sólo de Na^+ , y con un 8.98 % con difusión simultánea de Na^+ y Ca^{+2} hacia la misma región.

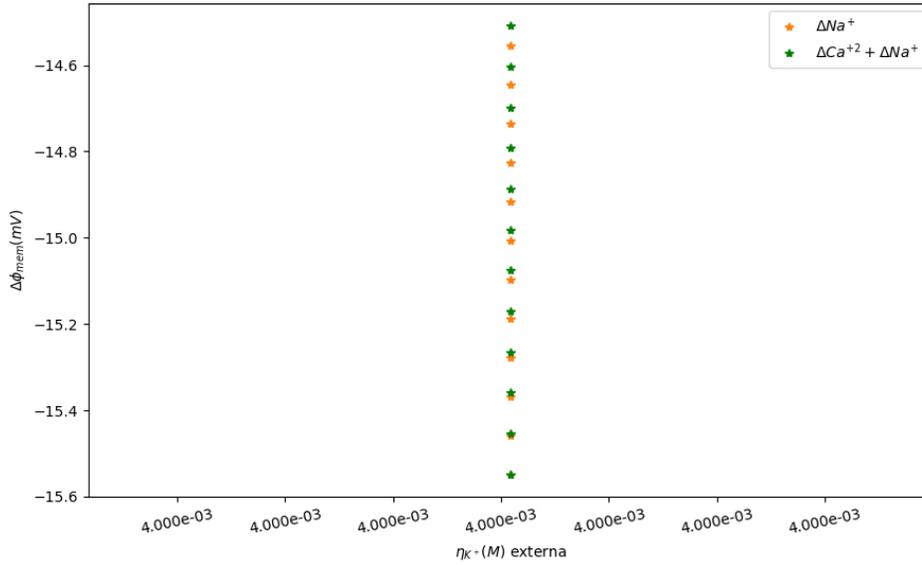


Figura 5.13: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en la etapa 0 .

En la etapa 1, definida por la Tabla 4.3, se utilizan los doce nuevos perfiles de ϕ_{K^+} obtenidos en la sección 4.3 del Capítulo IV para representar en color morado de las Fig. 5.11 y 5.12 las variaciones de la diferencia de potencial $\Delta\phi_{K^+}$ correspondientes. Se puede observar un desplazamiento del potencial de membrana hacia valores más negativos, resultado consistente con lo observado y discutido en las subsecciones 5.1.1 y 5.1.2. Este resultado también es consistente con lo obtenido en la sección 4.3 donde, debido a la difusión de K^+ hacia Ω_E , $\Delta\phi_{K^+}$ se desplaza hacia valores más negativos en un 21.63 % respecto a su valor inicial en la etapa 1.

Para la etapa 2, definida por la Tabla 4.4, se utilizan los doce nuevos perfiles de ϕ_{K^+} obtenidos en la sección 4.4 del Capítulo IV para obtener los doce valores de $\Delta\phi_{K^+}$ correspondientes a esta etapa. Lo obtenido se representa en color rojo de la Fig. 5.11, y en color amarillo de la Fig. 5.12. Se puede observar en ambas gráficas una tendencia de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos conforme incrementa la concentración de K^+ en el medio extracelular $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$. Este comportamiento, específicamente la tendencia de la curva en color rojo, es contrario a lo observado en las mismas condiciones para $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ en la Fig. 5.4 y para $\Delta\phi_{Na^+}$ en la Fig. 5.9. Para analizar en detalle esto, se muestra la Fig. 5.14. Se puede observar que a pesar de mantener una difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia el medio intracelular que, como se ha visto en las secciones 5.1.1, 5.1.2 desplazan el potencial de membrana hacia

valores menos negativos, estos iones no hacen contrapeso al desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos. Se impone entonces la difusión de K^+ hacia el medio extracelular sobre el comportamiento eléctrico en el canal de K^+ . La difusión de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I , y K^+ hacia Ω_E produce un desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos de unos 0.6mV en esta fase. Por otro lado, la difusión sólo de Ca^{+2} hacia Ω_I , con K^+ hacia Ω_E produce un desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos de unos 0.9mV. En las etapas 1 y 2 se puede observar un desplazamiento de ϕ_{K^+} hacia valores menos negativos y con ello un desplazamiento de $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos. Sin embargo, el porcentaje de desplazamiento es menor en la etapa 2 debido a la presencia de Ca^{+2} y Na^+ que se difunden hacia Ω_I . De esto puede verse la influencia del Na^+ sobre el comportamiento de $\Delta\phi_{K^+}$, aunque no defina su tendencia.

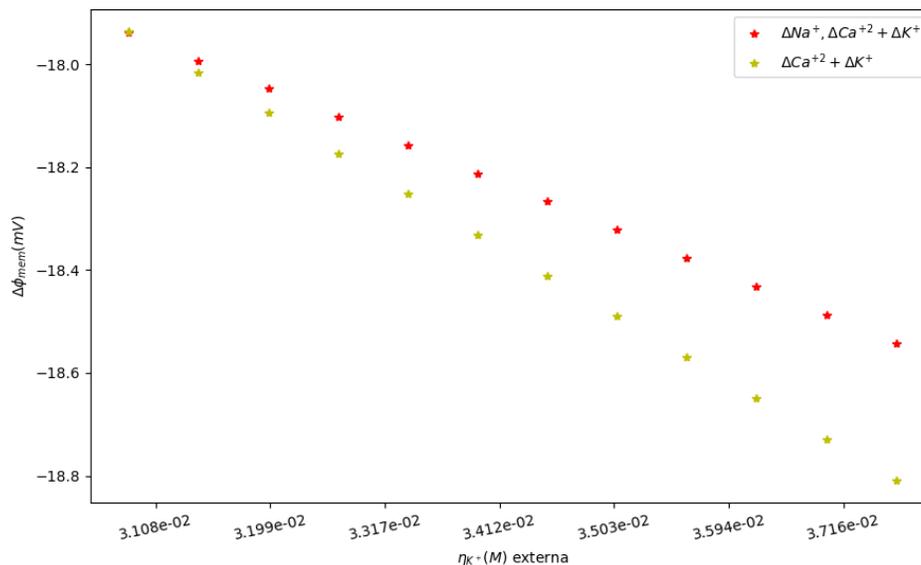


Figura 5.14: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en la etapa 2 .

Por último, en color azul de la Fig. 5.11, y en color negro de la Fig. 5.12 se representan los doce nuevos valores de $\Delta\phi_{K^+}$ en la etapa 3. Estos valores obtenidos a partir del perfil de ϕ_{K^+} , mostrados en la Fig. 4.26, y de la expresión de la diferencia de potencial antes mencionada, son graficados en la Fig. 5.15 en función de la concentración de K^+ en el medio extracelular. Se puede observar que al igual a lo obtenido en la etapa 3 de las subsecciones 5.1.1 y 5.1.2, la cantidad $\Delta\phi_{K^+}$ continúa con su tendencia hacia valores más negativos. Este comportamiento verifica la predominancia de la difusión de K^+ hacia Ω_E

como la responsable de desplazar a $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos durante la etapa 3, definida por la Tabla 4.5. Manteniendo la difusión simultánea de Na^+ y Ca^{+2} hacia Ω_I (que es opuesta a la salida de K^+), $\Delta\phi_{K^+}$ se desplaza un 4.7% respecto a su valor inicial en la etapa 3. Por otra parte, con solo la difusión de Ca^+ hacia Ω_I en dirección contraria a la difusión de K^+ hacia Ω_E , $\Delta\phi_{K^+}$ se desplaza un 7.9% respecto a su valor inicial en dicha etapa. Estos resultados son consistentes con lo observado en la sección 4.5, donde $\Delta\phi_{K^+}$ se desplaza un 7.2% respecto a la misma referencia, mostrando la reducción de la contribución eléctrica por parte del Ca^{+2} y del Na^+ para mover el potencial de membrana.

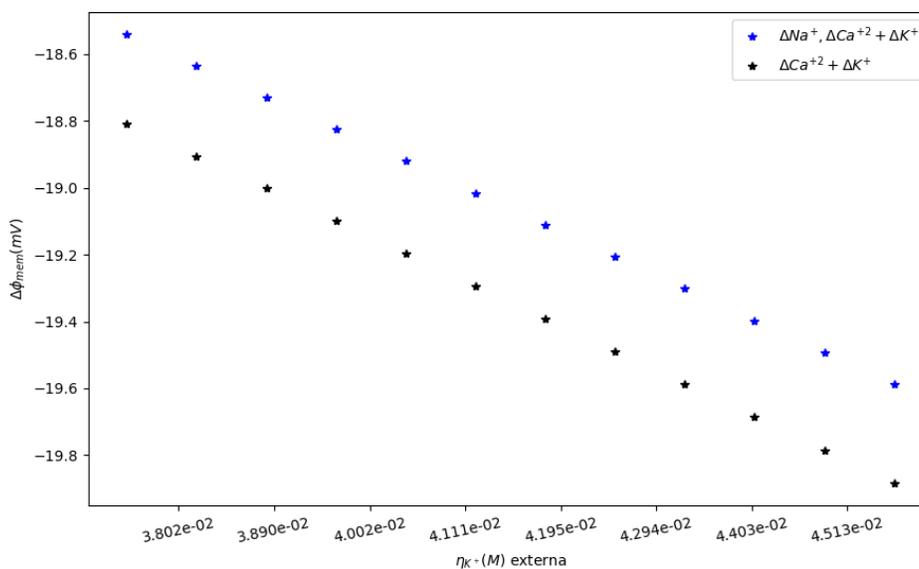


Figura 5.15: Diferencia de potencial en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en función de la concentración externa de K^+ $\eta_{K^+}^{\Omega_E}$ en la etapa 3 .

Los análisis de las variaciones de la diferencia de potencial para cada canal realizados en esta subsección, permite aproximar el comportamiento del potencial de acción en las diferentes estructuras del SCC. Esto permite tener una idea cualitativa que nos ayuda a entender el comportamiento particular del potencial de acción. El análisis de la influencia del ión Na^+ sobre el comportamiento de la diferencia de potencial en el canal de Ca^{+2} para las etapas 0, 2 y 3, puede ser relacionada con la activación de mecanismos fisicoquímicos que permiten el paso de Na^+ y que definen la evolución del potencial de acción descrito en la sección 2.2 del Capítulo II. La pendiente observada en el potencial de membrana respecto al canal de Ca^{+2} , indica que en presencia de Na^+ , la diferencia de potencial $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ incrementa con mayor rapidez en comparación a lo observado cuando no ocurre difusión

de Ca^{+2} , alcanzando además un desplazamiento mayor hacia valores menos negativos. La influencia del ión K^+ sobre el comportamiento de la diferencia de potencial en los canales simulados, verifica la tendencia del potencial de acción a retornar a su valor de la condición inicial $\Delta 0$, principalmente en las etapas 1 y 3. Este comportamiento es concordante con lo descrito en las secciones 2.2.2 y 4.5 del Capítulo II.

5.2. Estudio del comportamiento óhmico de canal iónicos dependientes de voltaje

En esta sección se estudiará el comportamiento macroscópico de los canales iónicos simulados en este modelo, a lo largo de las etapas 0, 1, 2, y 3. Utilizando la relación entre la densidad de corriente J con el flujo iónico [44], $J = F \mathcal{J}$, se obtiene la densidad de corriente correspondiente a cada etapa simulada en este modelo. Esta cantidad es representada gráficamente en función del campo eléctrico \vec{E} , y utilizando la expresión general de la Ley de Ohm $J = \sigma E$ se verifica si la conductividad se mantiene constante para cualquier diferencia de potencial eléctrico, lo que permitirá ver si variación del flujo de corriente es lineal en relación al voltaje. Con esta información se puede observar si el canal tiene un comportamiento óhmico a lo largo de cada una de las etapas simuladas.

5.2.1. Canal de K^+

Para representar los cambios de la densidad de corriente J en función del campo E en el canal de K^+ , se toman los perfiles \mathcal{J}_{K^+} y de E_{K^+} obtenidos en las secciones 4.2 para la etapa 0, 4.3 para la etapa 1, 4.4 para la etapa 2, y 4.5 para la etapa 3. Utilizando la relación $J = F \mathcal{J}$ se obtiene la densidad de corriente J_{K^+} correspondiente a cada etapa y se representa gráficamente en la Fig. 5.16 en función del campo eléctrico E_{K^+} respectivo. Durante el modelado se observó que la tendencia de J_{K^+} en función de E_{K^+} se mantiene para las etapas simuladas, por esta razón se toma el estado estacionario intermedio $\Delta 6$ en representación a cada etapa. Esta información se puede observar en detalle en las figuras correspondientes a cada etapa, mostradas en la sección C.1 del Apéndice C.

Al observar la tendencia de las curvas en la Fig. 5.16 se puede notar que J y \vec{E} no tienen una relación lineal, por lo tanto el comportamiento del canal de K^+ simulado no es óhmico, y se mantiene para todas las etapas simuladas. Adicionalmente, se muestra que tanto la dirección de la densidad de corriente J_{K^+} hacia el medio extracelular, como la del campo eléctrico \vec{E}_{K^+} hacia el medio intracelular se mantiene para todas las etapas,

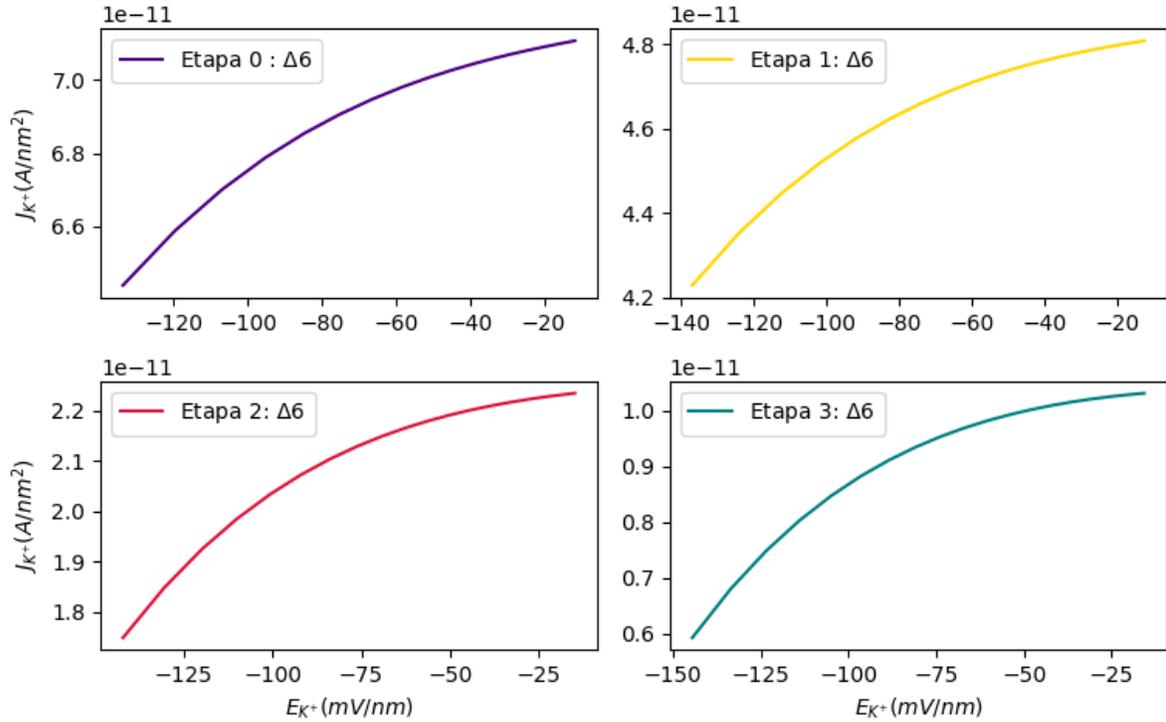


Figura 5.16: J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de K^+ en las etapas 0, 1, 2 y 3.

esto es $J_{K^+} > 0$ y $\vec{E}_{K^+} < 0$. Este comportamiento es consistente con lo obtenido en las secciones 4.2, 4.3, 4.4, y 4.5 para el canal de K^+ , donde se observó que la dirección del flujo iónico \mathcal{J}_{K^+} es definida por el gradiente de concentración negativo $\nabla\eta_{K^+} < 0$ y la condición $\|\nabla\eta_{K^+}\| > \|\nabla\phi_{K^+}\|$. Además de esto, también se observó que la dirección negativa del campo eléctrico $\vec{E}_{K^+} < 0$ está definida por la dirección del gradiente de potencial eléctrico $\nabla\phi_{K^+} > 0$.

Al comparar la tendencia de J_{K^+} y de E_{K^+} , para la etapa 0 se observa un incremento de la densidad de corriente J_{K^+} con reducciones de E_{K^+} . Estos cambios en estas dos variables son consistentes con la reducción en el campo eléctrico \vec{E}_{K^+} y el incremento del flujo iónico \mathcal{J}_{K^+} , observado en la Fig. 4.10 del Capítulo IV, como consecuencia de la disminución del gradiente de potencial eléctrico para el canal de K^+ $\nabla\phi_{K^+}$ para esta etapa 0, definida por la Tabla 4.2. Dado que J_{K^+} es proporcional a \mathcal{J}_{K^+} es de esperarse que los cambios observados en la densidad de corriente correspondan a los resultados mostrados en la Fig. 4.10 del Capítulo IV. Así mismo, recordamos que la disminución en el campo E_{K^+} es debido al desplazamiento del potencial eléctrico ϕ_{K^+} hacia valores más negativos,

esto mismo produce el desplazamiento de la diferencia de potencial $\Delta\phi_{K^+}$ en el canal de K^+ hacia valores menos negativos, observada en la sección 5.1.3 para la etapa 0 de dicho canal.

A partir de la etapa 1 de la Fig. 5.16 se puede observar la disminución de J_{K^+} y un incremento en la magnitud de \vec{E}_{K^+} , que se mantiene hasta la etapa 3. Este comportamiento coincide con lo observado en las Fig. 4.15, 4.22, y 4.29, correspondientes a las etapas 1, 2, y 3, respectivamente. Estas respuestas en el canal de K^+ se deben al crecimiento del gradiente de su potencial eléctrico $\nabla\phi_{K^+}$, cuya tendencia define los cambios en E_{K^+} , y a la reducción del gradiente de concentración $\nabla\eta_{K^+}$, que junto con el término $\eta_{K^+}\nabla\phi_{K^+}$ definen el comportamiento de \mathcal{J}_{K^+} , discutido en detalle en el Capítulo IV. El incremento del campo E_{K^+} observado a partir de la etapa 1 corresponde al desplazamiento de ϕ_{K^+} hacia valores menos negativos, observado en el Capítulo IV para el canal de K^+ . Como consecuencia se produce el desplazamiento de la diferencia de potencial $\Delta\phi_{K^+}$ hacia valores más negativos, observado en las etapas 1, 2, y 3 para dicho canal en la sección 5.1.3.

5.2.2. Canal de Na^+

Con el propósito de analizar los cambios en la densidad de corriente J en función del campo eléctrico E en el canal de Na^+ , se toman los perfiles del flujo \mathcal{J}_{Na^+} y de E_{Na^+} , obtenidos para las etapas 0, 1, 2, y 3. Los perfiles del flujo iónico, mostrados en las secciones 4.2, 4.3, 4.4, y 4.5, son utilizados para obtener la densidad J_{Na^+} correspondiente a cada etapa, a partir de la relación $J = F\mathcal{J}$, y se representan gráficamente en función del E_{Na^+} respectivo. En la simulación realizada se observó que la tendencia de J_{Na^+} en función de E_{Na^+} cambia a largo de la etapa 0, y esto se muestra en la Fig. 5.17. Por comodidad, para esta etapa se toman los estados estacionarios Δ impares en representación de la etapa 0. Por otro lado, las tendencias de los cambios de J_{Na^+} en función de E_{Na^+} se mantienen para las etapas 1, 2, y 3, mostradas en la Fig. 5.18. Esto permite tomar el estado intermedio $\Delta 6$ en representación de las etapas 1, 2, y 3. La información detallada de los cambios de J_{Na^+} vs E_{Na^+} para cada Δ en todas las etapas se puede verificar en las figuras de la sección C.2 del Apéndice C. Al observar estos grupos de gráficas se puede notar que J_{Na^+} y E_{Na^+} no tienen una relación lineal, por lo que el comportamiento del canal de Na^+ no es óhmico, y se mantiene para todas las etapas simuladas.

En la etapa 0 se observa que en el transcurso de los estados Δ ocurre una disminución en la densidad de corriente J_{Na^+} y en la magnitud del campo E_{Na^+} . Durante estos cambios se puede observar que se mantiene la dirección hacia el medio intracelular de estas

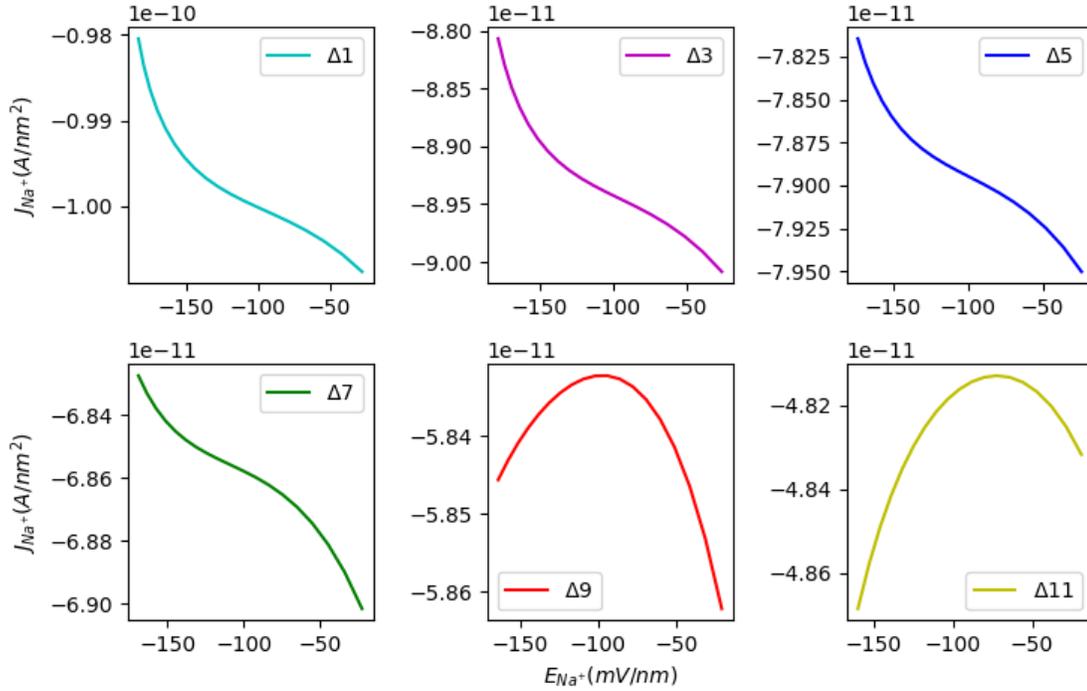


Figura 5.17: Densidad de corriente J en función de la magnitud del campo E en la región de un canal de Na^+ en la etapa 0.

dos variables, esto es $J_{Na^+} < 0$ y $E_{Na^+} < 0$. La razón por la que se reduce el campo E_{Na^+} es debido al desplazamiento de ϕ_{Na^+} hacia valores más negativos, produciendo el desplazamiento de la diferencia de potencial $\Delta\phi_{Na^+}$ hacia valores menos negativos, como se observó en la sección 5.1.2 para las condiciones de la Tabla 4.2. También se puede ver que la forma de la curva J_{Na^+} vs E_{Na^+} se mantiene hasta el estado $\Delta 3$, a partir del cual la concavidad de la curva incrementa, manteniendo hasta el estado $\Delta 9$ la tendencia que indica una mayor densidad de corriente J_{Na^+} en el extremo del canal adyacente al medio extracelular Ω_E , esto es $J_{Na^+}^{\partial\Omega_E} > J_{Na^+}^{\partial\Omega_I}$. Al final de esta etapa, en el estado $\Delta 11$ ya puede notarse que esta tendencia es revertida, teniendo ahora la condición $J_{Na^+}^{\partial\Omega_I} > J_{Na^+}^{\partial\Omega_E}$. Para más detalles, mirar el Apéndice C.

Para comprender los cambios en la forma de la curva es importante recordar que dada la relación de J y \mathcal{J} , los cambios observados en la densidad de carga J_{Na^+} son similares a los cambios observados para el flujo iónico \mathcal{J}_{Na^+} para este canal en la sección 4.2 del Capítulo IV. Así mismo, este flujo está determinado por los cambios en los gradientes de concentración $\nabla\eta_{Na^+}$ y de potencial $\nabla\phi_{Na^+}$, replicando este resultado en la densidad J_{Na^+} . Por lo tanto, los cambios en la tendencia de la curva desde el estado $\Delta 1$ hasta el estado

$\Delta 9$ es debido a la reducción de los gradientes $\nabla\eta_{Na^+}$ y $\nabla\phi_{Na^+}$ en la región del canal de Na^+ próxima al medio extracelular $\partial\Omega_E$, y el incremento en $\nabla\eta_{Na^+}$ en la región del canal adyacente al medio intracelular $\partial\Omega_I$. Por otra parte, en esta etapa 0 definida por la Tabla 4.2, la tendencia en la densidad de corriente de la forma $J_{Na^+}^{\partial\Omega_E} > J_{Na^+}^{\partial\Omega_I}$ cambia luego de que la concentración intracelular de Na^+ , $\eta_{Na^+}^{\Omega_I}$ alcanza el 53.0% de la concentración en el medio extracelular, condición que cambia la tendencia en el flujo iónico \mathcal{J}_{Na^+} , como se observó en la Fig. 4.8, y por lo tanto cambia la tendencia en J_{Na^+} . Esto puede entenderse al observar el segundo término de la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$. Vemos que la condición $J_{Na^+}^{\partial\Omega_I} > J_{Na^+}^{\partial\Omega_E}$ se presenta a partir de $\Delta 10$ y en la Fig. 5.17 se observa en el estado $\Delta 11$. Esta tendencia se mantiene para las próximas etapas simuladas.

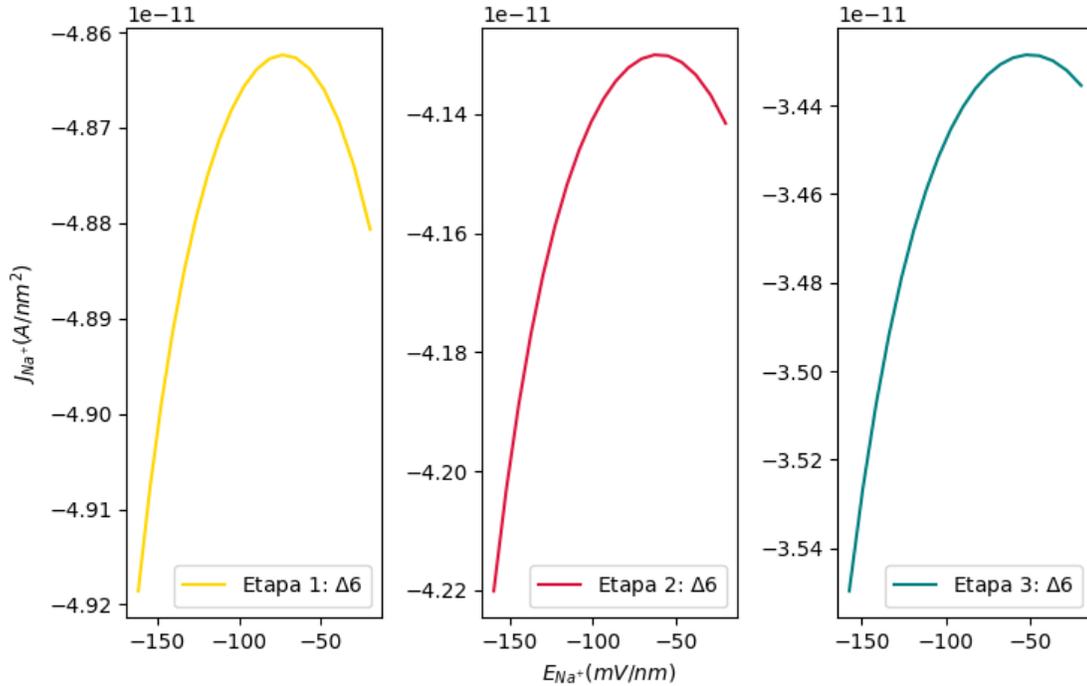


Figura 5.18: J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Na^+ en las etapas 1, 2 y 3 .

Se puede observar en la Fig. 5.18 que continúa la reducción de J_{Na^+} para las etapas 1, 2, y 3 en el canal de Na^+ . Tal como se espera, el comportamiento de J_{Na^+} es similar al comportamiento de \mathcal{J}_{Na^+} , observado en el Capítulo IV para el canal de Na^+ . Por lo que la disminución de J_{Na^+} en la etapa 1, definida por la Tabla 4.3, responde a la influencia del ión K^+ sobre el comportamiento eléctrico del canal de Na^+ . Esta influencia es la misma que determina el desplazamiento de la diferencia de potencial eléctrico para este

canal hacia valores más negativos, como se observó en la sección 5.1.2 en esta etapa 1. Por otro lado, los cambios observados en J_{Na^+} para la etapa 2 responden a la reducción de los gradientes de concentración $\nabla\eta_{Na^+}$ y del potencial eléctrico $\nabla\phi_{Na^+}$ que pudieron apreciarse en el Capítulo IV para el canal de Na^+ en esta etapa. Esta disminución del gradiente $\nabla\phi_{Na^+}$ produce la reducción del campo E_{Na^+} en esta etapa, debido al desplazamiento del potencial ϕ_{Na^+} hacia valores más negativos, en contrapeso a la influencia del K^+ sobre el desplazamiento de la diferencia de potencial, tal como se observó en la 5.1.2 de la etapa 2. En la etapa 3, si bien se mantiene la disminución de J_{Na^+} este comportamiento está determinado principalmente por la disminución del gradiente $\nabla\eta_{Na^+}$. Es importante recordar que en esta etapa, el K^+ impone mayor influencia sobre el canal de Na^+ evitando un cambio en el comportamiento eléctrico de este canal, tal como se observó en la Fig. 4.25 del Capítulo IV. Por esta razón los cambios en el campo E_{Na^+} son menos perceptibles. Esta influencia del K^+ sobre el canal de Na^+ corresponde a lo observado y discutido en la sección 5.1.2 en cuanto a los cambios en la diferencia de potencial del canal de Na^+ para la etapa 3.

5.2.3. Canal de Ca^{+2}

Por último, los perfiles del flujo iónico $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ para el canal de Ca^{+2} para las etapas 0, 1, 2, y 3, obtenidos en las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5, respectivamente, son utilizados para calcular la densidad de corriente $J_{Ca^{+2}}$ correspondiente a cada etapa simulada a partir de la relación $J = F \mathcal{J}$. El $J_{Ca^{+2}}$ resultante es representado gráficamente en función al campo eléctrico $E_{Ca^{+2}}$ en el canal de Ca^{+2} correspondiente, obtenido también en las secciones previamente mencionadas. Al realizar las simulaciones correspondientes se pudo observar que la curva de la densidad $J_{Ca^{+2}}$ en función al campo $E_{Ca^{+2}}$ cambia a lo largo de la etapa 0. Sin embargo, estas variaciones cambian poco entre los estados estacionarios Δ sucesivos de dicha etapa, por lo que se toman los estados impares en representación de los cambios de $J_{Ca^{+2}}$ vs. $E_{Ca^{+2}}$ la etapa 0, que se muestran en la Fig. 5.19. Los cambios de estas variables pueden ser observados en detalle en la Fig. C.9 del Apéndice C.

En la Fig. 5.19 se puede ver que la dirección de la densidad de corriente $J_{Ca^{+2}}$ y del campo eléctrico $E_{Ca^{+2}}$ se mantienen hacia el medio intracelular ($J_{Ca^{+2}} < 0$ y $E_{Ca^{+2}} < 0$), conforme transcurren los estados Δ de la etapa 0. Se muestra que tanto $J_{Ca^{+2}}$ como $E_{Ca^{+2}}$ disminuyen a lo largo de la etapa 0, y también la convexidad de la curva $J_{Ca^{+2}}$ vs. $E_{Ca^{+2}}$ se reduce. Al observar la forma en que cambia dicha curva se puede notar que no tiene una forma lineal, por lo que el comportamiento en el canal de Ca^{+2} no es óhmico. Dada la relación $J = F \mathcal{J}$ es de esperarse que los cambios observados en $J_{Ca^{+2}}$ sean similares a

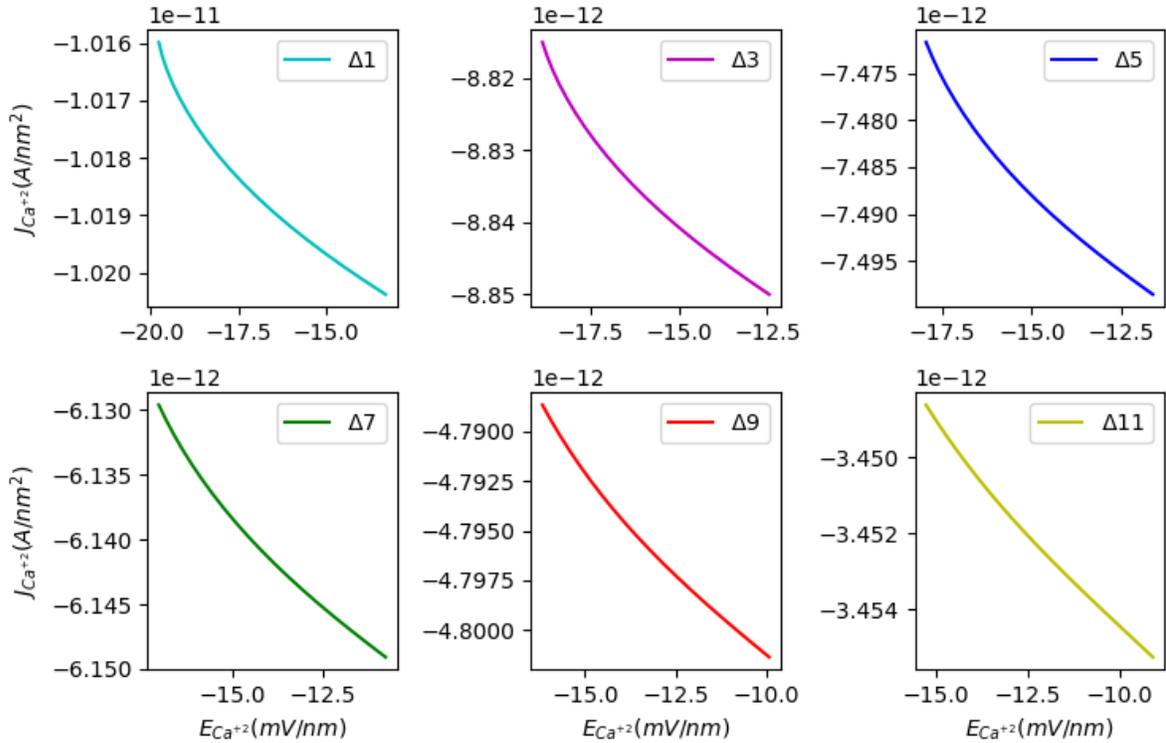


Figura 5.19: J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 0.

las variaciones resultantes en $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$, observadas en la Fig. 4.7. Así mismo, la disminución en la magnitud del campo $E_{Ca^{+2}}$ corresponden a la reducción del gradiente de potencial eléctrico $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ debido al desplazamiento del potencial $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos, conforme suceden los diferentes estados estacionarios de la etapa 0, observado en la Fig. 4.5. Este mismo comportamiento eléctrico en el canal de Ca^{+2} corresponde al desplazamiento de la diferencia de potencial $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos, observado en la sección 5.1.1 para dicha etapa definida por la Tabla 4.2. Por otro lado, la reducción de $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ y del gradiente de concentración $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$ en esta etapa significan la disminución de la densidad de corriente $J_{Ca^{+2}}$ que se observa en la Fig. 5.19.

Se pudo verificar que tanto la tendencia como la forma de la curva de la densidad $J_{Ca^{+2}}$, alcanzada en el estado $\Delta 11$ de la etapa 0 se mantiene a lo largo de la etapa 1, por lo que se toma el estado estacionario intermedio $\Delta 6$ en esta última simulación en representación a la etapa 1. Se mantiene la dirección hacia el medio intracelular de las variables $J_{Ca^{+2}}$ y $E_{Ca^{+2}}$, esto es $J_{Ca^{+2}} < 0$ y $E_{Ca^{+2}} < 0$. Sin embargo, en esta etapa 1, definida por la Tabla 4.3, se observa un incremento en la densidad de carga junto con el campo eléctrico

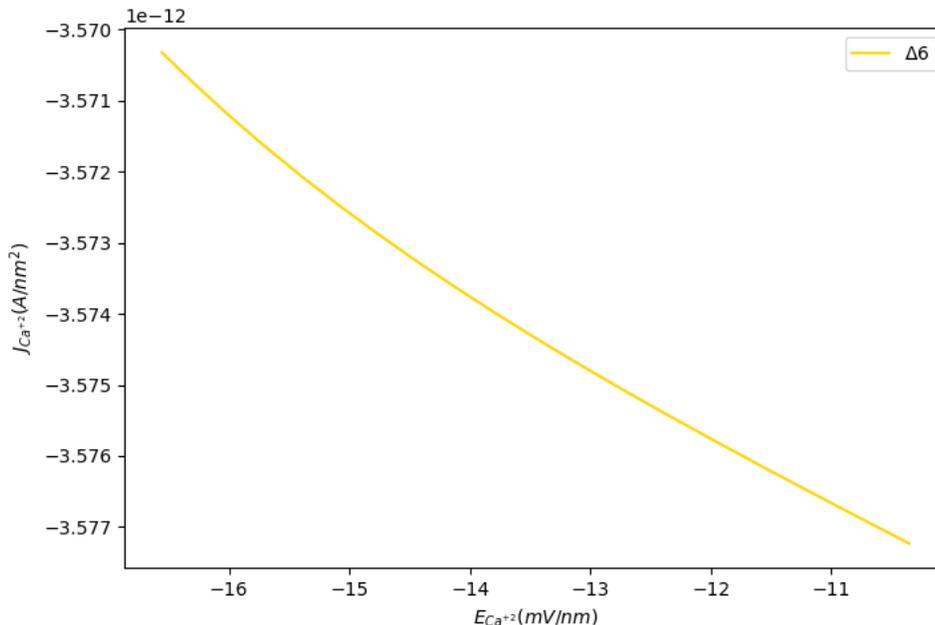


Figura 5.20: J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 1 .

para el canal de Ca^{+2} . Se puede verificar en detalle los cambios de $J_{Ca^{+2}}$ vs. $E_{Ca^{+2}}$ en la Fig. C.10 del Apéndice C. Este comportamiento es consistente con el aumento del flujo iónico $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ y del campo eléctrico $E_{Ca^{+2}}$, observado en la Fig. 4.14 del Capítulo IV. Esto es consecuencia del incremento en el gradiente de potencial eléctrico para el canal de Ca^{+2} $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ para la etapa 1. Adicionalmente, es importante recordar que este incremento de $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ es debido al desplazamiento del potencial eléctrico para el canal de Ca^{+2} $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos, produciendo la tendencia hacia valores más negativos de la diferencia de potencial para dicho canal $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ observada en la sección 5.1.1 en la etapa 1.

La simulación realizada en la etapa 2 arroja un cambio en la tendencia y forma de la curva de la densidad $J_{Ca^{+2}}$ en función del campo $E_{Ca^{+2}}$, como se puede observar en la Fig. 5.21. Al igual que en la etapa 0, estos cambios no son tan significativos en los estados estacionarios Δ sucesivos, por lo que se toman los Δ impares en representación a esta etapa 2. El detalle de las variaciones de $J_{Ca^{+2}}$ vs. $E_{Ca^{+2}}$ para cada estado estacionario de esta etapa se puede observar en la Fig. C.11 del Apéndice C. Para comprender los cambios en la tendencia y forma de la curva de la densidad $J_{Ca^{+2}}$ en función del campo $E_{Ca^{+2}}$ observada en la Fig. 5.21, recordamos la relación $J = F \mathcal{J}$, la ecuación de Nernst-Planck

$\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$, y la influencia del ión Na^+ sobre el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} en esta etapa 2.

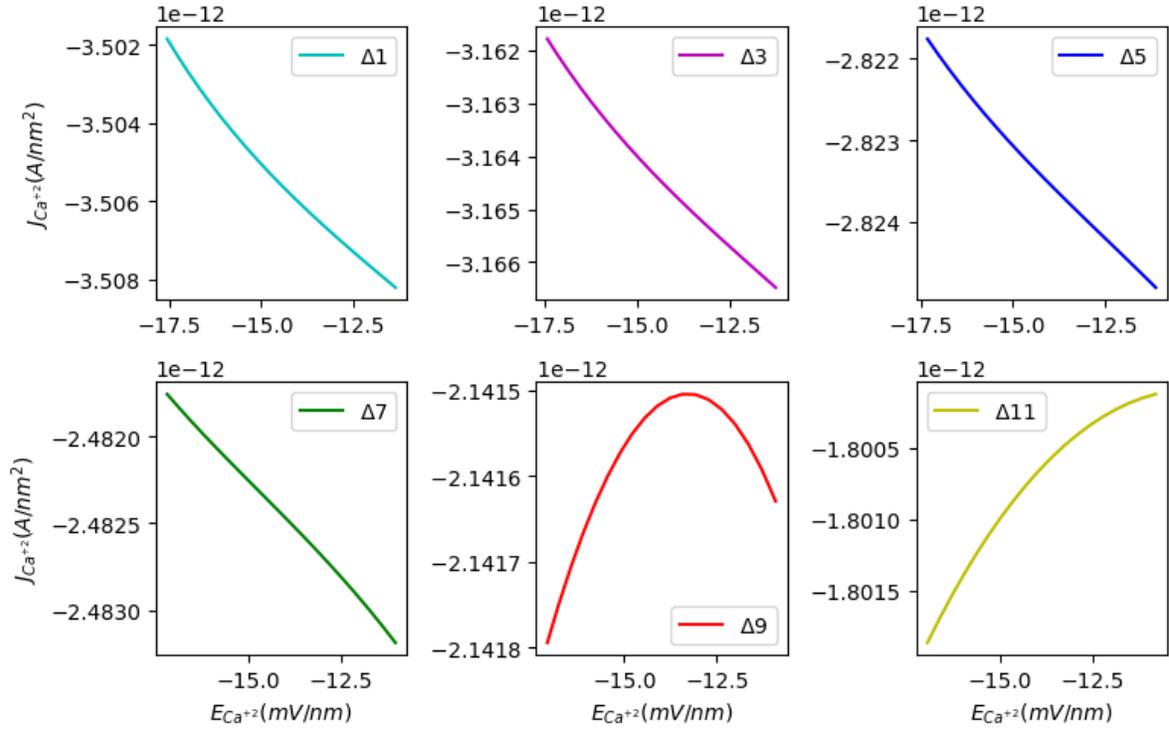


Figura 5.21: J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 2 .

En esta simulación si bien se reduce la densidad de corriente debido a la disminución de los gradientes de concentración $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$ y $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$, la densidad de corriente $J_{Ca^{+2}}$ alcanza un valor máximo produciendo una concavidad en la curva $J_{Ca^{+2}}$ vs. $E_{Ca^{+2}}$. Esto se observa a partir del estado en que la relación entre la concentración de Ca^{+2} entre el medio intracelular y el medio extracelular $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}/\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_E}$, supera el 78.0 %. Sin embargo, a partir del estado estacionario $\Delta 9$ la tendencia de $J_{Ca^{+2}}$, mantenida de la forma $J_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E} > J_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I}$ desde la etapa 0, se revierte. Esta nueva tendencia de la forma $J_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I} > J_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E}$, es debido a que la concentración $\eta_{Ca^{+2}}^{\Omega_I}$ es ahora el 80.8 % del valor en el medio extracelular. Adicionalmente, la disminución del campo $E_{Ca^{+2}}$ observada en esta etapa es debido al desplazamiento del potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos, produciendo el desplazamiento hacia valores menos negativos observado en la sección 5.1.1 para el canal de Ca^{+2} en la etapa 2, definida por las condiciones de la Tabla 4.4.

En la etapa 3 se mantiene tanto la reducción de la densidad de corriente $J_{Ca^{+2}}$ como

la tendencia de la curva $J_{Ca^{+2}}$ vs. $E_{Ca^{+2}}$ alcanzada en el último estado estacionario $\Delta 11$ de la etapa 2. esta forma de la curva no se diferencia entre los estados estacionarios Δ sucesivos para la etapa 3, por lo que en representación a esta última etapa se toman el estado intermedio $\Delta 6$, y se muestra en la Fig. 5.22. El detalle de los cambios de la densidad de corriente en función del campo eléctrico para cada estado estacionario de esta etapa se puede ver en detalle en la Fig. C.12 del Apéndice C. Se puede observar un incremento en el campo eléctrico $E_{Ca^{+2}}$ mientras se reduce $J_{Ca^{+2}}$ en esta etapa, manteniendo además la relación no lineal entre estas dos variables. La disminución de $J_{Ca^{+2}}$ responde a la reducción en el gradiente de concentración $\nabla\eta_{Ca^{+2}}$ que se mantiene en esta etapa. Además de esto, el incremento del gradiente de potencial eléctrico $\nabla\phi_{Ca^{+2}}$ y el ingreso de más del 80.9% de la concentración de Ca^{+2} extracelular Ω_E hacia el medio intracelular Ω_I en esta etapa 3, tienen como consecuencia que la tendencia de $J_{Ca^{+2}}$ de la forma $J_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_I} > J_{Ca^{+2}}^{\partial\Omega_E}$ se mantenga, tomando mayor influencia el segundo término de la ecuación de Nernst-Planck $\mathcal{J} = -D[\nabla\eta + \eta\nabla\phi]$ sobre el comportamiento de $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ y por ende de $J_{Ca^{+2}}$. Adicionalmente, el incremento de $E_{Ca^{+2}}$ en esta etapa 3 es debido al desplazamiento del potencial eléctrico $\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores menos negativos, como se observó en la Fig. 4.24, el mismo que produce el desplazamiento de la diferencia de potencial $\Delta\phi_{Ca^{+2}}$ hacia valores más negativos, observado en la sección 5.1.1 para el canal de Ca^{+2} en esta etapa 3, definida por la Tabla 4.5.

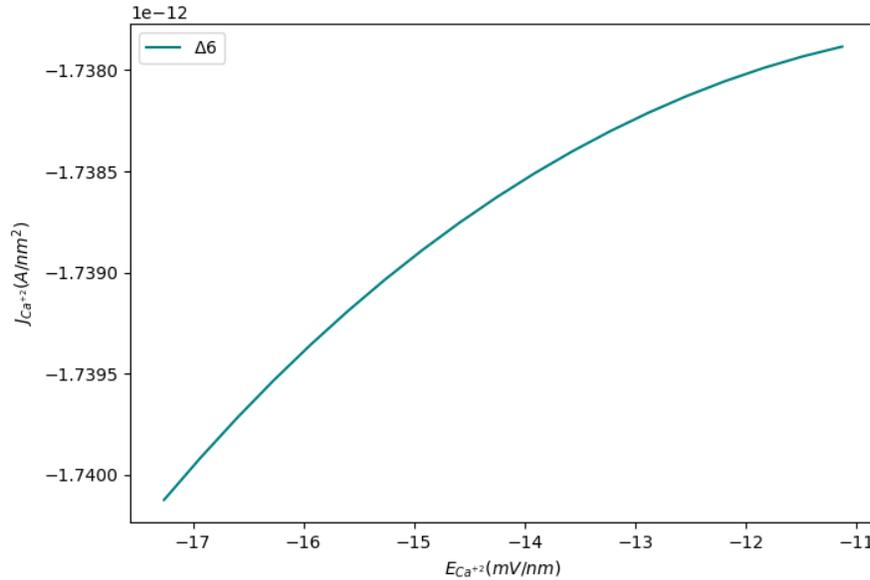


Figura 5.22: J vs E en la región de la membrana Ω_m respecto a un canal de Ca^{+2} en la etapa 3.

En conclusión, al observar el comportamiento de la densidad de corriente en función al campo eléctrico en los canales de K^+ , Na^+ y Ca^{+2} simulados puede verse que esto representa una forma alternativa de mostrar los cambios del flujo iónico \mathcal{J} en el dominio de Ω , observado en el Capítulo IV. Tal como se esperaba, esto y la proporcionalidad entre las variables \mathcal{J} y J arrojan comportamientos similares a lo largo de las etapas simuladas. El enfoque macroscópico de los cambios en la densidad de corriente en función al campo eléctrico responden a las variaciones microscópicas observadas en los gradientes de concentración y del potencial eléctrico. Estos mismos corresponden a las variaciones en la diferencia de potencial observadas en cada uno de los canales. De manera general también se puede observar a nivel macroscópico la influencia de los diferentes iones sobre el comportamiento en cada uno de los canales simulados. Pudimos comprobar que utilizar la variación en la concentración como parámetro de evolución en sustitución del tiempo, permite estudiar el SCC como una sucesión de estados estacionarios. Por último, los cambios en la concentración y las respuestas en el potencial eléctrico a lo largo de las etapas 0, 1, 2 y 3, sirven, junto con la expresión general de la Ley de Ohm, para mostrar que la variación del flujo de corriente no es lineal en relación al voltaje. Esto permite verificar que en los canales iónicos simulados la conductividad no permanece constante durante la electrodifusión simulada utilizando como parámetro variable la concentración molar de los diferentes iones que participan en el potencial de acción del SCC. En muchos casos, esta aproximación lineal arroja resultados deficientes para comprender la dinámica de los canales. Esto nos dice la importancia que tienen los efectos no lineales y los acoples entre los términos químico y electrostático.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

La formulación de un modelo multiescala para el estudio del SCC a través de los canales voltaje dependientes, hizo necesaria en esta investigación tomar como punto de partida la revisión de los fundamentos teóricos de la electrodifusión a través de la membrana plasmática, y en mayor detalle se profundizó en el proceso de transporte de partículas cargadas a través de los canales iónicos, todo mostrado en el Capítulo II. Esta revisión permitió entender que tanto el transporte por difusión como el transporte por la corriente eléctrica están altamente correlacionados en este sistema. Esto ayudó a identificar las ecuaciones en derivadas parciales que describen física y matemáticamente los procesos asociados al flujo de partículas cargadas a través de estructuras de la membrana plasmática, estas son la ecuación de Poisson y la ecuación de Nernst-Planck. Adicionalmente, se estudiaron las fases características del potencial de acción en las estructuras del SCC. Con esto, se pudo identificar que los cambios del potencial de membrana durante la generación y propagación del impulso eléctrico cardíaco está dado por el proceso de electrodifusión de partículas cargadas como el K^+ , Na^+ , y Ca^{+2} a través de la membrana plasmática.

Al considerar que estas partículas cargadas conforman una densidad de carga con una distribución de Boltzmann asociada, se pudo reescribir la ecuación de Poisson como la ecuación de Poisson-Boltzmann. Al estudiar la ecuación de Poisson-Boltzmann y la ecuación de Nernst-Planck, se identificó que este fenómeno de transporte es un proceso no lineal. Por otro lado, para analizar de manera determinista los cambios que ocurren en los canales dependientes de voltaje debido a las corrientes iónicas producidas durante la electrodifusión, se desarrolló un modelo descriptivo a partir de las ecuaciones de Poisson Boltzmann y de Nernst-Planck. Este modelo fué descrito en el Capítulo III. Para el desarrollo de este modelo se implementó un algoritmo en lenguaje Python 3.0, con el que estas ecuaciones son resueltas numéricamente como un sistema acoplado, tomando como dominio la longitud promedio de una célula cardíaca. Se discretizó por regiones el medio intracelular, el canal iónico simulado y el medio extracelular, aplicando el méto-

do de diferencias finitas [29]. Este procedimiento también es aplicado en [30, 31, 32, 33]. Al considerar la selectividad iónica de los canales dependientes de voltaje, este sistema acoplado fué resuelto para cada canal iónico por separado, considerando además que a través de cada uno de estos canales se difunde un sólo ión. En vista de la complejidad que significa resolver este sistema de ecuaciones, nos limitamos a resolverlo numéricamente en su estado estacionario utilizando el método de Newton en una dimensión. Este algoritmo fue el resultado de la combinación de representaciones del SCC, con sus características propias, y herramientas físico matemáticas. El algoritmo desarrollado permitió observar gráficamente los cambios en las variables de interés durante la simulación realizada. Con el propósito de determinar una relación directa entre las corrientes iónicas y las estructuras que conforman al SCC en la generación del potencial de acción, en este Capítulo también se realizó una fase experimental conformada por cuatro diferentes etapas, con variaciones en la concentración molar de los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} en los medios intracelular y extracelular, combinando características electrofisiológicas de la célula cardíaca y de los canales iónicos descritos en la literatura [34, 15, 13, 2, 35, 17, 36, 37, 38]. Estos aspectos también han sido estudiados y utilizados por [21, 23].

Sabemos que el potencial de acción evoluciona en el tiempo. Sin embargo, nuestro modelo basado en las ecuaciones Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck no contiene dependencias temporales. Más aún, por construcción, modelan un sistema en estado estacionario. Para resolver este problema se consideró la concentración molar de los iones K^+ , Na^+ y Ca^{+2} como parámetro de evolución. Esto nos permitió describir el comportamiento del potencial de acción como una sucesión de estados estacionarios, donde el resultado de cada etapa alimenta a la siguiente. De esta manera, podemos encontrar representaciones del potencial de acción $\Delta\phi(t)$ en función de la concentración $\eta(t)$, donde el tiempo actúa como variable implícita. De esta manera, logramos esquivar la dificultad en relación con la evolución temporal.

Para los distintos parámetros del modelo se utilizaron variables y constantes propias de los medios conductores, referidos en la literatura [33, 31, 26, 23, 21, 30]. Con ello se desarrolló un modelo microscópico en el Capítulo IV, obteniendo los perfiles de concentración y del potencial eléctrico para cada punto del espacio. A partir de esto, se obtuvo los perfiles del flujo iónico y del campo eléctrico en la región de cada canal simulado, lo que permitió describir las respuestas en dicha región debido a los cambios químicos y eléctricos durante la simulación. A pesar de que el sistema de ecuaciones es resuelto para cada canal simulado por separado, se pudo observar la influencia de los diferentes iones sobre el comportamiento de estos canales a lo largo de las fases experimentales. Se observó la im-

portancia del Na^+ en el comportamiento eléctrico del canal de Ca^{+2} en todas las etapas, y la influencia del K^+ sobre dicho canal, principalmente en la etapa 1 y 3. También se pudo observar el contrapeso que ejerce la difusión de Ca^{+2} y principalmente del Na^+ sobre la fuerza que ejerce la difusión de K^+ durante la etapa 2. A partir de una condición inicial de las concentraciones de Na^+ , Ca^{+2} y K^+ , tomada de la literatura [2, 15, 41], se pudo observar que las respuestas en los canales mostraron ser cualitativamente acordes con las descripciones teóricas durante las diferentes fases del potencial de acción. Al estudiar un canal, se pudo observar que la presencia de los otros iones interviene en la evolución del potencial de acción. Sin embargo, el modelo necesita incluir más términos que permitan diferenciar la evolución del potencial de acción para los grupos de células lentas y células rápidas que conforman al SCC. Estos términos pueden considerar las estructuras internas de los canales que interactúan con los iones en difusión. Aún así, este modelo relativamente sencillo en una dimensión permitió, utilizando las ecuaciones fundamentales de la Física, modelar cualitativamente la respuesta del sistema a lo largo de cada etapa simulada. En adición, en esta investigación se hace un aporte al modelado de sistemas y al estudio del SCC, al utilizar una aproximación cuasiestática para reproducir la evolución temporal, un aspecto poco tratado en la literatura revisada.

Los resultados obtenidos con el modelo microscópico, fueron utilizados en el Capítulo V para reconstruir el comportamiento macroscópico del potencial de acción en el SCC. A lo largo de cada etapa experimental, los cambios observados en el potencial eléctrico para cada canal iónico simulado permitieron describir, como una sucesión de estados estacionarios, las variaciones de la diferencia de potencial en la región de la membrana en función a la concentración molar del ión correspondiente a cada canal. Esto constituyó una forma alternativa de representar los resultados obtenidos en el Capítulo IV. Con esto se obtuvo un potencial de membrana con un comportamiento consistente con lo descrito en la teoría para cada fase del potencial de acción en el SCC. Se realizaron análisis en las variaciones del potencial de membrana para cada canal simulado bajo la influencia de los iones Na^+ , Ca^{+2} y K^+ , obteniendo una aproximación al comportamiento del potencial de acción en las diferentes estructuras del SCC. El estudio de la influencia del ión Na^+ sobre el comportamiento del potencial de membrana para el canal de Ca^{+2} en las etapas 0, 2, y 3, sugirió una relación con la activación de mecanismos fisicoquímicos que permiten el paso de Na^+ y que definen la evolución del potencial de acción. Se observó un incremento del potencial de membrana, con un desplazamiento mayor hacia valores menos negativos con mayor rapidez cuando participa el ión Na^+ . Esto muestra la gran importancia que tiene este ión en las fases del potencial de acción. Por otro lado, la fase de repolarización del potencial de acción se pudo comprobar con la tendencia del potencial de membrana a

retornar al valor que tenía al inicio. En este proceso la influencia del ión K^+ es fundamental y se observa en los tres canales simulados. Por último, al utilizar la expresión general de la Ley de Ohm y los perfiles del flujo iónico y del campo eléctrico en cada canal, se pudo comprobar que la variación del flujo de corriente no mantiene una relación lineal en función al voltaje. Con esta información, se pudo verificar que el comportamiento de los canales iónicos simulados no es óhmico. El enfoque macroscópico de los cambios en la densidad de corriente en función al campo eléctrico permitieron corroborar la existencia de acoples en los gradientes de concentración y del potencial eléctrico. Por esta razón, utilizar una aproximación óhmica para describir la conductividad en los canales iónicos como un valor promedio en esta región, es una opción que debe tomarse con cuidado. Esta información fué útil para comprender la importancia de la no linealidad entre los factores químico y eléctrico en los que está constituida la electrodifusión de partículas cargadas con una concentración molar asociada a través de una región de la membrana celular.

Como posibles extensiones a los resultados obtenidos en esta investigación, sugerimos considerar algunos de los siguientes aspectos. La estructura molecular de los canales iónicos dependientes de voltaje, incluyendo su interacción con las partículas cargadas en difusión. Por otra parte, es posible tomar en cuenta las interacciones explícitas entre los iones durante la difusión. Para poder tener un modelo dinámico es necesario incluir el tiempo como parámetro de evolución, por esto sería de utilidad desarrollar un modelo usando teorías físicas fundamentales. También es posible incluir términos dentro del modelo que permitan describir los distintos mecanismos que están presentes en la activación del potencial de acción. Dado que el SCC es un sistema tridimensional, sería interesante explorar el efecto en la simulación al considerar un modelo en tres dimensiones. Cada una de estas posibles extensiones, representa una investigación en sí misma y están más allá del alcance del presente trabajo.

REFERENCIAS

- [1] Rajiv Mohan, Bas J Boukens, and Vincent M Christoffels. Lineages of the Cardiac Conduction System. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, pages 1–14, 2017.
- [2] Paul Iaizzo. *Handbook of Cardiac Anatomy , Physiology ,*. Third edit edition, 2015.
- [3] Timothy G Laske, Maneesh Shrivastav, and Paul A Iaizzo. The Cardiac Conduction System. pages 159–175, 2009.
- [4] Robert H Anderson, Joseph Yanni, Mark R Boyett, Natalie J Chandler, and Halina Dobrzynski. The Anatomy of the Cardiac Conduction System. *Clinical Anatomy*, 113(June 2008):99–113, 2009.
- [5] Rafael Sebastian, Viviana Zimmerman, Daniel Romero, and Alejandro F. Frangi. Construction of a computational anatomical model of the peripheral cardiac conduction system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(12 PART 2):3479–3482, 2011.
- [6] Piotr Podziemski and Jan J. Zebrowski. A simple model of the right atrium of the human heart with the sinoatrial and atrioventricular nodes included. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(4):481–498, 2013.
- [7] Halina Dobrzynski, Robert H. Anderson, Andrew Atkinson, Zoltan Borbas, Alicia D’Souza, John F. Fraser, Shin Inada, Sunil J R J Logantha, Oliver Monfredi, Gwilym M. Morris, Anton F M Moorman, Thodora Nikolaidou, Heiko Schneider, Viktoria Szuts, Ian P. Temple, Joseph Yanni, and Mark R. Boyett. Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacology and Therapeutics*, 139:260–288, 2013.
- [8] Syed Shah, Gopinath Gnanasegaran, Jeanette Sundberg-Cohon, and John R. Buscombe. The heart: Anatomy, physiology and exercise physiology. *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians: A Guide to Nuclear Medicine Physicians*, pages 3–22, 2009.

- [9] I. LeGrice, P. Hunter, A. Young, and B. Smaill. The architecture of the heart: A data-based model. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 359(1783):1217–1232, 2001.
- [10] K.H.W.J Ten Tusscher and A V Panfilov. Modelling of the ventricular conduction system. *ScienceDirect*, 96:152–170, 2008.
- [11] Rafael Sebastian, Viviana Zimmerman, Daniel Romero, Damian Sanchez-Quintana, and Alejandro F. Frangi. Characterization and modeling of the peripheral cardiac conduction system. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(1):45–55, 2013.
- [12] Jan Hendrik Van Weerd and Vincent M Christoffels. The formation and function of the cardiac conduction system. *The Company of Biologists*, 43:197–210, 2016.
- [13] Leonardo Nicola Siri. Los fundamentos biofísicos de la actividad celular. In *Arritmias Cardíacas: Fundamentos celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*, pages 1–29. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2da. edition, 2004.
- [14] Marcelo Sicouri, Serge., Civetta, María M., Levi, Raúl J., Elizari. La Electrofisiología normal del corazón. In *Arritmias Cardíacas: Fundamentos celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*, pages 41–51. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2da edition, 2004.
- [15] A. Guyton and J. Hall. El corazón. In *Tratado De Fisiología Médica*, chapter III, pages 112–172. 5th edition, 2011.
- [16] Alan I. Hodgkin. the ionic basis of nervous conduction. In *A first reader in physiological psychology*, chapter I, pages 4–9. Library of Congress Cataloging, 1972.
- [17] Jessell Thomas Kandel Eric R., Schwartz James. *Neurociencia y Conducta*. 1997.
- [18] G. W. Jr. Beeler and H Reuter. The Relation Between Membrane Potential, Membrane Currents and Activation of Contraction in Ventricular Myocardical Fibres. *Journal of Physiology*, 207:211–229, 1970.
- [19] G. W. Beeler and H Reuter. Reconstruction of the Action Potential of Ventricular Myocardical Fibres. *Journal of Physiology*, pages 177–210, 1977.
- [20] D. DiFrancesco and D. Noble. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 307(1133):353–398, 1985.

- [21] Jonathan R Silva, Hua Pan, Dick Wu, Ali Nekouzadeh, Keith F Decker, Jianmin Cui, Nathan A Baker, David Sept, Yoram Rudy, and K F D Performed. A multiscale model linking ion-channel molecular dynamics and electrostatics to the cardiac action potential The presence of multiple closed states (minima). *PNAS July*, 7(27):11102–11106, 2009.
- [22] C. H. Luo and Y. Rudy. Original Contributions A Model of the Ventricular Cardiac Action Potential. *Circulation Research*, 68(6):1501–1526, 1991.
- [23] Benoît Roux, Toby Allen, Simon Bernèche, and Wonpil Im. Theoretical and computational models of biological ion channels. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 37(1):15–103, 2004.
- [24] Duan Chen. Fractional Poisson–Nernst–Planck Model for Ion Channels I: Basic Formulations and Algorithms. *Bulletin of Mathematical Biology*, 79(11):2696–2726, 2017.
- [25] Duan Chen and Guo-Wei Wei. A Review of Mathematical Modeling, Simulation and Analysis of Membrane Channel Charge Transport. *Reference Module in Life Sciences*, pages 1–27, 2017.
- [26] Jurgis Pods, Johannes Schönke, and Peter Bastian. Electrodiffusion models of neurons and extracellular space using the poisson-nernst-planck equations - Numerical simulation of the intra- and extracellular potential for an axon model. *Biophysical Journal*, 105(1):242–254, 2013.
- [27] Qiong Zheng and Guo Wei Wei. Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck model. *Journal of Chemical Physics*, 134(19):1–17, 2011.
- [28] A Teso, E Drigo Filho, and A Agostinho Neto. Solution of the Poisson – Boltzmann equation for a system with four ionic species. *Journal of Mathematical Biology*, pages 814–824, 1997.
- [29] Richard L. Burden and J. Douglas Faires. *Numerical Analysis*. Boston,USA, 9th edition, 2011.
- [30] Allen Flavell, Michael Machen, Bob Eisenberg, Julianne Kabre, Chun Liu, and Xiaofan Li. A conservative finite difference scheme for Poisson-Nernst-Planck equations. *Journal of Computational Electronics*, 13(1):235–249, 2014.
- [31] J J Jasielec, R Filipek, K Szyszkiewicz, J Fausek, M Danielewski, and A Lewens-tam. Computer simulations of electrodiffusion problems based on Nernst–Planck and Poisson equations. *Computational Materials Science*, 63:75–90, 2012.

- [32] Zhilin Li, C V Pao, and Zhonghua Qiao. A Finite Difference Method and Analysis for 2D Nonlinear Poisson – Boltzmann Equations. *Journal of Scientific Computing*, 30(1):61–81, 2007.
- [33] Qiong Zheng, Duan Chen, and Guo-Wei Wei. Second-order Poisson Nernst-Planck solver for ion channel transport. *NIH Public Access*, 230(13):5239–5262, 2011.
- [34] A. Guyton and J. Hall. Fisiología de la membrana, el nervio y el músculo. In *Tratado De Fisiologia Medica*, chapter II, pages 47–112. 2011.
- [35] A Vyatautas and S Subacius. *Electrofisiología Y Fisiopatología Del Corazón: Funcionamiento eléctrico del corazón*. 5ta. edition, 2015.
- [36] David L. Nelson and Michael M. Cox. *Principios de Bioquímica*. Barcelona, España, fifth edit edition, 2000.
- [37] Robert Plonsey and Roger Barr. *Bioelectricity A quatitative approach*. Springer US, Durham, North Carolina, 3th editio edition, 2007.
- [38] Bertil (University of Washington) Hille. *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc., Massachusetts, U.S.A., third edit edition, 2001.
- [39] John D. Jackson. *Classical Electrodynamics*. Library of Congress Cataloging, United States of America, 2nd edition, 1962.
- [40] Carl T. Johnk. *Teoría Electromagnética: Campos y Ondas*. Limusa, México D.F, 8va edition, 1996.
- [41] Pedro Iturrialde. *Arritmias Cardíacas*. México D.F, 1997.
- [42] M. Diaz Pena and A. Roig Muntaner. Tratado General de Química Física. In *Tratado General de Química Física*, chapter III, page 774. Alhambra, Madrid, España, 1979.
- [43] A. Guyton and J. Hall. Introducción a la Fisiología: Fisiología General y Fisiología Celular. In *Tratado De Fisiologia Medica*, chapter I, pages 3–44. 5th edition, 2011.
- [44] Reinoud Maex. On the Nernst-Planck equation. *Journal of Integrative Neuroscience*, 16(1):73–91, 2017.
- [45] R. Mc Allister, D. Noble, and Tsien W. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *Journal of Physiology*, 251:1–59, 1975.

- [46] Dan S. Bolintineanu, Abdallah Sayyed-Ahmad, H. Ted Davis, and Yiannis N. Kaznessis. Poisson-Nernst-Planck models of nonequilibrium ion electrodiffusion through a protegrin transmembrane pore. *PLoS Computational Biology*, 5(1), 2009.
- [47] Daniel Zwillinger. *Handbook of Differential Equations*. 3rd edition, 1997.
- [48] Feshbach H. Morse Philip M. *Methods of Theoretical Physics. Part 1*. 1953.

APÉNDICE A

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA PARA LA SOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE POISSON-BOLTZMANN-NERNST-PLANCK

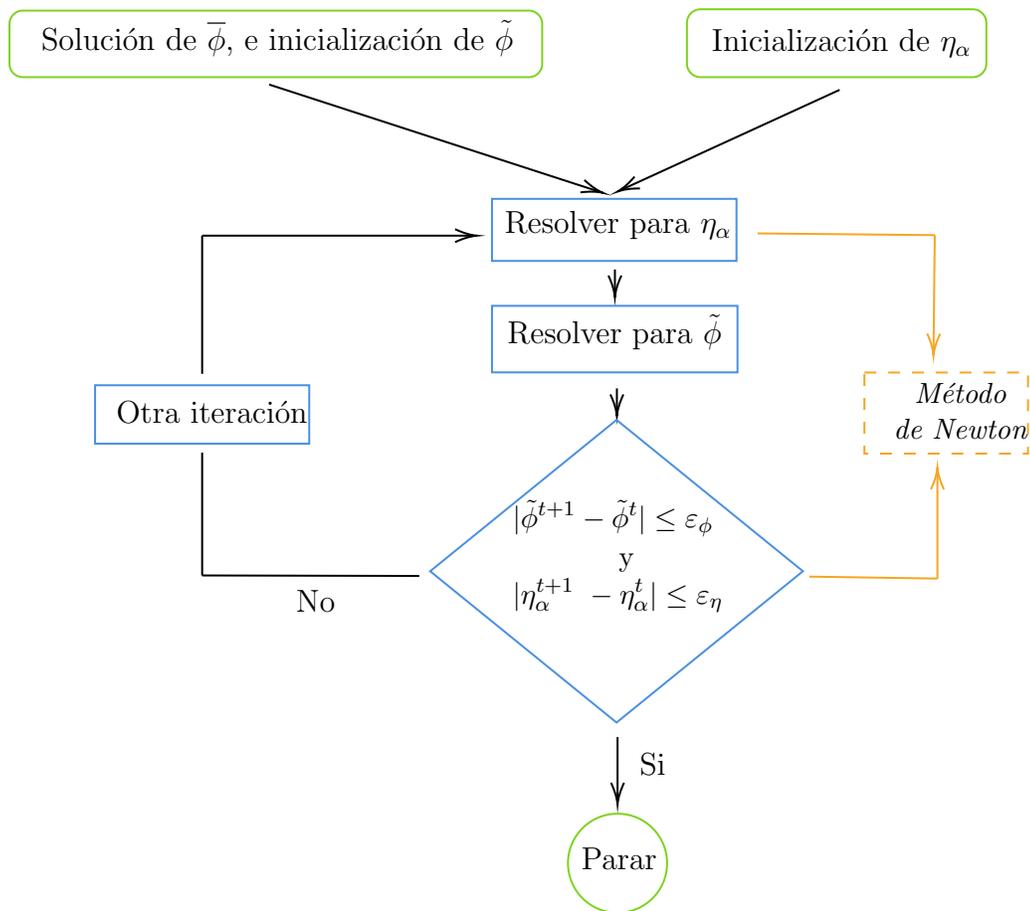


Figura A.1: Esquema explicativo del algoritmo implementado para obtener la solución numérica del sistema Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck.

APÉNDICE B

PERFILES DEL CAMPO ELÉCTRICO E Y DENSIDAD DE FLUJO IÓNICO \mathcal{J} DE LOS CANALES DE Na^+ , Ca^{+2} , Y K^+ DURANTE LA ETAPA 0, SIMULADOS CON MOVIMIENTOS DE Ca^{+2} Y Na^+ POR SEPARADO.

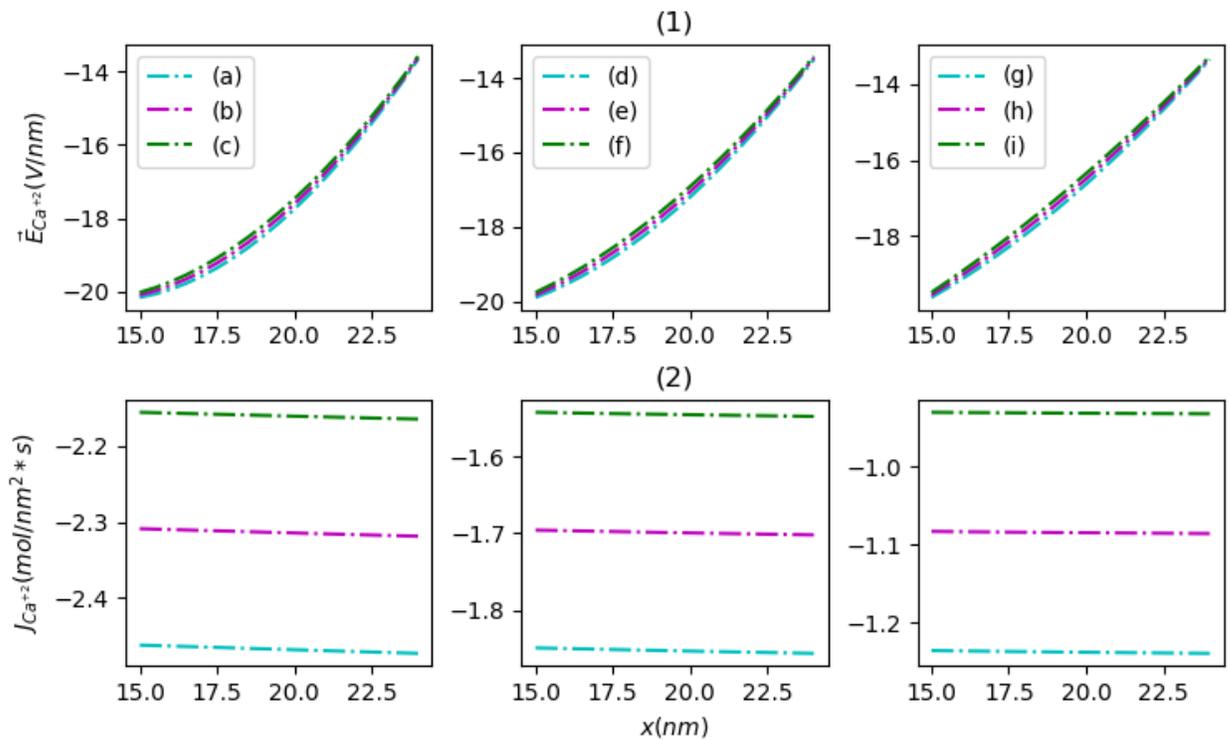


Figura B.1: En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Ca^{+2} durante la fase 0, con variaciones únicamente de $\eta_{Ca^{+2}}$ representadas según los estados durante esta fase: (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

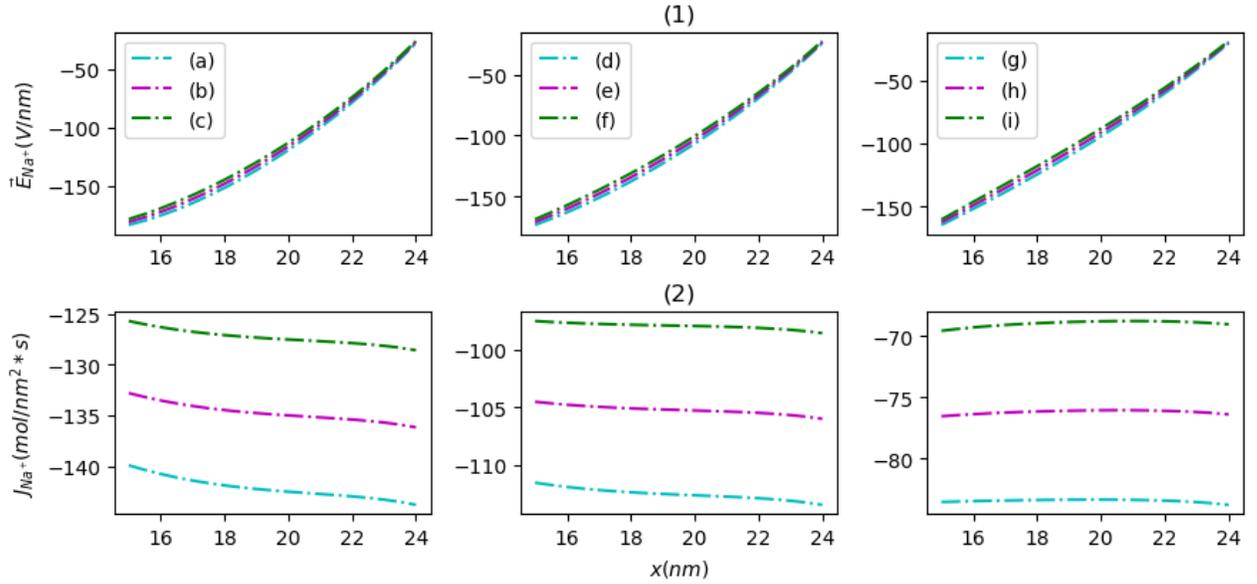


Figura B.2: En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Na^+ durante la fase 0, con variaciones de η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

En (1) de la Fig. B.1 cuando solo el ión Ca^{+2} se desplaza hacia Ω_I , se observa una disminución más lenta de $\vec{E}_{Ca^{+2}}$ en comparación con la respuesta de $\vec{E}_{Ca^{+2}}$ cuando se mueve simultáneamente Na^+ y Ca^{+2} hacia el citosol en esta fase. Este resultado es similar al comparar $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ de estos mismos experimentos. En (2) de la Fig. B.1 se muestra una disminución más lenta de $\mathcal{J}_{Ca^{+2}}$ cuando se simula únicamente la difusión de Ca^{+2} hacia Ω_I en comparación con lo observado cuando se mueve este ión en conjunto con Na^+ hacia esta región.

Por el contrario, una comparación entre la Fig. 4.8 donde existe un movimiento simultáneo de Na^+ y Ca^{+2} hacia el citosol y la Fig. B.2 con una difusión de sólo Na^+ hacia esta misma región, muestra un impacto poco significativo del Ca^{+2} sobre \vec{E}_{Na^+} y \mathcal{J}_{Na^+} pues estas cantidades no muestran una diferencia considerable entre una figura y otra.

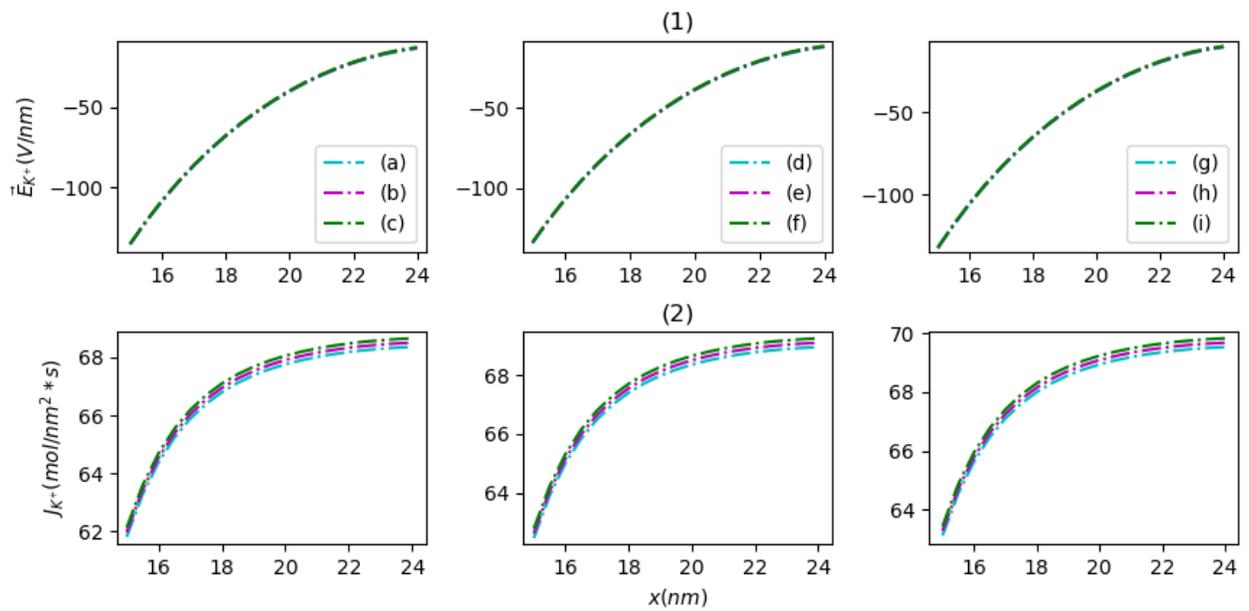


Figura B.3: En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Na^+ durante la fase 0, con variaciones de η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

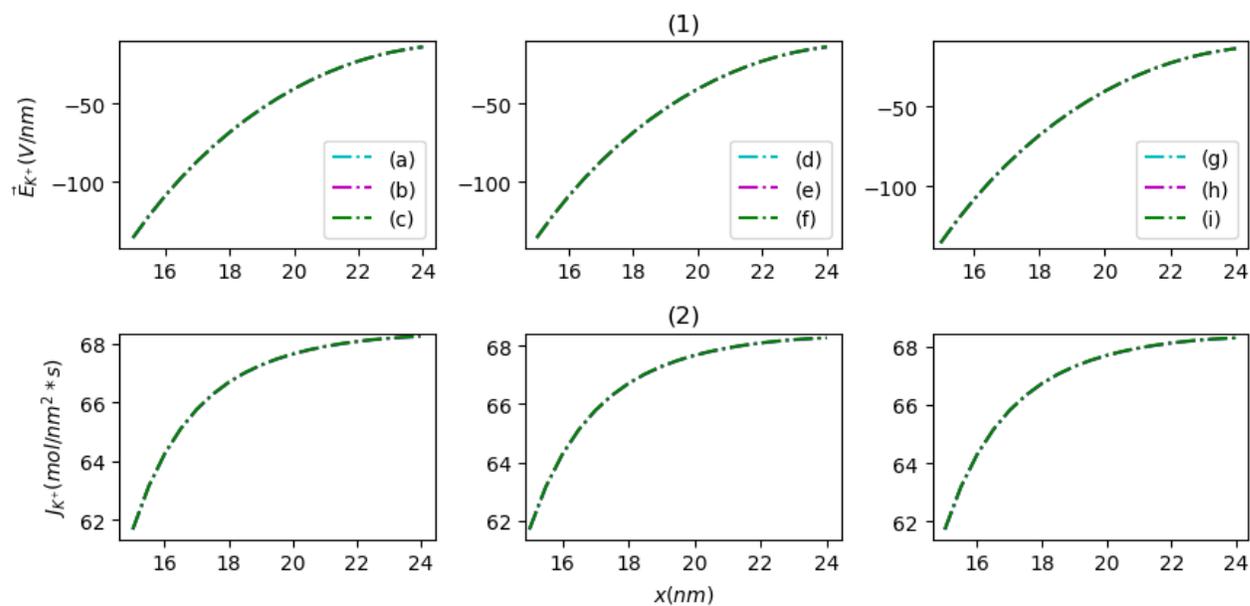


Figura B.4: En (1) Campo eléctrico en el dominio de Ω_m y en (2) Densidad de flujo en el dominio de Ω_m para el ión Ca^{+2} durante la fase 0, con variaciones de η_{Na^+} , representados según los estados durante esta fase : (a) $\Delta 1$, (b) $\Delta 2$, (c) $\Delta 3$, (d) $\Delta 5$, (e) $\Delta 6$, (f) $\Delta 7$, (g) $\Delta 9$, (h) $\Delta 10$ e (i) $\Delta 11$

APÉNDICE C

DENSIDAD DE CORRIENTE J EN FUNCIÓN DEL CAMPO ELÉCTRICO E, EN CADA ESTADO ESTACIONARIO SIMULADO PARA LOS CANALES DE K^+ , Na^+ , Y Ca^{+2} .

C.1. Canal de K^+

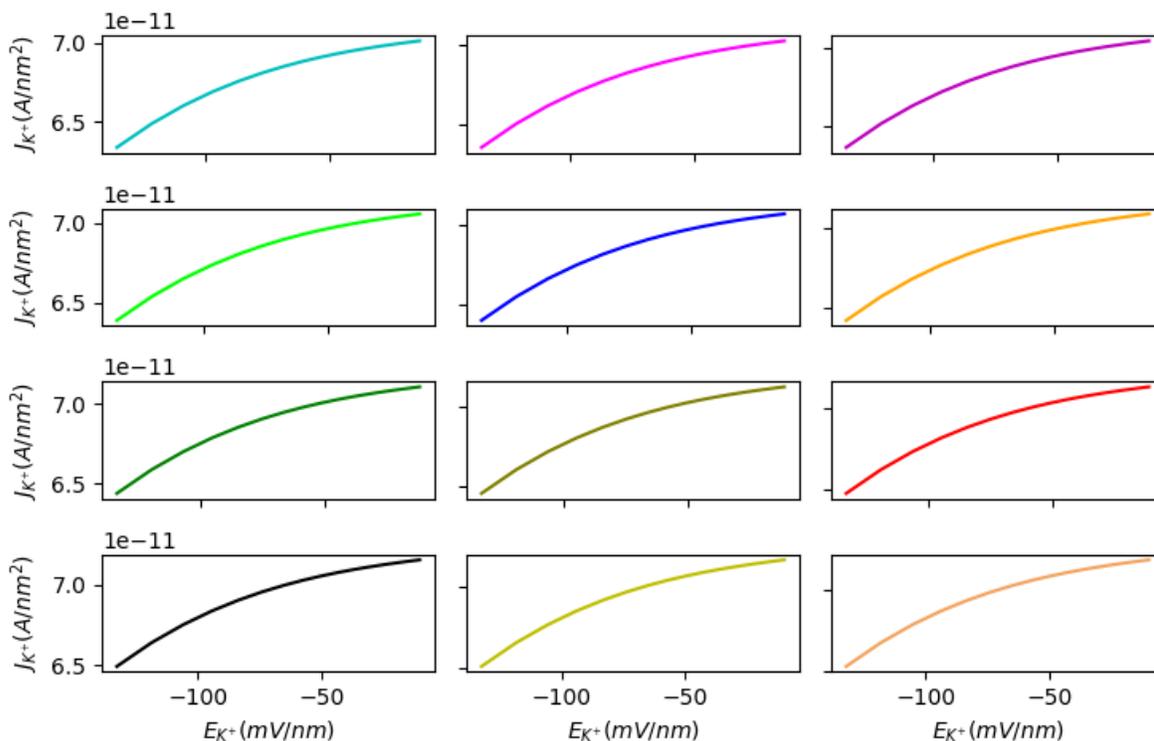


Figura C.1: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 0.

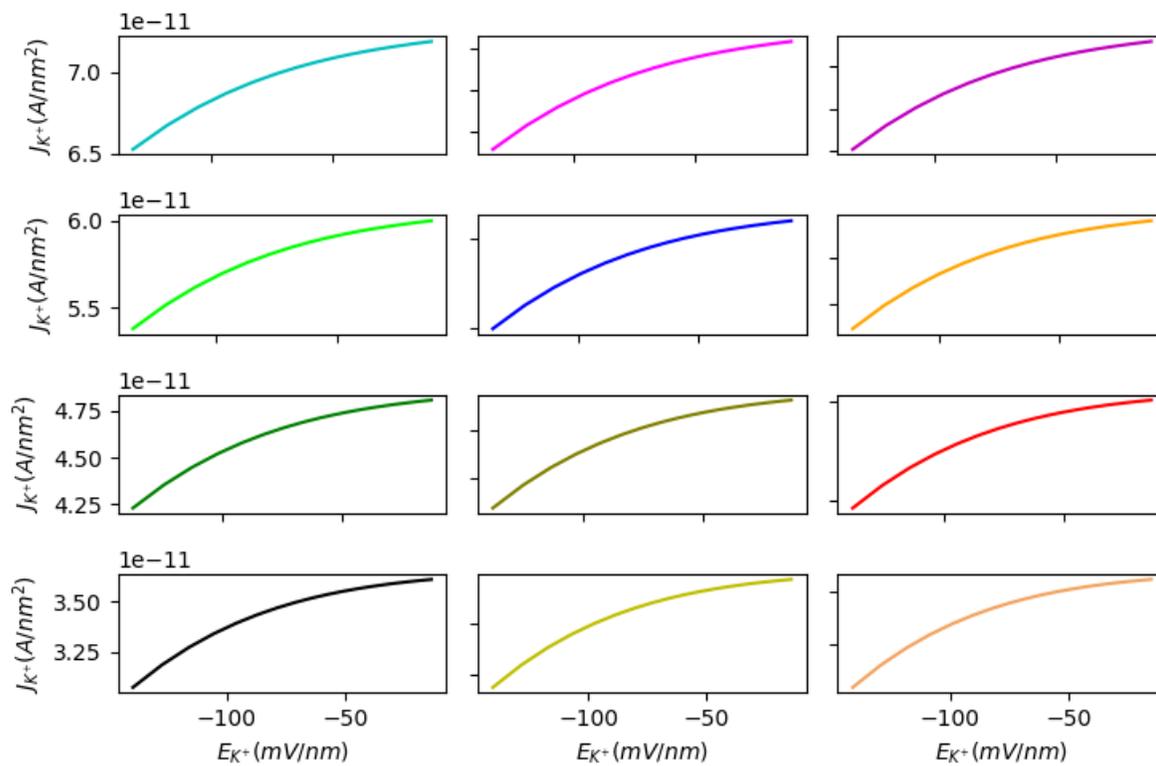


Figura C.2: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 1.

C.2. Canal de Na^+

C.3. Canal de Ca^{+2}

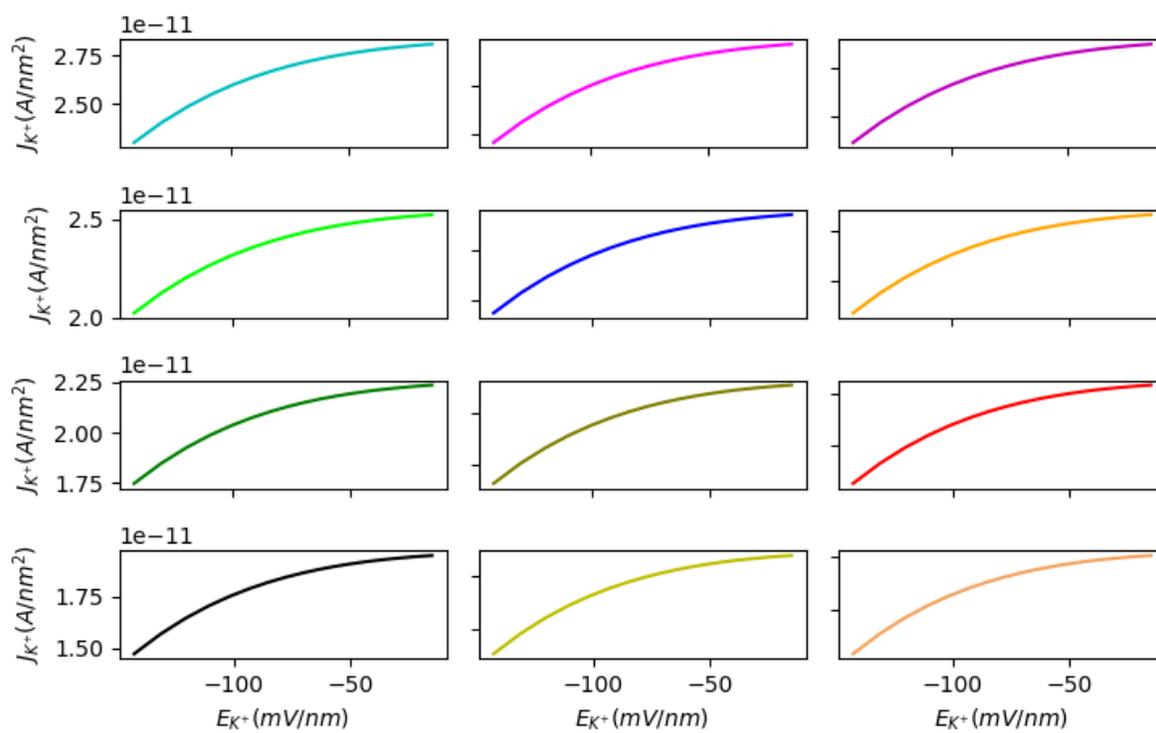


Figura C.3: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 2.

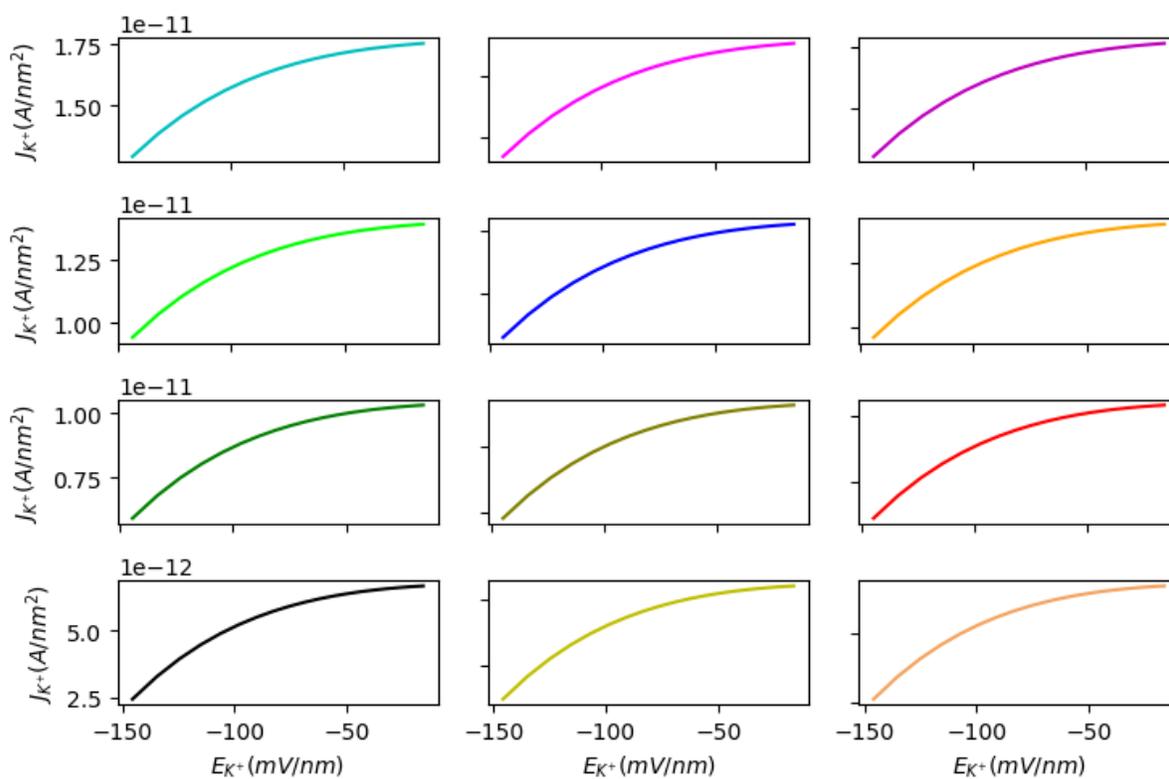


Figura C.4: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 3.

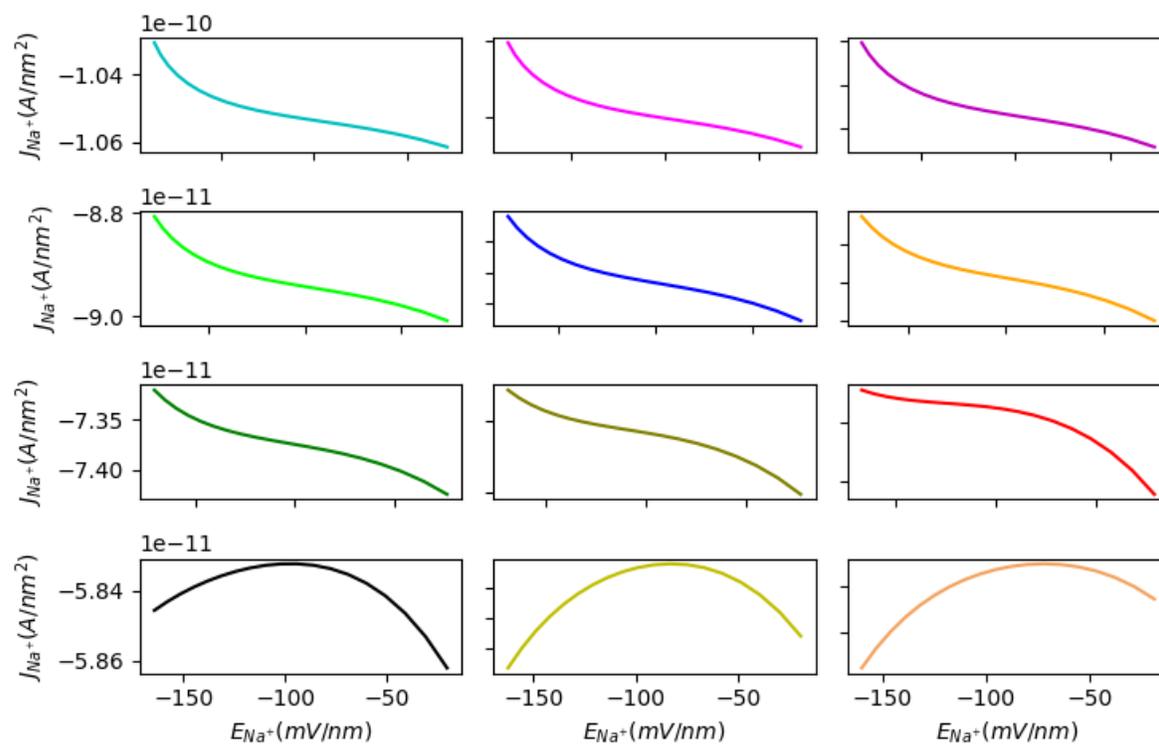


Figura C.5: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 0.

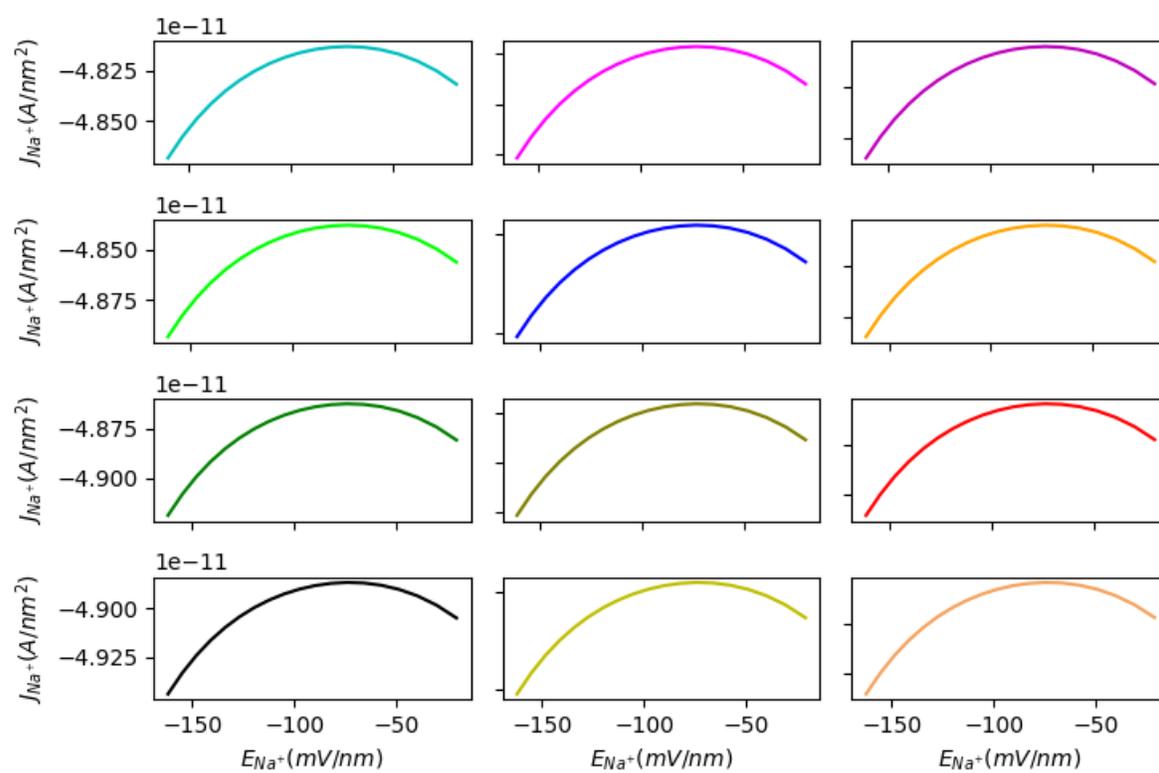


Figura C.6: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 1.

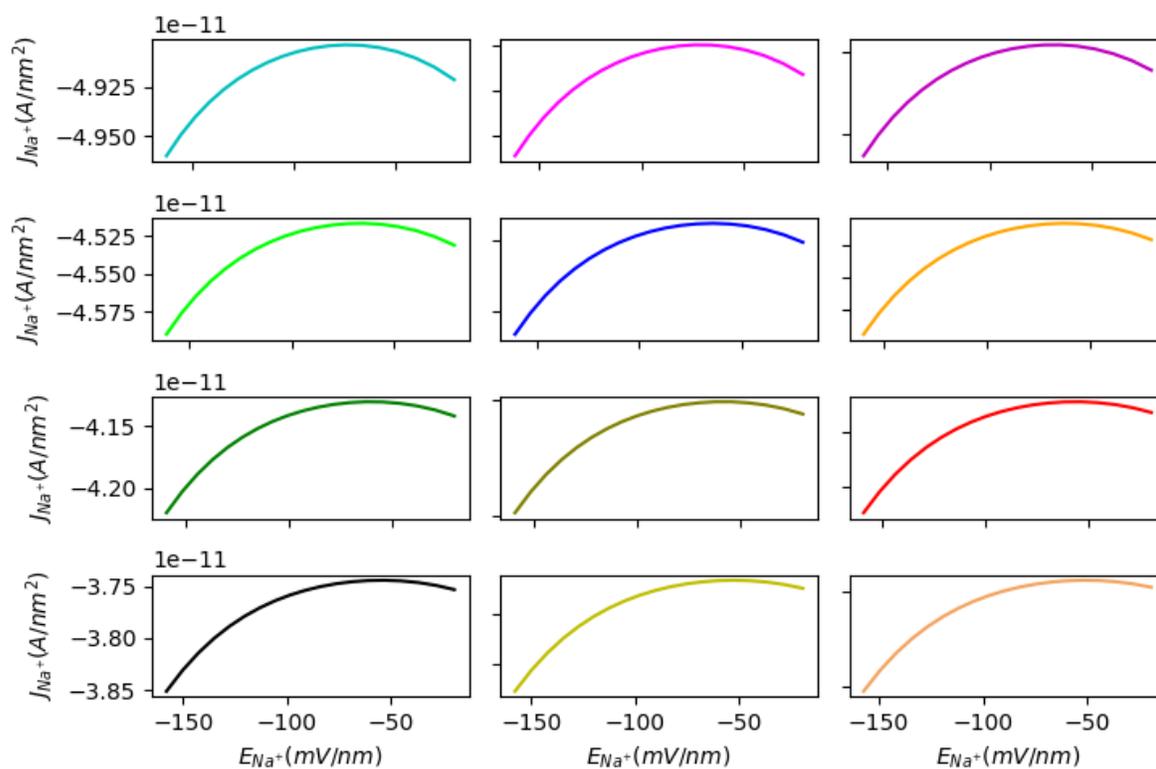


Figura C.7: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 2.

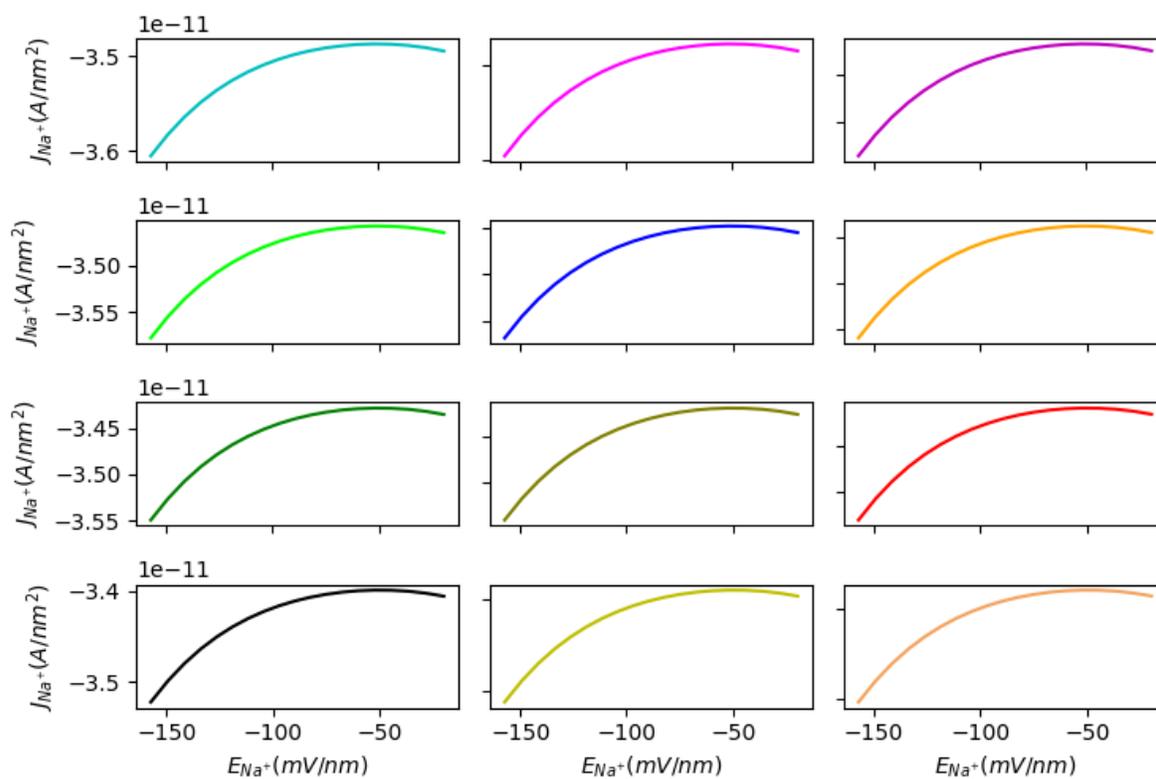


Figura C.8: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 3.

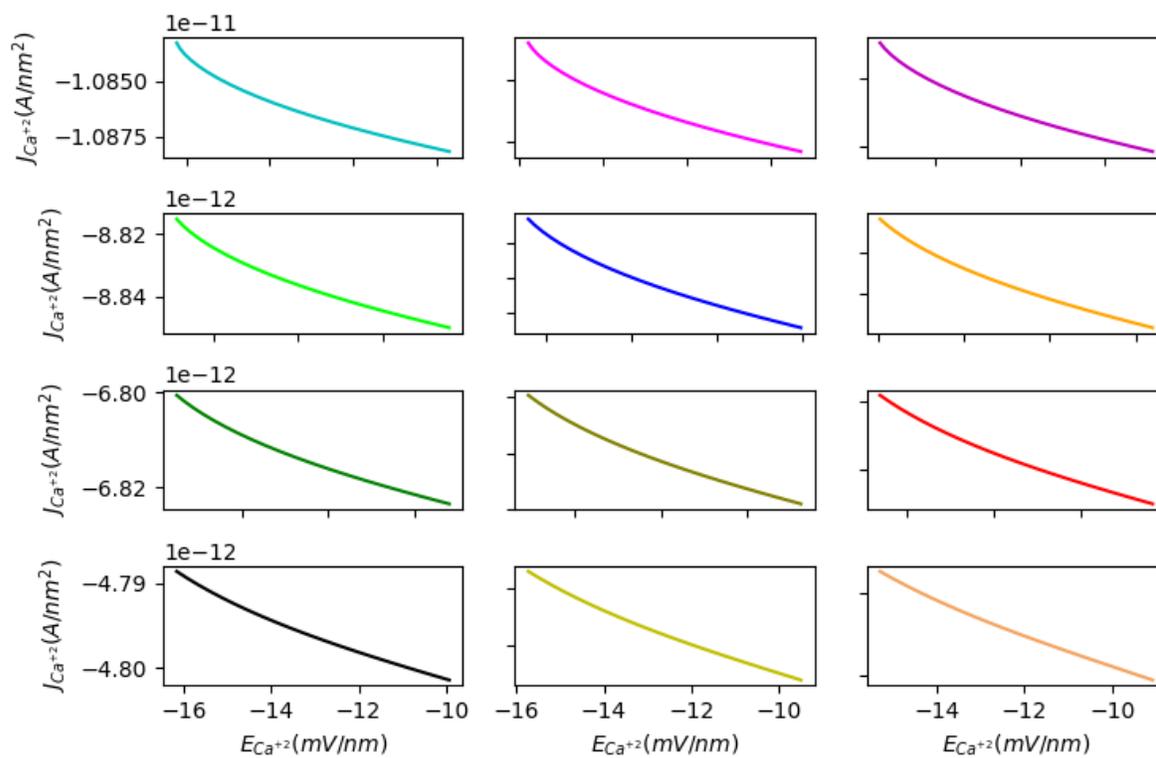


Figura C.9: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 0.

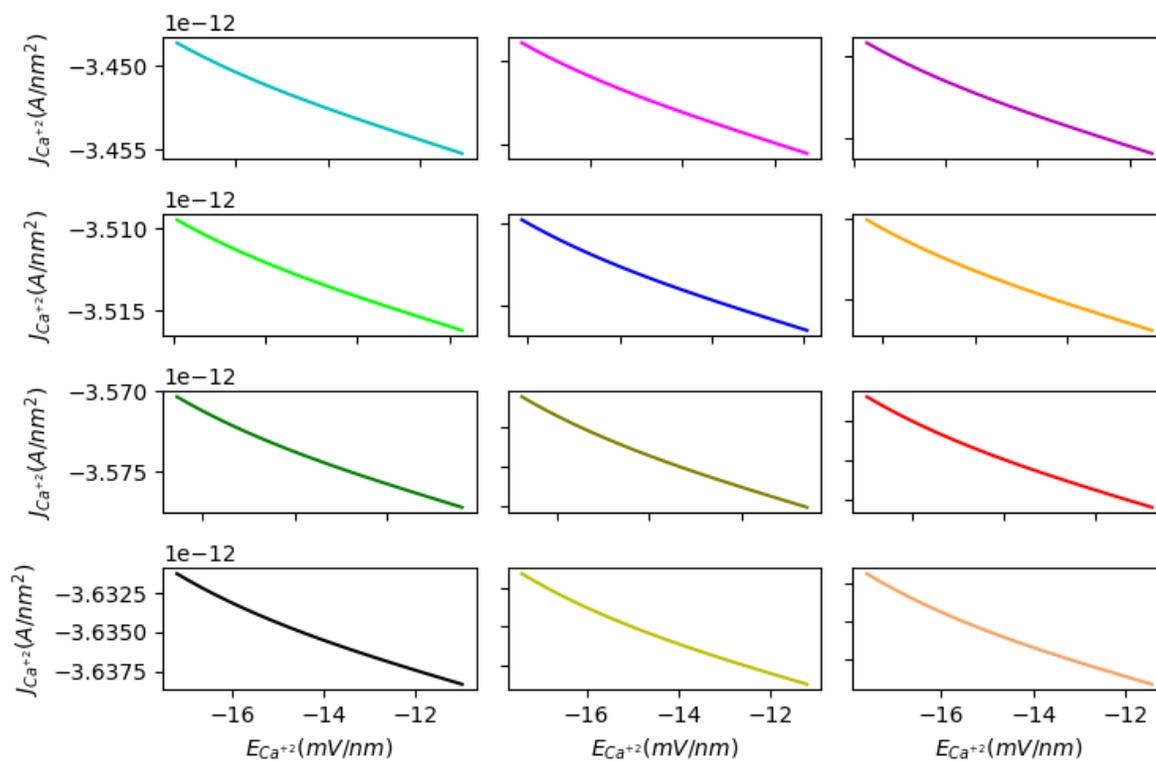


Figura C.10: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 1.

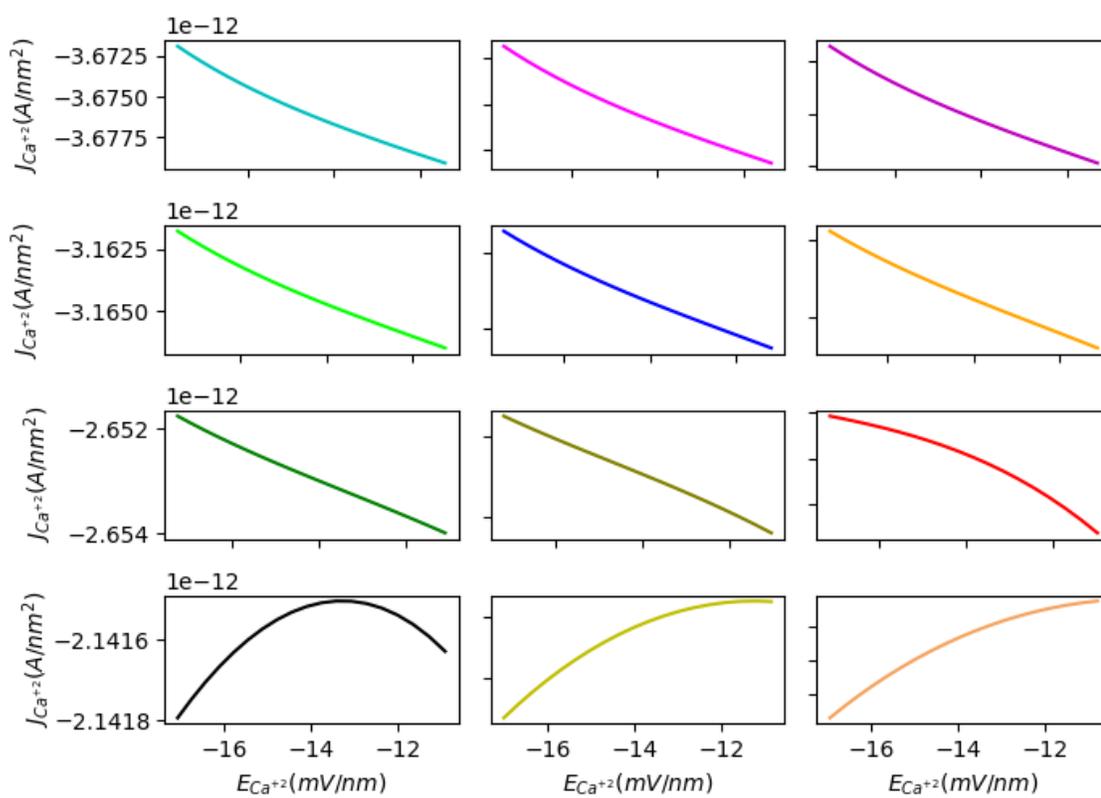


Figura C.11: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 2.

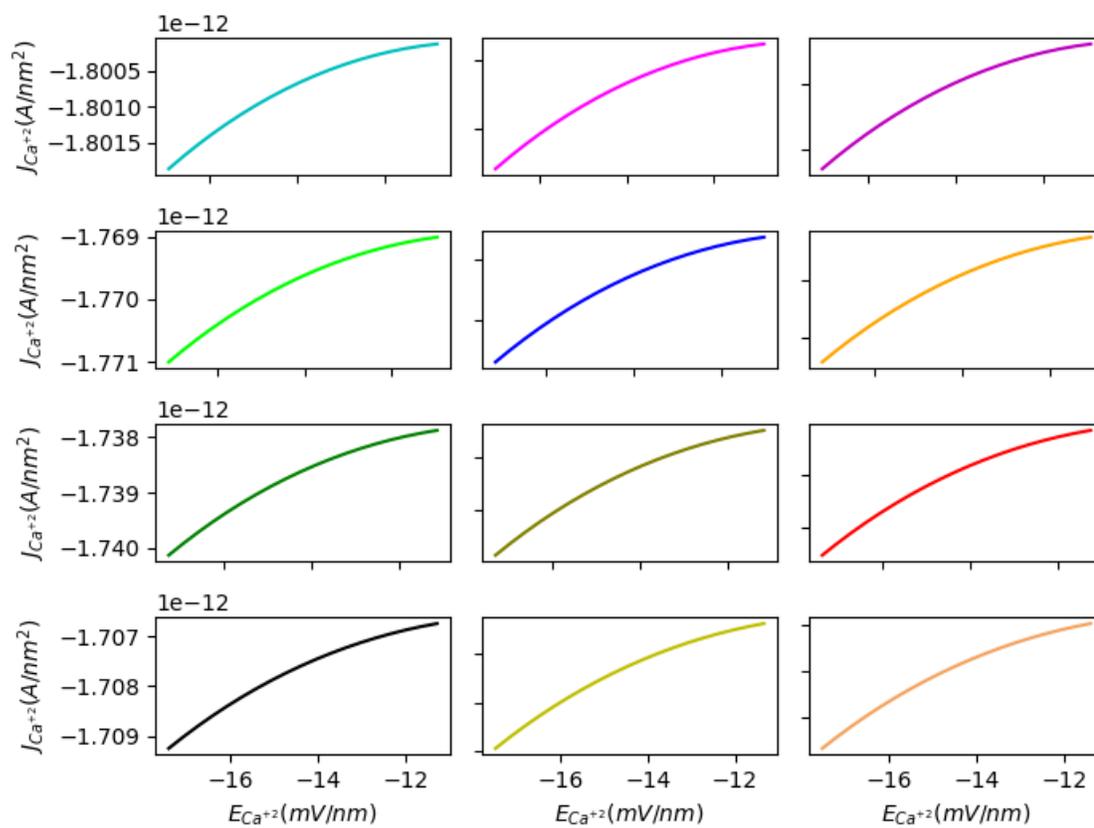


Figura C.12: Densidad de corriente en función de la magnitud del campo eléctrico en los doce estados estacionarios de la etapa 3.