



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 16 de Agosto año 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

JOSE ARLEX BURGOS MARIN \_\_\_\_\_, con C.C. No. 94461750,

\_\_\_\_\_, con C.C. No. \_\_\_\_\_,

\_\_\_\_\_, con C.C. No. \_\_\_\_\_,

\_\_\_\_\_, con C.C. No. \_\_\_\_\_,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o \_\_\_\_\_

titulado FORMULACION ESTOCASTICA DEL MODELO ELECTRICO NEURONAL APLICANDO EL ESQUEMA DE EULER MARUYAMA \_\_\_\_\_

presentado y aprobado en el año \_2023\_ como requisito para optar al título de

\_\_ FÍSICO \_\_\_\_\_;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
GESTIÓN DE BIBLIOTECAS**



**CARTA DE AUTORIZACIÓN**

**CÓDIGO**

**AP-BIB-FO-06**

**VERSIÓN**

**1**

**VIGENCIA**

**2014**

**PÁGINA**

**2 de 2**

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: JOSE ARLEX BURGOS MARIN

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:**

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
BURGOS MARIN	JOSE ARLEX

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
CRISTANCHO FIERRO	JOSE MIGUEL

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
CAÑATE CASSERES	PEDRO MARIO
RIVERA BARRERA	GERARDO

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE: FÍSICO**

**FACULTAD:** CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

**PROGRAMA O POSGRADO:** FÍSICA

**CIUDAD:** NEIVA      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 38

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas  Fotografías  Grabaciones en discos  Ilustraciones en general  Grabados   
Láminas  Litografías  Mapas  Música impresa  Planos  Retratos  Sin ilustraciones  Tablas  
o Cuadros



**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>	<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. _____	_____	6. _____	_____
2. _____	_____	7. _____	_____
3. _____	_____	8. _____	_____
4. _____	_____	9. _____	_____
5. _____	_____	10. _____	_____

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)



**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

The Hodgkin and Huxley model is a set of coupled differential equations, which can describe the temporal dynamics of the electrical potential of the membrane when there is a stimulus created by an ionic current, which takes place through the opening of ionic channels located in the membrane. Membrane, this conventional model is deterministic. In the present degree work, a stochastic formulation of the Hodgkin and Huxley model is developed to represent neural physiology. here the way to incorporate noise into the model was studied to obtain an efficient formulation that described with good precision the fluctuations in the potential. Membrane, then, it was assumed that for a small number of channels, states of the activation variables are considered if they are open or if they are closed; if they are open they are worth 1, if they are closed they worth 0 this with the aim or purpose of deducing the stochastic system for these channels, this gave rise to considering a fluctuating current which is assumed to be normally distributed, thus, it is considered that the temporal evolution of the ionic current is determined by a Wiener process, so it was no longer considered a deterministic model but a stochastic model.

The results obtained are consistent with those reported in the literature. which demonstrates that the proposed model is efficient in simulating the stochastic dynamics of the neural membrane potential.



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	4 de 4
--------	--------------	---------	---	----------	------	--------	--------

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado:

 Gonzalo E. Pedraza B.

Firma:

Nombre Jurado:

*Pedro Mario Cuatrecasas*

Firma:



Nombre Jurado:

Firma:

*Gonzalo E. Pedraza B.*  


UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
PROGRAMA DE FÍSICA



---

Formulación Estocástica del Modelo Eléctrico  
Neuronal Aplicando el Esquema de Euler Maruyama

---

Trabajo de Grado para optar al título de Físico

Desarrollado por:

Jose Arlex Burgos Marín

Código: 20131117658

Firma:

Director: PhD. Jose Miguel Cristancho Fierro

Firma:

Área: Biofísica

Neiva-Huila  
30 de Mayo de 2023

## Dedicatoria.

*En la vida hay circunstancias que nos alejan de los sueños, yo en mi caso perseguí el sueño de ser científico, hoy que termino esta etapa puedo afirmar que por muy difíciles que sean las circunstancias, los sueños se cumplen con constancia y dedicación.*

*Dedico este Trabajo de Grado a la persona que mas me motiva y ha sido una inspiración maravillosa para culminar esta etapa tan importante y anhelada, me refiero a mi hijo Joel Santiago Burgos Betancur.*

*A la persona que hizo parte integral en mi sostenimiento en todo este trasegar académico, mi hermano José Eduard Burgos Marín.*

## Agradecimientos.

En especial doy gracias a mi familia por el apoyo y paciencia, también le agradezco al Ph.D José Miguel Cristancho Fierro por su asesoría y al programa de Física por su apoyo y conocimientos dados a mi formación profesional. A mi tutor por su cercanía y dedicación. En la realización de este proyecto y la presencia de un profesor atento a cualquier solicitud fueron sus atractivas y didácticas explicaciones que me impulsaron a iniciar este camino en el área de biofísica que con este trabajo se culmina.

A María del Pilar por ser esa persona especial en la que siempre puedo confiar y cuyo apoyo motivante es uno de los pilares que sostienen mi vida.

# Abstract

The Hodgkin and Huxley model is a set of coupled differential equations which can describe the temporal dynamics of the electrical potential of the membrane when there is a stimulus created by an ionic current, which takes place through the opening of ionic channels located in the membrane. Membrane, this conventional model is deterministic. In the present degree work, a stochastic formulation of the Hodgkin and Huxley model is developed to represent neural physiology, here the way to incorporate noise into the model was studied to obtain an efficient formulation that described with good precision the fluctuations in the potential. Membrane, then, it was assumed that for a small number of channels, states of the activation variables are considered if they are open or if they are closed; if they are open they are worth 1, if they are closed they worth 0 this with the aim or purpose of deducing the stochastic system for these channels, this gave rise to considering a fluctuating current which is assumed to be normally distributed, thus, it is considered that the temporal evolution of the ionic current is determined by a Wiener process, so it was no longer considered a deterministic model but a stochastic model.

The results obtained are consistent with those reported in the literature, which demonstrates that the proposed model is efficient in simulating the stochastic dynamics of the neural membrane potential.

## Resumen.

El modelo de Hodking y Huxley son un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas las cuales pueden describir la dinámica temporal del potencial eléctrico de membrana cuando existe un estímulo creado por una corriente iónica, la cual tiene lugar a través de la apertura de canales iónicos situados en la membrana, este modelo convencional es de carácter determinista. En el presente trabajo de grado se desarrolla una formulación estocástica del modelo de Hodking y Huxley para representar la fisiología neural, aquí se estudió la forma de incorporar el ruido dentro del modelo para obtener una formulación eficiente que describiera con buena precisión las fluctuaciones en el potencial de membrana, entonces, se asumió que para un número pequeño de canales se consideran unos posibles estados de las variables de activación si están abiertos o si están cerrados; si están abiertos valen 1, si están cerrados valen 0 esto con el fin o el propósito de deducir el sistema estocástico para estos canales, esto dio lugar para considerar una corriente fluctuante la cual se asume que se distribuye normalmente, siendo así, se considera que la evolución temporal de la corriente iónica está determinada por un proceso de Wiener, por lo que ya no se consideraba un modelo determinista si no un modelo estocástico. Los resultados obtenidos son consistentes con los reportados en la literatura lo que demuestra que el modelo propuesto es eficiente para simular la dinámica estocástica del potencial de membrana neural.

# Índice general

<b>1. Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>3</b>
2.1. Objetivo General. . . . .	3
2.2. Objetivos Específicos. . . . .	3
<b>3. Justificación.</b>	<b>4</b>
<b>4. Métodos Teóricos de Solución.</b>	<b>5</b>
4.1. LA MEMBRANA CELULAR. . . . .	5
4.1.1. Canales Iónicos. . . . .	5
4.1.2. Bomba Sodio-Potasio. . . . .	6
4.1.3. Modelo Eléctrico de la Membrana Celular. . . . .	8
4.1.4. Potencial de Nernts. . . . .	8
4.1.5. Potencial de Membrana. . . . .	9
4.1.6. Potencial de Acción. . . . .	9
4.1.7. La Neurona. . . . .	10
4.2. EL MODELO DE HODKING Y HUXLEY. . . . .	10
4.3. MODELO ESTOCÁSTICO DE HODKING Y HUXLEY. . . . .	12
4.4. EL MÉTODO DE EULER MARUYAMA. . . . .	14
<b>5. Resultados.</b>	<b>15</b>
<b>6. Análisis de Resultados.</b>	<b>23</b>
6.1. Evolución del potencial de membrana para diferentes I. . . . .	23
6.1.1. Gráfica 5.1. . . . .	23
6.1.2. Gráfica 5.2. . . . .	23
6.1.3. Gráfica 5.3. . . . .	24
6.1.4. Gráfica 5.4. . . . .	24
6.1.5. Gráfica 5.5. . . . .	24
6.1.6. Gráfica 5.6. . . . .	24
6.1.7. Gráfica 5.7. . . . .	25
6.1.8. Gráfica 5.8. . . . .	25
6.1.9. Gráfica 5.9. . . . .	25
6.1.10. Gráfica 5.10. . . . .	25
6.1.11. Gráfica 5.11. . . . .	25
6.1.12. Gráfica 5.12. . . . .	25
<b>7. Conclusión.</b>	<b>27</b>

# Índice de figuras

4.1. Estructura básica de los canales iónicos en la membrana. Fuente: NATURE. (2002). 415, 213-218. . . . .	6
4.2. Representación gráfica de la bomba Sodio-Potasio. Fuente: HEROD, SHONK y SHONKWILER. <i>Mathematical Biology</i> . . . . .	7
4.3. Modelo del circuito eléctrico análogo a la membrana celular. Fuente: PROPIA.	8
4.4. Modelo ilustrado de una neurona. Fuente: HEROD y SHONKWILER. (2009). <i>Mathematical Biology</i> . Segunda Edición. . . . .	10
5.1. Evolución temporal en media del potencial de membrana para $I_{ex} = 6,366$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	17
5.2. Evolución temporal del potencial de membrana determinista para $I_{ex} = 6,366$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	17
5.3. Evolución temporal en media del potencial de membrana para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	18
5.4. Evolución temporal del potencial de membrana determinista para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	18
5.5. Evolución temporal en media de las variables de activación de Na, K y desactivación de Na para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 10ms$ hasta $t = 50ms$ . .	19
5.6. Evolución temporal de las variables de activación determinista de Na, K y desactivación de Na para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 10ms$ hasta $t = 50ms$ . .	19
5.7. Evolución temporal del potencial de membrana determinista para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 10ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	20
5.8. Evolución temporal del potencial de membrana determinista para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	20
5.9. Evolución temporal en media de las variables de activación de Na, K y desactivación de Na para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 10ms$ hasta $t = 50ms$ . .	21
5.10. Evolución temporal de las variables de activación determinista de Na, K y desactivación de Na para $I_{ex} = 63,66$ durante $t = 10ms$ hasta $t = 50ms$ . .	21
5.11. Evolución temporal en media del potencial de membrana para $I_{ex} = 636,6$ durante $t = 20ms$ hasta $t = 60ms$ . . . . .	22
5.12. Evolución temporal en media de las variables de activación de Na, K y desactivación de Na para $I_{ex} = 636,6$ durante $t = 20ms$ hasta $t = 60ms$ . .	22

# Índice de tablas

5.1.	Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de $I_{ex} = 6,3662\mu A$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	15
5.2.	Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de $I_{ex} = 63,66\mu A$ durante $t = 30ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	16
5.3.	Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de $I_{ex} = 63,66\mu A$ durante $t = 10ms$ hasta $t = 50ms$ . . . . .	16
5.4.	Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de $I_{ex} = 636,61\mu A$ durante $t = 20ms$ hasta $t = 60ms$ . . . . .	16

# Capítulo 1

## Introducción.

Las células eléctricamente activas son foco de estudio en distintas disciplinas de las ciencias naturales, el potencial de membrana es un parámetro de suma importancia para los modelos que se basan en conductancia eléctrica la cual depende del funcionamiento de canales iónicos situados en la membrana celular y tienen la característica de abrir y cerrar sus compuertas iónicas, uno de los modelos de conductancia mas relevantes que describe la dinamica electrofisiologica neural es el modelo de Hodgking y Huxley el cual describe la evolución temporal del potencial de membrana debido a un estímulo eléctrico deriva de la apertura y cierre de los canales iónicos (Hodking y Huxley, 1972), en este modelo la dinámica del potencial eléctrico de membrana depende de las conductancias ionicas y de algunas variables de activación asociadas a los canales. Se ha evidenciado que existe un comportamiento estocástico en el funcionamiento de los canales iónicos (Hille, 2001), este comportamiento se ha estudiado en diferentes modelos neuronales como por ejemplo la estimulación eléctrica del nervio auditivo (Imennov y Rubstein, 2009) y en estudios electrofisiológicos de la corteza entorrinal (White et al, 1998) y en el estudio de la dinámica de las neuronas piramidales CA1 del hipocampo (Cannon et al, 2010), todos estos estudios han abierto las puertas para proponer y desarrollar modelos estocásticos basados en conductancia de igual manera existe la posibilidad de que al considerar ruido en los canales este pueda tener influencia en el procesamiento de la información (Sengupta et al, 2010), otros trabajos han reportado ruido en canales iónicos de otros sistemas como por ejemplo la actividad de las celulas receptoras de frío (Finke et al, 2008) y en los receptores nicotínicos de acetilcolina (Keleshian et al, 2000).

Estas investigaciones mencionadas en el párrafo anterior dan confianza al momento de considerar implementar un ruido en un modelo de neurofisiologia como lo es el modelo de Hodgking y Huxley, considerando que en cada uno de los canales se realizan transiciones independientes y aleatorias, debido a los posibles estados de los canales iónicos lo cual conduce de un modelo determinista a uno estocástico (Groff et al, 2010). La línea de investigación enfocada a formular modelos estocásticos para modelos de conductancia fue iniciada por Fox y Lu en sus trabajos (Fox y Lu, 1994), (Fox, 1997) en sus intentos lograron describir el modelo HH como un proceso de Markov, de igual forma en la actualidad están surgiendo nuevas técnicas que se enfocan en implementar de la mejor manera ruido blanco como una señal aleatoria que se caracteriza por el hecho de que sus variaciones de señal en dos tiempos diferentes no guardan correlación estadística. En el modelo HH para lograr una formulación estocástica eficiente y confiable (Goldwyn, 2011), (Linaro et al, 2011) y (Orio, 2011). En la presente investigación se realizar una formulación estocástica del

modelo de Hodgking y Huxley considerando una corriente fluctuante como un proceso de Wiener mediante las técnicas descritas por (Allen, 2007), esto con el fin de construir un sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas que puede ser solucionado mediante métodos numéricos como el de Euler Maruyama descrito por (Kloeden y Platen, 1992), los resultados obtenidos son comparados con los encontrados en la literatura, con el objetivo de analizar la consistencia y viabilidad de la implementación de un modelo estocástico para la dinámica neuronal.

# Capítulo 2

## Objetivos

### 2.1. Objetivo General.

- Elaborar simulación de potencial de membrana neuronal mediante las ecuaciones estocásticas del modelo de Hodking-Huxley.

### 2.2. Objetivos Específicos.

- Deducir las ecuaciones estocásticas del modelo de Hodking-Huxley.
- Simular la dinámica estocástica del potencial de membrana celular.
- Comparar resultados con métodos deterministas para analizar la viabilidad del método de solución.

## Capítulo 3

### Justificación.

La dinámica neuronal es un tema de gran interés en la comunidad científica, esto se debe a que un buen entendimiento de la electrofisiología neural puede ayudar a desarrollar tratamientos y medicamentos para tratar problemas neuronales, en la actualidad existen diversos modelos que describen la dinámica temporal del potencial de membrana neural pero últimamente el enfoque se ha orientado a formular modelos estocásticos ya que estos permiten tener una aproximación mas coherente con lo que sucede realmente en el proceso de las corrientes iónicas las cuales modelan la dinámica del potencial, es por esto que es pertinente proponer, desarrollar y solucionar modelos neurales estocásticos que permitan tener un panorama aproximado a la verdadera naturaleza de la dinámica neuronal.

# Capítulo 4

## Métodos Teóricos de Solución.

### 4.1. LA MEMBRANA CELULAR.

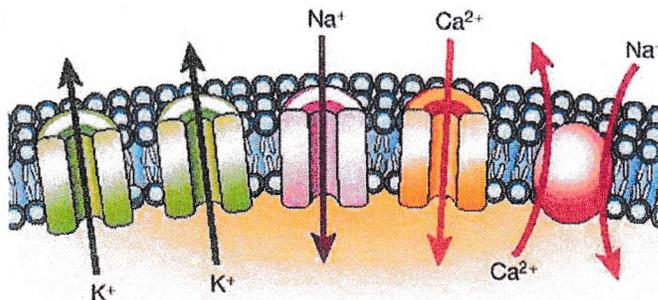
La membrana celular es una estructura fundamental de todas las células que separa el interior de la célula del ambiente externo. Esta estructura es crucial para el mantenimiento de la homeostasis celular, ya que controla el flujo de moléculas y iones dentro y fuera de la célula. La membrana celular es una bicapa lipídica compuesta principalmente de fosfolípidos, que tienen una cabeza hidrofílica y una cola hidrofóbica. Estos fosfolípidos se organizan de tal manera que las cabezas hidrofílicas se orientan hacia el exterior y el interior de la célula, mientras que las colas hidrofóbicas se orientan hacia el interior de la bicapa lipídica, además de los fosfolípidos, la membrana celular contiene proteínas que cumplen diversas funciones, como el transporte de moléculas y iones, la comunicación celular y la adhesión celular. Las proteínas de la membrana pueden ser integrales, es decir, atravesar la bicapa lipídica, o periféricas, es decir, adheridas a la superficie de la bicapa lipídica, también hay otros componentes importantes en la membrana celular, como los glúcidos, que forman la glicocálix, una capa de carbohidratos que recubre la superficie de la membrana celular y juega un papel importante en el reconocimiento celular y la protección contra el medio ambiente.

#### 4.1.1. Canales Iónicos.

Los canales iónicos se clasifican en función de los iones que transportan. Los canales de sodio permiten la entrada de iones de sodio cargados positivamente en la célula, mientras que los canales de potasio permiten la salida de iones de potasio cargados positivamente de la célula, además, existen canales iónicos específicos para otros iones, como el calcio y el cloro. La apertura y cierre de los canales iónicos está regulada por una variedad de factores, como los cambios en el potencial de membrana, la presencia de ligandos específicos, la interacción con proteínas intracelulares, entre otros. La apertura de los canales iónicos puede provocar cambios en el potencial de membrana de la célula, lo que puede desencadenar la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, la secreción de hormonas, entre otras respuestas celulares.

Los canales iónicos son especialmente importantes en las células nerviosas y musculares, donde desempeñan un papel clave en la generación y transmisión del potencial de acción. Durante el potencial de acción, los canales de sodio se abren primero, permitiendo la entrada de iones de sodio cargados positivamente a la célula, lo que provoca una

despolarización de la membrana, luego, los canales de sodio se cierran y los canales de potasio se abren, permitiendo la salida de iones de potasio cargados positivamente de la célula, lo que repolariza la membrana.



**Figura 4.1:** Estructura básica de los canales iónicos en la membrana.

Fuente: NATURE. (2002). 415, 213-218.

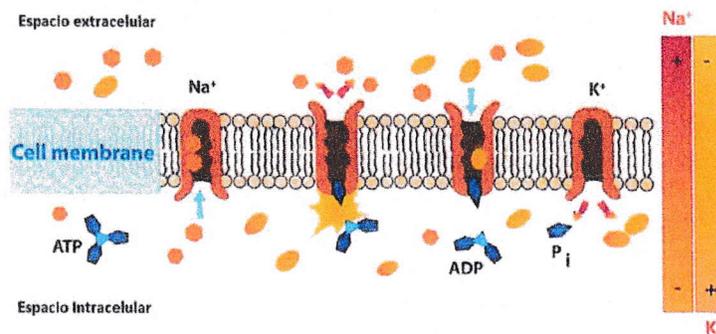
El funcionamiento de los canales iónicos puede clasificarse en cuatro partes fundamentales, las cuales se muestran a continuación:

1. **Puerta de activación o compuerta de activación:** Es la parte del canal iónico que se abre o cierra en respuesta a cambios específicos en el potencial eléctrico a través de la membrana celular, esta puerta es típicamente activada por voltajes negativos y se encuentra en los canales de sodio y calcio.
2. **Puerta de activación o compuerta de inactivación:** Es la parte del canal iónico que se cierra en respuesta a cambios específicos en el potencial eléctrico a través de la membrana celular. Esta puerta es típicamente activada por voltajes positivos y se encuentra en los canales de sodio y calcio.
3. **Puerta de desactivación o compuerta de desactivación:** Es la parte del canal iónico que se cierra cuando se eliminan los estímulos eléctricos que activaron la puerta de activación, esta puerta se encuentra en los canales de potasio y permite la salida de iones de potasio de la célula.
4. **Filtro selectivo o poro de selectividad:** Es la parte del canal iónico que permite el paso de iones específicos mientras excluye otros, esta parte está altamente especializada y se encuentra en los canales iónicos para permitir que los iones de tamaño y carga específicos pasen a través del canal.

#### 4.1.2. Bomba Sodio-Potasio.

La bomba de sodio-potasio es una proteína que se encuentra en la membrana celular de todas las células vivas, es esencial para mantener la homeostasis celular y el funcionamiento adecuado de muchos procesos biológicos. La bomba de sodio-potasio utiliza la energía almacenada en las moléculas de adenosín trifosfato (ATP) para transportar iones de sodio ( $Na^+$ ) y potasio ( $K^+$ ) a través de la membrana celular. La bomba de sodio-potasio transporta 3 iones de sodio ( $Na^+$ ) hacia el exterior de la célula a cambio de 2

iones de potasio ( $K^+$ ) hacia el interior de la célula, este intercambio iónico es importante porque ayuda a mantener la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana celular, que es necesaria para la transmisión nerviosa y otras funciones celulares. La bomba de sodio-potasio consta de una subunidad  $\alpha$  grande, que contiene los sitios de unión para los iones de sodio y potasio, y una subunidad  $\beta$  pequeña, que se une a la subunidad  $\alpha$  y ayuda en la regulación de la actividad de la bomba, cuando los iones de sodio se unen a la subunidad  $\alpha$ , se produce un cambio conformacional en la proteína, lo que provoca que la bomba transporte los iones de sodio hacia el exterior de la célula, luego, los iones de potasio se unen a la subunidad  $\alpha$ , lo que provoca otro cambio conformacional en la proteína y permite que la bomba transporte los iones de potasio hacia el interior de la célula. La bomba de sodio-potasio es un ejemplo importante de transporte activo, ya que utiliza energía para mover iones a través de la membrana celular, además, es crítica para la homeostasis celular y el mantenimiento de la diferencia de potencial eléctrico en la membrana celular.



**Figura 4.2:** Representación gráfica de la bomba Sodio-Potasio.  
Fuente: HEROD, SHONK y SHONKWILER. *Mathematical Biology*.

Teniendo en cuenta la importancia que tiene la bomba sodio-potasio en los procesos que se llevan a cabo en la membrana celular, los procesos realizados por la bomba pueden clasificarse en seis fases las cuales se describen de a continuación:

**Unión de 3 iones de  $Na^+$  a la bomba:** La bomba de sodio-potasio se encuentra en la membrana plasmática de la célula y se une a 3 iones de sodio ( $Na^+$ ) desde el interior de la célula.

**Fosforilación:** La bomba de sodio-potasio utiliza una molécula de ATP para fosforilar una proteína que forma parte de la bomba, conocida como la subunidad  $\alpha$ . Esta fosforilación causa un cambio conformacional en la bomba, lo que permite que los iones de sodio sean liberados hacia el exterior de la célula.

**Liberación de iones de  $Na^+$  al exterior de la célula:** Una vez que la bomba ha sido fosforilada, los 3 iones de sodio son liberados hacia el exterior de la célula.

**Unión de 2 iones de  $K^+$  a la bomba:** Después de que los iones de sodio son liberados, la bomba de sodio-potasio se une a 2 iones de potasio ( $K^+$ ) desde el exterior de la célula.

**Desfosforilación:** La subunidad  $\alpha$  de la bomba de sodio-potasio es desfosforilada, lo que causa otro cambio conformacional en la bomba que permite la liberación de los 2 iones de potasio al interior de la célula.

**Liberación de iones de  $K^+$  al interior de la célula:** Una vez que la bomba ha sido desfosforilada, los 2 iones de potasio son liberados hacia el interior de la célula.

La bomba de sodio-potasio utiliza la energía del ATP para mover activamente los iones de sodio desde el interior hacia el exterior de la célula, y los iones de potasio desde el exterior hacia el interior de la célula, lo que permite mantener el equilibrio adecuado de iones y la generación de potenciales eléctricos y la transmisión de señales nerviosas y musculares.

#### 4.1.3. Modelo Eléctrico de la Membrana Celular.

El circuito de la membrana constituido por los elementos de iones basales como lo son los iones de  $Na^+$ ,  $K^+$  y  $Cl^-$ , la bomba sodio-potasio y la capacitancia de membrana, cada canal iónico por sí solo representa una diferencia de potencial  $V$ , una corriente  $I$  y una resistencia  $R$  o conductancia  $G$ . El potencial de sodio es positivo en el lado externo, por lo tanto, el canal debe tratar en la primera oportunidad de apertura de enviar iones hacia adentro creando una corriente dirigida hacia adentro, por otro lado, el potencial de potasio es negativo en el lado interno, por lo que con la apertura del canal se envían iones hacia afuera, es decir, se establece una corriente dirigida hacia afuera. El canal de cloro insertado en la membrana cumple la función de enviar los iones hacia adentro o hacia afuera dependiendo de las necesidades de la membrana de acuerdo al potencial que se tenga en un instante dado. Por la disposición de los canales en la membrana y resistencias que representan, este circuito formado por los 3 canales basales están en paralelo entre ellos mismos, en analogía con los circuitos eléctricos, en la que la corriente se direcciona por los sitios de menor resistencia y que la resistencia total equivalente es menor que la menor resistencia existente en el circuito, este caso se manifiesta en la membrana como la contribución de los canales generando una baja resistencia para facilitar el movimiento de los iones, el potencial es igual para cada elemento del circuito dado que se aplica las propiedades de electricidad para los circuitos en paralelo.

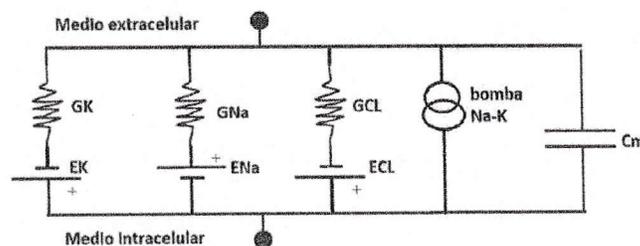


Figura 4.3: Modelo del circuito eléctrico análogo a la membrana celular.

Fuente: PROPIA.

Hoy en día un sin número de circuitos de este tipo con canales de diversos tipos hacen parte de lo que se conoce ahora como los Rafs lipídicos o regiones funcionales, por otra

parte, la diferencia física entre células de dos órganos radica en los tipos y densidad de canales que posee su membrana.

#### 4.1.4. Potencial de Nernts.

El potencial de Nerst, también conocido como la ecuación de Nerst, es una fórmula que describe la relación entre el potencial eléctrico de una célula y la concentración de iones a ambos lados de la membrana celular, fue desarrollado por el químico alemán Walther Nerst en 1889, la ecuación de Nerst se utiliza comúnmente en biología para calcular el potencial de equilibrio de un ion específico a través de una membrana celular, esta ecuación tiene la siguiente forma:

$$\Delta V = (2,3) \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[X]_{ex}}{[X]_{in}} \quad (4.1)$$

donde  $[X]_{ex}$  y  $[X]_{in}$  hace referencia a la concentración iónica en el exterior e interior de la célula respectivamente,  $R$  es la constante universal de los gases,  $T$  es la temperatura de la solución tomada en grados Kelvin,  $Z$  es la valencia del ión en referencia y  $F$  es la constante de Faraday cuyo valor es  $2,3 * 10^4 \text{ cal/mol} * \text{Vol}$ . La ecuación 4.1 nos muestra que el potencial de Nerst depende de la relación entre las concentraciones de iones dentro y fuera de la célula, así como de la carga del ion en cuestión, por lo tanto, la ecuación de Nerst es importante para entender cómo los gradientes de concentración de iones a través de la membrana celular pueden afectar la excitabilidad celular y la transmisión de señales nerviosas.

El potencial de Nerst es importante en electrofisiología y en otros campos relacionados con la electroquímica porque permite predecir el potencial eléctrico que se establecerá a través de una membrana celular o una interfaz entre dos soluciones de electrolitos cuando las concentraciones de los iones difieren a ambos lados de la membrana o de la interfaz, la ecuación de Nerst es útil para calcular el potencial de equilibrio de un ion específico, lo que puede ser importante para entender cómo las células regulan la entrada y salida de iones, por ejemplo, el potencial de Nerst puede ser utilizado para predecir la dirección y velocidad del flujo de iones a través de los canales iónicos en la membrana celular, lo que es fundamental para la transmisión de señales eléctricas en las células nerviosas y musculares, además, la ecuación de Nerst puede ser aplicada en la electroquímica y en la ingeniería química, para predecir la distribución de iones entre dos fases y la capacidad de una celda electroquímica para producir una corriente eléctrica.

#### 4.1.5. Potencial de Membrana.

El potencial de membrana celular es la diferencia de potencial eléctrico que existe a través de la membrana plasmática de una célula, este potencial de membrana es generado por la distribución desigual de iones entre el interior y el exterior de la célula, y es esencial para la realización de diversas funciones celulares, en condiciones normales, el interior de la célula tiene una carga eléctrica negativa en relación con el exterior de la célula, lo que se debe en gran parte a la actividad de la bomba de sodio-potasio y a la permeabilidad selectiva de la membrana a los iones, en reposo, el potencial de membrana típico en las células nerviosas y musculares es de alrededor de  $-70 \text{ mV}$  (milivoltios), lo que significa que el interior de la célula tiene una carga negativa de alrededor de  $70 \text{ mV}$  en relación con

el exterior. El potencial de membrana celular se puede modificar mediante la apertura o el cierre de canales iónicos específicos en la membrana, lo que permite la entrada o salida de iones cargados. Cuando los canales iónicos se abren y permiten la entrada de iones cargados positivamente a la célula, el potencial de membrana se vuelve menos negativo, y se dice que la célula se ha despolarizado, por otro lado, cuando los canales iónicos se abren y permiten la salida de iones cargados positivamente desde la célula, el potencial de membrana se vuelve más negativo, y se dice que la célula se ha hiperpolarizado. Siendo así, se tiene que el potencial de membrana celular es importante para muchas funciones celulares, incluyendo la generación de potenciales de acción en las células nerviosas y musculares, el transporte activo de iones y otras moléculas a través de la membrana, y la comunicación intercelular.

#### 4.1.6. Potencial de Acción.

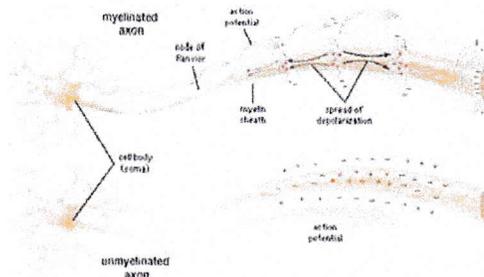
El potencial de acción es un tipo de señal eléctrica que se produce en las células excitables, como las neuronas y las células musculares, se refiere a un rápido cambio en el potencial eléctrico a través de la membrana celular que se produce cuando la célula se despolariza por encima de un umbral crítico. Durante el potencial de acción, la célula experimenta una breve fase de despolarización, en la que la carga eléctrica en el interior de la célula se vuelve más positiva, seguida por una fase de repolarización, en la que la célula recupera su carga eléctrica original, la duración y la amplitud del potencial de acción varían según el tipo de célula, pero en general se caracteriza por ser un cambio rápido y transitorio del potencial eléctrico de la célula.

El potencial de acción es importante en la transmisión de señales eléctricas en el sistema nervioso y en la contracción muscular en el sistema muscular, en las neuronas, la propagación del potencial de acción permite la transmisión de información a lo largo del axón y entre neuronas, en las células musculares, el potencial de acción desencadena la liberación de calcio, lo que lleva a la contracción muscular. El estudio del potencial de acción ha sido crucial para comprender el funcionamiento del sistema nervioso y muscular, así como para el desarrollo de tecnologías como los electroencefalogramas y los electrocardiogramas, que utilizan el potencial de acción para medir la actividad eléctrica en el cerebro y el corazón.

#### 4.1.7. La Neurona.

Las neuronas son células especializadas del sistema nervioso que están diseñadas para recibir, procesar y transmitir información en forma de impulsos eléctricos y químicos, son las unidades básicas del sistema nervioso y juegan un papel fundamental en la comunicación entre diferentes partes del cuerpo, las neuronas tienen una estructura única y altamente especializada que les permite realizar sus funciones específicas, están compuestas por un cuerpo celular o soma, dendritas, un axón y terminales sinápticos. El cuerpo celular o soma contiene el núcleo de la célula y la mayoría de sus orgánulos, incluyendo el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico. Las dendritas son extensiones cortas y ramificadas que se originan en el cuerpo celular y están diseñadas para recibir información de otras células neuronales. El axón, por otro lado, es una extensión larga y delgada que se origina en el cuerpo celular y lleva la información lejos de la célula hacia otras células neuronales o hacia células musculares o glandulares. Los terminales sinápticos son las

estructuras en los extremos de los axones que se conectan con otras células neuronales o con células musculares o glandulares. Las neuronas son células especializadas del sistema nervioso que permiten la comunicación y el procesamiento de información en forma de impulsos eléctricos y químicos, su estructura única y altamente especializada les permite realizar sus funciones específicas de manera eficiente y efectiva.



**Figura 4.4:** Modelo ilustrado de una neurona.

Fuente: HEROD y SHONKWILER. (2009). *Mathematical Biology*. Segunda Edición.

## 4.2. EL MODELO DE HODKING Y HUXLEY.

El modelo de Hodgkin y Huxley es una aplicación matemática que describe la propagación del potencial de acción en las neuronas. Fue desarrollado por los neurocientíficos británicos Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley en la década de 1950 y es considerado como uno de los principales avances en el estudio de la neurofisiología, el modelo se basa en la idea de que el potencial de acción se produce debido a la apertura y cierre de canales iónicos específicos en la membrana celular, los canales iónicos permiten el flujo de iones a través de la membrana celular, lo que produce cambios en el potencial eléctrico. El modelo de Hodgkin y Huxley describe los cambios en el potencial eléctrico en la membrana celular en términos de cuatro corrientes iónicas principales: la corriente de sodio ( $Na^+$ ), la corriente de potasio ( $K^+$ ), la corriente de calcio ( $Ca^{2+}$ ) y la corriente de cloruro ( $Cl^-$ ), estas corrientes se describen matemáticamente como ecuaciones diferenciales parciales que se relacionan entre sí y con el potencial eléctrico en la membrana celular. Este modelo permitió a los investigadores entender cómo los canales iónicos controlan el potencial de acción en las neuronas y cómo las enfermedades y trastornos neurológicos pueden afectar la propagación de los impulsos nerviosos. El modelo ha sido fundamental en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades como la epilepsia y ha llevado a importantes avances en nuestra comprensión del sistema nervioso y la neurofisiología en general.

La estructura matemática del modelo HH consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas, las cuales describen la evolución temporal de las variables de activación y del potencial de acción, el sistema de ecuaciones diferenciales que describe el modelo de Hodgkin y Huxley tiene la siguiente forma:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na} h m^3 (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + I \quad (4.2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (4.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (4.4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (4.5)$$

Donde  $C_m$  es la capacitancia por unidad de área,  $V$  es el potencial eléctrico debido a la concentración de iones en el exterior e interior de la célula,  $\bar{g}_L$  es la conductancia de fuga por unidad de área,  $\bar{g}_K$  y  $\bar{g}_{Na}$  son las conductancias máximas por unidad de área del potasio y el sodio respectivamente,  $m$ ,  $h$  y  $n$  son las variables de activación de  $Na$ , de inactivación de  $Na^+$  y de activación de  $K^+$  respectivamente,  $E_L$ ,  $E_{Na}$  y  $E_K$  son los potenciales asociados a las conductancias de fuga de  $Na^+$  y de  $K^+$  respectivamente,  $I$  es la corriente de estímulo inyectada por unidad de área;  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$ ,  $\beta_h$ ,  $\alpha_n$  y  $\beta_n$  son tasas de cambio asociadas a las dinámicas de las variables de activación  $m$ ,  $h$  y  $n$ , estas tasas de cambio vienen dadas de la siguiente forma,

$$\alpha_m(V) = (0,1) \frac{(-V - 40)}{\exp \left[ \frac{(-V - 40)}{10} - 1 \right]} \quad (4.6)$$

$$\alpha_h(V) = (0,07) \exp \left[ \frac{(-V - 65)}{20} \right] \quad (4.7)$$

$$\alpha_n(V) = (0,01) \frac{(-V - 55)}{\exp \left[ \frac{(-V - 55)}{10} - 1 \right]} \quad (4.8)$$

$$\beta_m = 4 \exp \left[ \frac{(-V - 65)}{18} \right] \quad (4.9)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp \left[ \frac{(-V - 35)}{10} \right] + 1} \quad (4.10)$$

$$\beta_n = (0,125) \exp \left[ \frac{(-V - 65)}{80} \right] \quad (4.11)$$

Este sistema de ecuaciones puede resolverse de forma numérica, su solución es determinista, para nuestro propósito, nos interesa realizar una formulación estocástica del modelo HH en donde el potencial de membrana se considera como una variable aleatoria, donde sus valores cambian debido a una fluctuación en las corrientes iónicas.

### 4.3. MODELO ESTOCÁSTICO DE HODKING Y HUXLEY.

En la realidad, se ha observado que las propiedades eléctricas de las neuronas son aleatorias, esto quiere decir que un modelo que considere un ruido aleatorio en la información, sería mas aproximado a la naturaleza eléctrica neuronal, esta aleatoriedad puede deberse a varios factores, como la variabilidad en el número y la distribución de canales iónicos en

la membrana celular, la aleatoriedad de las propiedades físicas de la membrana celular, las fluctuaciones en las propiedades eléctricas de las células vecinas. Para nuestro propósito, consideraremos fluctuaciones en la información numérica proveniente de las variables de activación y desactivación de los canales iónicos, debido a que estas variables, se refieren a la probabilidad de apertura y cierre de los canales iónicos en respuesta a cambios en el potencial eléctrico de la membrana celular, como consecuencia, se genera una corriente iónica con un ruido el cual supondremos que se distribuye normalmente, siendo así, las variables de activación representan la probabilidad de apertura de los canales iónicos en la membrana celular, estas variables pueden tomar valores entre 0 y 1, donde 0 indica que el canal está completamente cerrado y 1 indica que el canal está completamente abierto. Ahora, para construir una formulación estocástica consideramos los posibles estados de los canales de activación en un instante de tiempo  $\Delta t$ , considerando los posibles valores de las variables de activación y desactivación, los posibles estados de estas variables son:

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (4.12)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (4.13)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_3 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (4.14)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_4 = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_5 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_6 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_7 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (4.18)$$

$$\begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_8 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.19)$$

Ahora, las probabilidades de que ocurra cada uno de estos eventos en un instante de tiempo  $\Delta t$  están dadas mediante la siguiente expresión,

$$P_1 = \Delta t(mhn) \quad (4.20)$$

$$P_2 = \Delta t(mn) \quad (4.21)$$

$$P_3 = \Delta t(hn) \quad (4.22)$$

$$P_4 = \Delta t(mh) \quad (4.23)$$

$$P_5 = (\Delta t)m \quad (4.24)$$

$$P_6 = (\Delta t)h \quad (4.25)$$

$$P_7 = (\Delta t)n \quad (4.26)$$

$$P_8 = 0 \quad (4.27)$$

Considerando los posibles eventos de las variables de activación y sus respectivas probabilidades podemos encontrar el valor esperado de las variables de activación de su covarianza de la forma,

$$E \begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix} = \sum_{i=1}^8 P_i \begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix}_i \quad (4.28)$$

$$E \left( \begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} mhn \end{bmatrix} \right) = \sum_{i=1}^8 P_i \left( \begin{bmatrix} m \\ h \\ n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} mhn \end{bmatrix}_i \right) = B(m, n, h)\Delta t \quad (4.29)$$

Teniendo en cuenta las ecuaciones 4.28 y 4.29 sistema de Hodgking y Huxley estocástico esta dado de la forma,

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m + (B_1(m))^{1/2} \frac{dW_1(t)}{dt} \quad (4.30)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h + (B_2(h))^{1/2} \frac{dW_2(t)}{dt} \quad (4.31)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n + (B_3(n))^{1/2} \frac{dW_3(t)}{dt} \quad (4.32)$$

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na} h m^3 (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + I \quad (4.33)$$

Donde  $\vec{W}(t)$  es un proceso de Wiener, este es un proceso estocástico compuesto por variables aleatorias  $W_1(t)$ ,  $W_2(t)$  y  $W_3(t)$  definidas sobre cierto intervalo  $[t_0, T]$ , estas variables aleatorias cumplen las siguientes propiedades:

- $W(t=0) = 0$  con probabilidad  $P = 1$ .
- Para incrementos en el intervalo  $0 \leq r \leq t \leq T$  el incremento de la variable aleatoria esta distribuido normalmente con media 0 y varianza  $t - r$ , de tal forma que  $W(t) - W(r) \sim \sqrt{t-r}N(0, 1)$  donde  $N(0, 1)$  es una función de distribución normal.

- Para intervalos  $0 \leq r \leq t \leq u \leq v \leq T$  los incrementos  $W(t) - W(r)$  y  $W(v) - W(u)$  son independientes.

#### 4.4. EL MÉTODO DE EULER MARUYAMA.

El método numérico de Euler-Maruyama es ampliamente utilizado para solucionar de forma numérica sistemas de ecuaciones diferenciales estocásticas. Sea un sistema de ecuaciones diferenciales de  $It\hat{o}$  de la forma,

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = a(\vec{X}, t)dt + b(\vec{X}, t)^{1/2}d\vec{W} \quad (4.34)$$

El sistema descrito por la ecuación 4.34 es solucionado utilizando el método de Euler-Maruyama de la forma,

$$\vec{X}_{i+1} = \vec{X}_i + a(\vec{X}_i, t_i)dt + b(\vec{X}_i, t_i)^{1/2}d\vec{W}_i \quad (4.35)$$

Entonces, aplicando la ecuación 4.35 para solucionar numéricamente las ecuaciones 4.30, 4.31, y 4.32 tenemos que el sistema de ecuaciones que describe la evolución temporal de las variables de activación a solucionar es el siguiente,

$$m_{i+1} = m_i + (t_{i+1} - t_i)(\alpha_m(1 - m_i) - \beta_m) + B_1(m_i)^{1/2}W_1(t_i) \quad (4.36)$$

$$h_{i+1} = h_i + (t_{i+1} - t_i)(\alpha_h(1 - h_i) - \beta_h) + B_2(h_i)^{1/2}W_2(t_i) \quad (4.37)$$

$$n_{i+1} = n_i + (t_{i+1} - t_i)(\alpha_n(1 - n_i) - \beta_n) + B_3(n_i)^{1/2}W_3(t_i) \quad (4.38)$$

$$C_m V_{i+1} = V_i + (t_{i+1} - t_i)(-\bar{g}_L(V_i - E_L) - \bar{g}_{Na} h m^3 (V_i - E_{Na}) - \bar{g}_k n^4 (V_i - E_k) + I) \quad (4.39)$$

Las ecuaciones 4.36, 4.37, 4.38, y 4.39 son la expresión estocástica del modelo eléctrico neuronal el cual sera utilizado en este trabajo para realizar las simulaciones numéricas.

# Capítulo 5

## Resultados.

Los resultados obtenidos de aplicar el método de Euler Maruyama descrito por la ecuación 4.35 al sistema descrito por las ecuaciones 4.30 - 4.33, las simulaciones fueron realizadas utilizando el software de compilación matemática MatLab, para las simulaciones se consideran los siguientes parámetros:

$$C_m = 1 \quad , \quad E_{Na} = 50mV \quad , \quad E_K = -77mV \quad , \quad E_L = -54,38mV \quad , \quad \bar{g}_L = 0,3$$

$$\bar{g}_{Na} = 120 \quad , \quad \bar{g}_K = 36 \quad , \quad V_0 = -65mV \quad , \quad m_0 = 0,053mV \quad ,$$

$$h_0 = 0,5mV \quad , \quad n_0 = 0,318mV$$

En el primer experimento se simula el potencial de membrana en 100 *ms* para un estímulo de 6.3662  $\mu A$  inyectado en  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$  para 500 rutas aleatorias. En el segundo experimento se aumento el valor de la corriente de estímulo hasta 63.66  $\mu A$  para el mismo intervalo de  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ . En el tercer experimento se toma el valor del estímulo del experimento anterior con la diferencia que se simula un estímulo que va desde  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ . En el cuarto experimento se aumenta el estímulo a 636.62  $\mu A$  de  $t = 20ms$  hasta  $t = 60ms$ .

$t[s]$	$E[V_t]$	$\sigma[V_t]$	Euler determinista
10	-64.03	8.29	-64.99
20	-64.86	5.62	-64.99
30	-64.80	3.94	-64.99
40	-69.18	4.80	-69.65
50	-47.03	29.66	-51.76
60	-66.88	2.15	-70.80
70	-64.14	7.50	-64.52
80	-64.33	7.77	-65.07
90	-65.13	2.48	-64.99
100	-64.33	8.74	-64.99

**Tabla 5.1:** Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de  $I_{ex} = 6,3662\mu A$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .

$t[s]$	$E[V_t]$	$\sigma[V_t]$	Euler determinista
10	-64.03	8.29	-64.99
20	-64.86	5.62	-64.99
30	-64.79	3.94	-64.99
40	-15.77	17.90	-2.46
50	-56.20	16.49	-67.38
60	-66.97	1.04	-66.87
70	-64.08	7.40	-64.86
80	-64.78	4.60	-64.99
90	-65.12	2.49	-64.99
100	-64.32	8.75	-64.99

**Tabla 5.2:** Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de  $I_{ex} = 63,66\mu A$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .

$t[s]$	$E[V_t]$	$\sigma[V_t]$	Euler determinista
10	-64.03	8.29	-64.99
20	-15.79	17.66	2.51
30	-56.71	16.00	-67.38
40	-57.98	8.40	-59.05
50	-44.26	17.29	-48.70
60	-66.70	1.46	-66.01
70	-64.04	7.94	-64.98
80	-64.70	4.68	-64.98
90	-65.13	2.49	-65.00
100	-64.30	8.74	-65.00

**Tabla 5.3:** Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de  $I_{ex} = 63,66\mu A$  durante  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ .

$t[s]$	$E[V_t]$	$\sigma[V_t]$	Euler determinista
10	-64.03	8.29	-64.99
20	-64.86	5.62	-64.99
30	-27.55	2.55	-27.47
40	-27.51	2.40	-27.40
50	-27.28	2.45	-27.40
60	-27.65	2.32	-27.40
70	-68.03	0.74	-68.04
80	-62.68	11.55	-64.69
90	-65.28	2.56	-65.01
100	-64.27	8.63	-64.99

**Tabla 5.4:** Media y desviación estándar del potencial de membrana para un estímulo de  $I_{ex} = 636,61\mu A$  durante  $t = 20ms$  hasta  $t = 60ms$ .

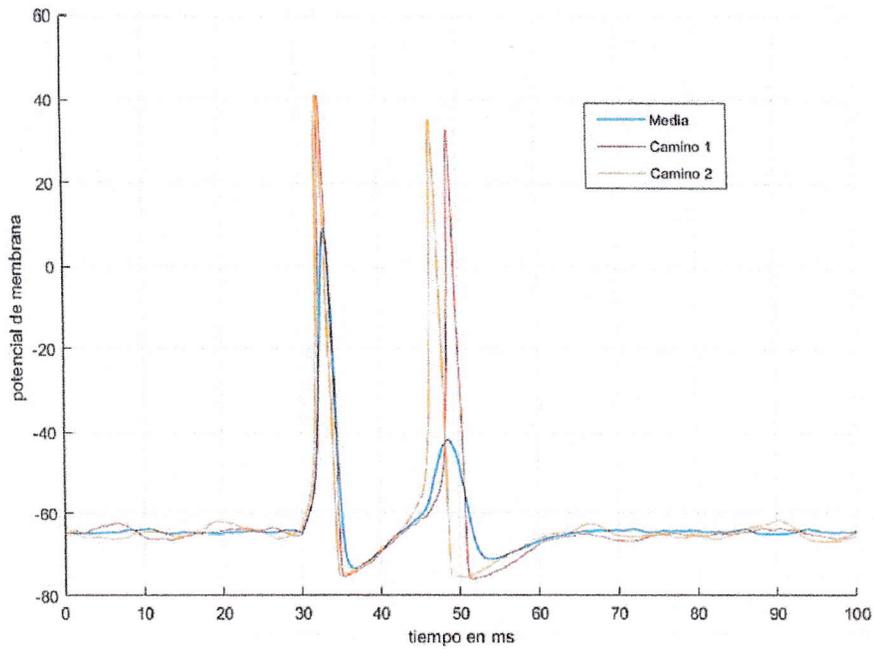


Figura 5.1: Evolución temporal en media del potencial de membrana para  $I_{ex} = 6,366$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .

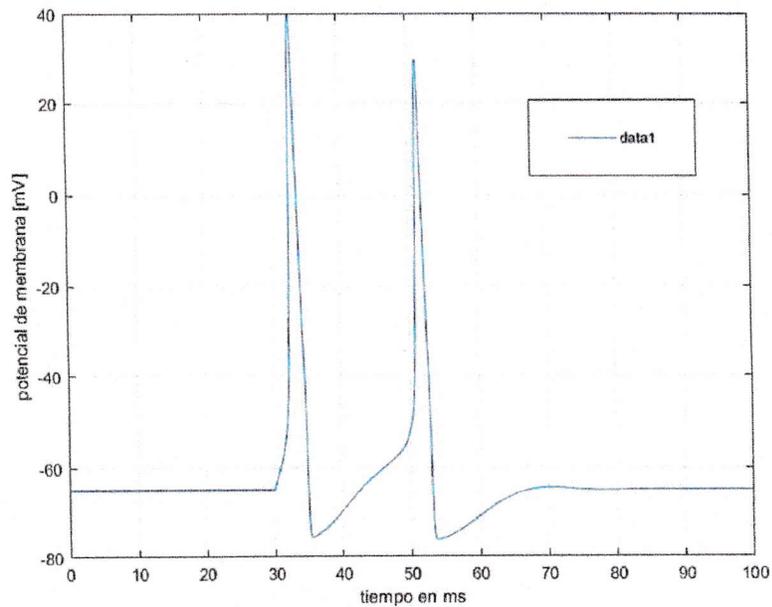


Figura 5.2: Evolución temporal del potencial de membrana determinista para  $I_{ex} = 6,366$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .

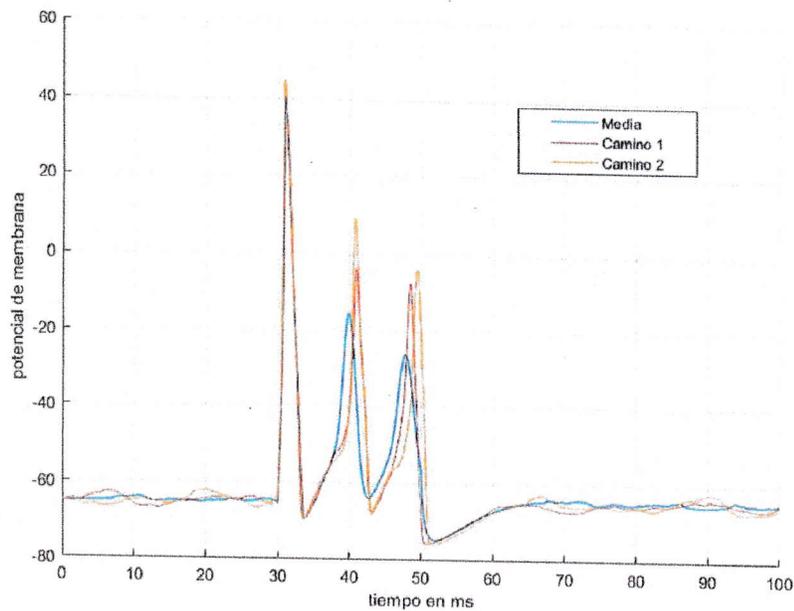


Figura 5.3: Evolución temporal en media del potencial de membrana para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .

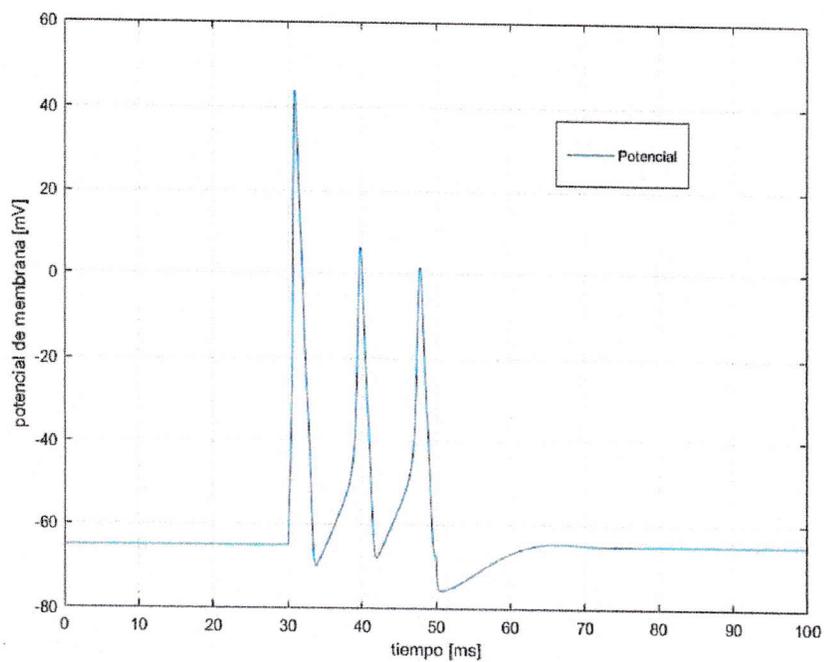
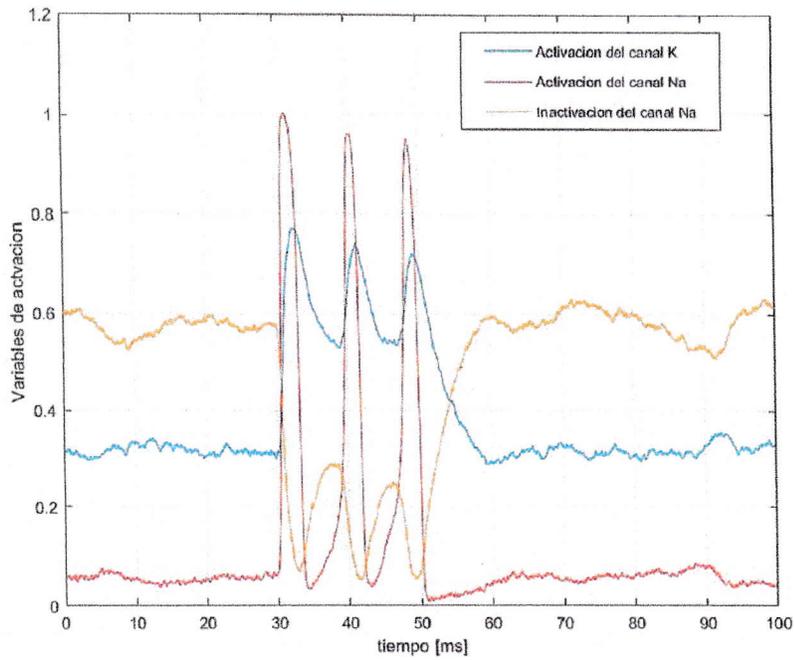
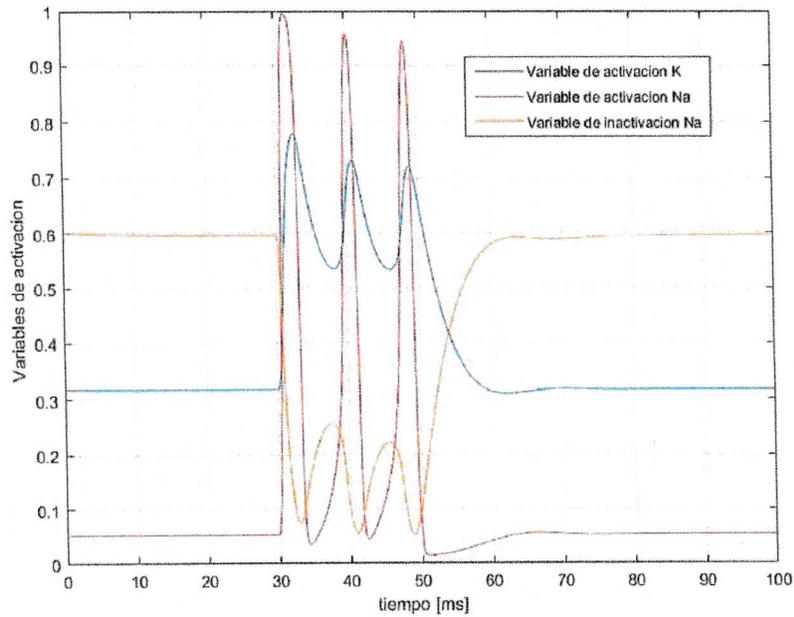


Figura 5.4: Evolución temporal del potencial de membrana determinista para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .



**Figura 5.5:** Evolución temporal en media de las variables de activación de Na, K y desactivación de Na para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ .



**Figura 5.6:** Evolución temporal de las variables de activación determinista de Na, K y desactivación de Na para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ .

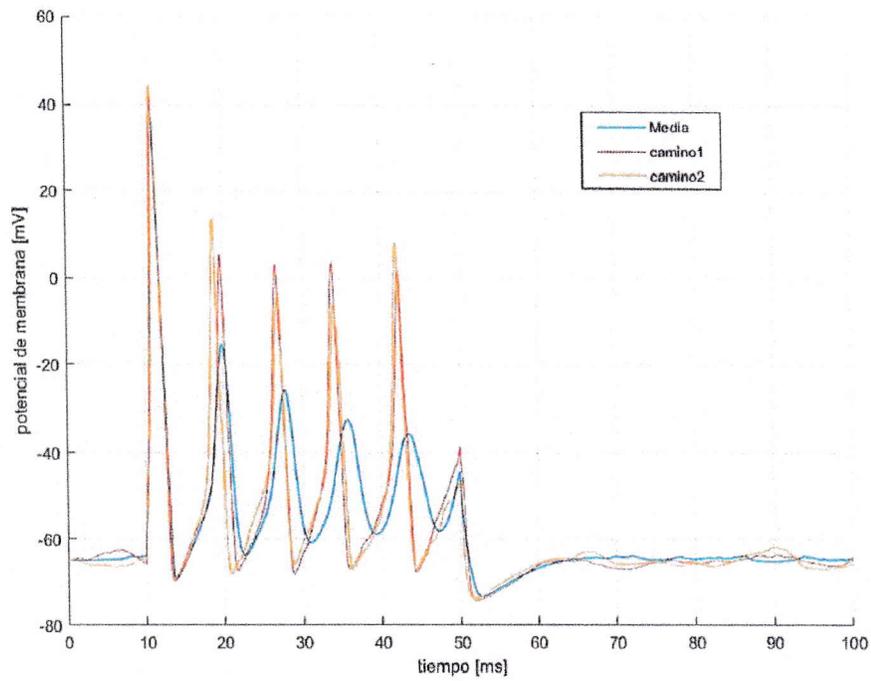


Figura 5.7: Evolución temporal del potencial de membrana determinada para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ .

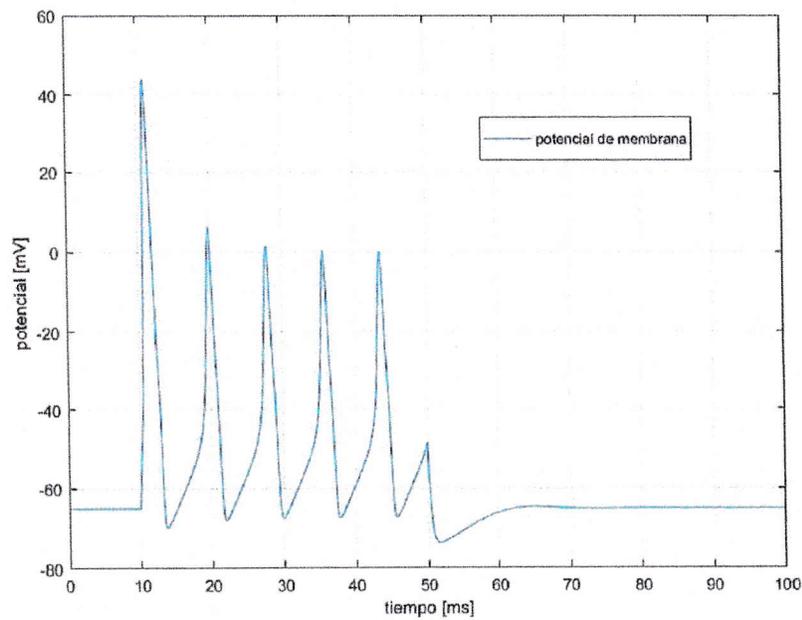


Figura 5.8: Evolución temporal del potencial de membrana determinada para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 30ms$  hasta  $t = 50ms$ .

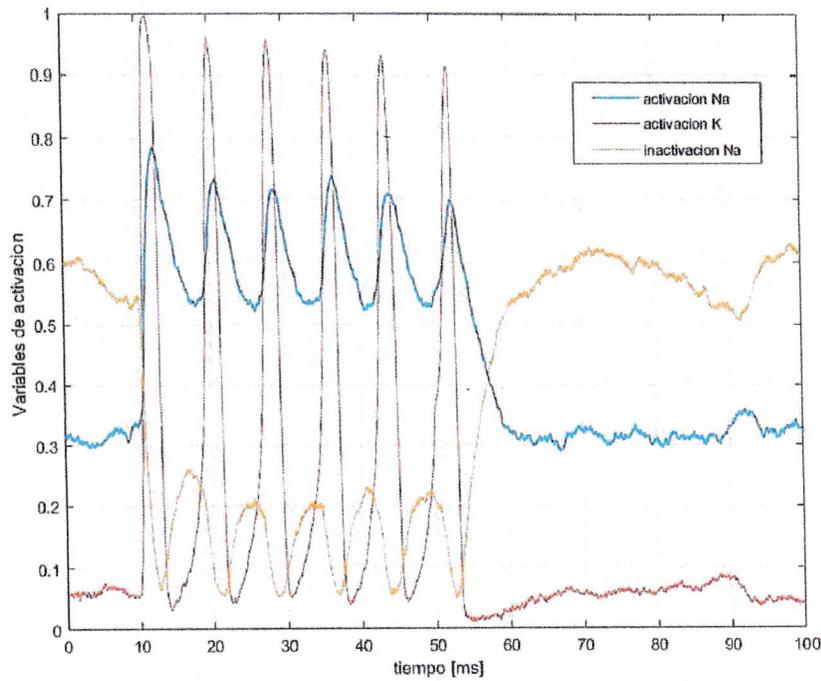


Figura 5.9: Evolución temporal en media de las variables de activación de Na, K y desactivación de Na para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ .

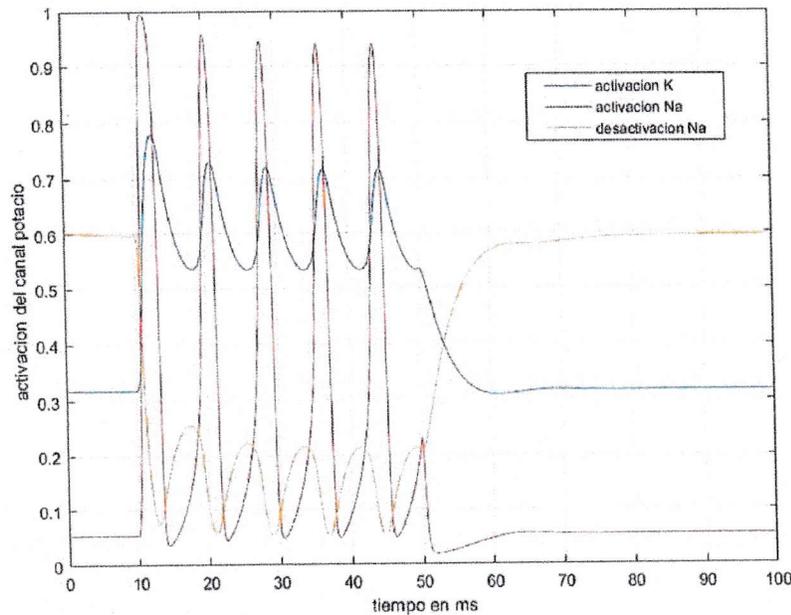


Figura 5.10: Evolución temporal de las variables de activación determinista de Na, K y desactivación de Na para  $I_{ex} = 63,66$  durante  $t = 10ms$  hasta  $t = 50ms$ .

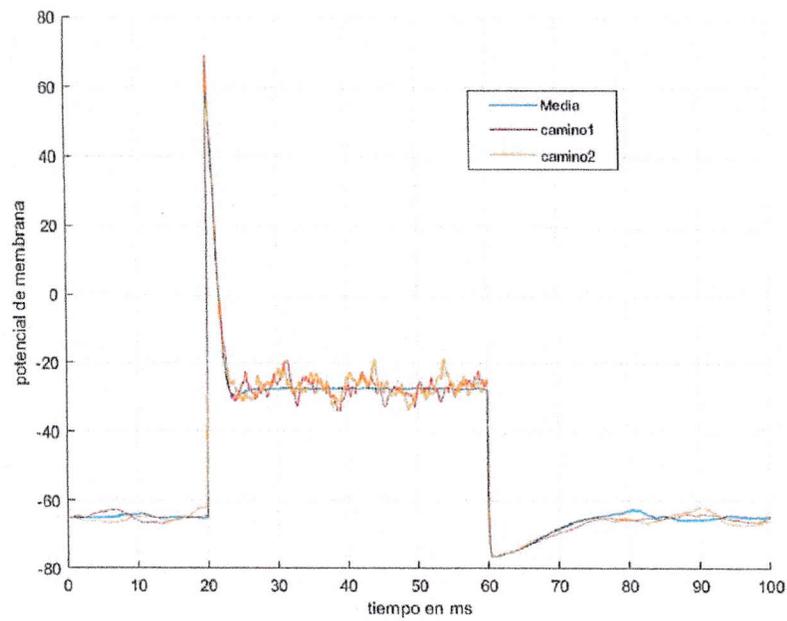


Figura 5.11: Evolución temporal en media del potencial de membrana para  $I_{ex} = 636,6$  durante  $t = 20ms$  hasta  $t = 60ms$ .

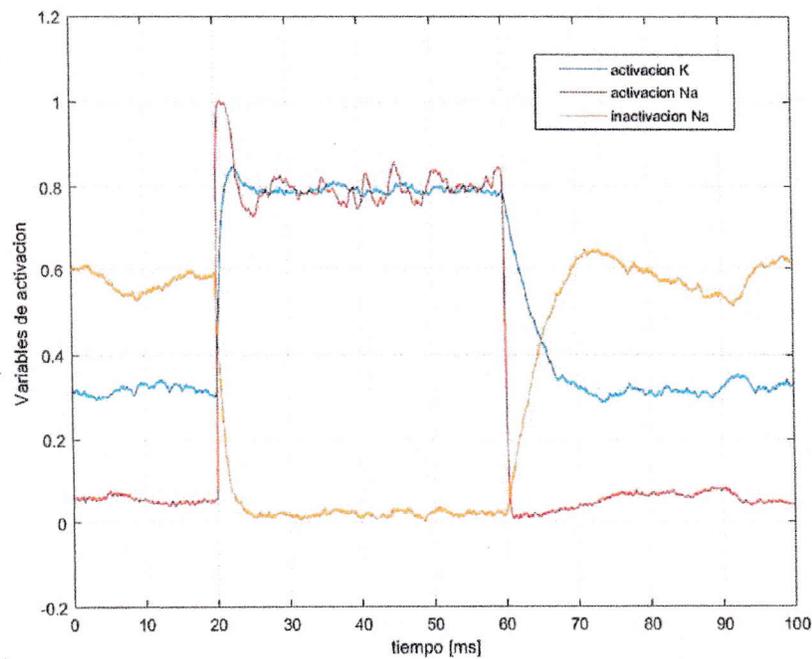


Figura 5.12: Evolución temporal en media de las variables de activación de Na, K y desactivación de Na para  $I_{ex} = 636,6$  durante  $t = 20ms$  hasta  $t = 60ms$ .

# Capítulo 6

## Análisis de Resultados.

### 6.1. Evolución del potencial de membrana para diferentes I.

#### 6.1.1. Gráfica 5.1.

La figura 5.1 se presenta dos regiones marcadamente distintas. La primera para  $t < 0$  ms (recordemos que  $t = 0$  ms es el tiempo de disparo), y la segunda para  $t > 0$  ms. En la primera región se observa que para todos los valores de  $n$ , el BTA se superpone. Esto muestra los resultados obtenidos cuando se estimula a la neurona del modelo presentado en el capítulo 4.2 con una corriente  $I = 6,3662 \text{ /cm}^2$ , y una componente estocástica con distribución gaussiana de media cero y varianza  $\sigma=1$ . Se muestra la gráfica para diferentes valores de  $n$  con correlación temporal  $t=30\text{ms}$  hasta  $t=50\text{ms}$ . Para 500 rutas aleatorias y sus valores son consecuentes con los reportados en la literatura para el método determinista. Reafirmando el resultado ya conocido que indicaba que el estímulo que da inicio a una ráfaga es independiente de la cantidad de disparos que tenga la misma. En la segunda región se observa que la gráfica tiene un patrón oscilatorio con frecuencia propia con las mismas frecuencias para todos los valores de  $n$  y cada BTA tiene diferentes máximos según la cantidad de disparos que tenga la ráfaga. También puede observarse que previo a la terminación de una ráfaga con  $n$  disparos, el BTA tiene una importante componente negativa. Esto se debe a que para contrarrestar la generación de un nuevo disparo dentro de la ráfaga la neurona necesita una corriente negativa que cancele el efecto de la corriente positiva (corriente lenta) es decir se presenta el STA completo (para todos los valores de  $n$ , todos los estímulos que proceden algún disparo); por debajo de la línea horizontal del eje, este valor promedio de la corriente lenta cuando hay un cambio abrupto del potencial de membrana. Se observa que ambas corrientes son oscilatorias que se encuentran a igual fase, pero con amplitudes significativamente diferentes y opuestas, es decir donde una tiene un máximo la otra tiene un mínimo.

#### 6.1.2. Gráfica 5.2.

La figura 5.2 la morfología de los PA apenas varia pese al grado de desmielinización leve, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido por debajo de los 13/15mV. La frecuencia de auto excitación tampoco se ha visto alterada los potenciales son de menor amplitud. La evolución temporal del potencial de membrana celular de una neurona considerando el modelo de Hodgkin-Huxley para el cual se im-

plementa el método de Euler para solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales de Hodgkin-Huxley determinista para  $I_{ex} = 6,366\mu A$  durante  $t=30ms$  hasta  $t=50ms$ . En este caso vemos como se muestran los potenciales de acción a efectos de comprobación de que tanto el estímulo como la propagación del PA se han materializado convenientemente en todos los compartimentos, la neurona presenta una amplitud situada en torno a 15mV con un estímulo que generan 2 potenciales de acción con una morfología y periodicidad correctas y ajustadas a los resultados esperados. El primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente mas alta, pero a partir del segundo potencial consolida su estabilidad en el estrecho rango de los 25-30mV. El umbral de amplitud de la estimulación se sitúa en este caso en los  $6,366\mu A$  de amplitud.

### 6.1.3. Gráfica 5.3.

La figura 5.3 se muestran los potenciales de acción a efectos de comprobación de comprobación de que la propagación de los PA se ha materializado convenientemente en todos los compartimentos. Se trata de un modelo de neurona autoexcitable, la neurona analizada en este caso presenta una amplitud estacionaria situada en torno a los 20mV y un total de 3 potenciales de acción autogenerados. La frecuencia de estos Pas, dados los 30 milisegundos (ms) de simulación, es de 433 Hz; estando dotados de una morfología y periodicidad correctas y ajustadas a los resultados esperables. El primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente mas alta, pero a partir del segundo y tercer potencial su valor se va atenuando hasta consolidar su estabilidad nuevamente cuando se regenere en el estrecho rango de los 15-20 mV.

### 6.1.4. Gráfica 5.4.

La figura 5.4 muestra la evolución temporal del potencial de membrana determinista para  $I_{ex} = 63,66\mu A$  durante  $t=30ms$  hasta  $t=50ms$ . En este caso se muestran todos los PA a efectos de verificación de que la propagación de los potenciales de acción se ha producido satisfactoriamente en todos los compartimentos. Se trata de un modelo de una neurona no autoexcitable (células piramidales de estallido intrínseco), por lo que precisan de una corriente de estímulo previa que desencadene la despolarización dendrítica y la generación del PA. La morfología de los PA apenas varia con un grado de desmielinización leve, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido.

### 6.1.5. Gráfica 5.5.

La figura 5.5 Evolución temporal del potencial de membrana celular de una neurona considerando el modelo de Hodgkin Huxley para el cual se implementa el método de Euler para solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales de Hodgkin - Huxley en media de las variables de activación de  $Na^+$ ,  $K^+$ , y desactivación de  $Na^+$  para  $I_{ex} = 63,66 \mu A$  durante  $t=10ms$  hasta  $t=50ms$ . Para 500 rutas aleatorias, la evolución de la velocidad de propagación en este tipo de neurona no es perfectamente descendente, sino que registra fluctuaciones de signo opuesto en muchos casos (ver figura 5.5). La propagación del PA se acelera con una desmielinización leve, disminuye para la moderada y se desploma para un grado de deterioro severo. La desmielinización transversal presenta el efecto de reducir sensiblemente la velocidad de propagación, aunque cuando esta desmielinizada longitudinal aumenta, por adquirir una situación de estabilidad. La desmielinización combinada

disminuye ligeramente la velocidad de propagación del PA.

#### 6.1.6. Gráfica 5.6.

En la figura 5.6 el método de Euler-Maruyama para ecuaciones diferenciales ordinarias puede ser extendido para el caso de las ecuaciones diferenciales estocásticas (alcatorias) proporcionando, de manera general, soluciones numéricas convergentes a las correspondientes soluciones teóricas. Una de las magnitudes comúnmente utilizadas para caracterizar los disparos de una neurona en el campo de la neurofisiología experimental, es la varianza de los intervalos o interspike (ISIs). Los ISIs son los tiempos entre los disparos de la neurona. Con estos tiempos se arman histogramas de frecuencia y se calcula la varianza de esa distribución de tiempos. Este tipo de análisis no toma en cuenta toda la señal del potencial de membrana y por ende a la información inherente a las oscilaciones del sistema, que reflejan corrientes.

#### 6.1.7. Gráfica 5.7.

En la figura 5.7 evolución temporal de membrana determinista para  $I_{ex} = 63,66 \mu A$  durante  $t=10ms$  hasta  $t=50ms$  para 500 rutas aleatorias se muestran los potenciales de acción a efectos de comprobación de que la propagación de los PA se ha materializado convenientemente en todos los compartimentos. Se trata de un modelo de neurona autoexcitable, la neurona analizada en este caso presenta una amplitud estacionaria situada en torno a los 20mV y un total de 6 potenciales de acción autogenerados. La frecuencia de estos Pas, dados los 30 milisegundos (ms) de simulación, es de 433 Hz; estando dotados de una morfología y periodicidad correctas y ajustadas a los resultados esperables. El primer potencial de acción posee una amplitud ligeramente más alta, pero a partir del segundo y tercer potencial su valor se va atenuando hasta consolidar su estabilidad nuevamente cuando se regenera en el estrecho rango de los 10 - 5 mV.

#### 6.1.8. Gráfica 5.8.

En la figura 5.8 la evolución temporal del potencial de membrana determinista para  $I_{ex} = 63,66 \mu A$  durante  $t=30ms$  hasta  $t=50ms$ . En este caso se muestran todos los PA a efectos de verificación de que la propagación de los potenciales de acción se ha producido satisfactoriamente en todos los compartimentos. Se trata de un modelo de una neurona no autoexcitable (células piramidales de estallido intrínseco), por lo que precisan de una corriente de estímulo previa que desencadene la despolarización dendrítica y la generación del PA. La morfología de los PA apenas varía con un grado de desmielinización leve, aunque el valor de amplitud estable del potencial de acción se ha reducido para un total de 6 potenciales.

#### 6.1.9. Gráfica 5.9.

En la figura 5.9 la evolución temporal en la media de las variables de activación de  $Na^+$  y desactivación de  $Na^+$  para  $I_{ex} = 63,66 \mu A$  durante  $t=10ms$  hasta  $t=50ms$  para las especies que intervienen en el potencial, los canales de sodio dependientes de potencial, poseen al menos tres estados: desactivado (cerrado), activado (abierto) e inactivado (cerrado). En estado normal los canales se encuentran en estado desactivado. Acá para

la práctica se le inyecta una corriente y se registra su valor numérico simulado en el programa Matlab para 500 rutas aleatorias

#### 6.1.10. Gráfica 5.10.

En la figura 5.10 la evolución temporal de las variables de activación determinista de  $Na^+$ ,  $K^+$ , y desactivación de  $Na^+$  para  $I_{ex} = 63,66 \mu A$  durante  $t=10ms$  hasta  $t=50ms$  para las especies que intervienen en el potencial, los canales de sodio dependientes de potencial, poseen al menos tres estados: desactivado (cerrado), activado (abierto) e inactivado (cerrado). En estado normal los canales se encuentran en estado desactivado. Acá para la practica se le inyecta una corriente y se registra su valor numérico.

#### 6.1.11. Gráfica 5.11.

En la figura 5.11 simulación y Evolución temporal en media del potencial de membrana celular de neurona para  $I_{ex} = 636,6 \mu A$  durante  $t=20ms$  hasta  $t=60ms$  Considerando el modelo de Hodgkin-Huxley para el cual se implementa el método de Euler para solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales de Hodgkin-Huxley.

#### 6.1.12. Gráfica 5.12.

En la figura 5.12 la evolución temporal en media de las variantes de activación de  $Na^+$ ,  $K^+$  y desactivación de  $Na^+$  para  $I_{ex} = 636,6 \mu A$  durante  $t=20ms$  hasta  $t=60ms$ . Considerando el modelo de Hodgkin-Huxley para el cual se implementa el método de Euler para solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales de Hodgkin-Huxley.

## Capítulo 7

### Conclusión.

Se realizan simulaciones numéricas del modelo de Hodgking y Huxley aplicando una formulación estocástica la cual fue construida teniendo en cuenta consideraciones teóricas de los procesos que se llevan a cabo en la membrana celular, el nuevo sistema estocástico es solucionado utilizando el esquema de Euler Maruyama, los resultados obtenidos tienen buenas aproximaciones en media del potencial de membrana celular en comparación con el método de Euler determinista. Se puede concluir que una formulación estocástica para la dinámica electrofisiológica neuronal es viable y se puede construir y simular mediante métodos numéricos.

# Bibliografía.

HODGKIN AL, HUXLEY AF. (1952). *Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. Journal of Physiology; 117(4):500-544.

HILLE B. (2001). *Canales iónicos de membranas excitables*. Tercera Edición, Sunderland (MA): Sinauer Associates.

IMENNOV NS y RUBINSTEIN JT. (2009). *Modelo estocástico de población para la estimulación eléctrica del nervio auditivo..* IEEE Trans Biomed Eng 10: 2493-2501.

CANNON RC, O'DONNELL C y NOLAN MF. (2010). *Stochastic ion channel gating in dendritic neurons: morphology dependence and probabilistic synaptic activation of dendritic spikes*. PLoS Comput Biol 6: e1000886.

SENGUPTA B, LAUGHLIN SB y NIVEN JE. (2010). *Comparison of Langevin and Markov channel noise models for neuronal signal generation*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 81: 011918.

FINKE C, VOLLMER J, POSTNOVA S y BRAUN HA. (2008). *Propagation effects of current and conductance noise in a model neuron with subthreshold oscillations*. Math Biosci 214: 109-121.

KELESHIAN AM, EDESON RO, LIU GJ y MADSEN BW. (2000). *Evidence for cooperativity between nicotinic acetylcholine receptors in patch clamp records*. Biophys J 78: 1-12.

GROFF JR, DEREMIGIO H y SMITH GD. (2010). *Markov chain models of ion channels and calcium release sites*. In: Laing C, Lord G, editors. *Stochastic methods in neuroscience..* New York: Oxford University Press. pp. 29-64.

GROFF JR, DEREMIGIO H y SMITH GD. (2010). *Markov chain models of ion channels and calcium release sites*. In: Laing C, Lord G, editors. *Stochastic methods in neuroscience*. New York: Oxford University Press. pp. 29-64.

FOX RF y LU YN. (1994). *Emergent collective behavior in large numbers of globally coupled independent stochastic ion channels*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 49: 3421-3431.

FOX RF. (1997). *Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations*. Biophys J 72: 2068-2074.

GOLDWYN JH, IMENNOV NS, FAMULARE M y SHEA-BROWN E. (2011). *Stochastic differential equation models for ion channel noise in Hodgkin-Huxley neurons*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 83: 041908.

LINARO D, STORACE M y GIUGLIANO M. (2011). *Accurate and fast simulation of channel noise in conductance-based model neurons by diffusion approximation*. PLoS Comput Biol 7: e1001102.

ORIO P. (2011). *Diffusion approximation algorithm for stochastic ion channel simulations with multiple states [abstract]*. Computational and Systems Neuroscience 2011 meeting (Cosyne 2011). 24-27 February 2011; Salt Lake City, Utah, United State.

ALLEN J y E. (2007). *Modeling with Ito Stochastic Differential Equations*. Texas Tech University, USA.

HEROD y SHONKWILER. (2009). *Mathematical Biology*. Segunda Edición.