

Tesis de Maestría presentada como requisito parcial
para optar al título: Magíster en Ciencias - Física

Modelamiento y simulación del transporte iónico «transmembrana» en células por métodos estocásticos

**Modeling and simulation of transmembrane ionic transport in cells
by stochastic methods**

Ing. Maria Camila Barrero Moreno



Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
PCM Computational Applications
2020

Directora

PhD. Elisabeth Restrepo Parra

Co-Director

MsC. Javier Ignacio Torres Osorio

Líneas de Investigación

Modelamiento y simulación de sistemas biológicos

*El mayor enemigo del conocimiento no es la ignorancia, es
la ilusion del conocimiento. Sthephen Hawking*

Contenido

Agradecimientos	3
Resumen	5
Abstract	8
1 Preliminares	9
1.1 Introducción	9
1.2 Antecedentes	11
1.3 Justificación	16
1.4 Objetivos	17
2 Fundamentación teórica	19
2.1 Estructura de la bicapa lipídica	19
2.1.1 Aspectos generales	19
2.1.2 Transporte iónico en las membranas biológicas	20
2.1.3 Modelo de mosaico fluido	21
2.1.4 Proteínas de membrana	22
2.1.5 Estructura electrostática de la membrana	22
2.2 Energía y dinámica de los sistemas biológicos	23
2.2.1 Ecuación Nernst	24
2.2.2 Equilibrio de Donnan	24
2.2.3 Ecuación de Goldman-Hodking-Katz	25
2.2.4 Potencial de difusión	25
2.2.5 Viscosidad de los fluidos biológicos	26
2.2.6 Longitud de Debye	26
2.2.7 Efecto del campo magnético en células	27
2.3 Propiedades de la membrana	27
2.3.1 Presión osmótica	27
2.3.2 Potencial de membrana	28
2.3.3 Corriente iónica	28
2.3.4 Propiedades eléctricas de la membrana celular	28
2.3.5 Permeabilidad de la membrana	29
2.4 Metodos empleados para modelamiento y simulación del transporte iónico	29

2.5	Canales iónicos	32
2.5.1	Modelo de mosaico fluido	34
2.6	Método Monte Carlo	35
2.6.1	Aspectos básicos	35
2.6.2	Cadenas de Markov	36
2.6.3	Hipótesis de ergodicidad	37
2.6.4	Algoritmo de Metrópolis	37
2.6.5	Algoritmo de Gillespie	38
3	Metodología	41
3.1	Características generales del modelo	41
3.1.1	Condiciones iniciales	47
3.2	Hamiltoniano del sistema	47
3.3	Movimiento de los iones	49
3.4	Cálculo de observables	51
3.4.1	Potencial de reposo	51
3.4.2	Corriente iónica	53
3.4.3	Presión Osmótica	53
3.5	Algoritmo de Gillespie	53
4	Resultados y Análisis	55
4.1	Efecto de la longitud del medio extracelular en el potencial de membrana	56
4.2	Potencial de equilibrio para cada especie iónica	57
4.3	Concentración intracelular de cada especie iónica	60
4.4	Potencial de reposo considerando el campo magnético	62
4.5	Plano de fase	63
4.6	Corriente iónica en función del tiempo	65
4.7	Corriente iónica Vs Potencial de membrana	67
4.8	Presión osmótica	69
4.9	Validación del modelo	70
5	Conclusiones y Recomendaciones	73
5.1	Conclusiones	73
5.2	Recomendaciones	74
5.2.1	Significancia y contribuciones	74
5.2.2	Limitaciones de la tesis	74
5.2.3	Trabajos futuros	75
6	Anexo: Calculo de las variables de la metodología	77
6.0.1	Cálculos con los parámetros fijos	77
6.0.2	Parámetros de entrada	79

7 Publicaciones y Asistencia a eventos científicos	83
Bibliography	85

Figuras

2.1	Métodos que pueden ser empleados para el modelamiento y simulación del transporte iónico a través de la membrana.	30
2.2	Esquema de la estructura de la membrana de una célula.	35
3.1	Detalle estructural de la geometría usada en el modelo. Los iones y canales de potasio (verde), magnesio (rosado), sodio (rojo), cloruro (cyan) y calcio (azul oscuro).	42
3.2	a) Estructura de la membrana celular y b) estructura de un canal iónico	43
3.3	Esquema de la manera como se somete la célula a un campo magnético generado por dos placas.	49
4.1	Potencial de membrana variando l_{extra}	56
4.2	Potencial de reposo para cada especie iónica Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^{-} , Na^{+} y K^{+} y en función del tiempo, tomando 1 MCS= 10 ps.	59
4.3	Concentración intracelular de cada especie ionica en función del tiempo.	60
4.4	Potencial de membrana en función del tiempo, variando el gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 25 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$	62
4.5	Plano de fase entre el gradiente de fase magnética vs energía potencial.	63
4.6	Corriente en función del tiempo, variando el gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$, $G_i = 15 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$	65
4.7	Corriente en función del tiempo, variando el gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$, $G_i = 15 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$	67
4.8	Presión osmótica en función del tiempo, con gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$, $G_i = 15 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$	69
4.9	Validación del modelo planteado con Monte Carlo usando el algoritmo de Gillespie.	70

Tablas

2.1	Concentraciones en $(\frac{mEq}{L})$ en el medio extracelular e intracelular para cada especie iónica.	23
2.2	Variables del transporte iónico.	34
3.1	Parámetros fijos en el modelo	44
3.2	Parámetros de entrada del modelo.	45
3.3	Valores obtenidos de concentraciones en $\frac{iones}{\mu m^3}$ y número de iones intracelular para cada especie, a partir de las concentraciones ingresadas en la simulación.	45
3.4	Número de iones del medio extracelular, l_{extra} : 15 nm, 20 nm y 25 nm	46
3.5	Número de celdas y volumen extracelular con l_{extra} 15 nm, 20 nm y 25 nm	46
4.1	Número total de iones extracelular (N_e) y volumen extracelular (V_{extra})	57
4.2	Valores del potencial de membrana con diferentes gradientes magneticos para $t = 21 ns$	64

Nomenclatura

k_B Constante de Boltzmann

Agradecimientos

- A la Universidad Nacional de Colombia por ser mi alma mater.
- A la profesora Elisabeth Restrepo Parra, por su calidad humana y apoyo en mi desarrollo profesional.
- Al profesor Javier Ignacio Torres Osorio, por su apoyo.
- A la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales por su contribución a través de las Becas para estudiantes de Posgrado
- A Colciencias por la beca de joven investigadora en el programa “Jovenes investigadores e innovadores por La Paz 2017” .
- A todos mis compañeros y colegas del grupo PCM Computational Applications y del Laboratorio Física del Plasma.
- A toda mi familia por el apoyo incondicional y a todas aquellas personas que contribuyeron de alguna manera a la realización de este trabajo.

Resumen

En el presente trabajo se modeló y simuló el transporte iónico a través de la membrana, se asume una célula aislada a la cual se le hace un corte transversal con una altura de 5 \AA . Para desarrollar este trabajo se llevaron a cabo dos etapas, para la realización del modelo empleando métodos estocásticos para describir el transporte iónico a través de la membrana y la implementación del modelo. En la primera parte se consideraron las condiciones de una célula tales como: concentración iónica intracelular y extracelular, dimensiones del radio intracelular y radio celular, cinco especies iónicas K^+ , Cl^- , Na^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} y la condición de que los iones deben estar altamente diluidos en el medio extracelular y en el medio intracelular. En la segunda parte, se incluyó el efecto del campo magnético en el modelo para determinar el efecto que tiene en el transporte iónico en la célula. Para generar el campo magnético al cual se sometió la célula se consideró una configuración de dos placas puestas cara a cara, generando gradientes magnéticos intensos. Para implementar el método Monte Carlo se desarrolló un hamiltoniano que incluye las contribuciones de la energía debido al campo eléctrico, la interacción entre los iones, la fuerza de rozamiento que se genera al mover el ión en el medio y la contribución que se produce al someter una célula a un campo magnético. La exposición de la célula a un gradiente magnético generó aumento en la concentración intracelular de los iones con un gradiente magnético de

$G_i = 30 T m^{-1}$. Un aumento en la concentración intracelular provocó aumentos en el potencial de membrana, la corriente iónica y la presión osmótica. Adicionalmente, se encontró una relación lineal entre la corriente iónica y el potencial de membrana. Se encontró que los iones que más afectan el comportamiento del potencial de membrana son K^+ , Cl^- y Mg^{2+} . De acuerdo al diagrama de fase entre el potencial de membrana y el gradiente magnético se obtuvo un acople entre la energía debida a la exposición al campo magnético y el potencial de membrana. Finalmente, se realizó una validación del modelo, usando el algoritmo de Gillespie obteniendo variaciones hasta del 3% en el potencial de membrana.

Palabras clave: , Monte Carlo, transporte iónico, potencial de membrana, presión osmótica, corriente iónica.

Abstract

In the present work the ionic transport through the membrane is modeled and simulated, an isolated cell is assumed to which a cross section is made with a height of 5 \AA . To carry out this work, a two-stage process will be carried out, the realization of the model using stochastic methods to describe the ionic transport through the membrane and the implementation of the model. The first part will consider the conditions of a cell such as: intracellular and extracellular ionic concentration, intracellular radius and cellular radius dimensions, five ionic species

K^+ , Cl^- , Na^+ , Mg^{2+} and Ca^{2+} the condition that the ions must be highly diluted both the extracellular medium and the intracellular medium. In addition, the magnetic field is included in the model, to determine the effect it has on ionic transport in the cell. To generate a magnetic field to which the cell is considered a configuration of two plates placed face to face, generating intense magnetic gradients (HGFM). To implement the Monte Carlo method, a Hamiltonian was developed that includes the contributions of energy due to the electric field, the interaction between ions, the friction force generated by moving the ion in the middle and the contribution that is given someday A cell to a magnetic field. Exposure of the cell to a magnetic gradient generated an increase in the intracellular concentration of ions with a magnetic gradient of

$Gi = 30 Tm^{-1}$, an increase in intracellular concentration caused an increase in membrane potential, Ionic current and osmotic pressure. In addition, a linear relationship between ionic current and membrane potential was found. It was found that the ions that are most likely to suffer the membrane potential behavior are

K^+ , Cl^- and Mg^{2+} . According to the phase diagram between the membrane potential and the magnetic gradient, a coupling between the energy due to exposure to the magnetic field and the membrane potential was obtained. Finally, a validation of the model was carried out using the Gillespie algorithm with variations up to 3% in the membrane potential.

Keywords: Monte Carlo, ionic transport, membrane potential, osmotic pressure, ionic current

.

1 Preliminares

1.1. Introducción

Para entender la estructura y la función de los organismos vivos, es primordial conocer la estructura y función de las células [1]. Entre las funciones que cumple la célula están las estructurales, secretoras, metabólicas, defensivas, de control y reproductoras. Cada célula está rodeada por una membrana que la separa del medio extracelular y da la característica de unidad separada. La membrana tiene una estructura común en células eucariotas y procariotas [2]. Por medio de la membrana se lleva a cabo la regulación del constante intercambio de sustancias por medio del transporte iónico, el cual es esencial para aspectos como: (i) proteger el buen funcionamiento de cada célula, (ii) mantener las estrictas condiciones de pH y (iii) conservar las concentraciones iónicas que permiten el desarrollo de los procesos metabólicos y la coordinación de sus actividades [3]. El estudio del transporte iónico a través de la membrana se ha desarrollado desde finales del siglo XVIII [4], comenzando por Quincke quien encontró que la membrana celular poseía una naturaleza lipídica, observándose que la célula generalmente toma la forma de una esfera en el agua [5]. También, se encontró la similitud que existe entre una delgada capa de aceite que se comporta como una membrana semipermeable, con la

membrana plasmática, la cual tiene un grosor entre 4 *nm* y 10 *nm* [6].

El transporte iónico ha sido clásicamente estudiado y cuantificado a nivel de plantas empleando técnicas como radiotrazadores, microelectrodos externos o análisis específicos de tipo celular de sustratos de transporte [7]. Estas técnicas generalmente permiten alcanzar altos niveles de resolución temporal, pero tienen limitaciones en aspectos espaciales. El avance de los estudios teóricos se impulsó a partir de la obtención de la estructura cristalográfica de un canal de potasio, siendo una de las motivaciones principales para el estudio del transporte iónico. Dado que actualmente se cuenta con diversos métodos para la simulación de sistemas biológicos, se deben conocer las limitaciones y posibilidades de cada uno de los métodos, las ventajas y desventajas, los requerimientos de computo y la cantidad de tiempo de computo requerido [8].

De acuerdo con la literatura, se pueden identificar específicamente dos clases de métodos de simulación empleados para el estudio teórico del transporte iónico a través de la membrana: los modelos continuos o analíticos y los modelos estocásticos. Los modelos continuos carecen de capacidades predictivas en el tiempo, lo que puede ser un limitante para su implementación. Inicialmente se realizaron avances de tipo analítico, dentro de los que sobresalen los realizados por Nerst-Planck; posteriormente, se realizaron modificaciones a este método, por parte de Poisson y Boltzmann. La modificación se adelantó, con el fin de tener en cuenta las interacciones de los iones involucrados en el transporte. Por otro lado, se han usado métodos estocásticos desde finales del siglo XX, los cuales aportan la naturaleza aleatoria de los sucesos macroscópicos [9].

Los métodos estocásticos se basan en la probabilidad con que suceden los hechos en la naturaleza. Uno de estos métodos es la Dinámica Molecular (DM), que permite recrear el proceso de interacción de las moléculas por un periodo de tiempo, lo que

hace que se pueda tener una visualización del movimiento de las partículas; generalmente, este método se emplea para sistemas moleculares complejos compuestos por un gran número de partículas. Sin embargo, este método tiene como limitante que los tiempos máximos que puede simular son del orden de 10 *ns* hasta 100 *ns* [10], pero los procesos de transporte a través de canales iónicos se dan en periodos superiores a los microsegundos [11]. Una alternativa para simular el transporte iónico es el método de dinámica browniana (DB), que es una aproximación al modelado de sistemas moleculares, que tiene como propósito encontrar la trayectoria de un conjunto de partículas utilizando la ecuación de Langevin, como ecuación de movimiento. Otro método del tipo estocástico es Monte Carlo (MC) combinado con el algoritmo Metrópolis, que ha mostrado gran eficiencia y facilidad para simular fenómenos físicos que conllevan un alto comportamiento estocástico [12].

1.2. Antecedentes

En los últimos años, se han estudiado los efectos del campo magnético en los procesos de germinación de las semillas, por ejemplo Torres-Osorio et al., [13] reportando el análisis del efecto en la germinación y absorción de agua en semillas de soja expuestas a campo magnético estático homogéneo (125 mT por 10 min y 300 mT por 10 min); en cuanto a la germinación, estos autores encontraron que, aumentando el campo magnético al que se exponen las semillas, el tiempo de germinación disminuye. También, encontraron que exponiendo semillas de *Leucaena leucocephala* a un campo magnético (125 mT y otras a 250 mT durante (10, 30 y 60) min), determinando el número de semillas germinadas, la longitud de la raíz y porcentaje de nitrógeno en la plántula, se produjeron variaciones de la longitud de la raíz, aumentos en la cantidad de nitrógeno

y de proteína [14]. La mayor parte de los estudios relacionados con el efecto del campo magnético en sistemas biológicos se han realizado de manera experimental. Existen reportes de estudios teóricos que usan modelos complejos, que deben ser resueltos de forma analítica, con el fin de entender el comportamiento de los iones a través de la membrana. Los estudios teóricos, presentan una gran posibilidad de entender y analizar la fenomenología presente en los procesos de transporte iónico.

Para el transporte de iones, uno de los modelos más sencillos es el Poisson Nernst Planck (PNP), que se enfoca en la teoría de campo medio. La aproximación de campo medio consiste en considerar los efectos que producen todos los componentes del sistema sobre uno de ellos como un único efecto promediado, ofreciendo una alta precisión en los resultados en cuanto a estructura y funcionamiento. En el modelo PNP, se trata el flujo de los iones como una concentración promedio de iones impulsada por la fuerza que genera el potencial electrostático y el gradiente de concentración de iones. Este modelo fue introducido en el campo de la biología molecular a principios de la década de 1990 por Barcilon et al., [15]. [16, 17, 18]. Uno de los aportes en este modelo es la aproximación de carga puntual para los iones, considerando cada ion como una carga puntual, que se caracteriza por ser una carga eléctrica de magnitud finita y por estar contenida en un punto geométrico de dimensiones pequeñas. Si la carga está comprendida en una geometría esférica, la carga se comporta fielmente como una carga puntual ubicada en el centro de una esfera. En el modelo original [19], se despreciaban los efectos esféricos de los iones en un confinamiento geométrico de un poro o canal, las interacciones ion-agua e ion-ion, la polarización de las moléculas de agua, el movimiento en el canal y muchas otras interacciones que no se relacionan directa y exclusivamente a la electrostática; sin embargo, Gomulkiwicz et al., [20] se basó en datos experimentales que muestran que los tamaños de los canales iónicos se asemejan

a los tamaños de los iones, estableciendo que, teniendo en cuenta la descripción teórica del transporte de iones, se deben incluir las interacciones ion-ion y ion-proteína dentro del canal. Con este fin, se estableció que el modelo conformado por las ecuaciones PNP, se puede usar para el estudio del flujo de corriente [21]. Por lo cual, este modelo es uno de los más aceptados en el caso que se requieran describir los procesos de transporte iónico a través de membranas de intercambio iónico [22] y pueden incluirse otros efectos como el producido por un campo magnético, teniendo en cuenta el creciente interés de la comunidad científica en la magnetobiología.

Se ha encontrado que, en la célula, con altos contenidos de agua, se obtiene un buen acuerdo con la ecuación Nernst- Einstein (NE) [23], siempre y cuando la concentración se calcule en función de la cantidad de agua presente. Para contenidos de agua bajos, la concentración debe basarse en el volumen total de la membrana. En investigaciones asociadas con la tecnología basada en membranas, como la electrodiálisis, baterías y celdas de combustión, se requiere estudiar el transporte de iones impulsados por el campo eléctrico en membranas de intercambio. Empleando NE, se han analizado los resultados de conductividad iónica en membranas de intercambio comerciales, dando como resultados las concentraciones adecuadas para su efectivo funcionamiento [24]. Por ejemplo, el método NE puede aplicarse para la predicción de la conducción iónica dependiente del voltaje, en un recubrimiento de electrolito sólido en electrodos.

La simulación usando DM proporciona una alternativa para el estudio acerca del movimiento de las estructuras y como estos movimientos pueden estar relacionados con las funciones biológicas [25]. Usando simulaciones de este tipo se ha estudiado el comportamiento de las corrientes iónicas, resaltando aspectos importantes como: los parámetros de interacción empírica (campos de fuerza). DM se encuentra entre los primeros de la jerarquía en términos de precisión, respecto al fenómeno biológico.

Un modelo propuesto para el estudio del transporte iónico usando DM, teniendo en cuenta la estructura de las proteínas que hacen la función de canal iónico, la membrana celular, el solvente y los iones explícitamente con las posiciones y velocidades propagadas por la dinámica newtoniana [26]. Los canales de potasio son esenciales para mantener el equilibrio iónico a través de las membranas celulares, por lo cual, Millar et al., [27] realizaron simulaciones del transporte iónico usando DM para el canal KcsA. La estructura del canal KcsA ha sido la base para las simulaciones y modelamiento del transporte iónico, mostrando resultados para los grupos carbonilo que coordinan el comportamiento del ion en el poro (similares a los líquidos) y las propiedades electrostáticas intrínsecas que controlan la selectividad iónica [28]. Åqvist et al., [29] propusieron un modelo usando dinámica molecular en el que se toma un canal de diámetro aproximadamente 33 Å, la base del estudio fue la estructura cristalográfica del canal de KcsA.

En la dinámica browniana (DB) desaparecen los detalles moleculares de la bicapa lipídica y las moléculas de agua, mientras solo se tratan los iones móviles y las proteínas que dan forma al canal [30]. El movimiento de los iones se rige por la ecuación de Langevin [31]. Las fuerzas que actúan sobre los iones incluyen fuerzas de fricción y las fuerzas electrostáticas totales debido a otros iones móviles, cargas fijas en la proteína del canal, campo electrostático polarizado y el potencial de membrana, que son determinados resolviendo la ecuación de Poisson. Los métodos continuos no aportan los beneficios que pueden tener los métodos estocásticos, como es la predicción del comportamiento de las variables en el tiempo, por lo cual, se hace más conveniente usar DB y DM. Song et al., [28] probaron la capacidad de PNP [32, 33, 34] para predecir las corrientes a través de los canales, con el fin de comparar los resultados con los obtenidos usando DB [35, 36, 37]. La comparación dio como resultado que la ecuación

PNP es aplicable en canales iónicos estrechos y que las corrientes iónicas derivadas de las ecuaciones PNP coinciden con las obtenidas directamente de las simulaciones de DB. Con el uso de DB [38] se encontró que, para tener un costo computacional bajo, se pueden tomar en cuenta las siguientes características: un sistema iónico esférico, un sistema de membrana y un sistema de poros cilíndricos.

El método Monte Carlo (MC) es empleado en sistemas con masa constante, es decir, en los que el número de partículas del sistema no cambia; en los casos de transporte iónico se ha usado el Monte Carlo Gran Canónico (GCMC) en el que se considera el potencial químico, el volumen y la temperatura. En estos casos, se incluye el gran ensemble canónico, que permite explicar las fluctuaciones de densidad y volumen a temperaturas fija. Para mover los iones con GCMC el movimiento se aprueba o se rechaza de acuerdo al Monte Carlo clasico [39]. Por ejemplo, usando GCMC, Wonpil Im et al., [40] realizaron un algoritmo para simular el movimiento de los iones a través de los canales de membrana, implementando, de manera más realista las condiciones de concentración y el potencial de membrana. El enfoque de este trabajo proporciona un marco para simular la permeabilidad de los iones. Además, Hwang H et al., [41] presentaron un algoritmo en el que combinan MC con PNP, para calcular las corrientes iónicas en un modelo de canales iónicos; el cálculo de las corrientes iónicas, los potenciales electrostáticos y las concentraciones iónicas concuerdan con las realizadas usando PNP. También, se ha estudiado el mecanismo de selección y el bloqueo de los canales de potasio, que es uno de los temas más importantes en la biología actualmente, entendiendo claramente el mecanismo de apertura de canales, cierre de canales y selección de las especies iónicas. Se ha encontrado que existe una dependencia de la selectividad y la eficiencia sobre la concentración iónica y la duración del canal en el estado abierto [42].

1.3. Justificación

Uno de los intereses de los investigadores en la actualidad se ha enfocado en el campo de la magnetobiología, la cual consiste en conocer la influencia que tienen campos magnéticos externos en el comportamiento de sistemas biológicos. En este tema, García Reina et al., [43] realizaron el cálculo teórico sobre la dependencia que tiene la densidad de la corriente iónica a través de la membrana celular con la intensidad del campo magnético aplicado, estableciendo que el campo magnético produce cambios en parámetros como la corriente iónica, la presión osmótica y la capacidad de los tejidos celulares usados para absorber agua. Los cambios generados por el campo magnético se ven reflejados experimentalmente en el aumento en la germinación de las semillas. Algunos investigadores han propuesto el desarrollo de modelamiento y simulación del transporte iónico, con la finalidad de comprender el comportamiento del transporte iónico a través de la membrana y comprender que cambios suceden en la membrana cuando se exponen la célula a un campo magnético.

Se recurren a métodos teóricos debido a que los estudios experimentales requieren un alto costo y una infraestructura sofisticada para su ejecución y los resultados que se obtienen son cualitativos. Dentro de las técnicas estocásticas, se sugiere el uso de dinámica molecular (DM) clásica; sin embargo, este método no es muy adecuado en estos casos, ya que no logran reproducir los tiempos reales en los que se desarrolla este proceso. Con el fin de resolver la dificultad del tiempo de cómputo, la mayoría de los trabajos de simulación del transporte iónico a través de canales se han desarrollado empleando la técnica de Dinámica Browniana (DB), pues este método es mucho más flexible a la hora de describir procesos con duraciones del orden de los microsegundos. Tanto para DM como DB se debe conocer la estructura cristalográfica de los canales

ionicos que se deseen simular y solo permite que se modele un canal iónico específico.

Por lo anterior se propone el método Monte Carlo, combinado con el algoritmo Metrópolis, que muestra una gran eficiencia y facilidad a la hora de simular fenómenos físicos que conllevan un alto comportamiento estocástico [44, 45, 46], para modelar el transporte iónico a través de la membrana de un grupo de canales que están ubicados en la membrana celular, sin necesidad de conocer su estructura. En este trabajo se realizó un estudio del transporte iónico a través de la membrana, considerando diferentes especies de iones para analizar los cambios en las propiedades (potencial de membrana, presión osmótica y corriente iónica) y se adiciono el efecto del campo magnético.

1.4. Objetivos

General

Desarrollar modelos y simulaciones para el análisis del efecto del campo magnético aplicado en el transporte iónico

«*transmembrana*» en células, empleando métodos estocásticos de simulación computacional.

Específicos

1. Realizar un modelo que describa el transporte de iones Na^+ , K^+ y Cl^-
«*transmembrana*» en células teniendo en cuenta el campo magnético aplicado.
2. Implementar el algoritmo para el transporte de iones Na^+ , K^+ y Cl^-

- «*transmembrana*» usando el modelo anteriormente desarrollado, por medio de métodos estocásticos computacionales.
3. Analizar los cambios que se presentan parámetros como la potencial de membrana y la presión osmótica teniendo en cuenta las variaciones en el campo magnético externo.

2 Fundamentación teórica

2.1. Estructura de la bicapa lipídica

2.1.1. Aspectos generales

La membrana plasmática tiene funciones como: la división de compartimientos, encerrar el contenido de la célula; también da lugar a sitios para las actividades bioquímicas, provisiona a la célula de una barrera que tiene permeabilidad selectiva, permite el transporte de soluto transportando iones específicos, dando lugar a gradientes iónicos, ayuda a la respuesta de señales externas en los procesos de transducción de señales, da lugar a la interacción celular e interviene en los procesos de transducción de energía [47]. La membrana esta compuesta fundamentalmente por proteínas y lípidos [48], presentando dos capas de moléculas lipídicas (cadenas típicas de ácidos grasos con grupos fosfóricos) orientadas de modo que sus extremos polares o hidrofílicos estén ubicados hacia el interior y hacia el exterior, mientras que los extremos apolares o hidrófobos se disponen en el plano medio. La membrana funciona como una barrera casi impermeable para sustancias hidrosolubles, tales como iones, glucosa, y urea. y para sustancias liposolubles como el oxígeno y los alcoholes la membrana ya no funciona

como una barrera. La membrana al ser hidrosoluble a los iones requiere que estos se transporten por medio de proteínas especializadas, estas proteínas están incrustadas en la membrana y establecen comunicación entre los medios intracelular y extracelular para determinadas sustancias, y especialmente para ciertas especies iónicas [49].

2.1.2. Transporte iónico en las membranas biológicas

El transporte iónico en las membranas biológicas se realiza principalmente mediante proteínas o complejos proteicos, que transportan simultáneamente dos o más iones, en un proceso de flujos acoplados que se conoce como cotransporte. Existen dos tipos de cotransporte:

Simporte: Se produce un intenso flujo acoplado de cationes y aniones en la misma dirección [50].

Antiporte: Proceso en el que el sistema transporta dos iones de idéntica carga en direcciones opuestas [50].

Si en un proceso de cotransporte se traslada el mismo número de cargas, entonces es eléctricamente neutro. Si no cumple con la condición, el resultado es la aparición de una corriente eléctrica, éste se conoce como un proceso reogénico que significa productores de corriente.

Transporte activo: Es un tipo de bomba transportadora de iones, en contra de sus propios gradientes químicos o electroquímicos. Este tipo de transporte puede ser reogénico, induce corrientes y campos eléctricos. Este tipo de transporte se conoce como electrogénico, que quiere decir generador de un potencial eléctrico de membrana. Para realizar este proceso, las células deben invertir energía en el proceso y deben

existir enzimas en las membranas plasmáticas que faciliten el transporte de moléculas o iones [51].

Transporte pasivo: Este tipo de transporte se da cuando las moléculas se desplazan a causa de gradientes de concentración, electricidad, presión, es decir, se mueven del lado de mayor concentración al de menor. Este desplazamiento no requiere energía adicional. Tipos de este transporte son la difusión y la ósmosis [51].

- Difusión simple: paso de sustancias a través de la membrana plasmática, las moléculas que pasan deben ser no polares.

- Difusión facilitada: para este tipo de transporte se requiere un transportador (proteína integral) para que las sustancias atraviesen la membrana. Este transportador se requiere, ya que las moléculas son insolubles en lípidos y necesitan ser transportadas con ayuda de proteínas de membrana.

-Por ósmosis: paso de agua desde una zona de alta concentración de agua a una de baja concentración de agua, a través de una membrana semipermeable [50].

2.1.3. Modelo de mosaico fluido

Es un tipo de modelo que describe la estructura de la membrana plasmática que fue propuesto en 1972 [52]. En la membrana, los lípidos se disponen formando una bicapa de fosfolípidos, en el cual las cabezas hidrofílicas se ubican hacia el exterior y sus colas hidrofóbicas se ubican en empalizadas. Las proteínas se distribuyen en la bicapa lipídica dependiendo de las interacciones con las regiones de la zona lipídica.

2.1.4. Proteínas de membrana

Una proteína de membrana es una molécula de proteína que está unida o asociada a la membrana de una célula o de un organelo [53]. Cada proteína de membrana posee una orientación definida en relación con el citoplasma, con el fin de que las propiedades de la membrana por el tipo de superficie sean diferentes a otras superficies. En el caso de la membrana plasmática, las partes de la proteína que interactúan con otras células son las que están ubicadas para el exterior. Las proteínas de membrana pueden agruparse en tres clases distintas que se distinguen por su relación con la bicapa lipídica:

- Proteínas integrales: son las proteínas transmembrana, las cuales cruzan toda la bicapa lipídica y tiene dominios que sobresalen en ambos lados de la membrana.
- Proteínas periféricas: están localizadas fuera de la bicapa lipídica, ya sea en el medio extracelular o intracelular.
- Proteínas fijadas con lípidos: se ubican fuera de la bicapa lipídica y tienen enlaces covalentes con una molécula de lípidos que están dentro de la bicapa.

2.1.5. Estructura electrostática de la membrana

La membrana celular presenta una alta resistencia eléctrica y una constante dieléctrica baja, por lo cual se considera la membrana como un aislante de electricidad de dos fases acuosas que se comporta como un condensador. Su estructura se basa en una lámina de moléculas lipídicas alrededor de 5 nm, o 50 átomos [53]. Para que una célula pueda sobrevivir es necesario que los nutrientes ingresen y que los desechos sean expulsados hacia el exterior. Con el fin de facilitar el intercambio, la membrana es atravesada por canales y bombas selectivas [50]. Los portadores de carga en la célula son los iones

en disolución que se desplazan de acuerdo a impulsos mecánicos como la difusión, ósmosis, entre otros; o de tipo eléctrico como el gradiente de potencial. Al comparar las concentraciones de los iones en el medio intracelular y extracelular que se muestran en la [Table 2.1](#), estas diferencias de concentración, generan fuertes gradientes en las membrana celular, lo cual da lugar a la difusión de los iones implicados en el transporte. Como se tratan de partículas con carga eléctrica que se mueven de un medio a otro, este proceso va acompañado de la aparición de diferencias de potencial que se oponen a la tendencia que tiene la difusión. El proceso anteriormente mencionado, se asemeja cuando se ponen en contacto un semiconductor tipo **P** con otro tipo **N** que generan una barrera de potencial originada por la difusión de huecos y electrones [49].

Table 2.1: Concentraciones en ($\frac{mEq}{L}$) en el medio extracelular e intracelular para cada especie iónica.

Ion	$[Ion]_i (mEq/L)$	$[Ion]_e (mEq/L)$
K^+	141	4.7
Na^+	10	137
Cl^-	4	112.7
Ca^{2+}	1×10^{-3}	4.8
Mg^{2+}	62	2.8

2.2. Energía y dinámica de los sistemas biológicos

De acuerdo a la termodinámica, una célula se considera como un sistema que no esta en equilibrio, estado que se presenta debido a los procesos en los cuales la energía se

transforma.

2.2.1. Ecuación Nernst

Para generar un potencial de membrana se necesita un número muy pequeño de iones que se movilizan a través de la membrana. El potencial aparece debido a movimientos de carga que mantienen las concentraciones de los iones equilibradas, que se produce por una diferencia pequeña del número de iones negativos y positivos que hay en el medio intracelular y extracelular. Los movimientos de las cargas se realizan en un rango de milisegundos. La diferencia de potencial se puede calcular mediante la [Equation 2.1](#) que fue deducida por Nernst:

$$V_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_o}{C_i} \quad (2.1)$$

donde C_o y C_i son las concentraciones del medio extracelular e intracelular, respectivamente. R es la constante universal de los gases, T es la temperatura absoluta, F es la constante de Faraday y z es la valencia del ion [\[54\]](#).

2.2.2. Equilibrio de Donnan

Es el equilibrio que se establece entre dos fases, sujetas a la limitación de que uno o más de los componentes iónicos no pueden pasar de una fase a la otra. Fue descubierto por F.G Donnan en 1941. Generalmente tal limitación está motivada por la existencia de una membrana que es permeable al disolvente y a los iones pequeños, pero impermeable a las partículas cargadas [\[55\]](#). Con base en este equilibrio, funciona el transporte iónico

transmembrana.

2.2.3. Ecuación de Goldman-Hodking-Katz

La dependencia del potencial de membrana respecto a la permeabilidad y a la concentración iónica viene determinada por la ecuación de Goldman. Esta ecuación permite predecir el valor del potencial de membrana cuando ésta es permeable a dos o más iones, conocidas las concentraciones de estos iones a ambos lados de la misma y la permeabilidad que presenta a cada uno de ellos. Se define por medio de la [Equation 2.2](#):

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{extra} + P_{Na} [Na^+]_{extra} + P_{Cl} [Cl^-]_{intra}}{P_K [K^+]_{intra} + P_{Na} [Na^+]_{intra} + P_{Cl} [Cl^-]_{extra}} \quad (2.2)$$

donde P_K , P_{Na} y P_{Cl} indican las permeabilidades de cada ion en la membrana, $[K^+]$, $[Na^+]$ y $[Cl^-]$ hace referencia a la concentración de cada ion en el medio intracelular y extracelular. Los coeficientes de permeabilidad están definidos para sistemas grandes, y su validez en sistemas moleculares queda reducida a una aproximación [56].

2.2.4. Potencial de difusión

Diferencia de potencial generada a través de una membrana cuando un ión se difunde a favor del gradiente de concentración. El potencial de difusión está causado por la difusión de los iones. Sólo se puede generar un potencial de difusión si la membrana es permeable al ion, si no es permeable no se producirá ningún potencial de difusión, sin importar el gradiente de concentración.

2.2.5. Viscosidad de los fluidos biológicos

El líquido corporal se divide en dos principales: extracelular e intracelular. El líquido intracelular se encuentra en el interior de las células y corresponde a 2/3 partes de los líquidos corporales. El líquido extracelular es la 1/3 de la parte de los líquidos corporales y es el que permite llevar todas las sustancias que se encuentran en el cuerpo.

2.2.6. Longitud de Debye

Es la escala a través de la cual los electrones generan un apantallamiento de los campos eléctricos en los plasmas y conductores. También, se conoce como la distancia sobre la cual puede ocurrir una separación significativa de carga. Se define de acuerdo con la [Equation 2.3](#):

$$k^{-1} = \sqrt{\frac{\varepsilon_r \varepsilon_o k_B T}{2 N_A e^2 I}} \quad (2.3)$$

donde ε_r es la constante dieléctrica, ε_o es la permitividad eléctrica del vacío, k_B es la constante de Boltzman, T es la temperatura absoluta, N_A es el número de avogadro, e es la carga del electrón y I es la fuerza iónica del electrolito que esta definida de acuerdo con la [Equation 2.4](#):

$$I = \frac{1}{2} \sum_{B=1}^n C_B z_B^2 \quad (2.4)$$

de la cual C_B es la concentración molar de cada especie iónica, z_B es la carga de cada ion y la sumatoria indica cada una de las especies iónicas presentes en el medio.

2.2.7. Efecto del campo magnético en células

La célula posee una carga eléctrica que se asemeja a una batería. El interior de la célula es negativo y el exterior de la célula es positivo. Estas cargas eléctricas están dispuestas a lo largo de la membrana. Se establece que la célula también posee un campo eléctrico, pero también tiene su propio campo magnético. Un campo magnético externo influye en el estado magnético interno de las células individuales y, a su vez, afecta el estado eléctrico de las células. Es importante aclarar que si una célula está en condiciones de equilibrio, por lo que su propio campo magnético no se interrumpe, un campo magnético externo aplicado no produce ningún tipo de perturbación. Esto se debe a que el campo magnético aparece en la dirección del flujo iónico y perpendicular al intercambio con el medio [48].

2.3. Propiedades de la membrana

2.3.1. Presión osmótica

La presión osmótica se define como la presión que se debe aplicar a una solución para detener el flujo de disolvente a través de una membrana semipermeable. Es una propiedad de una disolución o de una suspensión, y aunque pueda ser el origen de la presión hidrostática de la célula, no es idéntica a ella. Con el tiempo, se alcanza un equilibrio cuando la presión hidrostática interna se iguala a la fuerza osmótica, la cual

empuja el agua al interior de la célula.

2.3.2. Potencial de membrana

El potencial de membrana se genera en torno las concentraciones de los medios extracelular e intracelular que son separados por una membrana que tiene carga eléctrica. Los cambios en el potencial de membrana provocan potenciales de acción y dan a las células la capacidad de enviar mensajes a todo el cuerpo [49].

2.3.3. Corriente iónica

Dado que los iones son especies cargadas, pueden transportar corriente eléctrica en soluciones, cuando los iones atraviesan la membrana por medio de un canal iónico, su movimiento genera una corriente iónica que puede medirse utilizando métodos electrofisiológicos. Una de las formas de medir la corriente iónica, se conoce como fijación voltaje-corriente desarrollada por Cole y Marmont en 1949, que permite conocer y caracterizar con la mayor resolución temporal y espacial existente (a nivel celular y subcelular), , la fisiología de todo tipo de células, en la cual se fija y mantiene constante el potencial de membrana en una célula [57]. Otra técnica es patch clamp desarrollada por Sakmann-Neher en 1976, la cual es útil en células excitables y permite el estudio individual o múltiple de los canales iónicos.

2.3.4. Propiedades eléctricas de la membrana celular

La acumulación de las cargas en ambas caras de la membrana genera un campo eléctrico. Este campo y los gradientes de concentración generan corrientes iónicas a través

de la membrana [58].

- **Resistencia eléctrica:** es la oposición que tienen las cargas para desplazarse a través de un conductor, que en este caso es la membrana, que es impermeable, y los iones, que deben transportarse por proteínas que pueden estar abiertas [49].

-**Capacitancia:** Es la función que hace la membrana como un capacitor, por lo cual se dice que la membrana hace la función de condensador, con su capa de “material” aislante (cadenas de ácidos grasos) y “placas” conductoras (cabezas de fosfatos) de los fosfolípidos [49].

2.3.5. Permeabilidad de la membrana

La permeabilidad es una propiedad selectiva, que es consecuencia del ambiente hidrófobo interno de la membrana, creado por las cadenas de ácidos grasos de los lípidos, siendo difícil de cruzar por las moléculas con carga eléctrica neta. Esto permite a las membranas crear compartimentos intracelulares o mantener separados el medio intracelular del extracelular y, por tanto, impedir la libre difusión de diversos tipos de moléculas. Las variables que más influyen en la difusión pasiva son la polaridad y el tamaño de la molécula [49].

2.4. Metodos empleados para modelamiento y simulación del transporte iónico

En la literatura se pueden identificar específicamente dos clases de métodos de simulación empleados para el estudio teórico del transporte iónico a través de la membrana:

los modelos continuos o analíticos y los modelos estocásticos. Dentro de estas dos clases se pueden identificar diversos métodos como se muestra en la [Figure 2.1](#). A continuación, se realiza una descripción más detallada de estas dos clases. Es necesario tener en cuenta que algunos de los métodos incluidos en ellas carecen de capacidades predictivas en el tiempo, lo que puede ser un limitante para su utilización, ya que éste es uno de los requerimientos importantes de los estudios de transporte iónico en membranas. Inicialmente se realizaron avances de tipo analítico, dentro de los que sobresalen los realizados por Nernst-Planck; posteriormente, se realizaron modificaciones a este método por parte de Poisson y Boltzmann. Esta modificación se adelantó, con el fin de tener en cuenta las interacciones de los iones involucrados en el transporte. Por otro lado se han estado empleando métodos estocásticos desde finales del siglo XX, los cuales aportan la naturaleza aleatoria de los sucesos macroscópicos [9]

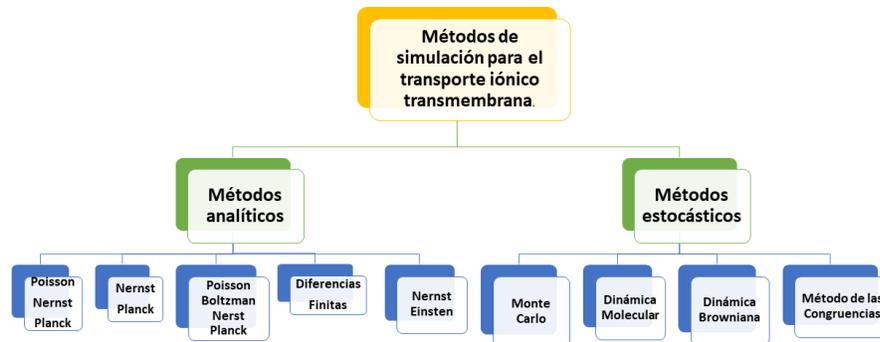


Figure 2.1: Métodos que pueden ser empleados para el modelamiento y simulación del transporte iónico a través de la membrana.

Los métodos estocásticos se basan en la probabilidad con que suceden los hechos en la naturaleza. Uno de estos métodos es la Dinámica Molecular (MD), que permite recrear

el proceso de interacción de las moléculas por un periodo de tiempo, lo que hace que se pueda tener una visualización del movimiento de las partículas; generalmente, este método se emplea para sistemas moleculares complejos compuestos por un gran número de partículas. Por otro lado, la dinámica browniana (DB) se caracteriza por el uso de modelos en los cuales se toman en cuenta los grados de libertad que son omitidos con el uso de ecuaciones diferenciales. Otro método del tipo estocástico es Monte Carlo (MC) combinado con el algoritmo Metrópolis, que ha mostrado gran eficiencia y facilidad para simular fenómenos físicos que conllevan un alto comportamiento estocástico [12]. Adicionalmente, está el algoritmo de Gillespie el cual genera una posible solución de una ecuación estocástica, Este fue presentado por Dan Gillespie en 1976. El algoritmo es muy útil para simular reacciones químicas que ocurren dentro de las células y se emplea frecuentemente en sistemas biológicos computacionales. Matemáticamente, es una variante del método Monte Carlo Dinámico y similar a los métodos cinéticos de Monte Carlo [59, 60]. Con el algoritmo de Gillespie se han realizado simulaciones de del flujo de iones, que en algunos casos se han tenido mejores resultados que con MC [61]. Adicionalmente, se ha simulado la selectividad de un canal de Na^+ y de Ca^{2+} , encontrando que cuando se consideran los valores del coeficiente eléctrico y este toma un valor bajo, se favorece la selectividad de los iones Ca^{2+} [62] y también cuando se tiene una concentración de Ca^{2+} que sea 10 veces mayor a concentración fisiológica, un canal comienza a seleccionar los metales alcalinos [63].

En cuanto a los métodos de análisis teóricos, éstos proponen una gran posibilidad de entender y analizar la fenomenología que se lleva a cabo en los procesos de transporte iónico a través de la membrana. Por estas razones, en la literatura se ha propuesto el desarrollo de modelos y simulaciones por medio de los métodos tanto analíticos como estocásticos, estudiando de esta forma, los efectos que se presentan en el transporte

iónico a través de la membrana como el potencial de membrana, flujo de corriente iónica y la presión osmótica, teniendo en cuenta consideraciones como tamaño y forma del canal, y tamaño y forma de los iones [64]. El fenómeno de transporte iónico se puede asemejar a procesos de conducción en las redes cristalinas de semiconductores, es así como se han propuesto modelos para el estudio del transporte iónico a través de membrana, teniendo como base lo que ocurre cuando se ponen en contacto un semiconductor tipo P con otro tipo N, generando una barrera de potencial originada por la difusión de huecos y electrones [65]. Stewart Cole [66] reportó que la resistencia eléctrica de la membrana está determinada principalmente por la concentración de iones presente en el medio extracelular; por tal razón, una gran parte de las investigaciones están dedicadas a los canales y transportadores de potasio y sodio, ya que estos iones se encuentran en altas concentraciones en los medios intracelular y extracelular, y se encuentran entre los sistemas de transporte biológico mejor estudiados. Lo anterior debido al desarrollo del formalismo Hodgkin-Huxley [67], proporcionando un marco de referencia para todas las interacciones entre los iones y las proteínas. Además, para los estudios de transporte iónico se incluyen varios iones inorgánicos pequeños como calcio, magnesio, cloruro y fosfato inorgánico [68].

2.5. Canales iónicos

El transporte iónico a través de la membrana es uno de los procesos más importantes dentro de la célula, ya que permite expulsar de su interior los desechos del metabolismo. Además, es la forma que se adquieren nutrientes mediante procesos de incorporación a la célula de nutrientes disueltos en agua. El movimiento de los iones entre el medio extracelular e intracelular se realiza mediante poros, bombas o canales; cuando este

movimiento se realiza a través de poros o canales, se favorece el potencial electroquímico [69, 70]. Para realizar el transporte de un medio a otro es necesario contar con un transportador, que es conocido como proteína integral, la cual permite que las sustancias atraviesen la membrana [71, 72]. Los transportadores son proteínas integrales que pueden trasladar iones y solutos a través de una membrana. Para que las moléculas y los iones puedan ser transportados por los canales iónicos, las proteínas que realizan esta función deben tener carga opuesta a la que tiene la molécula o el ion. Algunas de las proteínas integrales son: la glucoforina del eritrocito. Los canales iónicos tienen como función establecer el potencial de reposo de membrana, que es la diferencia de potencial que existe entre el interior y el exterior de la célula y dar forma a los potenciales de acción, también conocido como impulso eléctrico que es una onda de descarga eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular la cual modifica su distribución de carga eléctrica y otras señales eléctricas mediante la activación del flujo de iones a través de la membrana celular.

Los canales iónicos tienen gran importancia en todos los tipos de células y juegan un papel relevante en la fisiología celular. Los mecanismos de transporte se activan (se abren las compuertas del poro) mediante voltaje, presión, temperatura o segundo mensajero [50]. Por ejemplo, los canales se abren en respuesta a cambios en el potencial eléctrico a través de la membrana plasmática, que es una bicapa lipídica. Para que el canal pueda seleccionar el ion que va a dejar pasar, se emplean diferentes criterios como carga, tamaño y forma [73, 74, 75]. Conocer el mecanismo de los canales iónicos es útil para la comprensión de las características fundamentales de las células. Es bien conocido que los canales facilitan la permeabilidad pasiva y selectiva de iones como el sodio, el potasio y el cloruro a través de la bicapa lipídica [53, 76, 77]. En la [Table 2.2](#) se realiza un listado de las variables importantes en los procesos de transporte iónico

a través de la membrana, y su definición

Table 2.2: Variables del transporte iónico.

Variable o parámetro	Definición
Concentración extracelular e intracelular.	Cantidad de iones que se encuentran en cada medio.
Permeabilidad de la membrana.	Propiedad que permite que entren a la célula las partículas, moléculas, iones, entre otras sustancias.
Potencial de membrana.	Diferencia de potencial electroquímico entre ambos lados de la membrana.

2.5.1. Modelo de mosaico fluido

Este modelo fue propuesto en 1972, en el cual todos los fosfolípidos forman una doble capa mientras que las proteínas integrales están insertadas en la capa fluida. Los componentes de la membrana se encuentran en movimiento y no estáticos. En la [Figure 2.2](#) se muestra la estructura de la membrana celular, la cual tiene diferentes tipos canales.

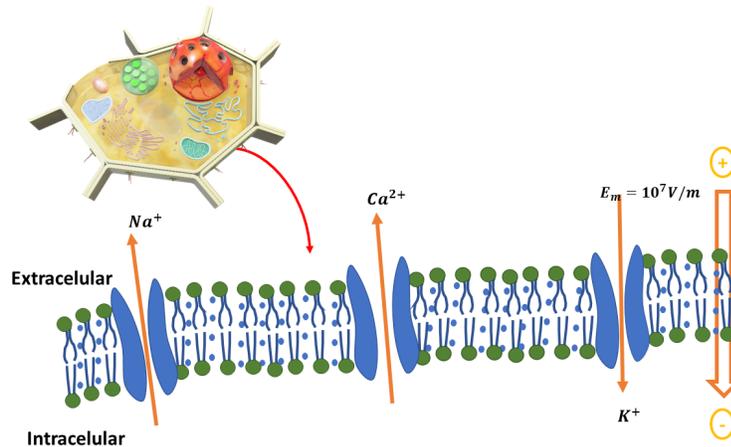


Figure 2.2: Esquema de la estructura de la membrana de una célula.

2.6. Método Monte Carlo

2.6.1. Aspectos básicos

Se basa en el uso de números aleatorios para generar trayectorias estocásticas y representativas a través del espacio de fases del sistema. Este método ha sido empleado para resolver integrales en muestras aleatorias. Por su naturaleza, es empleado usualmente en física estadística. La primera simulación de este tipo realizada por Metrópolis et al., [78] se llevó a cabo en Los Alamos en 1953. Desde entonces y debido a los avances de los equipos de computo, esta técnica ha sido cada vez mas utilizada en diversos campos donde las fluctuaciones y los procesos estocásticos son importantes.

Debido a su versatilidad y a que en la literatura se han registrado resultados acordes con los datos experimentales, En física computacional, se usa con el objetivo de encontrar mínimos de energía por muestreo en el espacio de fases. Para una simulación de

materiales magnéticos y usando un Hamiltoniano, empleando el método Monte Carlo muestra el espacio de fases con el fin encontrar la configuración magnética que minimice la energía.

Una gran ventaja de esta técnica es que no se necesitan todos los estados de un sistema para encontrar estimativos de los observables físicos, sin embargo este método conlleva errores estadísticos y otros generados por la correlación entre los datos consecutivos cuando se genera una cadena de Markov.

2.6.2. Cadenas de Markov

Un proceso de Markov, es el mecanismo por el cual, dado un estado μ se genera un nuevo estado ν , a partir del estado μ , está dada por la probabilidad de transición $P(\mu \rightarrow \nu)$, la cual debe estar normalizada

$$\sum_{\nu} P(\mu \rightarrow \nu) = 1 \quad (2.5)$$

En un proceso de Markov estas probabilidades deben cumplir adicionalmente: (1) no se debe variar a través del tiempo y (2) solo depende de las propiedades del estado μ y ν . El uso que se le da a un proceso de Markov en simulaciones Monte Carlo es para generar una cadena Markov de estados. Para que el proceso de Markov funcione adecuadamente, la trayectoria del sistema en el espacio de fases, debe cumplir que, la cadena de Markov es suficientemente larga y si se comienza desde cualquier estado, el sistema eventualmente debe converger hacia una sucesión de estados dados por una probabilidad de distribución de Boltzmann, es decir, el sistema debe converger

a una distribución de estados en equilibrio, donde se deben dar dos condiciones, la ergodicidad del sistema y el balance detallado [79].

2.6.3. Hipótesis de ergodicidad

La condición de ergodicidad exige que, en el proceso de Markov, si se parte de cualquier estado del sistema es posible llegar a cualquier otro estado del sistema, siempre y cuando exista una cadena lo suficientemente larga. Esta condición permite hacer cero algunas de las probabilidades de transición, pero establece que al menos debe haber un camino de probabilidades no nulas entre las cuales dos estados se puedan unir. Para un observable físico A , matemáticamente la hipótesis de ergodicidad se expresa como:

$$\langle A \rangle = \frac{1}{Z} \sum_{\gamma} A_{\gamma} e^{-\beta E_{\gamma}} = \lim_{\gamma \rightarrow \infty} \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^{\gamma} A_i \quad (2.6)$$

2.6.4. Algoritmo de Metrópolis

Es ampliamente empleado en simulaciones Monte Carlo para realizar el muestreo por importancia [78]. Si se emplea el método Monte Carlo con dinámica de Metrópolis en un sistema magnético, los nuevos estados para el sistema son generados a partir de un estado previo, seleccionando un sitio aleatoriamente y actualizando su espín a un espín de prueba (movimiento de prueba). Si el sistema está compuesto por N sitios, un paso Monte Carlo (MCS) se define como aplicar el algoritmo de Metrópolis N veces sobre el sistema. El algoritmo Metrópolis se define de la siguiente manera:

1. Escoger aleatoriamente un estado inicial.
2. Calcular la energía de dicho estado inicial (E_i).
3. Generar un nuevo estado de energía (estado final).
4. Calcular la energía con el nuevo estado (E_f).
5. Computar el cambio de energía $\Delta E = E_f - E_i$.
6. Generar un número aleatorio $0 < r < 1$ con una distribución uniforme.
7. Si $r < \exp(-\Delta E/k_B T)$, se actualiza el sistema al nuevo estado final.
8. Ir al paso 2.

2.6.5. Algoritmo de Gillespie

Con el algoritmo de Gillespie se genera una trayectoria estadísticamente correcta (posible solución) de una ecuación estocástica. Este algoritmo se popularizó en 1977 usándose para simular sistemas químicos o bioquímicos de reacciones de manera eficiente y precisa. El algoritmo es útil para simular reacciones dentro de las células, en las que el número de reactivos es bajo y hacer un seguimiento de la posición y el comportamiento de las moléculas es factible computacionalmente. También, se usa en biología de sistemas computacionales. Matemáticamente, es una variación del método dinámico Monte Carlo y similar a los métodos cinéticos de Monte Carlo. Los algoritmos propuestos por Gillespie, se dividen en dos métodos matemáticos con formulaciones diferentes pero que son equivalentes. Se conocen como el método de la primera reacción y el método directo, los cuales están enmarcados en una función de densidad que

determina la probabilidad de que ocurra un evento o una reacción. Las aproximaciones de Gillespie se resumen en [80]:

1. **Inicialización:** Se inicializa el número de moléculas del sistema, las constantes y el generador de números aleatorios.
2. **Paso Monte Carlo:** Se generan dos números aleatorios: uno para determinar la siguiente posición que tomarán las moléculas y el otro número se toma como el intervalo de tiempo. La probabilidad de tomar una posición se elige proporcionalmente al número de moléculas que tiene el sistema.
3. **Actualización:** Se incrementa el paso del tiempo por el tiempo generado aleatoriamente en el paso 2 y se actualiza las moléculas basadas en el movimiento que ocurrió.
4. **Iteración:** Se vuelve al paso 2 al menos que al menos el número de moléculas sea igual a cero o el tiempo de simulación se ha excedido.

3 Metodología

3.1. Características generales del modelo

Para modelar el transporte iónico a través de la membrana, se asume una célula aislada a la cual se le hace un corte transversal con una altura de 5\AA . Las variables que se tuvieron en cuenta para la geometría, se muestran en la [Figure 3.1](#). Se tuvieron en cuenta el radio intracelular (r_i) y el radio celular (r_c) para determinar el grosor de la membrana, la distancia en el medio intracelular (h_i) es el espacio en el cual se pueden mover los iones, que se considera así porque la célula modelada solo tiene núcleo en su interior y la longitud de la zona de la solución extracelular (l_{extra}). Los canales modelados, son canales pasivos que se consideran como poros no deformables, los cuales se mantendrán activados durante todo el tiempo de simulación. De acuerdo a la literatura [49], la relación entre los volúmenes del medio extracelular e intracelular es 60%, lo cual permite definir el límite máximo de l_{extra} en $17.31\ \mu m$. Por tanto l_{extra} debe cumplir con $\lambda_D \leq l_{extra} \leq 17.31\ \mu m$.

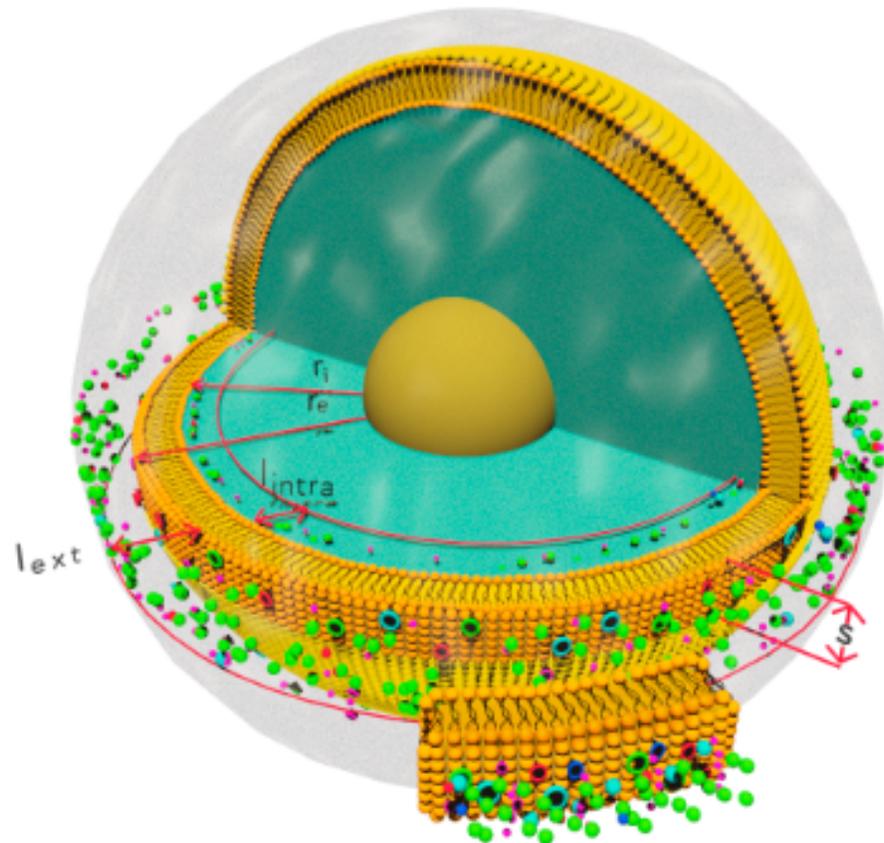


Figure 3.1: Detalle estructural de la geometría usada en el modelo. Los iones y canales de potasio (verde), magnesio (rosado), sodio (rojo), cloruro (cyan) y calcio (azul oscuro).

Los iones Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} y Mg^{2+} , con radios iónicos de 1.16 Å, 1.52 Å, 1.67 Å, 1.14 Å y 0.86 Å, respectivamente [65]. La estructura de cada canal es de un cilindro que se muestra en la [Figure 3.2](#). Los canales están distribuidos en las siguientes proporciones 71.43% son canales catiónicos que tienen radios de: 1.17 Å para el Na^+ , 0.9 Å para el Mg^{2+} , 1.55 Å para el K^+ y 1.15 Å para el Ca^{2+} y 28.57% son canales aniónicos que tienen un radio de 1.70 Å. Se conoce que los canales realizan una selectividad de los iones por carga y posteriormente por tamaño, lo cual indica que por el canal de K^+

3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MODELO

pueden pasar todos los cationes; por el canal de Na^+ pasan también Mg^{2+} y Ca^{2+} , por el de Ca^{2+} pasa Mg^{2+} y por el de Mg^{2+} solo pasa este ion [81]. La ubicación inicial de los canales sobre la membrana se realiza de manera aleatoria y en un orden aleatorio (Figure 3.2).

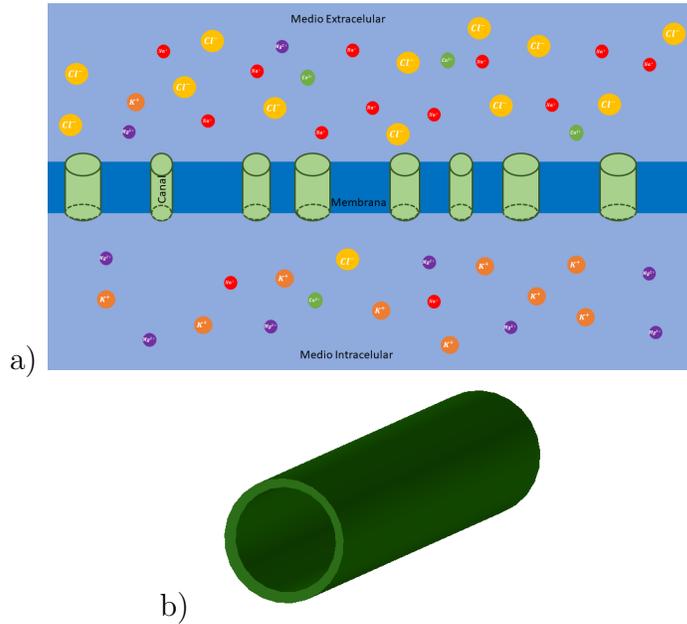


Figure 3.2: a) Estructura de la membrana celular y b) estructura de un canal iónico

En el modelo se tienen como parámetros fijos el radio intracelular (r_i), el radio celular (r_c) y las dimensiones de la celda unidad con los cuales se pueden definir unos valores fijos, que se muestran en la Table 3.1, los cálculos de estos valores se muestran en el Anexo 1. También, se tienen unos parámetros de entrada que son la longitud de la zona extracelular (l_{extra}), concentración de cada especie iónica en el medio extracelular e intracelular, el gradiente magnético (∇B) y los pasos Monte Carlo (MCS). Con los parámetros de entrada se realizan los cálculos que se muestran en la Table 3.2. Se tomaron como parámetros de entrada las concentraciones [49] que se encuentran en la Table 3.3 para cada uno de los medios. También, se consideran tres valores de l_{extra}

que son 15 nm , 20 nm y 25 nm . Además, en la [Table 3.3](#) se muestran los valores de las concentraciones en $(\frac{\text{iones}}{\mu\text{m}^3})$ y el número de iones para el medio intracelular (N_i^{ion}).

Table 3.1: Parámetros fijos en el modelo

Parámetros fijos	Valores fijos	Cálculos realizados con los parámetros fijos	Valores fijos calculados
Radio intracelular (r_i)	$49.992\ \mu\text{m}$	Volumen intracelular (V_i)	$1.571\ \mu\text{m}^3$
		Número de celdas unidad intracelular ($N_{\text{celdas}}^{\text{intra}}$)	12 562 349 697 celdas
Radio celular (r_c)	$50\ \mu\text{m}$	Perímetro de la membrana (l_m)	$314.1592\ \mu\text{m}$
		Número de proteínas en la simulación (n_c)	100
Dimensiones celda unidad	$5\ \text{Å}$	Volumen celda unidad (V_{celda})	$1.25 \times 10^{-10}\ \mu\text{m}^3$

3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MODELO

Table 3.2: Parámetros de entrada del modelo.

Parámetros de entrada	Cálculos en función de los parámetros de entrada
Longitud zona extracelular (l_{extra}) Ingresar el usuario $\lambda_D \leq l_{extra} \leq 17.31 \mu m$	Volumen extracelular (V_{extra})
	Número de celdas unidad extracelular (N_{celdas}^{extra})
Concentración por especie iónica en ($\frac{mEq}{L}$) en el medio intracelular y extracelular.	Concentración por especie iónica en ($\frac{iones}{\mu m^3}$) en el medio intracelular y extracelular
	Número total de iones extracelular (N_e)
	Número total de iones intracelular (N_i)
	Longitud de Debye (λ_D)
Gradiente magnético ($\nabla B(\frac{T}{m})$) ($1 \leq \nabla B \leq 30$).	Potencial de membrana de reposo (V_m)
Pasos Monte Carlo (MCS).	1 $MCS \equiv 10 ps$ [82]

Table 3.3: Valores obtenidos de concentraciones en $\frac{iones}{\mu m^3}$ y número de iones intracelular para cada especie, a partir de las concentraciones ingresadas en la simulación.

Ion	$[ION]_{intra}(\frac{mEq}{L})$	$[ION]_{extra}(\frac{mEq}{L})$	$[ION]_{intra}(\frac{iones}{\mu m^3})$	$[ION]_{extra}(\frac{iones}{\mu m^3})$
K^+	141	4.7	84.910	2.830
Na^+	10	137	6.022	82.501
Cl^-	4	112.7	2.408	67.867
Ca^{2+}	1×10^{-3}	4.8	0.003	1.930
Mg^{2+}	62	2.8	18.668	1.445

Respecto al medio extracelular considerando l_{extra} como 15 nm, 20 nm y 25 nm, en la

Table 3.4 se muestran los valores de iones en el medio extracelular. Para l_{extra} como 15 nm, 20 nm y 25 nm. Los valores de número de celdas y volumen extracelular se muestran en la **Table 3.5**

Table 3.4: Número de iones del medio extracelular, l_{extra} : 15 nm, 20 nm y 25 nm

Ion	N_i^{ion}	N_e^{ion} con $l_{extra} = 15$ nm	N_e^{ion} con $l_{extra} = 20$ nm	N_e^{ion} con $l_{extra} = 25$ nm
K^+	6 665 630	1 000	1 334	1 668
Na^+	472 739	29 167	38 893	48 621
Cl^-	189 095	23 993	31 994	39 997
Mg^{2+}	1 465 493	298	397	496
Ca^{2+}	23	510	681	852
Total	8 792 980	54 968	73 299	91 634

Table 3.5: Número de celdas y volumen extracelular con l_{extra} 15 nm, 20 nm y 25 nm

l_{extra} (nm)	N_{celdas}^{extra}	V_{extra} (m^3)
15	37 704 766	4.713×10^{-21}
20	50 275 535	6.284×10^{-21}
25	62 847 561	7.855×10^{-21}

De acuerdo con las concentraciones dadas como parámetros de entrada, las longitudes de Debye para cada medio son las siguientes:

Longitud de Debye intracelular (λ_{D_i}) $\lambda_{D_i} = 6.07 \text{ nm}$.

Longitud de Debye extracelular (λ_{D_e}) $\lambda_{D_e} = 5.03 \text{ nm}$.

Los cálculos de la **Table 3.3**, la **Table 3.4** y la **Table 3.5** se explican en base al Anexo 1.

3.1.1. Condiciones iniciales

1. Las proporciones de los iones K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} y Mg^{2+} en el medio intracelular y extracelular, respectivamente son: (64.98%-1.79%), (4.61%-52.29%), (1.83%-43.02%), (0.45%-1.83%) y (28.57%-1.068%).
2. Solo está permitido que la variación del potencial con respecto al potencial de equilibrio, por cada tipo de ion sea un máximo de 5% del valor inicial que se considera el sistema, para cumplir la homeostasis. Para que se de esta condición, se genera un número aleatorio (γ): $0.00 < \gamma \leq 5.00$, que indica el cambio en el potencial de cada especie.

3.2. Hamiltoniano del sistema

Para el modelamiento del transporte iónico a través de la membrana, se implementó el Hamiltoniano que se muestra en la [Equation 3.1](#). Para construir el modelo, se partieron de varias estudios realizados previamente. De acuerdo con las ecuaciones PNP, los iones son cargas puntuales, que tienen un tamaño finito y son esféricos [83]. A partir de los estudios de Dinámica Molecular se tomó la equivalencia de pasos Monte Carlo (*MCS*) a microsegundos μs [82] y a partir de Dinámica Browniana se tomaron en cuenta las fuerzas de fricción y electrostáticas y además, las características de permeabilidad que tiene la membrana [84]. Para el Hamiltoniano, se tomaron en cuenta diferentes contribuciones energéticas; el primer termino hace referencia a la contribución del campo eléctrico, el segundo termino es debido a la fuerza de interacción entre los

iones, el tercer termino es la contribución debido a la fuerza de fricción de los iones cuando pasan por la membrana y el ultimo termino es la contribución debido a la energía magnética al someter la célula a un campo magnético.

$$\mathcal{H} = q \cdot \Delta \vec{U} + k \sum_{\langle i,j \rangle} \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}^2} - 6 \cdot \pi \cdot \varrho \cdot \mu \cdot \nu \cdot \Delta \vec{r} - \frac{1}{2} \cdot \frac{B^2}{\mu_o} (\chi_{\perp} + \Delta\chi \cdot \cos^2\theta) \quad (3.1)$$

siendo q el valor de la carga de cada ion, ΔU es la variación del potencial que se calcula de acuerdo a la ecuación de Goldman, k la constante de proporcionalidad que tiene un valor de $8.99 \times 10^9 \frac{N \cdot m^2}{C^2}$, r_{ij} la distancia entre cada par de iones, ϱ es el radio de cada ion, μ es la viscosidad cinemática del fluido (se toman valores del aceite de oliva [85]), ν es la rapidez con la que se mueve el ion en el medio y se calcula de la acuerdo a la [Equation 3.2](#) [86], Δr es el cambio en la posición del ion, B es la densidad de flujo magnético en un medio lineal el cual esta en la misma dirección del campo eléctrico, μ_o es la permeabilidad magnética en el vacío $4\pi \times 10^{-7} N \cdot A^{-2}$, $\Delta\chi = \chi_{\perp} - \chi_{\parallel}$ es la diferencia entre las susceptibilidades, χ_{\perp} es la susceptibilidad magnética perpendicular al eje donde se ubican los canales iónicos (eje radial), χ_{\parallel} es la susceptibilidad magnética paralela al eje y θ es el ángulo que se forma entre la posición de cada ion con el eje [87]. En la [Figure 3.3](#) se muestra como se aplica el campo magnético en la célula y como se toman los valores de χ_{\parallel} y χ_{\perp} .

$$\nu = \frac{2}{9} \cdot \frac{r^2 \cdot g \cdot (\rho_i - \rho_f)}{\mu} \quad (3.2)$$

donde g es la aceleración gravitacional con un valor de $9.80 \frac{m}{s^2}$, ρ_i la densidad del ion

y ρ_f la densidad del fluido.

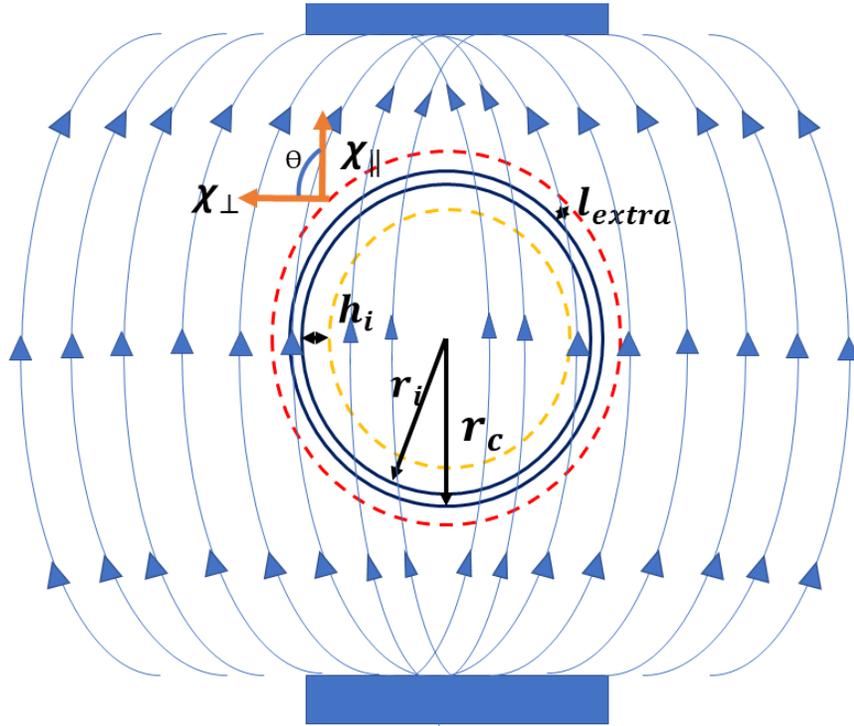


Figure 3.3: Esquema de la manera como se somete la célula a un campo magnético generado por dos placas.

3.3. Movimiento de los iones

El movimiento se define de acuerdo a las condiciones biológicas establecidas.

1. Se calcularon las concentraciones en el medio intracelular y extracelular, con el objetivo de saber en que medio se tenía mayor concentración y en que dirección iba a comenzar el movimiento para cada tipo de ion, llevándose a cabo el movimiento por gradiente de concentración.

2. De acuerdo al algoritmo Metrópolis se eligió de manera aleatoria una posición en el medio donde empieza el movimiento de los iones (r_1), posteriormente se identificó que ion se encontraba ahí ubicado y se calculó la energía E_1 (Ecuación 3.1).
3. Para el movimiento de los iones dentro de la cuadrícula se tuvo en cuenta que, por cada celda unidad solo podía estar un ion y también se consideraron las interacciones con los iones a su alrededor (primeros, segundos, terceros, cuartos hasta n-vecinos) de cada ion.
4. Después, se hizo que el ion se mueva de acuerdo a la probabilidad y queda en una nueva posición r_2 calculando una nueva energía E_2 .
5. Se compararon las dos energías, si $E_2 < E_1$, se acepta el movimiento hasta que llegue a la posición junto al canal, donde se moverá al otro medio a través del canal que corresponde a cada ion.
6. Si $E_2 > E_1$ se calculó un valor de probabilidad w :

$$w = \exp\left(\frac{-\Delta E}{k_B T}\right) \quad (3.3)$$

- se generó también un número aleatorio (t) entre 0 y 1. Si $t < w$ se acepta el movimiento y se mueve de acuerdo a la probabilidad hasta llegar a la posición junto al canal. Si $t > w$ se vuelve al paso 4.
7. Para relacionar el movimiento de los iones con el tiempo, cada intento de mover un ion (MCS) equivale a un Δt .
 8. El potencial de membrana y la concentración para cada tipo de ion se calcularon cada vez que un ion pasaba de un medio a otro.

9. La condición de parada se dio cuando se cumplieron la cantidad de pasos Monte Carlo que se establecieron al comienzo de la simulación.

3.4. Cálculo de observables

3.4.1. Potencial de reposo

Por regla general, cuando el potencial de membrana se determina para dos o más especies, se calcula de acuerdo a la concentración y la permeabilidad para cada tipo de ion y de acuerdo a la ecuación de Goldman se halla el potencial de membrana:

$$V_m = \pm \frac{RT}{F} \ln \left[\frac{P_{K^+} \cdot [K^+]_e + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_e + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_i + P_{Ca^{2+}} \cdot [Ca^{2+}]_e + P_{Mg^{2+}} \cdot [Mg^{2+}]_e}{P_{K^+} \cdot [K^+]_i + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_e + P_{Ca^{2+}} \cdot [Ca^{2+}]_i + P_{Mg^{2+}} \cdot [Mg^{2+}]_i} \right] \quad (3.4)$$

siendo R es la constante universal de los gases, T es la temperatura absoluta del sistema que en este caso es 308.15 K , F es la constante de Faraday $96\,485.336\,5 \text{ C/mol}$. P_{K^+} , P_{Cl^-} , $P_{Ca^{2+}}$, $P_{Mg^{2+}}$ y P_{Na^+} son las permeabilidades de cada tipo de ion en las siguientes proporciones $P_{K^+}:P_{Cl^-}:P_{Na^+}:P_{Mg^{2+}}:P_{Ca^{2+}} = (1:0.45:0.04:0.09:0.11)$, $[K^+]$, $[Na^+]$, $[Cl^-]$, $[Ca^{2+}]$ y $[Mg^{2+}]$ son las concentraciones de cada tipo de ion y los subíndices i y e indican que están en el medio intracelular y extracelular, respectivamente.

- **Incluyendo campo magnético**

Al tener en cuenta el efecto del campo magnético para el transporte iónico a través de la membrana, el potencial de reposo de membrana se calcula de la siguiente manera:

$$V_m = \pm \frac{RT}{F} \ln \left[\frac{P_{K^+} [K^+]_e + P_{Na^+} [Na^+]_e + P_{Cl^-} [Cl^-]_i + P_{Ca^{2+}} [Ca^{2+}]_e + P_{Mg^{2+}} [Mg^{2+}]_e}{P_{K^+} [K^+]_i + P_{Na^+} [Na^+]_i + P_{Cl^-} [Cl^-]_e + P_{Ca^{2+}} [Ca^{2+}]_i + P_{Mg^{2+}} [Mg^{2+}]_i} \right] \quad (3.5)$$

$$+ \sum \frac{p}{ze} \left| \frac{d\vec{B}}{dl} \right| L$$

siendo e la carga del electrón, z la valencia de cada especie iónica, p es el momento magnético de cada ion que se definen de la siguiente manera: $p_{Na^+} = 2.22 \mu_n$, $p_{K^+} = 0.39 \mu_n$, $p_{Cl^-} = 0.82 \mu_n$, $p_{Ca^{2+}} = 0.00145 \mu_n$ y $p_{Mg^{2+}} = 1.2 \mu_n$ con $\mu_n = 5.05 \times 10^{-27} \frac{J}{T}$, que se deduce de la relación $\frac{\mu_B}{\mu_n} \approx 18.36$ con $\mu_B = 9.27400968 \times 10^{-24} \frac{J}{T}$ y $\left| \frac{d\vec{B}}{dl} \right|$ el gradiente magnético que se calcula de la siguiente manera $\frac{2\sqrt{2}\mu_o M_R}{\pi x}$ tomando $\mu_o M_R$ en un intervalo aproximado de (1.0 – 1.2) T en el cual M_R es la magnetización remanente, el gradiente depende de la forma como se va generar el campo magnético, en este caso se toman dos placas paralelas [88] a una distancia $x \approx 1 \mu m$. La base para elegir los valores de gradiente magnético con los cuales se realizaron las simulaciones, se partió del estudio realizado por J. Torres et al [89].

3.4.2. Corriente iónica

Es el flujo de iones que atraviesa cada canal, que es capaz de producir rápidos cambios en el potencial de membrana. Se calcula de acuerdo la siguiente ecuación:

$$I = \frac{q \cdot \text{iones}_n}{MCS \cdot \Delta t} \quad (3.6)$$

de la ecuación 1.7, MCS son los pasos Monte Carlo, iones_n son el número de iones que han pasado y Δt la equivalencia de un MCS en función del tiempo, para este caso $\Delta t = 10$ ps [27].

3.4.3. Presión Osmótica

La presión osmótica se calcula de la siguiente manera:

$$\Delta\pi = \pi_{extra} - \pi_{intra} \quad (3.7)$$

en la cual $\pi_{extra} = [Ion]_{extra} * R * T$ y $\pi_{intra} = [Ion]_{intra} * R * T$ con R como constante universal de los gases $8.314472 \left(\frac{J}{mol * K}\right)$ y T como la temperatura 308.15 K.

3.5. Algoritmo de Gillespie

El objetivo de usar éste algoritmo es realizar la validación del modelo que se planteó anteriormente usando el método Monte Carlo. El algoritmo de Gillespie se basó en el

método directo porque cuando ocurren más de tres sucesos, es el más adecuado y se siguieron los siguientes pasos [80]:

1. Cálculo de la probabilidad (a_M) de que el ion se mueva a otro sitio (R_M), teniendo en cuenta las condiciones iniciales de la [subsection 3.1.1](#) y los parámetros de la [Table 3.1](#) y la [Table 3.2](#).
2. Cálculo a_T para cada uno de los posibles posiciones del ion.
3. Se determina un número aleatorio de distribución uniforme r_1 y se calcula el tiempo τ (tiempo estocástico) para cada una de las R_M mediante la siguiente expresión: $\tau = \frac{1}{a_T} \text{Ln}(\frac{1}{r_1})$.
4. Se genera un número aleatorio de distribución uniforme r_2 que esté entre $[0, 1]$.
5. Se divide cada uno de los a_M entre a_T y con r_2 evalúa en que suceso se encuentra $\frac{a_{M-1}}{a_T} < r_2 \leq \frac{a_M}{a_T}$.
6. Se ejecuta con el tiempo conocido τ y el evento conocido (calculado en el paso 5) .
7. Se hace un recuento de los iones.
8. Se calcula el tiempo acumulado.
9. Se repiten todos los pasos, a partir del paso 1 hasta que $\tau_{acumulado} > \tau_{definido}$.

4 Resultados y Análisis

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos a partir del modelo descrito en el [chapter 3](#). Primero, el efecto de la longitud del medio extracelular en el potencial de reposo. Después, el comportamiento del potencial de membrana de cada especie iónica y de la concentración iónica intracelular. Posteriormente, se analiza el potencial de reposo considerando un gradiente magnético con el fin de obtener el plano de fase entre la energía potencial eléctrica (potencial de membrana) respecto de la energía de estimulación (campo magnético). Adicionalmente, se muestra la corriente iónica intracelular para cada tipo de ion, para obtener la relación entre el potencial de membrana y la corriente. Finalmente, la presión osmótica considerando el efecto del gradiente magnético.

4.1. Efecto de la longitud del medio extracelular en el potencial de membrana

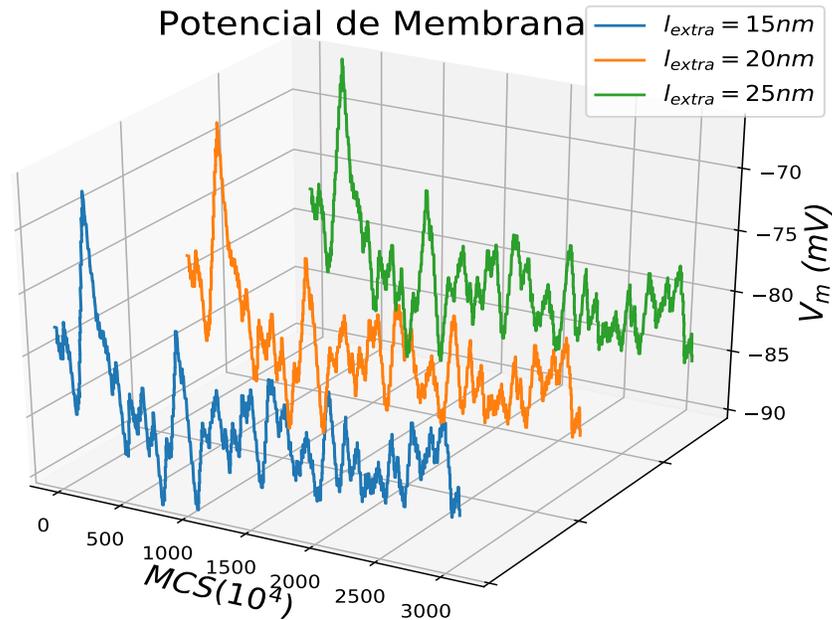


Figure 4.1: Potencial de membrana variando l_{extra} .

La [Figure 4.1](#) muestra el potencial de membrana en función de los pasos Monte Carlo (MCS), variando la longitud del medio extracelular (l_{extra}), con $l_{extra} = 15 \text{ nm}$ (azul), $l_{extra} = 20 \text{ nm}$ (naranja) y $l_{extra} = 25 \text{ nm}$ (verde). Para los tres valores de l_{extra} el potencial de membrana se comporta de la misma manera y en una vista 2D se solaparían. El comportamiento en los tres casos es el mismo, debido a que así el número de iones para cada l_{extra} es diferente como se muestra en la [Table 4.1](#), los cambios en las concentraciones iónicas para todos los casos de l_{extra} suceden de la misma manera porque para las tres longitudes se mantuvieron iguales los valores de concentraciones iónicas iniciales. Se definió que la longitud extracelular debe cumplir con $\lambda_D \leq l_{extra} \leq 17.31 \mu m$, con la finalidad de mantener la condición de que los iones

4.2. POTENCIAL DE EQUILIBRIO PARA CADA ESPECIE IÓNICA

esten altamente diluidos [90], el máximo valor de $l_{extra} = 17.31 \mu m$, usando la relación de volúmenes $V_{extra} = \frac{3}{5}V_{intra}$, que es el máximo valor que puede tomar el V_{extra} [50]. Para las simulaciones se definió $l_{extra} = 15 nm$, porque con este valor se asegura que el medio extracelular no estaría invadiendo el espacio en el que se encontraría otra célula.

Table 4.1: Número total de iones extracelular (N_e) y volumen extracelular (V_{extra})

l_{extra}	N_e	$V_{extra} (\mu m^3)$
15 nm	54 968	4.713×10^{-21}
20 nm	73 299	6.284×10^{-21}
25 nm	91 634	7.855×10^{-21}

4.2. Potencial de equilibrio para cada especie iónica

La [Figure 4.2](#) muestra el potencial de reposo para cada especie iónica en función del tiempo, tomando $l_{extra} = 15 nm$. Se tomó la equivalencia de 1 MCS = 10 ps, de acuerdo con Aponte et al., [82]. La amplitud de las fluctuaciones del potencial para cada especie iónica fueron: $Ca^{2+} = 1.85 mV$, $Mg^{2+} = 9.15 mV$, $Cl^- = 16.0 mV$, $Na^+ = 5.20 mV$ y $K^+ = 11.0 mV$. El comportamiento del Ca^{2+} fue cuadrado y periódico debido a que este tipo de iones tiene 0.45% de la concentración total de iones (23 iones en el medio intracelular de Ca^{2+}). Para el Mg^{2+} en comparación con Ca^{2+} las fluctuaciones son mayores, debido al porcentaje de iones es 28.57 en el medio intracelular, por cada ion Ca^{2+} hay 63 717 iones Mg^{2+} . En el caso del Cl^- es el tipo de ion que presenta la fluctuación más alta en el potencial, lo cual se debe a que tiene 28.57% del número total de canales haciendo que se movilizan un mayor número de iones comparado con otras especies iónicas Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ y Na^+ . Para Na^+ y K^+ las fluctuaciones se deben por las proporciones de las concentraciones y el número de iones.

Las constantes fluctuaciones del potencial de membrana para las cinco especies iónicas, se debe al constante movimiento de los iones a través de la membrana, al pasar un cierto número de iones de un medio a otro a través de los canales iónicos hay una variación en las concentraciones. Para definir en que punto las concentraciones van a cambiar de dirección se calcula un límite para variación en la concentración, para conservar el equilibrio homeostático, el límite de las variaciones de las concentraciones se define de manera aleatoria al comienzo de las simulaciones, con el fin de que se asemeje el comportamiento estocástico que sucede en la naturaleza. Este tipo de comportamiento esta previamente reportado por Ramírez et al., [91] quienes estudiaron poros cónicos recubiertos con grupos anfóteros de lisina.

4.2. POTENCIAL DE EQUILIBRIO PARA CADA ESPECIE IÓNICA

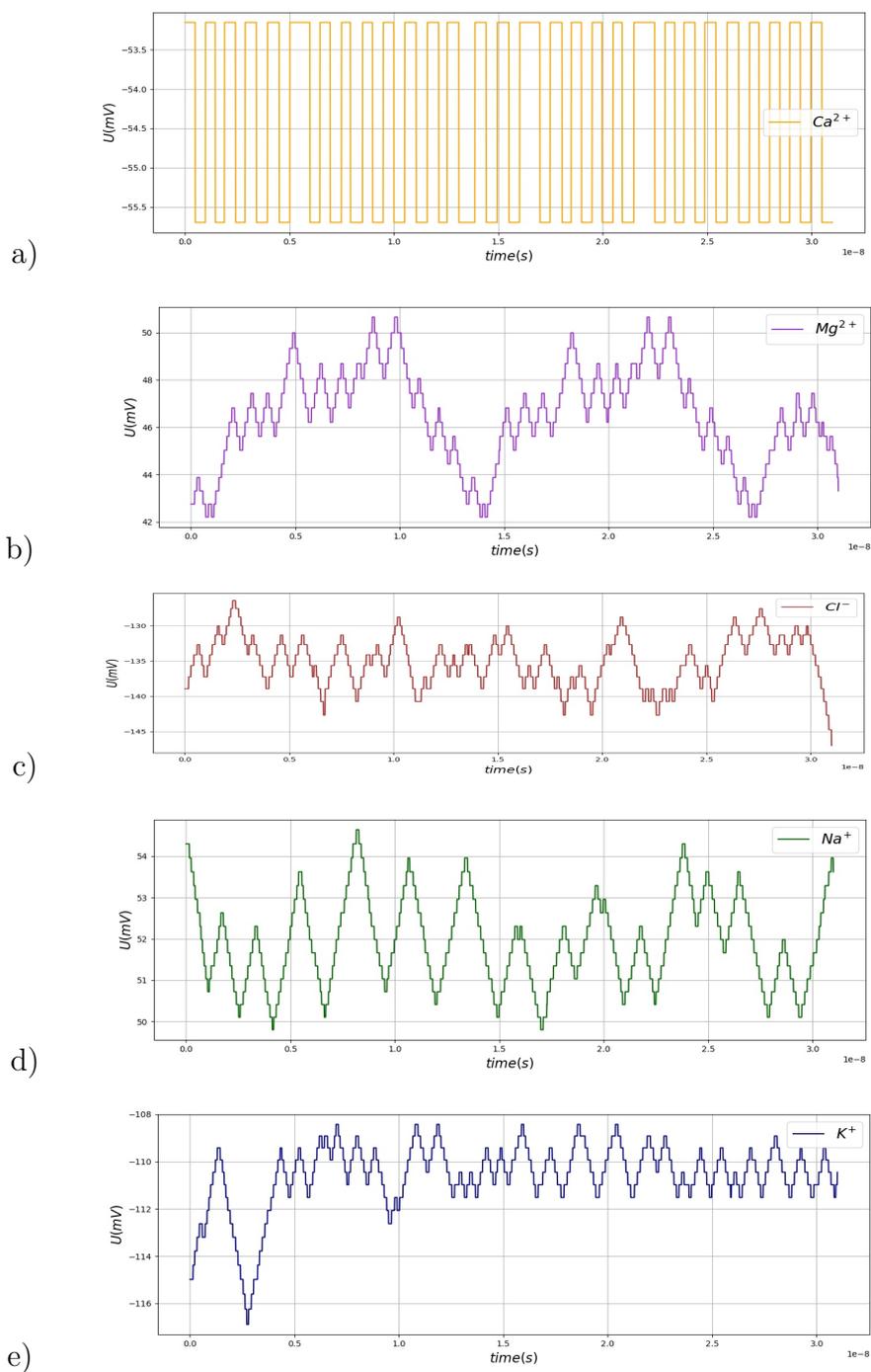


Figure 4.2: Potencial de reposo para cada especie iónica Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^{-} , Na^{+} y K^{+} y en función del tiempo, tomando 1 MCS= 10 ps.

4.3. Concentración intracelular de cada especie iónica

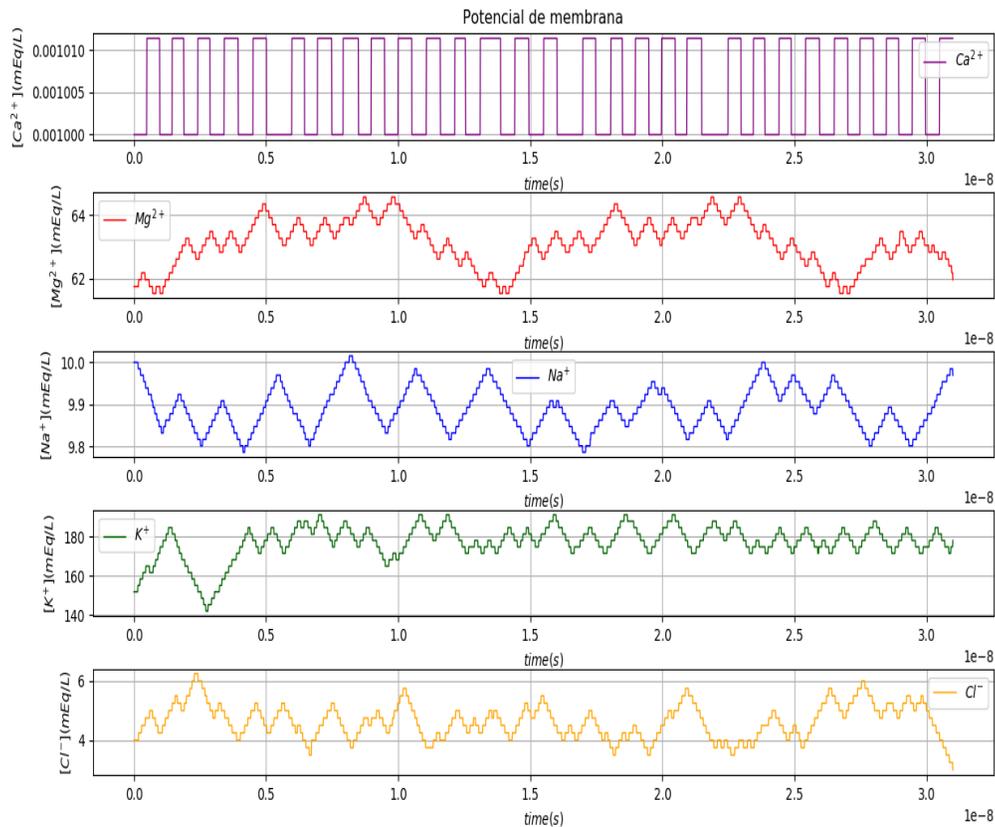


Figure 4.3: Concentración intracelular de cada especie iónica en función del tiempo.

La [Figure 4.3](#) muestra la concentración intracelular de cada especie iónica en función del tiempo. Para las simulaciones se consideró que la célula inicialmente se encontraba en equilibrio electroquímico. En los cinco casos se mantiene la misma tendencia de la [Figure 4.2](#), ya que para obtener los valores del potencial se calculan de acuerdo a las variaciones en las concentraciones de cada especie iónica. Las concentraciones de Ca^{2+} y Na^+ tienen una variación menor en comparación con las de los iones K^+ ,

4.3. CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DE CADA ESPECIE IÓNICA

Cl^- y Mg^{2+} tienen . Las variaciones de las concentraciones para los iones Ca^{2+} es de $1.2 \times 10^{-5} \frac{mEq}{L}$; para el Na^+ es de $0.35 \frac{mEq}{L}$; para Cl^- es de $2.4 \frac{mEq}{L}$; para Mg^{2+} es de $2.4 \frac{mEq}{L}$ y para el K^+ es de $45 \frac{mEq}{L}$. Comparando las variaciones de los iones K^+ , Cl^- y Mg^{2+} , se evidencia que para el K^+ su variación es mucho más amplia, la cual se debe a que para K^+ el número de iones es 31 836 y su movimiento por gradiente de concentración se realiza del medio intracelular al extracelular, lo que hace que se deban mover muchos más iones para que sucedan cambios en la concentración. Para el Cl^- la amplitud en las fluctuaciones, se debe a que por gradiente de concentración el movimiento de este tipo de iones se realiza del medio extracelular al intracelular y para que la concentración intracelular cambie tienen que entrar y salir constantemente aproximadamente diez veces el número de iones de Ca^{2+} . Y para el Mg^{2+} , la amplitud en las variaciones de la concentración se debe a que es el segundo tipo de ion con más número de iones en el medio intracelular, por lo cual deben moverse aproximadamente siete veces el número de iones de Ca^{2+} , para que ocurran cambios en la concentración intracelular. De acuerdo a las tendencias mostradas en la [Figure 4.3](#), se evidencia que los iones que más van afectar el comportamiento del potencial de membrana son K^+ , Cl^- y Mg^{2+} , porque son los que presentan las fluctuaciones más grandes en sus concentraciones intracelulares. Sólo se toma en cuenta comportamiento intracelular, porque experimentalmente las medidas que se realizan en una célula son en el medio intracelular de las células.

4.4. Potencial de reposo considerando el campo magnético

magnético

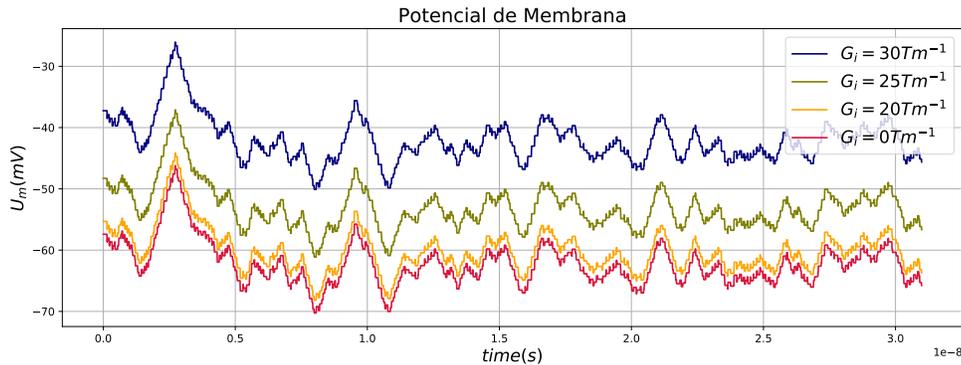


Figure 4.4: Potencial de membrana en función del tiempo, variando el gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 25 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$.

La [Figure 4.4](#) muestra el potencial de membrana considerando el efecto de un gradiente magnético y en función del tiempo. Los valores de gradiente magnético se eligieron con base en reportes que usando un gradiente de orden $20 Tm^{-1}$ se presentan cambios en el potencial de membrana [92]. Los elementos que son capaces de producir este tipo de gradientes magnéticos son dos placas configuradas cara a cara a cierta distancia [88], las cuales generan campos magnéticos con gradientes magnéticos intensos. Se observó, que con el incremento del valor del gradiente magnético, el potencial de membrana de reposo se hace más positivo, este tipo de comportamiento se debe a los aumentos que hay en la concentración intracelular para los cinco tipos de iones que se simularon (ver [Figure 4.3](#)). Tomando en cuenta las contribuciones energéticas que se describen en la [Equation 3.1](#), el termino que incluye la energía magnética fue el que mas le contribuyo al sistema, porque al incluir este termino se presentan cambios en las concentraciones

y el potencial de membrana, debido a que los medios intracelular y extracelular tienen comportamiento paramagnético y el movimiento de los iones en estos medios puede ser afectados por gradientes magnéticos intensos (HGMF) [88]. Los aumentos del potencial se deben a que inicialmente los iones tienen una velocidad inicial que es paralela a los vectores de campo magnético que permanece constante, al estar sometidos a un campo magnético los iones describen un movimiento paralelo al campo magnético, así generando aumentos en la concentración. Cuando el sistema está sin efecto de un campo magnético los iones se mueven debido al gradiente de concentración.

4.5. Plano de fase

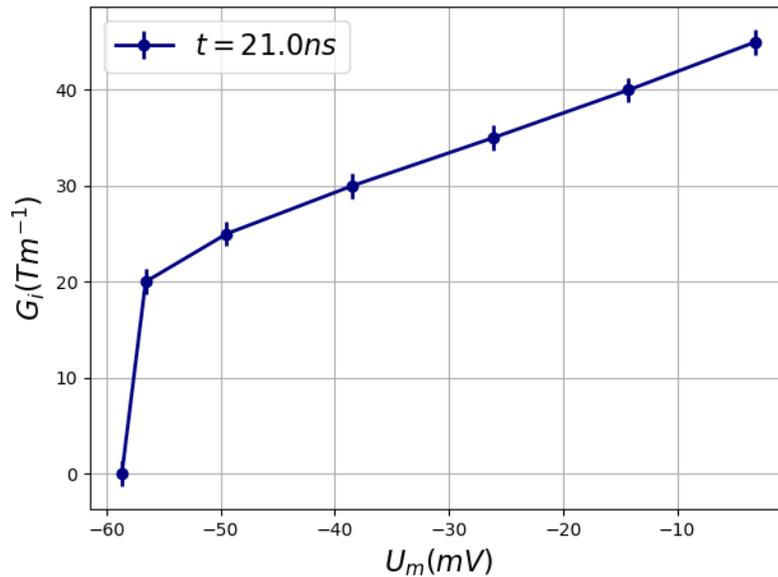


Figure 4.5: Plano de fase entre el gradiente de fase magnética vs energía potencial.

Table 4.2: Valores del potencial de membrana con diferentes gradientes magneticos para $t = 21 ns$

$G_i(Tm^{-1})$	0	20	25	30	35	40	45
$U_m (mV)$	-58.667	-56.578	-49.462	-38.454	-26.151	-14.256	-3.154

En la [Figure 4.5](#) se muestra el plano de fase entre el gradiente de fase magnetica respecto a la energía potencial eléctrica (potencial de membrana) para $t = 21 ns$. Se muestra la relación que tienen los tipos de energía, generando un acople entre las energías. El acople de las dos energías hace que se establezca una relación entre ellas, lo cual indica que con el aumento del gradiente magnético el potencial de membrana toma valores cercanos a cero. La relación entre las dos variables no es lineal debido a que el movimiento de los iones se realiza de manera aleatoria. Para este modelo de una célula aislada, considerando dos placas paralelas puestas cara a cara, se encontró que para valores mayores de $G_i = 40 Tm^{-1}$ se acerca a valores de potencial de membrana cercanos a cero, son valores en los cuales la célula no tiene un funcionamiento adecuado y afecta funciones vitales de la célula.

4.6. Corriente iónica en función del tiempo

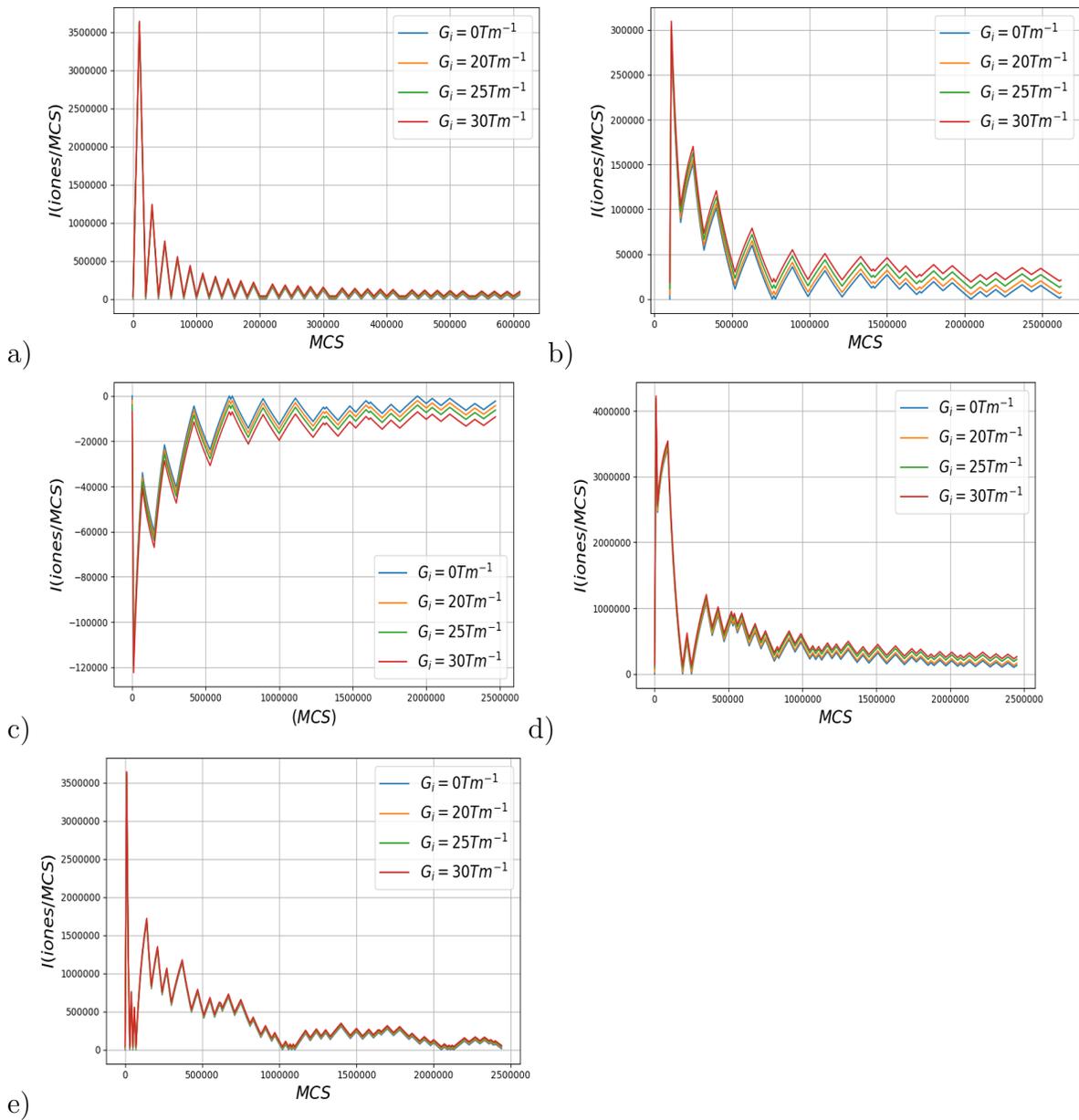


Figure 4.6: Corriente en función del tiempo, variando el gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$, $G_i = 15 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$.

La **Figure 4.6** muestra la corriente iónica en función del tiempo considerando los gra-

dientes magnéticos. La corriente se calculó haciendo la cuenta del número neto de iones que pasan el canal por pasos Monte Carlo (*MCS*). Para los iones Na^+ y Ca^{2+} se observa que la corriente iónica aumenta en los primeros pasos llegando a un punto máximo y con el tiempo esta va llegando a sus valores mínimos, este comportamiento se debe al movimiento de los iones; adicionalmente, se considera el efecto del gradiente magnético con el cual se presentan los cambios que corresponden al de la [Figure 4.3](#). El comportamiento para Na^+ y Ca^{2+} está previamente reportado para la simulación por medio de dinámica browniana de canales de Gramicidina A [[93](#), [94](#)]. Para Cl^- la tendencia es contraria que para el Na^+ y el Ca^{2+} , debido a que su carga es -1 . Los aumentos debido al gradiente magnético se deben a los cambios en las concentración intracelular y extracelular de Cl^- . Para K^+ y Mg^{2+} , la tendencia corriente iónica llega a un punto máximo y luego cae a un mínimo y posteriormente aumenta para llegar a otro mínimo, el comportamiento descrito se debe a las variaciones en las concentraciones de los iones K^+ y Mg^{2+} que se muestran el [Figure 4.3](#). Al igual que Zou et al., [[95](#)] las corrientes iónicas siempre tienden a estabilizarse. Además, se observa que para el caso de los iones Na^+ , Cl^- y K^+ el aumento en la corriente iónica es mucho mayor que para los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} al estar sometidos a un campo magnético, esto se debe que el gradiente magnético favorece mucho más el movimiento de los iones Na^+ , Cl^- y K^+ .

4.7. Corriente iónica Vs Potencial de membrana

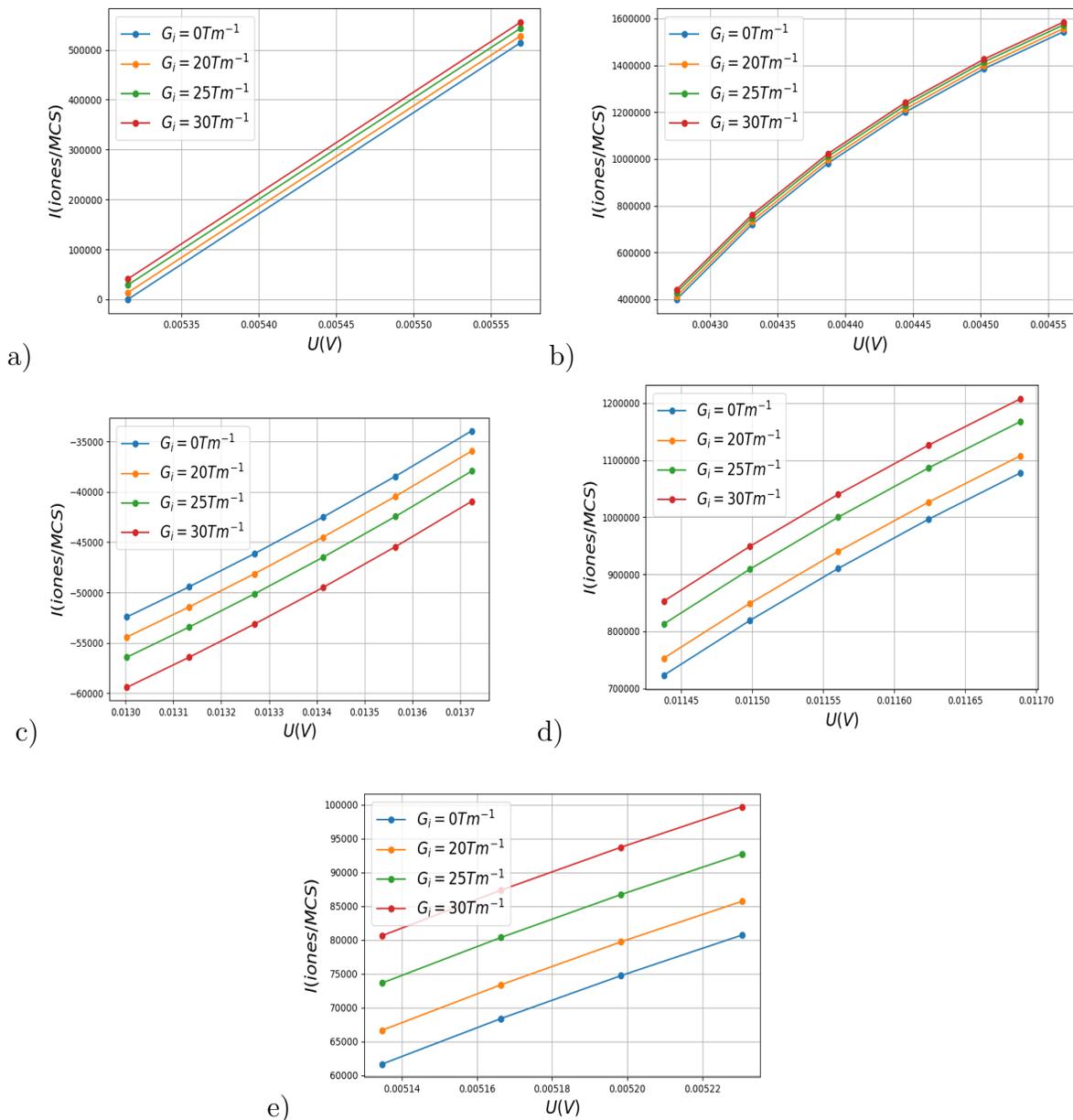


Figure 4.7: Corriente en función del tiempo, variando el gradiente magnético: $G_i = 30 Tm^{-1}$, $G_i = 20 Tm^{-1}$, $G_i = 15 Tm^{-1}$ y $G_i = 0.0 Tm^{-1}$.

La **Figure 4.7** muestra la relación entre la corriente iónica intracelular y el potencial

de membrana, para las cinco especies iónicas, con una relación lineal entre las dos variables como en otros estudios reportados para canales iónicos [82, 42, 18, 96, 97]. La relación entre la corriente iónica y el potencial de membrana indica que la membrana celular se comporta como una resistencia eléctrica, debido a que se comporta como la ley de Ohm, esta ley establece que si pasa corriente por una resistencia se creará una diferencia de potencial a ambos lados de la resistencia que variará linealmente con la intensidad de corriente, lo que indica que debido al constante paso de iones a través de los canales de membrana se da el potencial de membrana. Con la la adición del efecto del gradiente magnético, se muestra que para las cinco especies iónicas hay un aumento en la relación de las variables, esto se debe a que el término de la energía magnética tiene los mayores aportes en el sistema del transporte iónico a través de la membrana.

4.8. Presión osmótica

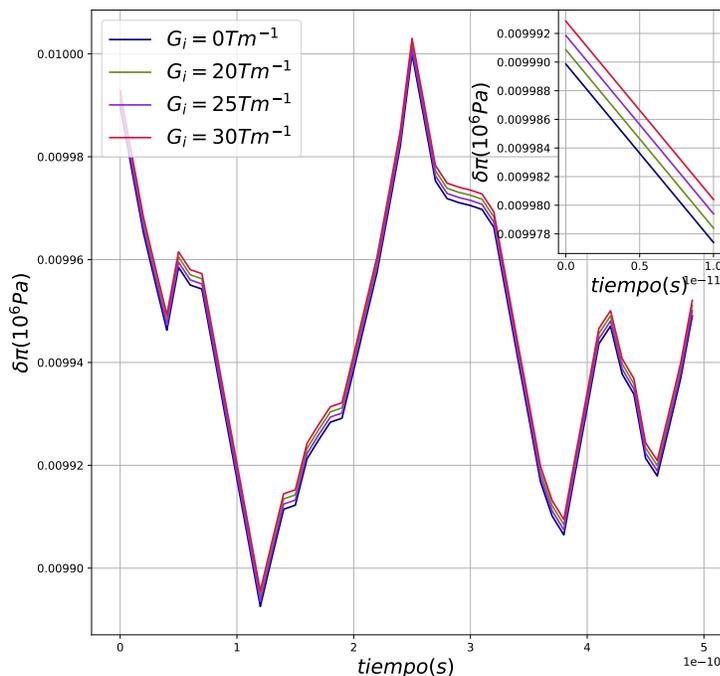


Figure 4.8: Presión osmótica en función del tiempo, con gradiente magnético: $G_i = 30 \text{ Tm}^{-1}$, $G_i = 20 \text{ Tm}^{-1}$, $G_i = 15 \text{ Tm}^{-1}$ y $G_i = 0.0 \text{ Tm}^{-1}$.

La [Figure 4.8](#) muestra la presión osmótica en función del tiempo considerando el efecto del campo magnético. Mostrando que a medida que se aumenta el gradiente magnético, la presión osmótica aumenta como se observa en la subfigura. Este aumento de la presión osmótica favorece el flujo de iones hacia la célula y podría influir en los aumentos del potencial de membrana. Biológicamente, este aumento en la presión osmótica genera cambios en la permeabilidad de la membrana, como lo reportaron Stange et al., [98] mostrando cambios para valores de campo magnético por debajo de 100 mT. Otros autores han explicado los efectos magnéticos debido a las variaciones de la corriente

iónica inducida a través de la membrana celular, lo que resulta en variaciones en la presión osmótica. Desde el punto de vista biológico, el aumento en la presión osmótica se observaría como una deformación en la célula, esta deformación se evidenciaría por medio de un microscopio como un alargamiento en la dirección que se le aplique el campo a la célula, pasando de una forma esférica de la célula a una forma ovalada. Adicionalmente, los cambios en la presión osmótica aceleran los procesos químicos relacionados con la hidrólisis. Al igual que en las propiedades como el potencial de membrana y la corriente iónica intracelular, incluir el efecto del gradiente magnético genera efectos en la presión osmótica.

4.9. Validación del modelo

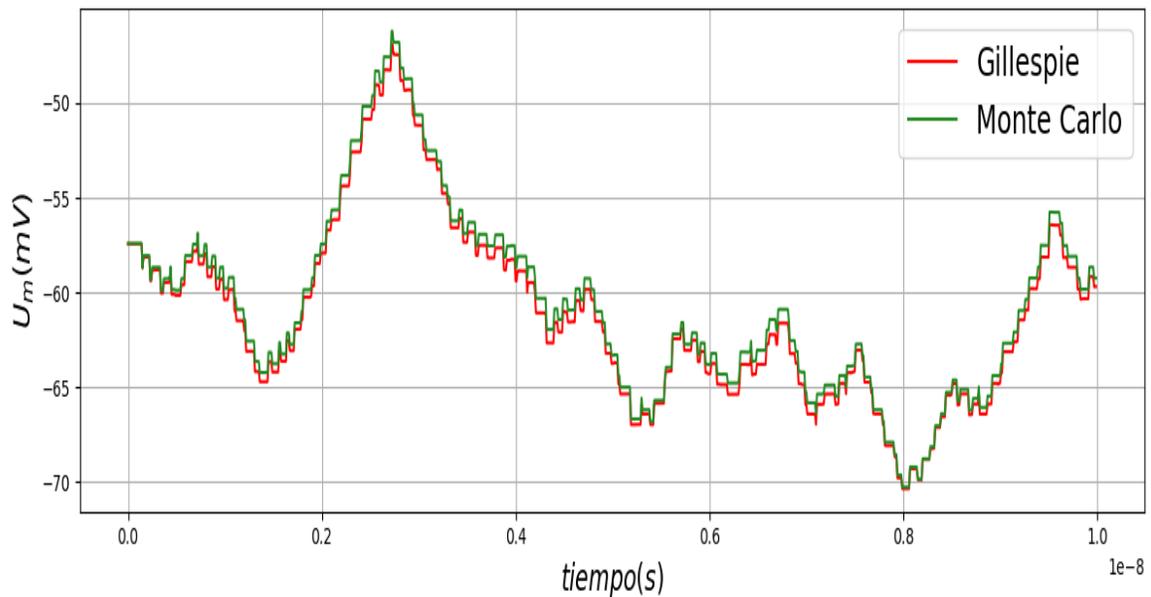


Figure 4.9: Validación del modelo planteado con Monte Carlo usando el algoritmo de Gillespie.

Para realizar la validación del modelo propuesto en [chapter 3](#), se usó el algoritmo de

Gillespie debido a que es una aplicación del método Monte Carlo. En la **Figure 4.9** se muestra el potencial de membrana en función del tiempo con el método Monte Carlo (verde) y el algoritmo de Gillespie (rojo). Para los dos casos se observó que se mantiene la misma tendencia con lo cual se evidencia que el algoritmo de Gillespie se adapta al modelo, mostrando unas variaciones hasta del 3% en los valores del potencial, las diferencias se le pueden atribuir a la forma de calcular los pasos Monte Carlo del algoritmo de Gillespie, ya que cada vez que se cumple un paso Monte Carlo se recalcula la diferencia entre los pasos. El objetivo de la verificación del modelo es garantizar que la implementación del modelo sea correcta y sus resultados se den de la manera más eficiente.

5 Conclusiones y Recomendaciones

5.1. Conclusiones

- Para desarrollar el modelo del transporte iónico a través de la membrana se tuvieron en cuenta las dimensiones de la célula (r_i y r_c), cinco especies de iones (K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} y Ca^{2+}), la condición de los iones que deben estar altamente diluidos y las contribuciones energéticas debido al campo eléctrico, la fuerza de interacción de los iones, la fuerza de fricción y la fuerza debido a un campo magnético.
- Los iones que presentan mayores fluctuaciones en su amplitud y tienen más contribuciones en el potencial de membrana son los iones K^+ , Cl^- y Mg^{2+} , porque son los tipos de iones que presentan mayores cambios en sus concentraciones iónicas comparado con los iones de Na^+ y Ca^{2+} .
- El incremento en el valor del gradiente magnético produce un aumento en el valor del potencial de membrana, mostrando que para valores de $G_i > 40 Tm^{-1}$ para el modelo desarrollado en este trabajo, llevaría a valores en de potencial de reposo en los cuales la célula ya no cumple todas sus funcionalidades.

5.2. Recomendaciones

5.2.1. Significancia y contribuciones

El trabajo se realizó en marco de la magnetobiología con el fin de desarrollar un modelo estocástico con el cual se pudiera incorporar el efecto del campo magnético en el transporte iónico a través de la membrana. Los modelos que se conocen en la actualidad para estudiar el transporte iónico, son principalmente estocásticos, como es el caso del método Monte Carlo el cual nos brinda opción de considerar los sucesos como probabilidades. El aporte de este trabajo, además de ser uno de los pocos reportados usando el método Monte Carlo con el algoritmo Metrópolis, es que a diferencia de Dinámica Browniana o Dinámica Molecular en los cuales se puede modelar el transporte iónico a través de un canal específico, en este trabajo se modelaron un grupo de canales iónicos ubicados en la membrana de la célula. Adicionalmente, para construir el modelo se tomaron en cuenta varios trabajos ya realizados en el marco del transporte iónico, con la finalidad de realizar un modelo que integrara la energía debido al campo eléctrico, a la fuerza de interacción entre los iones, la fuerza de fricción y la fuerza magnética generada por un campo externo.

5.2.2. Limitaciones de la tesis

Debido a que los procesos del transporte iónico transmembrana se llevan a cabo en escalas de tiempo muy pequeñas, el tiempo de computo que se requiere es muy alto. Adicionalmente, sólo se considero una sección de la célula para reducir el costo computacional. Debido al alto costo computacional, los resultados obtenidos solo alcanzan

la escala de los nanosegundos.

5.2.3. Trabajos futuros

- En un trabajo futuro se puede pasar de considerar una sola sección de una célula a toda una célula en forma esférica.
- Para considerar el efecto del campo magnético en este trabajo se planteo que el campo magnético se genera a partir de dos placas paralelas puestas cara a cara, en un estudio posterior se pueden considerar diferentes formas de generar campos magnéticos con altas magnitudes de gradientes magnéticos.
- En trabajos futuros se pueden considerar tiempos de simulación mas largos con el fin de encontrar una tendencia mas evidente en los cálculos de los potenciales de membrana, corriente iónica y presión osmótica.
- Dado que los estudios por Monte Carlo son muy pocos, se podría plantear con ayuda de Dinámica Browniana o Dinámica Molecular considerar estructuras diferenciadas para cada canal.

6 Anexo: Calculo de las variables de la metodología

En este anexo se explican los cálculos que se realizan con el modelo empleando los parámetros fijos y los parámetros de entrada. Primero, se explican los cálculos que se realizan con los parámetros fijos con los cuales se calcula el volumen ocupado por la solución intracelular (V_i), el volumen de celda ($V_{celda} = 1.25 \times 10^{-28} \mu m^3$) que tiene de lado 5 \AA , el número de celdas intracelular (N_{celdas}^{intra}), la longitud de membrana (l_m) y la densidad de canales ($\sigma_{canales}$). Posteriormente, se explican los cálculos con los parámetros de entrada que permiten calcular el volumen extracelular (V_{extra}), el número de celdas extracelular (N_{celdas}^{extra}), el número de iones en cada medio por especie ($N^{\circ} Iones_{especie}^{medio}$) y la longitud de Debye para cada medio (λ_D).

6.0.1. Cálculos con los parámetros fijos

- Con el valor del radio intracelular ($r_i = 49.992 \mu m$), se calcula el volumen intracelular, en el modelo este volumen se obtiene con una longitud del medio intracelular l_{intra} de 15 nm , que sera el ocupado por la solución iónica (V_i) y el

número de celdas unidad intracelular (N_{celdas}^{intra}), el volumen intracelular se calcula de la siguiente manera:

$$V_i = 2 * \pi * l_{intra} * r_i^2 = 3.7494x10^{-4}\mu m^3 \quad (6.1)$$

Teniendo el volumen ocupado por los iones y el volumen de la celda unidad se calcula el número de celdas intracelular

$$N_{celdas}^{intra} = V_i/V_{celda} = 3.7494x10^{-4}\mu m^3/1.25x10^{-10}\mu m^3 \quad (6.2)$$

$$= 2.999\ 849\ 520 \times 10^9 \text{ celdas}$$

- Con el valor del radio extracelular ($r_e = 50 \mu m$), se calcula la longitud de la membrana (l_m), la superficie de la membrana $Superficie_{total}$ y el número de canales iónicos (n_c), los cuales se calculan de la siguiente manera:

$$l_m = 2 * \pi * r_e = 2 * \pi * 5x10^{-5}m = 314.1592\mu m \quad (6.3)$$

La densidad de canales esta dado por:

$$\sigma_{canales} = \frac{1}{2000} * Superficie_{total} \quad (6.4)$$

de la cual $Superficie_{total} = 4.2725 \times 10^{-16} m^2$, obteniendo $\sigma_{canales} = 2.1325 \times 10^{-19} m^2$, correspondiente a 100 canales iónicos.

6.0.2. Parámetros de entrada

6.0.2.1. Longitud de la zona extracelular

Con la longitud de la zona extracelular (l_{extra}) que se ingresa inicialmente $\lambda_D \leq l_{extra} \leq 17.31\mu m$, se puede calcular el volumen extracelular (V_{extra}) y el número de celdas unidad en el medio extracelular (N_{celdas}^{extra}), los cuales se calculan de la siguiente manera:

$$V_{extra} = \pi * (r_e + l_{extra})^2 * h - \pi * r_e^2 * h \quad (6.5)$$

$$N_{celdas}^{extra} = V_{extra}/V_{celda} \quad (6.6)$$

6.0.2.2. Concentración por especie iónica en $(\frac{mEq}{L})$ en el medio intracelular y extracelular

Para obtener el número de iones con la que se realiza la simulación, primero se debe convertir cada concentración de $(\frac{mEq}{L})$ a $(\frac{iones}{\mu m^3})$. Primero, se parte de las concentraciones que ingresa el usuario al inicio de la simulación, las cuales se dan en $\frac{Eq}{L}$ y se van a convertir a $\frac{iones}{\mu m^3}$, las cuales se realizan de la siguiente forma:

$$[ION]_{medio} = \frac{[ION] \cdot 1x10^{-3}Eq}{L} * \frac{Eq - g}{1x10^3Eq} * \frac{masa_{ion}(g)}{1Eq - g} * \frac{1x10^{-3}mol}{masa_{ion}(g)} * \frac{6.022x10^{23}iones}{1mol} * \frac{1L}{0.001m^3}$$

(6.7)

La ecuación 7 se usa para calcular las concentraciones en $\frac{\text{iones}}{\mu\text{m}^3}$ para los iones K^+ , Na^+ y Cl^- . Para el caso de las conversiones de las concentraciones de los iones Mg^{2+} y Ca^{2+} , se usa la ecuación (7) multiplicada por 0.5.

Conociendo las concentraciones en $\frac{\text{iones}}{\mu\text{m}^3}$ y el volumen de cada medio en μm^3 . Se procede a calcular el número de iones por especie que pueden estar en cada medio, el número de iones se calcula de la siguiente manera:

$$N^\circ \text{Iones}_{\text{especie}}^{\text{medio}} = V_{\text{medio}} * [\text{ION}]_{\text{medio}} \quad (6.8)$$

Para obtener el número total de iones en el medio intracelular (N_i) y extracelular (N_e), se suman los valores de las especies iónicas que corresponden a cada medio.

6.0.2.3. Longitud de Debye

La longitud de Debye indica la distancia en el medio intracelular y extracelular en los cuales se consideran los efectos del campo eléctrico, esta longitud se calculo de la siguiente manera:

$$\lambda = \sqrt{\frac{\varepsilon_r \varepsilon_o k_B T}{2 N_A e^2 I}} \quad (6.9)$$

De la cual $\varepsilon_o = 8.854\ 187\ 817 \times 10^{-12} \frac{C^2}{Nm^2}$ (Permitividad en el vacío)

$\varepsilon_r = 2.8$ (Permitividad relativa)

$k_B = 1.38064852 \times 10^{-23} \frac{J}{K}$ (Constante de Boltzman)

$T = 308.15$ K (Temperatura)

$N_A = 6.022 \times 10^{23}$ (Número de avogadro)

$e = 1.602\ 176 \times 10^{-19}$ (Carga del electrón)

I se conoce como la fuerza iónica de una disolución que se halla en función de las concentraciones de la siguiente manera:

$$I_c = \frac{1}{2} \sum_{B=1}^N C_B z_B^2 \quad (6.10)$$

de la cual C_B es la concentración molar de cada especie que se muestran en la [Table 3.3](#) y z_B es la carga del ión .

7 Publicaciones y Asistencia a eventos científicos

1. **En revisión:** Computational simulation of filters used in the removal of heavy metals using rice husks, sometido en Water Research.
2. **En revisión:** Modeling and simulation methods of transmembrane ion transport in cells: A Review, sometido en Journal of Simulation.
3. M. C. Barrero-Moreno, E. Restrepo-Parra, and C. D. Acosta-Medina, “Hysteresis in Core/Shell Nanowire with Mixed Spin Ising,” Adv. Stud. Theor. Phys., vol. 12, no. 7, pp. 281–299, 2018.
4. J. D. Alzate-Cardona, M. C. Barrero-Moreno, and E. Restrepo-Parra, “Critical and compensation behavior of a mixed spin-5/2 and spin-3/2 Ising antiferromagnetic system in a core/shell nanowire,” J. Phys. Condens. Matter, vol. 29, no. 44, 2017.

Asistencia a eventos científicos:

1. 1er Congreso Iberoamericano de Magnetobiología, Manizales, Colombia 2019.
2. 1st Applied Phys. Eng. & Innovation - VI Congreso Nacional de Ingeniería Física , Bucaramanga, Colombia, 2018
3. XXVII International Materials Research Congress, Cancún, México, 2018
4. XXVII Congreso Nacional de Física, Cartagena, Colombia, 2017
5. V Congreso Nacional de Ingeniería Física, Medellín, Colombia, 2016.
6. XXVI Congreso Nacional de Física, Manizales, Colombia, 2015

Bibliography

- [1] R. E. H. Geoffrey M. Cooper, *La célula*, 2009.
- [2] G. M. Cooper, *The cell : a molecular approach*. ASM Press, 2000. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9839/>
- [3] H. Curtis, N. S. Barnes, A. Schnek, and G. Flores, *Biología*. Editorial Médica Panamericana, 2000. [Online]. Available: https://books.google.com.co/books/about/Biolog{í}a.html?hl=es{&}id=D7ErQAAACAAJ{&}redir{__}esc=y
- [4] P. Galland and A. Pazur, “Magnetoreception in plants,” *Journal of Plant Research*, vol. 118, no. 6, pp. 371–389, 2005.
- [5] J. Lombard, “Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research,” *Biology direct*, vol. 9, p. 32, 2014.
- [6] O Hertwig, M Campbell and H. J. Campbell, *The Cell: Outlines of General Anatomy and Physiology*. New York: Macmillan and Co, 1985.
- [7] M. Geisler, B. Wang, and J. Zhu, “Auxin transport during root gravitropism: transporters and techniques,” *Plant Biology*, vol. 16, pp. 50–57, jan 2014. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1111/plb.12030>
- [8] M. E. Maffei, “Magnetic field effects on plant growth, development, and evolution,” *Frontiers in Plant Science*, vol. 5, no. September, pp. 1–15, 2014. [Online]. Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2014.00445/abstract>
- [9] T. Nernst and E. Potential, “2.6 The Membrane Potential,” pp. 51–57, 1981.
- [10] B. Roux, “Computational Studies of the Gramicidin Channel,” *Accounts of Chemical Research*, vol. 35, no. 6, pp. 366–375, jun 2002. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar010028v>
- [11] B. Roux, T. Allen, S. Bernèche, and W. Im, “Theoretical and computational models of biological ion channels,” *Quarterly Reviews of Biophysics*, vol. 37, no. 1, pp. 15–103, 2004.
- [12] M. P. Mujumdar, “Monte Carlo simulations of ionic channel selectivity,” *Bioinformatics*, vol. 7, no. 3, pp. 359–364, 1991.

- [13] J. I. Torres-Osorio, J. E. Aranzazu-Osorio, and M. V. Carbonell-Padrino, "Efecto del campo magnético estático homogéneo en la germinación y absorción de agua en semillas de soja," *TecnoLógicas*, vol. 18, no. 35, p. 11, 2015.
- [14] E. A. Hincapie, J. T. Osorio, I. Electricista, and M. Sc, "Efecto Del Campo Magnético Sobre La Germinación De La Leucaena Leucocephala," *Scientia Et Technica*, vol. 16, no. 44, pp. 337–341, 2010.
- [15] V. Barcilon, D.-P. Chen, and R. Eisenberg, "Ion flow through narrow membrane channels: Part II," *Society for Industrial and Applied Mathematics*, vol. 52, no. 5, pp. 1405–1425, 1992.
- [16] R. Allen, J.-P. Hansen, and S. Melchionna, "Electrostatic potential inside ionic solutions confined by dielectrics: a variational approach," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 3, no. 19, pp. 4177–4186, jan 2001. [Online]. Available: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b105176h>
- [17] O. P. Choudhary, R. Ujwal, W. Kowallis, R. Coalson, J. Abramson, and M. Grabe, "The Electrostatics of VDAC: Implications for Selectivity and Gating," *Journal of Molecular Biology*, vol. 396, no. 3, pp. 580–592, feb 2010. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005234><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3736979><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283609014764>
- [18] A. B. Mamonov, M. G. Kurnikova, and R. D. Coalson, "Diffusion constant of K⁺ inside Gramicidin A: a comparative study of four computational methods." *Biophysical chemistry*, vol. 124, no. 3, pp. 268–78, dec 2006. [Online]. Available: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301462206000901><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797116><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2266632>
- [19] B. Eisenberg, Y. Hyon, and C. Liu, "Energy variational analysis of ions in water and channels: Field theory for primitive models of complex ionic fluids." *The Journal of chemical physics*, vol. 133, no. 10, p. 104104, sep 2010. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849161><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2949347>
- [20] J. Gomulkiewicz, J. Miekisz, and S. Miekisz, "Ion transport through cell membrane channels," *Arxiv preprint arXiv:0706.0683*, pp. 1–21, 2007. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/0706.0683>
- [21] A. A. Moya, "A Nernst-Planck analysis on the contributions of the ionic transport in permeable ion-exchange membranes to the open circuit voltage and the membrane resistance in reverse electrodialysis stacks," *Electrochimica Acta*, vol. 238, pp. 134–141, 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2017.04.022>

- [22] K. Kontturi, L. Murtoamäki, and J. A. Manzanares, *Ionic transport processes : in electrochemistry and membrane science*. Oxford University Press, 2008. [Online]. Available: <https://global.oup.com/academic/product/ionic-transport-processes-9780198719991?cc=us&lang=en>
- [23] J. Peng and T. A. Zawodzinski, “Ion transport in phase-separated single ion conductors,” *Journal of Membrane Science*, vol. 555, pp. 38–44, jun 2018. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376738817336050>
- [24] J. Kamcev, R. Sujanani, E.-S. Jang, N. Yan, N. Moe, D. R. Paul, and B. D. Freeman, “Salt concentration dependence of ionic conductivity in ion exchange membranes,” *Journal of Membrane Science*, vol. 547, pp. 123–133, feb 2018. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376738817324729>
- [25] D. Chen and G. Wei, “A Review of Mathematical Modeling, Simulation and Analysis of Membrane Channel Charge Transport,” sep 2016. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1611.04573>
- [26] O. N. Samoylova, E. I. Calixte, and K. L. Shuford, “Molecular Dynamics Simulations of Ion Transport in Carbon Nanotube Channels,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, no. 4, pp. 1659–1666, jan 2015. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp5103669>
- [27] C. Millar, A. Asenov, and S. Roy, “Brownian Ionic Channel Simulation,” pp. 257–262, 2003.
- [28] C. Song and B. Corry, “Testing the applicability of Nernst-Planck theory in ion channels: Comparisons with brownian dynamics simulations,” *PLoS ONE*, vol. 6, no. 6, 2011.
- [29] J. Åqvist and V. Luzhkov, “Ion permeation mechanism of the potassium channel,” *Nature*, vol. 404, no. 6780, pp. 881–884, apr 2000. [Online]. Available: <http://www.nature.com/articles/35009114>
- [30] Janhavi Giri, “Study of Selectivity and Permeation in Voltage-Gated Ion Channels.”
- [31] P. Langevin, “The theory of Brownian movement,” *CR Acad. Sci*, vol. 146, no. 1908, p. 530, 1908.
- [32] P. Graf, M. G. Kurnikova, R. D. Coalson, and A. Nitzan, “Comparison of Dynamic Lattice Monte Carlo Simulations and the Dielectric Self-Energy Poisson-Nernst-Planck Continuum Theory for Model Ion Channels,” 2003. [Online]. Available: <http://www.cbb.pitt.edu/archive/pcbc/publications/graf.et.al.pdf>
- [33] A. Gjelstad, K. E. Rasmussen, and S. Pedersen-Bjergaard, “Simulation of flux during electro-membrane extraction based on the Nernst-Planck equation,”

- Journal of Chromatography A*, vol. 1174, pp. 104–111, 2007. [Online]. Available: www.sciencedirect.com
- [34] B. Lu and Y. Zhou, “Poisson-Nernst-Planck Equations for Simulating Biomolecular Diffusion-Reaction Processes II: Size Effects on Ionic Distributions and Diffusion-Reaction Rates,” *Biophysical Journal*, vol. 100, no. 10, pp. 2475–2485, may 2011. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349511004176>
- [35] H. Noguchi and M. Takasu, “Self-assembly of amphiphiles into vesicles: A Brownian dynamics simulation,” *Physical Review E*, vol. 64, no. 4, p. 041913, sep 2001. [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.64.041913>
- [36] R. R. Gabdouliline and R. C. Wade, “METHODS: A Companion to Methods in Brownian Dynamics Simulation of Protein-Protein Diffusional Encounter,” *Enzymology*, vol. 14, pp. 329–341, 1998. [Online]. Available: <https://dasher.wustl.edu/chem430/labs/lab-12/methods-14-329-98.pdf>
- [37] S. H. Northrup and S. A. Allison, “Brownian Dynamics Simulation of Diffusion-Influenced Bimolecular Reactions MD simulations of organophosphate pesticides with human acetylcholinesterase. View project,” *Article in The Journal of Chemical Physics*, 1984. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/234856371>
- [38] W. Im and B. Roux, “Brownian dynamics simulations of ions channels: A general treatment of electrostatic reaction fields for molecular pores of arbitrary geometry,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 115, no. 10, pp. 4850–4861, 2001.
- [39] R. Q. Snurr, A. T. Bell, and D. N. Theodorou, “Prediction of adsorption of aromatic hydrocarbons in silicalite from grand canonical Monte Carlo simulations with biased insertions,” *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 97, no. 51, pp. 13 742–13 752, dec 1993. [Online]. Available: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100153a051>
- [40] W. Im, S. Seefeld, and B. Roux, “A Grand Canonical Monte Carlo-Brownian Dynamics Algorithm for Simulating Ion Channels,” *Biophysical Journal*, vol. 79, no. 2, pp. 788–801, aug 2000. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349500763363>
- [41] H. Hwang, G. C. Schatz, and M. A. Ratner, “Kinetic lattice grand canonical Monte Carlo simulation for ion current calculations in a model ion channel system,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 127, no. 2, p. 024706, jul 2007. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640144><http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.2748373>
- [42] D. Andreucci, D. Bellaveglia, E. N. Cirillo, and S. Marconi, “Monte Carlo study of gating and selection in potassium channels,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 84, no. 2, pp. 1–13, 2011.

- [43] F. G. Reina and L. A. Pascual, "Influence of a stationary magnetic field on water relations in lettuce seeds. Part I: Theoretical considerations," *Bioelectromagnetics*, vol. 22, no. 8, pp. 589–595, dec 2001. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/bem.88>
- [44] P. Stangeby, C. Farrell, S. Hoskins, and L. Wood, "Monte Carlo modelling of impurity ion transport for a limiter source/sink," *Nuclear Fusion*, 1998.
- [45] H. Ozaki, K. Kuratani, and T. Kiyobayashi, "Monte-Carlo Simulation of the Ionic Transport of Electrolyte Solutions at High Concentrations Based on the Pseudo-Lattice Model," *Journal of The Electrochemical Society*, vol. 163, no. 7, pp. H576–H583, 2016.
- [46] B. J. Morgan, "Lattice-geometry effects in garnet solid electrolytes: A lattice-gas monte carlo simulation study," *Royal Society Open Science*, vol. 4, no. 11, nov 2017.
- [47] G. Karp, *Biología Celular y Molecular Conceptos y Experimentos*, 2009.
- [48] V. Zablotkii, T. Polyakova, and A. Dejneka, "Cells in the Non-Uniform Magnetic World: How Cells Respond to High-Gradient Magnetic Fields," *BioEssays*, vol. 40, no. 8, pp. 1–10, 2018.
- [49] J. M. Corral, *Bioelectronica Señales Bioelectricas*, 1994, vol. 1, no. 2514.
- [50] R. Glaser, "Biophysics (4th edition)," 2001.
- [51] J. Monge-Naljera, P. Gómez Figueroa, M. Rivas Rossi, and Universidad Estatal a Distancia (Costa Rica). Editorial., *Biología general*. EUNED, 2002.
- [52] S. J. Singer and Garth L. Nicolson, "The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes," 1972.
- [53] B. Alberts and S. Cwi, *Introducción a la biología celular*. Médica Panamericana, 2005.
- [54] J. T. Stock and M. V. Orna, Eds., *Electrochemistry, Past and Present*, ser. ACS Symposium Series. Washington, DC: American Chemical Society, jan 1989, vol. 390. [Online]. Available: <http://pubs.acs.org/doi/book/10.1021/bk-1989-0390>
- [55] P. Nelson, M. Radosavljevic, and S. Bromberg, *Física biológica*. Editorial Reverte, 2005. [Online]. Available: <http://www.ingebook.com/ib/NPcd/IB{ }BooksVis?cod{ }primaria=1000187{ }&codigo{ }libro=7706>
- [56] R. Latorre, *Biología y fisiología celular*. Universidad de Sevilla, 1996.
- [57] C. C. Chen, C. Cang, S. Fenske, E. Butz, Y. K. Chao, M. Biel, D. Ren, C. Wahl-Schott, and C. Grimm, "Patch-clamp technique to characterize ion channels in enlarged individual endolysosomes," *Nature Protocols*, vol. 12, no. 8, pp. 1639–1658, 2017.

- [58] A. Peña, *Las membranas de las células*. FCE - Fondo de Cultura Económica, 2010.
- [59] C. L. Vestergaard and M. Génois, “Temporal Gillespie Algorithm: Fast Simulation of Contagion Processes on Time-Varying Networks,” *PLoS Computational Biology*, vol. 11, no. 10, pp. 1–28, 2015.
- [60] D. Boda, *Monte carlo simulation of electrolyte solutions in biology: In and out of equilibrium*, 1st ed. Elsevier B.V., 2014, vol. 10. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63378-1.00005-7>
- [61] D. Boda, D. Gillespie, W. Nonner, D. Henderson, and B. Eisenberg, “Computing induced charges in inhomogeneous dielectric media: Application in a Monte Carlo simulation of complex ionic systems,” *Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, vol. 69, no. 4, p. 10, 2004.
- [62] D. Boda, T. Varga, D. Henderson, D. D. Busath, W. Nonner, D. Gillespie, and B. Eisenberg, “Monte Carlo simulation study of a system With a dielectric boundary: Application to calcium channel selectivity,” *Molecular Simulation*, vol. 30, no. 2-3, pp. 89–96, 2004.
- [63] D. Boda, D. D. Busath, B. Eisenberg, D. Henderson, and W. Nonner, “Monte Carlo simulations of ion selectivity in a biological Na channel: Charge-space competition,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 4, no. 20, pp. 5154–5160, 2002.
- [64] R. Bidwell, “Plant Physiology,” p. 1338, 1979.
- [65] José M. Ferrero Corral, *Bioelectronica Señales Bioelectricas*, 1994.
- [66] Kenneth Stewart Cole, *Membranes, ions, and impulses*, 1968. [Online]. Available: <https://books.google.com.co/books?id=EQO1x-vAm-UC{&}printsec=frontcover{&}dq=membranes+ions+and+impulses{&}hl=es-419{&}sa=X{&}ved=0ahUKEwj0pZTK3{&}fAhVHqlkKHTgHBnsQ6AEIKDAA{&}#v=onepage{&}q=membranesionsandimpulses{&}f=false>
- [67] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952. [Online]. Available: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- [68] H. R. Zhekova, V. Ngo, M. C. da Silva, D. Salahub, and S. Noskov, “Selective ion binding and transport by membrane proteins â A computational perspective,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 345, pp. 108–136, aug 2017. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854516305033>
- [69] N. A. Campbell and J. B. Reece, *Biology*. Pearson, Benjamin Cummings, 2005.

- [70] G. Eiceman, Z. Karpas, H. H. Hill, and Jr., *Ion Mobility Spectrometry, Third Edition*, 2013. [Online]. Available: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=tnlcAgAAQBAJ&pgis=1>
- [71] T. Audesirk, G. Audesirk, and B. E. Byers, *Biología : la vida en la tierra*. Pearson Educación, 2003.
- [72] S. Ueno and T. Shigemitsu, *Biological effects of static magnetic fields*, 2006.
- [73] S. Sahu and M. Zwolak, “Ionic selectivity and filtration from fragmented dehydration in multilayer graphene nanopores,” *Nanoscale*, vol. 1, no. 2, 2017. [Online]. Available: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7NR03838K>
- [74] a. a. Shvartsburg, *Differential Ion Mobility Spectrometry*, 2008.
- [75] M. V. Volkenstein, *General Biophysics 1*, 1983, vol. I.
- [76] J. M. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, and L. Stryer, *Bioquímica*. Reverte, 2008.
- [77] O. Grajales Muñoz, *Apuntes de bioquímica vegetal : bases para su aplicación fisiológica*. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, 2005.
- [78] David P. Landau and Kurt Binder, *A Guide to Monte Carlo Simulations in Statistical Physics, Third Edition*, 3rd ed. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 2009. [Online]. Available: https://el.us.edu.pl/ekonofizyka/images/6/6b/A_-_guide_-_to_-_monte_-_carlo_-_simulations_-_in_-_statistical_-_physics.pdf
- [79] M. Newman and G. Barkema, *Monte Carlo Methods in Statistical Physics*, 1st ed. New York: Oxford University Press, 1999.
- [80] C. A. Yates and G. Klingbeil, “Recycling random numbers in the stochastic simulation algorithm,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 138, no. 9, pp. 24–29, 2013.
- [81] P. H. Nelson, “A permeation theory for single-file ion channels: One- and two-step models,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 134, no. 16, pp. 1–14, 2011.
- [82] C. Andrés Aponte, J. Muñoz, and R. Fayad, “Simulación por dinámica browniana del transporte iónico a través del canal gramicidina a,” *Revista de la Sociedad Colombiana de Física*, vol. 38, no. 4, pp. 1639–1642, 2006.
- [83] C. Maffeo, S. Bhattacharya, J. Yoo, D. Wells, and a. Aksimentiev, “Modeling and simulation of ion channels,” *Chem Rev*, vol. 112, no. 12, pp. 6250–6284, 2012. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035940>
- [84] Mauricio Carrillo Tripp, “Selectividad iónica de canales biológicos. Simulaciones numéricas de sistemas simplificados usando potenciales refinados,” Ph.D. dissertation, 2004.
- [85] P. M. Rodi, “Estructura y función de dominios lipídicos de biomembranas,” Ph.D. dissertation, Universidad Nacional de Litoral, 2010.

- [86] F. Morrison, "Data correlation for drag coefficient for sphere," *Michigan Technology University, Houghton, MI*, vol. 6, no. April, pp. 1–2, 2010. [Online]. Available: http://www.chem.mtu.edu/~f_morriso/DataCorrelationForSphereDrag2013.pdf
- [87] M. J. Azanza, B. H. Blott, A. del Moral, and M. T. Peg, "Measurement of the red blood cell membrane magnetic susceptibility," *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, vol. 30, no. C, pp. 43–53, 1993.
- [88] V. Zablotskii, T. Polyakova, O. Lunov, and A. Dejneka, "How a High-Gradient Magnetic Field Could Affect Cell Life," *Scientific Reports*, vol. 6, no. November, pp. 1–13, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/srep37407>
- [89] J. Torres, E. Hincapie, and F. Gilart, "Characterization of magnetic flux density in passive sources used in magnetic stimulation," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 449, pp. 366–371, 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.10.037>
- [90] S. Fraga and S. Nilar, "Theoretical simulation of ionic transport through a transmembrane channel," no. 2, pp. 1–4, 1983.
- [91] P. Ramirez, V. Gomez, M. Ali, W. Ensinger, and S. Mafe, "Net currents obtained from zero-average potentials in single amphoteric nanopores," *Electrochemistry Communications*, vol. 31, pp. 137–140, jun 2013. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388248113001173>
- [92] V. N. Samofalov, D. P. Belozorov, and A. G. Ravlik, "Strong stray fields in systems of giant magnetic anisotropy magnets," vol. 269.
- [93] O. S. Andersen, "Ion movement through gramicidin A channels. Single-channel measurements at very high potentials." *Biophysical journal*, vol. 41, no. 2, pp. 119–33, feb 1983. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6188500><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1329161>
- [94] R. R. da Silva, D. G. Goroso, D. M. Bers, and J. L. Puglisi, "MarkoLAB: A simulator to study ionic channel's stochastic behavior," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 87, no. May, pp. 258–270, 2017.
- [95] Z. Zou, N. A. Clark, and M. A. Handschy, "Ionic transport effects in ssflc cells," *Ferroelectrics*, vol. 121, no. 1, pp. 147–158, 1991.
- [96] A. Socorro and F. García, "Simulation of magnetic field effect on a seed embryo cell," *International Agrophysics*, vol. 26, no. 2, pp. 167–173, 2012.
- [97] D. Gillespie, L. Xu, Y. Wang, and G. Meissner, "(De)constructing the ryanodine receptor: Modeling ion permeation and selectivity of the calcium release channel," *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 109, no. 32, pp. 15 598–15 610, 2005.
- [98] B. C. Stange, R. E. Rowland, B. I. Rapley, and J. V. Podd, "ELF magnetic fields increase amino acid uptake into *Vicia faba* L. roots and alter ion movement

across the plasma membrane.” *Bioelectromagnetics*, vol. 23, no. 5, pp. 347–54, jul 2002. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111755>

