

MODELANDO EL TRANSPORTE DE IONES DE POTASIO A TRAVÉS DE UN CANAL IONICO DE UNA MEMBRANA CELULAR

Iza Peter¹

Resumen. Se desarrolla dos modelos de conducción de iones a través de una membrana celular en condiciones simétricas de concentración considerando canales iónicos activados por voltaje. Estos canales son altamente selectivos a iones K o Na en presencia de una diferencia de potencial. Primero se plantea un modelo de conducción similar al de la conducción de electrones libres en metales donde se modela una distribución aleatoria de obstáculos que impiden el movimiento libre del ion dentro del canal. Esta distribución de espaciado entre obstáculos resultó ser muy angosta y su valor medio muy pequeño, implicando un casi continuo choque del ion con los obstáculos presentes en el canal. Adicionalmente, se propone un modelo considerando al canal como una estructura periódica. Para que estos modelos describan los valores experimentales de conducción, los parámetros asociados a cada modelo tienen valores que no son fáciles de comprobar experimentalmente los cuales tienen relación con la estructura del canal.

Palabras clave: membrana celular, canal iónico, modelo de conducción.

Abstract. Conduction models of ion through voltage-gated ion channels, at symmetrical concentration in cellular membrane, have been developed. These channels are highly selective to K or Na ions due to a potential difference. First, it is considered the theory of metallic conduction, where, it is assumed a random distribution of obstacles, which oppose to free motion of ions inside the channel. This spacing distribution among obstacles turned out to be very narrow and its mean value is very small, that implies an almost continuous collision of ion with the channel obstacles. In addition, a model based on the crystal periodic structure is proposed. These models would describe the experimental values of conduction, but the parameters associated to each model would take values that are not easy to verify experimentally, and they are related to the channel structure.

Key words: cellular membrane, ion channel, conduction model.

Recibido: Febrero 2013

Aceptado: Marzo 2013

1. INTRODUCCIÓN

La membrana celular tiene una estructura laminar formada por una doble capa de lípidos, que representa un 35%, proteínas con un 62% y un 3% de polisacáridos; el espesor de la membrana tiene un valor no mayor a 100Å. La membrana es una barrera permeable, la cual contiene sistemas de transporte como: bombas iónicas, compuertas moleculares específicas; que permiten el paso de moléculas o iones de cierta clase. Los procesos de transporte en la membrana tienen papeles importantes: regulan el volumen celular y mantienen el pH y la composición iónica intracelular, con el fin, de suministrar un ambiente favorable a la actividad enzimática. Extraen y concentran combustibles metabólicos, precursores del entorno y eliminan sustancias tóxicas [13, 14, 15, 16,17]. Generan gradientes iónicos esenciales para la excitabilidad del nervio y del músculo. Existen dos procesos de transporte a través de la membrana, el *Transporte Activo*: consiste en el transporte de sustancias en contra de un gradiente de concentración, lo que requiere un gasto energético; se realiza a expensas de un gradiente de H⁺ (potencial electroquímico de protones) y por hidrólisis de adenosin trifosfato (ATP del inglés Adenosine TriPhosphate); y el *Transporte Pasivo*: un ion que atraviesa la membrana celular

debido a una diferencia de concentración, o por un gradiente electroquímico y sin el desgaste de energía metabólica (ATP), se dice que es transportado pasivamente [7, 8, 9].

La descripción del movimiento de iones a través de una membrana biológica es un tema de mucho interés, por su papel en el metabolismo de la célula. Este movimiento de iones a través de membranas ha dependido principalmente de la estructura de la membrana y de la concentración de los iones. Los biólogos han estado siempre interesados en el movimiento de los iones a través de la membrana celular; el intercambio de sustancias en la membrana puede ser modificado por la variación de concentración, por el potencial eléctrico o inclusive por sistemas biológicos como: canales iónicos, bombas Na⁺/K⁺, etc. Este interés ha producido que se desarrollen aparatos electrónicos para realizar mediciones de flujo de iones en la membrana, bajo ciertas condiciones, inclusive se han mejorado los aparatos de rayos X para observar de mejor manera la estructura de la membrana; y además se ha desarrollado modelos teóricos, con diferentes propósitos.

Algunos investigadores por ejemplo han utilizado la técnica de Patch-Clamp para estudiar los tres tipos principales de canales iónicos: los activados por voltaje, los activados por neurotransmisores, y los activados mecánicamente, lo que ha permitido comprender la importancia de la composición de los lípidos en la membrana y sobre todo el funcionamiento de los canales. A partir de los registros que se

¹Iza Peter, Ph.D., Profesora de la Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL).
(e_mail: piza@espol.edu.ec).

obtienen con esta técnica se ha podido determinar la probabilidad de apertura de un canal a ciertos valores de voltaje.

Los modelos teóricos están basados en simulaciones, las cuales por ejemplo analizan la energía que necesitan los iones para atravesar el canal, las fuerzas de repulsión que sufre el ion debido a la presencia de dipolos en la pared del canal. En este tipo de simulaciones surgen dificultades principalmente por el vacío entre las escalas de tiempo a nivel atómico y las escalas de tiempo macroscópico [2, 3, 4, 10, 11, 12, 18].

2. MODELOS

Existen diferentes tipos de canales iónicos en la membrana celular, en este trabajo se considerará a los canales iónicos activados por voltaje, los cuales son selectivos a cierto tipo de iones [20]. Se conoce que los canales iónicos tienen un medio acuoso y ciertos grupos carboxilos ubicados en lugares específicos de la pared del canal, esto para cada tipo de canal.

Modelo 1: Debido a la falta de conocimiento estructural de un canal iónico se procede a idealizar un canal iónico, como si éste tuviera obstáculos distribuidos aleatoriamente a lo largo del canal, estos obstáculos representarán la estructura y los grupos carboxilos, ver figura 1 [20]. Dos reservorios de forma cilíndrica, de área y longitud fija, están en contacto con el canal iónico, con igual concentración de iones potasio, denominando a esto: condiciones simétricas de concentración. La sección transversal del canal tiene un radio promedio de 3 Å; el radio cristalino del ion potasio es de 1.3 Å, el radio hidratado del ion es de 1.83 Å y la longitud del canal es 12 Å. Debido a una diferencia de potencial (V) entre los dos reservorios, los iones estarán pasando del reservorio 1 al 2 y por tanto habrá un flujo de iones a través del canal.

Se puede considerar que el paso de iones por un canal iónico es similar al flujo de electrones por un metal. Por tanto, la densidad de corriente (j) de un canal iónico se puede determinar utilizando la ecuación:

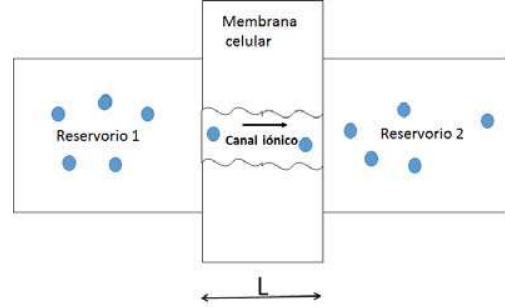
$$j = \sigma E \quad (1)$$

donde σ representa la conductividad, que caracteriza la facilidad con que un campo eléctrico (E) induce una corriente en un medio, y es igual a:

$$\sigma = \frac{n e^2 \tau}{m} \quad (2)$$

n representa la densidad de los iones, e la carga eléctrica del ion, τ tiempo de relajación y m la masa del ion.

FIGURA 1
Paso de iones en presencia de un campo eléctrico
Modelando el transporte de iones de potasio a través de un canal iónico de una membrana celular



Movimiento de iones. Considerando que los iones tienen un movimiento rectilíneo acelerado dentro del canal iónico, se tiene que el desplazamiento de un ion es igual a:

$$d = v_0 t + \frac{1}{2} a t^2 \quad (3)$$

la aceleración que experimenta el ion, es debido a la presencia de un campo eléctrico E y por tanto, la ecuación (3), se sustituye por:

$$d = v_0 t + \frac{e E}{2 m} t^2 \quad (4)$$

El término v_0 es igual a cero al tiempo $t=0$ ya que no existe campo eléctrico, y por tanto el desplazamiento queda expresado como:

$$d = \frac{e E}{2 m} t^2 \quad (5)$$

Despejando t y promediando cada lado de la ecuación (5), se obtiene:

$$\bar{t} = \sqrt{\frac{2 m}{e E} d^{1/2}} \quad (6)$$

Denominando τ al tiempo promedio, que representará el tiempo promedio entre colisiones.

$$\tau = \sqrt{\frac{2 m}{e E} d^{1/2}} \quad (7)$$

Utilizando las ecuaciones de conductividad (2) y densidad de corriente (1) se puede obtener una expresión para la densidad de corriente de iones dentro del canal:

$$j = n e^{3/2} \sqrt{\frac{2 E}{m} d^{1/2}} \quad (8)$$

Distribución de espaciamiento medio entre obstáculos dentro del canal. Para calcular las propiedades promedio de un conjunto de partículas, por lo general se necesita conocer la forma en que dichas partículas están distribuidas. En varias situaciones físicas reales existe una gran cantidad de eventos aleatorios que están

gobernados por la distribución normal. Se dice que una variable x tiene una distribución normal con media u ($-\infty < u < \infty$) y varianza $\sigma_1^2 > 0$, si tiene la siguiente función de densidad:

$$FD = \frac{1}{\sigma_1 \sqrt{2\pi}} \text{Exp} \left(-\left(\frac{x-u}{\sqrt{2}\sigma_1} \right)^2 \right) \quad (9)$$

Partiendo de la expresión de distribución normal se puede encontrar la raíz cuadrática media de x , que representará la "distribución de espaciamiento entre obstáculos dentro del canal":

$$\overline{x^{1/2}} = \int_0^{+\infty} \frac{1}{\sigma_1 \sqrt{2\pi}} \sqrt{x} \text{Exp} \left(-\left(\frac{x-u}{\sqrt{2}\sigma_1} \right)^2 \right) dx \quad (10)$$

Hay que tener en cuenta que los términos: σ_1 y u son mayores a cero y que se ha considerado $u \gg \sigma_1$ para tener los límites de integración. Realizando la integración respectiva y con el cambio de $x^{1/2}$ por $\overline{d}^{1/2}$ se obtiene:

$$\overline{d}^{1/2} = \frac{1}{4\sigma_1} \text{Exp} \left(-\frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right) \sqrt{\frac{\pi}{2}} u^{3/2} \left(\text{Bessel } I \left[-\frac{3}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] + \text{Bessel } I \left[-\frac{1}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{1}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{3}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] \right) \quad (11)$$

Conductancia del canal iónico. La conductancia es una propiedad de la membrana celular y específicamente del canal iónico, y representa una medida de la facilidad con que los iones atraviesan un canal iónico de la membrana celular. Como los iones tienen carga eléctrica, la conductancia se manifiesta en forma de corrientes eléctricas que atraviesan a la membrana celular. La conductancia se mide en unidades llamadas Siemens. Utilizando la ecuación (8) y (11) se obtiene la expresión de densidad de corriente del ion:

$$j = n e^{3/2} \sqrt{\frac{2E}{m}} \frac{1}{4\sigma_1} \text{Exp} \left(-\frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right) \sqrt{\frac{\pi}{2}} u^{3/2} \left(\text{Bessel } I \left[-\frac{3}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] + \text{Bessel } I \left[-\frac{1}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{1}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{3}{4}, \frac{u^2}{4\sigma_1^2} \right] \right) \quad (12)$$

Sabiendo que el campo eléctrico se puede expresar en función de la diferencia de voltaje de la siguiente manera:

$$E = \frac{V}{d} \quad (13)$$

y considerando las siguientes condiciones:

$$u = \alpha V$$

$$\sigma_1 = \frac{u}{3} = \frac{\alpha V}{3} \quad (14)$$

Se encuentra una expresión de corriente iónica para un canal iónico provocado por el paso de iones, si multiplicamos la densidad de corriente por el área del canal (S):

$$I = \frac{3nS}{4 \text{Exp}^{9/4}} \sqrt{\frac{\pi e^3 \alpha}{m d}} \left(\text{Bessel } I \left[-\frac{3}{4}, \frac{9}{4} \right] + \text{Bessel } I \left[-\frac{1}{4}, \frac{9}{4} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{1}{4}, \frac{9}{4} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{3}{4}, \frac{9}{4} \right] \right) V \quad (15)$$

Se puede observar otra variante de la Ley de Ohm:

$$I = \sigma V \quad (16)$$

con

$$\sigma = \frac{3nS}{4 \text{Exp}^{9/4}} \sqrt{\frac{\pi e^3 \alpha}{m d}} \left(\text{Bessel } I \left[-\frac{3}{4}, \frac{9}{4} \right] + \text{Bessel } I \left[-\frac{1}{4}, \frac{9}{4} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{1}{4}, \frac{9}{4} \right] + \text{Bessel } I \left[\frac{3}{4}, \frac{9}{4} \right] \right) \quad (17)$$

que representa la conductancia del canal iónico. Note que esta expresión de conductancia está en función de magnitudes del ion y del canal, así como de la distribución de obstáculos representada por α .

La concentración (n) de iones potasio en los reservorios es 0.302 Molar (0.302 moles/litro), lo que implica la presencia de $\theta=13$ iones potasio. La forma de los contenedores es cilíndrica y sus dimensiones son: longitud (l_1) de 27×10^{-10} m, y radio (r_1) igual a 29×10^{-10} m, S área del canal iónico, el radio (r) es 3×10^{-10} m, m la masa del ion potasio 6.5×10^{-26} Kg, d la longitud del canal 12×10^{-12} m, e la carga del electrón 1.602×10^{-19} C y α una constante que debería tener unidades de m/V . Además, la función Bessel $[n,z]$ representa las funciones de modificadas de Bessel de primera clase.

Modelo 2: Desde el punto de vista cuántico cuando un electrón se encuentra en un cristal, es como si el electrón se encontrara en un potencial perfectamente periódico, que tiene la periodicidad de la red cristalina [1, 19, 20]. El potencial periódico se lo considera como resultado de la distribución de carga asociada con los núcleos

iónicos situados en los puntos reticulares, más el potencial “extendido” promedio aportado por todos los demás electrones libres que pertenecen al cristal, de tal manera que se tiene en cuenta la interacción promedio de un solo electrón con todos los demás. Cuando el electrón es acelerado dentro de un cristal, la masa del electrón aparece diferente a la masa del electrón libre, y se le denomina *masa efectiva*. Este modelo considera al canal iónico como una red cristalina con cierta periodicidad; esta periodicidad está representada por la estructura molecular uniforme del canal, es decir, los dipolos que forman parte del canal que hacen la oposición al movimiento de los iones y representarían los pozos de potencial. Por tanto, la velocidad del ion en el canal es representada por su velocidad de grupo, asociada con el “paquete de ondas” del ion:

$$v_g = \frac{1}{\hbar} \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial k} \quad (18)$$

donde k es el número de onda asociado al electrón, \mathcal{E} es la energía del ion en la red y \hbar es la constante de Planck dividido por 2. Según la física clásica “ $d\mathcal{E}$ ” representa el trabajo realizado por una partícula viajando una distancia $v_g dt$ bajo la influencia de una fuerza qE , por tanto:

$$d\mathcal{E} = q E v_g dt = q E \frac{1}{\hbar} \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial k} dt \quad (19)$$

Diferenciando la ecuación (18):

$$\frac{dv_g}{dt} = \frac{1}{\hbar} \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial k} \right) = \frac{1}{\hbar} \frac{\partial^2 \mathcal{E}}{\partial k^2} \frac{dk}{dt} \quad (20)$$

de (19) despejando dk/dt y sustituyendo en (20):

$$\frac{dv_g}{dt} = \frac{1}{\hbar^2} \frac{\partial^2 \mathcal{E}}{\partial k^2} qE \quad (21)$$

Comparando con la segunda ley de Newton para la partícula clásica:

$$m \frac{dv}{dt} = qE \quad (22)$$

se puede definir:

$$m^* = \hbar^2 \left(\frac{\partial^2 \mathcal{E}}{\partial k^2} \right)^{-1} \quad (23)$$

como la masa efectiva del ion. Note que la fuerza debido a la estructura del cristal está contenido en esta masa efectiva. Si el ion en reposo ($k=0$) es acelerado por un campo eléctrico, el ion se moverá a valores más altos de k y el ion llegará a ser más pesado. Considerando el efecto de la red periódica en el valor de la masa efectiva del ion, y suponiendo que éste se mueve en un medio viscoso, utilizamos la ecuación de Langevin:

$$m^* v' = - m^* \gamma v + e E \quad (24)$$

resolviendo la ecuación diferencial y calculando la velocidad media, se puede hallar la expresión de corriente iónica:

$$I = \frac{n S (\exp(-\gamma t) - 1 + \gamma t)}{m^* d t \gamma^2} e^2 V \quad (25)$$

y finalmente la expresión de conductancia:

$$\sigma = \frac{n S (\exp(-\gamma t) - 1 + \gamma t)}{m^* d t \gamma^2} e^2 \quad (26)$$

3. DISCUSIÓN

La estructura, forma y dimensiones de un canal iónico no es conocida, por lo que, varios autores la modelan, por ejemplo: ubican anillos dipolares a la entrada y salida del canal o crean una barrera de potencial energética [2, 5, 6]. Los obstáculos propuestos en estos trabajos harían las veces de grupos carboxilos o amino ubicados en la pared celular del canal iónico, lo que provocaría los choques aleatorios del ion. La ecuación de Langevin utilizada para describir el movimiento Browniano de los iones, caracteriza a todas las interacciones de las moléculas como resultado de fuerzas conservativas y disipativas, al atravesar el canal. Además, se asume que el campo eléctrico y el coeficiente de fricción son independientes del tiempo, lo cual podría ser verdadero o falso en una situación real. Se consideró que la función de distribución de espaciamiento medio entre los obstáculos dentro del canal es una función Normal. Como los canales iónicos activados por voltaje tienen un segmento especial (S_4) el cual tiende a cambiar la estructura conformacional del canal; los términos u y σ_i dependerán del voltaje, ecuación (14), y tendrían alguna relación con el segmento (S_4), lo cual indica que para la distribución normal existe una gran concentración de valores alrededor de la media. Por tanto, al término α se le puede considerar como una constante cinética y en este modelo tendría relación directa con la estructura del canal iónico representando una fuerza de oposición al movimiento de los iones. Tomando en cuenta el valor de conductancia citado en [6] y la expresión de conductancia (17) se encuentra un valor para α igual a 1.116×10^{-7} Å/mV. Si a este valor lo multiplicamos por 100 mV (voltaje típico externo aplicado a la membrana) implicaría que el valor de u (distancia media entre obstáculos) es 1.16×10^{-5} Å lo cual indica que el ion está en un continuo choque con las paredes u obstáculos todo el tiempo.

Si analizamos el valor medio de la raíz cuadrada del espaciamiento entre obstáculos dentro del canal, ecuación (11). Se puede observar que mientras se incrementa el voltaje este parámetro aumenta de una manera proporcional a la raíz cuadrada del voltaje; aunque estos valores sean muy pequeños, esto implica que la estructura interna del canal está cambiando y que los iones

pueden pasar por el canal con cierta facilidad para mayores voltajes ya que la distancia entre los obstáculos va incrementándose. Según Stryer [16] “el canal iónico se hace más corto y ancho cuando se enlazan los cationes: litio, sodio, potasio, rubidio y cesio; lo que pone de manifiesto la naturaleza dinámica de las moléculas transportadoras. Los grupos carboxilo que rodean el poro acuoso forman transitoriamente enlaces coordinados temporales con el catión durante su paso por el conducto”. Por tanto, la distribución de espaciamiento medio entre obstáculos que se consideró justificaría esta tendencia.

El modelo 2 propuesto considera al canal iónico como una estructura periódica unidimensional, donde los dipolos eléctricos (representado por los radicales amino o carboxilo de la estructura del canal), forman dicha estructura. En este caso se asume que el ion se moverá en un potencial periódico dentro del canal. Este potencial se ve reflejado en la masa efectiva de acuerdo con el orbital donde se encuentre. Suponiendo que dicho ion está moviéndose en un medio acuoso, se plantea usar la ecuación de Langevin; con la diferencia de que ahora la masa considerada es la masa efectiva. Tomando el valor conductancia igual a 55pS obtenemos una masa efectiva (m^*) de 6.166×10^{-25} Kg, 10 veces mayor que la masa real del ion (6.5×10^{-26} Kg). La relación de dispersión $\epsilon(k)$ del ion en la red periódica, permitiría obtener información acerca de la estructura del canal en base a este modelo.

Los potenciales de interacción no son conocidos y por lo tanto, este modelo está fuera del alcance del presente trabajo, pero podría considerarse en un futuro.

4. CONCLUSIONES

En el estudio de los procesos de transporte en una membrana celular es necesario un conocimiento más detallado de la estructura y las funciones de los diferentes tipos de canales iónicos que se encuentran en la membrana; estos conocimientos ayudarían a comparar propiedades físicas como: conductancia, permeabilidad, probabilidades de apertura y cierre de canales; con modelos teóricos planteados.

Los modelos desarrollados muestran de forma sencilla como modelar la conducción iónica a través de la membrana celular. En el presente trabajo se ha considerado el caso más simple donde tenemos condiciones simétricas de concentración (iones potasio), y debido a la escasez de datos experimentales, no se puede verificar el éxito de estas modelizaciones.

En el modelo que se considera una estructura periódica de átomos, presenta una posible solución al problema de la conducción de iones en la membrana; la interpretación de la masa efectiva y su relación con su estructura periódica podrían simular el ordenamiento de dipolos eléctricos dentro del canal. El modelo propuesto ha servido para observar el comportamiento de la conductancia y además se ha podido comparar, obteniéndose resultados casi similares, pero como se trata de un modelo básico tiene ciertas limitaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS Y ELECTRÓNICAS

- [1]. ASHCROFT, N.W. MERMIN, N.D. (1976). "Solid State Physics. Saunders College Publishing".
- [2]. ALLEN, T.W. HOYLES, M. KUYUCAK, S. (1999). "Molecular and Brownian dynamics study of ion selectivity and conductivity in the potassium channel". Chemical Physics Lectures 313, 358-365.
- [3]. BEZANILLA, F. "Canales Iónicos dependientes del potencial eléctrico". Capítulo 10.
- [4]. BLATT, M. THIEL, G. (1993). "Hormonal control of ion channel gating". Annu. Rev. Physiol. Plant. Biol. 44:543-67.
- [5]. CHUNG, S.H. HOYLES, M. ALLEN, T. "Study of Ionic Currents across a Model Membrane Channel Using Brownian Dynamics". Biophysical Journal 75:793-809.
- [6]. CHUNG, S.H. ALLEN, T. HOYLES, M. KUYUCAK, S. "Permeation of Ions Across the Potassium Channel: Brownian Dynamics Studies". Biophysical Journal. 77:2517-2533.
- [7]. GARRAHAN, P.J Y REGA, A.F. (1977) "Transporte a través de la membrana celular". Programa Regional del Desarrollo Científico y Tecnológico. Secretaría General de la O.E.A. Washington D.C.
- [8]. GONZALES IBEAS, J. (1974) "Introducción a la Física y Biofísica". Editorial Alhambra.
- [9]. KANDEL, E. SCHWARTZ, J. JESSELL, T. "Neurociencia y Conducta". Prentice Hall.
- [10]. POMÉS, R. ROUX, B. "Structure and Dynamics of a Proton Wire", Biophysical Journal 71:19-39.
- [11]. ROUX, B. "Statistical Mechanical Equilibrium Theory of Selective Ion Channels". Biophysical Journal 77: 139-153.
- [12]. ROUX, B. "Statistical Mechanical Equilibrium Theory of Selective Ion Channels". Biophysical Journal 68: 876-892.
- [13]. SHEELER, P. BIANCHI, D. "Biología Celular". Editorial Limusa, S.A.
- [14]. VILLE CLAUDE A. "Biología", Segunda Edición, Interamericana. McGraw-Hill.
- [15]. VOLKENSHEIN, M.V. (1985) "Biofísica", Editorial MIR, Moscú.
- [16]. STRYER, L. (1985) "Bioquímica", Editorial Reverté, s.a.
- [17]. CÓRDOBA, C. LEGAZ, M. "Biofísica". Editorial Síntesis.
- [18]. HOYLES, M. KUYUCAK, S. CHUNG, SH. (1998). "Computer simulation of ion conductance in membrane channels. Physical Review E". Volume 58, Number 3.
- [19]. MCKELVEY, J. (1991). "Física del Estado Sólido y de Semiconductores". Editorial Limusa, S.A.
- [20]. IZA, P. (2002). "Modelización del transporte de iones potasio a través de un canal iónico en condiciones simétricas de concentración", Tesis previa a la obtención del título de Físico, mención aplicaciones a la biología.