

MODELOS DE LA ACTIVIDAD NEUROELECTRICA

Emilio Salinas Fernández

y

Humberto Carrillo Calvet

Laboratorio de Dinámica no Lineal,
Departamento de Matemáticas,
Facultad de Ciencias,
UNAM.

MODELOS DE LA ACTIVIDAD NEUROELECTRICA

1. INTRODUCCION

Uno de los proyectos más ambiciosos y apasionantes que ha abordado la comunidad científica es el de identificar y comprender los mecanismos fundamentales que dan lugar al funcionamiento del sistema nervioso y del cerebro. Esta empresa involucra varios niveles de detalle y muchas disciplinas diferentes, desde las que adoptan una visión integral de sus capacidades, la filosofía, la biología evolutiva, la psicología, y la medicina, hasta la biofísica, la genética y la neurociencia, que analizan sus componentes estructurales en escalas que varían desde unas cuantas células hasta átomos individuales. El ideal es poder explicar las manifestaciones comunes del comportamiento cerebral en términos de la física de los componentes microscópicos subyacentes.

Si este objetivo se concibe como una gran ciudad, las primeras ramas de estudio mencionadas han logrado obtener algunas fotografías aéreas que muestran sus contornos, las vías de tránsito que la atraviesan, y ciertos patrones de actividad, mientras que las segundas empiezan a detectar y entender los semáforos, el cableado y, como diminutos puntos aparentemente idénticos, los habitantes. Podría decirse que hoy en día se ha llegado a conocer a fondo el comportamiento fisiológico e individual de estos habitantes, mas no sus diversas ocupaciones y patrones de interacción que generan finalmente el movimiento y la actividad de esta gran ciudad. En otras palabras, la investigación de los fenómenos cerebrales se ha llevado a cabo, en su mayoría, a nivel de una sola célula, quedando por entender la manera en que la interacción entre ellas determina, por ejemplo, la personalidad de un individuo.

En estas páginas se revisará la teoría biofísica y matemática que da cuenta del fenómeno de la generación y propagación de impulsos eléctricos en membranas de células excitables. Se discutirán algunas de las características más distintivas de las células nerviosas en general y se abordarán algunas cuestiones de Físico-Química y de Biofísica que son necesarias para entender estos procesos y para construir modelos que los describan.

2. ELEMENTOS ESTRUCTURALES DE LAS NEURONAS

MORFOLOGIA

El cerebro humano tiene del orden de 10^{11} células nerviosas, o neuronas; nuestra galaxia contiene aproximadamente ese mismo número de estrellas. Aunque no existen dos neuronas idénticas, suelen categorizarse según su forma, y sus características comunes determinan una morfología típica. Se distinguen tres partes principales: el cuerpo celular o soma, las dendritas y el axón. Usualmente el soma tiene una forma más o menos esférica o piramidal. Contiene al núcleo de la célula, en cuyo interior actúan los mecanismos bioquímicos sintetizadores de enzimas y ocurren demás procesos esenciales para la vida de la célula. Las dendritas son los delgados brazos que se ramifican profusamente, formando una red que rodea a la célula. Constituyen los canales físicos principales por los cuales la neurona puede recibir señales provenientes de otras células. El axón es una larga fibra cuya longitud puede variar entre milímetros y metros y cuyo diámetro tiene típicamente entre 1 y 20 micras ($1\mu\text{m}=10^{-6}\text{m}$). Es el camino por el cual viajan las señales que la neurona envía a otras partes del cerebro o del sistema nervioso. La mayoría de los axones son más largos y delgados que las dendritas, y exhiben otra clase de patrones de arborización: las ramas de las dendritas tienden a acumularse cerca del cuerpo celular, mientras que los axones suelen ramificarse en la parte más alejada del soma, donde se conectan con otras células.

Una neurona puede interactuar con otra en puntos llamados sinapsis, en los que las células hacen contacto funcional. Una sola célula suele tener un gran número de estas conexiones, de miles a decenas de miles, recibiendo información de unas 1000 células diferentes. Si bien lo más común es que las sinapsis se hagan entre axón y dendrita, pueden formarse de axón a axón o de dendrita a dendrita. En las sinapsis las neuronas no se tocan físicamente, sino que dejan un pequeño espacio, llamado espacio intersináptico. La información es transmitida a lo largo de los axones en forma de pulsos eléctricos. Cuando la señal llega a una sinapsis se liberan agentes químicos, llamados neurotransmisores, que se difunden a través del espacio intersináptico. El "disparo", es decir la producción de un impulso nervioso, depende de la actividad simultánea de cientos de sinapsis en la neurona receptora. Algunas sinapsis son excitatorias, promueven que se dispare un impulso; otras son inhibitorias, cancelan las señales que de otra manera excitarían a la célula.

Aunque las neuronas son las unidades funcionales con las que está ensamblado el cerebro, no son las únicas células que lo constituyen. Además de la densa red de vasos sanguíneos que provee oxígeno y nutrientes, existe un tejido conectivo llamado glia. Si bien la función de las células gliales no está bien entendida, se sabe que suministran

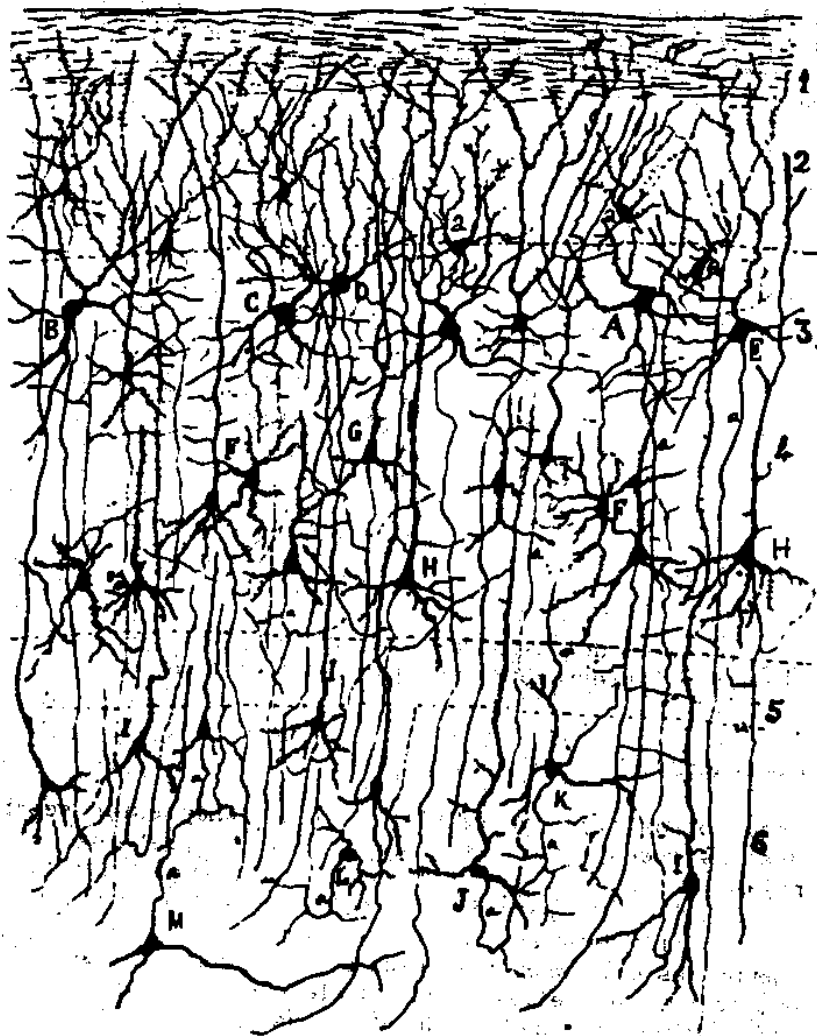


FIGURA 2.1 ■ Tejido nervioso de la corteza visual de la rata, teñido con la técnica de Golgi. El bosquejo fue hecho en 1898 por Ramón y Cajal, quien identificó a la neurona como una unidad estructural discreta, y no como parte de un tejido continuo.

apoyo estructural y metabólico a las redes de neuronas.

En animales superiores se halla otro tipo de célula: las células de Schwann. Estas envuelven al axón formando una capa de aislante natural llamado mielina. Esta cobertura permite que el impulso nervioso viaje una distancia mayor sin necesidad de ser amplificado. La capa de mielina se interrumpe más o menos cada milímetro por espacios de aproximadamente 1 micra llamados nodos de Ranvier. Es aquí donde la membrana celular hace contacto con el fluido extracelular y la señal es amplificada. Aparentemente la cubierta de mielina fue un mecanismo evolutivo que permitió que las señales eléctricas viajaran más rápidamente y con un menor costo metabólico.

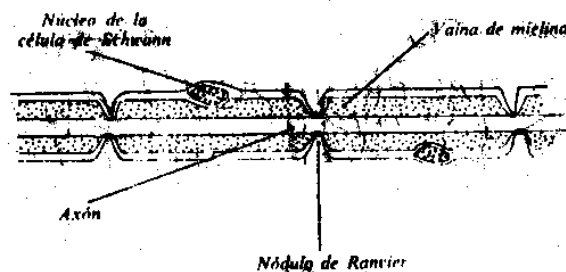


FIGURA 2.2 ■ Corte del axón rodeado por la célula de Schwann; la vaina de mielina es interrumpida por los nodos de Ranvier.

LA MEMBRANA CELULAR

Tal como otros tipos de células, las neuronas están separadas del medio que las rodea gracias a una membrana que restringe el flujo de sustancias. La membrana neuronal es una estructura altamente especializada en controlar el paso de diferentes iones, lo cual da lugar a la propagación de los impulsos nerviosos.

Las membranas celulares tienen unos 5 nanómetros de ancho. El substrato básico de todas ellas es una doble capa de lípidos. La existencia de esta doble capa se debe a que todas las moléculas lípidas comparten una propiedad crítica: un extremo de la molécula es soluble en agua y es descrita químicamente como hidrofílica; el otro extremo es un hidrocarburo, es decir un aceite, y por lo tanto se califica de hidrofóbico. Los lípidos más comunes hallados en las membranas tienen una cabeza de fosfato y dos colas hidrofóbicas. Estos fosfolípidos tienen una característica sorprendente: cuando son introducidos en un medio acuoso, las moléculas individuales se acomodan espontáneamente

formando una doble capa. Las moléculas de cada capa se orientan de tal modo que su eje mayor queda aproximadamente perpendicular al plano de la capa. Ambos grupos de cabezas hidrofílicas miran hacia el agua, mientras que las colas hidrofóbicas conforman el interior, carente de agua, de la bicapa. Este arreglo es el estado de energía mínima para dichas moléculas en agua.

De hecho, se ha mostrado que las bicapas de fosfolípidos en agua forman vesículas esféricas cerradas. Esto sucede porque, si un extremo de la bicapa quedara abierto, habría segmentos hidrofóbicos en contacto con el agua, lo cual sería energéticamente desfavorable. Por lo tanto, tienden naturalmente a formar envolturas cerradas. Esta bicapa actúa como una barrera útil para contener a las células porque los hidrocarburos son esencialmente impermeables a la mayoría de los iones y moléculas biológicas (aminoácidos, azúcares, etc.), que en su mayoría son solubles en agua. Estas propiedades de los lípidos los hacen idóneos para construir sistemas biológicos.

El funcionamiento de una membrana queda determinado por las proteínas asociadas. Estas pueden estar sobre la capa de lípidos (periféricas) o inmersas entre ellos (intrínsecas). Como los lípidos en sí constituyen un fluido, las proteínas intrínsecas pueden moverse libremente de un lugar a otro.

Las proteínas asociadas a las membranas de las células son de 5 tipos: bombas, canales, receptoras, enzimas y proteínas estructurales. Las bombas son las encargadas de desplazar iones de un lado al otro de la membrana en contra de los gradientes de concentración (que ellas mismas producen); requieren energía metabólica para trabajar. Como la capa de lípidos no permite naturalmente el paso de moléculas cargadas, los canales sirven para abrir los ductos que permiten que los iones se difundan de un lado a otro. Este flujo iónico es a favor del gradiente de concentración y no implica un gasto energético. Los receptores son los encargados de reconocer y fijar tipos muy específicos de moléculas con los que la célula interactúa; por ejemplo neurotransmisores. Las enzimas llevan a cabo o catalizan reacciones químicas que se desarrollan cerca de la membrana. Las proteínas estructurales interconectan diferentes unidades celulares y subcelulares. Una misma proteína puede desempeñar diversas funciones y, por lo tanto, clasificarse en varias de estas categorías.

DENTRO Y FUERA DE LA NEURONA

Los fluidos intracelular y extracelular son marcadamente diferentes. En el axón gigante de calamar, que es el ejemplo clásico, el contraste más notable entre las composiciones químicas a uno y otro lado de la membrana radica en las concentraciones de sodio y potasio. El medio externo es unas 10 veces más rico en sodio que el interno, mientras que el interior contiene unas 10 veces más potasio que el exte-

rior. Ambos iones tienden a difundirse a través de los poros de la membrana, así que la célula necesita activar continuamente un mecanismo que preserve estas diferencias de concentración.

Existe una proteína intrínseca, llamada la bomba de sodio, que tiene la capacidad de aprovechar la energía almacenada en un enlace de adenosín trifosfato (ATP) para intercambiar tres iones de sodio del interior de la célula por dos iones de potasio del exterior. Estas moléculas son ligeramente más anchas que la membrana celular. A su máxima capacidad, cada una de ellas puede movilizar 200 iones de sodio y 130 de potasio por segundo. La mayoría de las neuronas tienen entre 100 y 200 bombas de sodio por micra cuadrada de membrana, pero la densidad puede ser hasta 10 veces mayor.

La energía requerida para propagar el impulso nervioso es almacenada por las bombas de sodio en forma de gradientes de concentración a través de la membrana. Estas actúan de manera continua, en escalas de tiempo muy largas, mientras que los canales, que juegan un papel fundamental durante el desarrollo de un impulso nervioso, actúan en tiempos cortos, del orden de milisegundos. Es decir, la energía es ahorrada poco a poco pero de forma sostenida, y se gasta en impulsos breves pero intensos.

En diferentes organismos existen muchos otros tipos de iones y bombas cuya presencia puede afectar apreciablemente la dinámica neuronal. Sin embargo, en lo que sigue se seguirá haciendo hincapié en la dinámica de los dos iones más importantes para determinar el comportamiento de la membrana del axón gigante del calamar: el ion de sodio Na^+ y el ion de potasio K^+ .

3. EL IMPULSO NERVIOSO

Hasta el momento se han descrito las características morfológicas y estructurales de las neuronas. A continuación se verá cómo funciona una neurona, cómo cambian sus propiedades en el tiempo. Se discutirá la fenomenología del impulso nervioso, y más adelante se ahondará en la naturaleza de los procesos biofísicos que lo ocasionan. Tanto las especies iónicas como los valores numéricos considerados corresponden al caso del axón gigante del calamar.

EL POTENCIAL DE ACCION

El fundamento físico-químico del impulso nervioso está en las diferencias de concentración de sodio y potasio a ambos lados de la membrana. Esta situación crea una diferencia de potencial de aproximadamente -70mv (millivolts), negativos con respecto al exterior de la

célula, que se conoce como potencial de reposo. El fenómeno se observa midiendo la actividad eléctrica en un punto específico del axón, utilizando un osciloscopio. El paso de un impulso nervioso se manifiesta como un pico de voltaje: de -70mv crece bruscamente hasta aproximadamente $+40\text{mv}$, luego decrece hasta unos -90mv y después recupera más lentamente el nivel original de -70mv . El proceso dura de 1 a 2 milisegundos.



FIGURA 3.1 ■ Uno de los primeros potenciales de acción registrados por Hodgkin y Huxley en el axón gigante del calamar.

El impulso nervioso se desarrolla como respuesta a una estimulación eléctrica de cierta magnitud mínima, llamada umbral. Esta produce cambios dramáticos en la permeabilidad de la membrana, en particular a los iones de sodio y potasio. Esta señal nerviosa es una onda bioquímica de depolarización que se propaga a lo largo de la fibra nerviosa tal como una flama recorre un hilo de pólvora. También se le conoce como potencial de acción.

Suele originarse en el cuerpo celular en respuesta a la actividad de las sinapsis dendríticas. Al iniciarse, el voltaje a través de la membrana del axón aumenta localmente (en la base del axón). Esta desviación del potencial de reposo en una región afecta los canales de sodio, que responden abriéndose y dejando pasar sodio al interior. La penetración de iones positivos eleva aún más el voltaje, de manera que éste también se altera en la región contigua, en dirección de la propagación. El proceso se autoinduce: el flujo de sodio en un punto aumenta el voltaje y esto provoca que penetre más sodio a la región vecina. Es así como la señal se propaga a lo largo del axón.

Sin embargo, los canales de sodio en una región de la membrana no permanecen abiertos mucho tiempo. Cuando el voltaje pasa a ser positivo (llega hasta $+40\text{mv}$), la inversión de la polaridad en esa zona de la membrana hace que se cierren y, casi simultáneamente, que se abran

canales que dejan escapar potasio. Este contraflujo de potasio es tan violento que el voltaje se pasa hasta -90mv , después de lo cual, más lentamente, se recupera el valor original de -70mv en dicha zona.

Cabe notar que el intercambio iónico total después del paso de un impulso nervioso es lo suficientemente pequeño como para considerar las diferencias de concentración totales como constantes. Un axón de medio milímetro de largo pierde alrededor de una millonésima parte de su potasio durante un impulso.

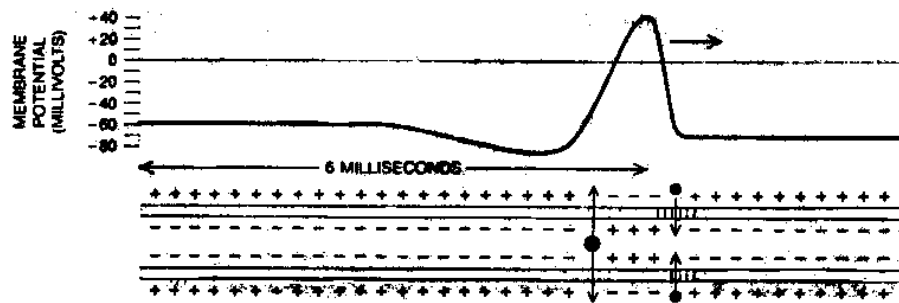


FIGURA 3.2 ■ La propagación del impulso nervioso se debe al influjo de iones de sodio (círculos pequeños) seguido de un eflujo de iones de potasio (círculos grandes) a través de 'canales', cuya apertura es regulada por el voltaje entre el interior y el exterior de la célula.

El potencial de acción es un mecanismo eficiente en términos de la transmisión de información: no permite que la señal se deforme o se amortigüe, ya que viaja con amplitud y forma fijas. Por otro lado, el tamaño de la señal ($\sim 130\text{mv}$) suprime los efectos del ruido, presente en forma de pequeñas fluctuaciones de los voltajes.

Las neuronas son capaces de generar potenciales de acción con frecuencias muy diversas, desde uno o menos por segundo hasta varios cientos por segundo. Esto es muy relevante porque todos los impulsos tienen la misma amplitud, y por lo tanto gran parte de la información que transmite una neurona está representada por el número de señales por segundo que produce. Esta codificación por frecuencias implica que, por lo menos en algunos casos, un estímulo de mayor intensidad es traducido en una mayor frecuencia de disparo.

LOS CANALES IONICOS

El desarrollo de un impulso nervioso depende críticamente de la presencia de los canales iónicos, típicamente de sodio y de potasio, cuyo abrir y cerrar es regulado por el voltaje a través de la membrana. El canal de sodio es una molécula que crea un poro de entre 0.4 y 0.6 nanómetros de ancho a través del cual los iones de sodio pueden cruzar la membrana en asociación con una molécula de agua. Debido a que la proteína contiene varios grupos cargados convenientemente distribuidos en su superficie, posee un momento dipolar eléctrico muy grande. Dicho momento dipolar cambia, en dirección y magnitud, cuando la molécula pasa de la conformación abierta a la cerrada. Como la membrana celular es tan delgada, la diferencia de potencial de 70mv coexiste con un campo eléctrico muy fuerte, del orden de 100 kilovolts por centímetro. Los dipolos eléctricos del canal de sodio tienden a alinearse con dicho campo eléctrico de la membrana. Así que, a grandes rasgos, los cambios en voltaje alteran el campo eléctrico, y éste modifica la configuración de la proteína.

E. Neher y B. Sakmann obtuvieron el premio Nobel de Fisiología en 1991 por haber descrito el funcionamiento de canales iónicos individuales mediante la técnica que ellos desarrollaron, conocida como *patch clamp*, que permite medir la corriente que fluye por un solo canal. Se ha podido concluir que los canales tienen estados discretos, todo o nada. Es decir, su apertura no es gradual sino que están abiertos o cerrados. Estas dos configuraciones suelen denominarse estado activo y estado inactivo. En realidad los canales tienen tres estados: el estado activo, cuando se abren, el estado inactivo, cuando están cerrados y no pueden abrirse de inmediato, y un tercer estado en el que se encuentran cerrados pero con la capacidad de activarse instantáneamente. En esta última situación se dice simplemente que el canal está cerrado (no inactivado), en espera de la señal o estimulación que induzca la apertura.

Cuando un canal se activa se detecta una corriente de unos cuantos picoamperes que persiste durante un periodo de tiempo completamente impredecible. Dada una diferencia de potencial, un canal de sodio particular tiene una probabilidad específica de estar en una u otra conformación. Los registros de corriente de dicho canal durante un tiempo relativamente largo mostrarían un patrón intermitente de actividad e inactividad, con un promedio consistente con la probabilidad mencionada. Este comportamiento aleatorio se debe a que los cambios entre los estados activo e inactivo se rigen por las leyes de la mecánica cuántica, que predice únicamente las probabilidades de transición. La descripción cuántica rige tanto la interacción eléctrica de los dipolos de la proteína con el campo eléctrico, como la interacción química entre la proteína y las moléculas neurotransmisoras.

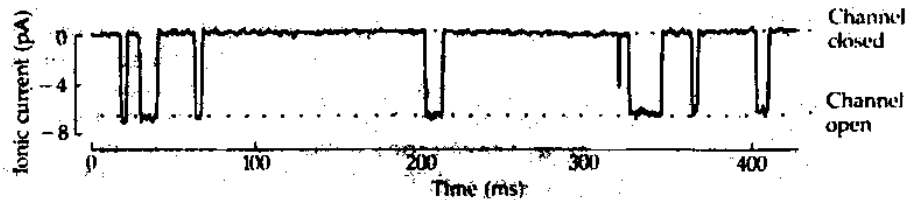


FIGURA 3.3 ■ Respuesta de un canal iónico aislado al neurotransmisor acetilcolina. Los experimentos muestran que los canales se abren y cierran de manera 'todo o nada', y que permanecen abiertos durante periodos de tiempo aleatorios.

El canal de potasio y la mayoría de los canales conocidos regulados por voltaje actúan de manera similar: responden a un voltaje fijo con cierta probabilidad de aparecer en una o en otra configuración.

EL PANORAMA EXPERIMENTAL

En toda ciencia es fundamental llevar a cabo estudios experimentales y compararlos con las simulaciones y predicciones teóricas. Así que ahora se considerará nuevamente el impulso nervioso, pero dentro de la perspectiva de lo que observaría un investigador en un laboratorio de biofísica.

En el laboratorio es posible alterar concentraciones, temperaturas, introducir agentes químicos, aplicar pulsos sostenidos o intermitentes de corriente, etc. En general, al trabajar sobre preparaciones fisiológicas, las cantidades medibles (instantáneamente) suelen ser diferencias de potencial y corrientes iónicas, iones de sodio, potasio, cloro, etc. que atraviesan la membrana.

Piénsese en la preparación típica: el axón gigante de calamar, cuyo voltaje de reposo es $V_r \approx -70\text{mV}$. Es posible inyectar pequeños pulsos de corriente al axón, de manera que la diferencia de potencial varíe. La idea es observar la evolución temporal del voltaje V a partir de un desplazamiento dado. Para V inicialmente cercano a V_r , éste tiende a retornar a V_r de manera aproximadamente exponencial. La señal producida se amortigua casi de inmediato. Esto se denomina respuesta pasiva. Si se aumenta la intensidad del pulso de corriente, el punto inicial de la gráfica de voltaje contra tiempo se aleja más de V_r . Se observa una respuesta pasiva similar, hasta que ocurre un cambio drástico: A partir de cierto valor fijo del potencial, llamado umbral

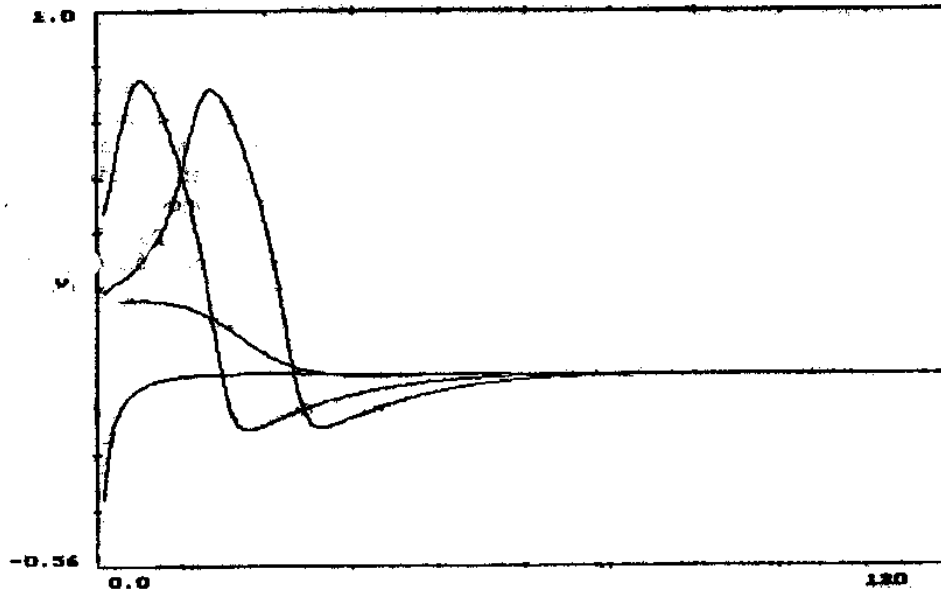


FIGURA 3.4 ■ Gráfica de v contra tiempo (curso temporal) para diferentes desviaciones del potencial de reposo. Las curvas son simulaciones de los experimentos que se llevan a cabo en un laboratorio. Fueron obtenidas con el modelo de FitzHugh-Nagumo que se discute en la última sección.

de disparo, se obtiene una respuesta completamente diferente (respuesta activa). El voltaje crece rápidamente a partir del umbral, se hace positivo (fase de depolarización), y llega a un valor extremo. Luego decae abruptamente (fase de repolarización), se hace más negativo que V_r (fase de hiperpolarización), y regresa más lentamente al valor de equilibrio. Este proceso es un potencial de acción.

También se observa que si después de provocar un potencial de acción se vuelve a excitar con un estímulo ligeramente supraumbral, no se generará una segunda señal a menos que haya transcurrido un tiempo mínimo entre la ocurrencia del pico de voltaje y la segunda estimulación; tal intervalo de tiempo es llamado período refractario. Sin embargo, si el segundo estímulo está muy por encima del umbral, es decir, si es muy intenso, el tiempo que tiene que transcurrir para que éste sea capaz de generar una segunda respuesta activa es menor, y se conoce como tiempo refractario absoluto.

RESUMEN

En síntesis, el impulso nervioso es una onda de depolarización que se propaga a lo largo del axón de la neurona. Es la manifestación eléctrica de los cambios en la permeabilidad de la membrana, que se deben a la actividad de miles de proteínas que abren y cierran compuertas selectivas. La energía necesaria para este proceso está almacenada en los gradientes de concentración, de sodio y potasio principalmente. Además, es posible inducir potenciales de acción en una preparación inyectando pulsos de corriente que alteran localmente la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana.

El potencial de acción se caracteriza por:

1. La existencia de un umbral por debajo del cual una estimulación no desata una respuesta activa, sino una respuesta pasiva que decae inmediatamente, de forma aproximadamente exponencial.
2. Una respuesta tipo todo o nada que se propaga sin amortiguamiento y que siempre alcanza un mismo valor máximo.
3. Un periodo de recuperación antes del cual no es posible desatar un segundo potencial de acción (periodo refractario).

Usualmente un potencial de acción dura alrededor de 1 milisegundo, y la velocidad de propagación de la onda, para un axón largo y uniforme, suele ser de entre 1 y 100 metros por segundo, dependiendo, entre otras cosas, de su diámetro.

4. CONSIDERACIONES BIOFISICAS

A continuación se preparará el terreno para hablar de la teoría matemática de la actividad neuroeléctrica basada en el modelo de Hodgkin y Huxley. Este será tratado en detalle en la sección siguiente.

LA ECUACION DE NERNST

Se tienen dos soluciones, S_1 y S_2 , separadas por una membrana que actúa como interfase. Estas soluciones contienen concentraciones C_1 y C_2 de un mismo ion, sodio por ejemplo. Si la membrana es permeable, los iones se redistribuirán de alguna forma; existen dos fuerzas que tienden a movilizar los iones: la eléctrica y la de difusión.

Los iones tienden naturalmente a difundirse y a ocupar homogéneamente un volumen, tal como se observa cuando una gota de tinta se introduce en un vaso con agua. Este hecho es independiente de la carga

de los iones, y puede visualizarse así: la gota de tinta recién inmersa en el agua está confinada a una región S con una frontera (imaginaria) B, fuera de la cual inicialmente sólo hay agua. Las moléculas de tinta están sujetas a continuos choques aleatorios debidos a la agitación térmica, por lo cual se mueven continuamente de forma irregular. Por lo tanto, tiene sentido preguntar ¿cuál es la probabilidad P_1 de que una partícula de tinta atraviese B llendo de S hacia la región con agua?, y viceversa, ¿cuál es la probabilidad P_2 de que una partícula de tinta atraviese B entrando en S? Dado que fuera de S no hay tinta, $P_2=0$, mientras que $P_1 \neq 0$; la tinta escapa de S. De hecho, extendiendo el razonamiento, queda claro que P_1 y P_2 son proporcionales a las concentraciones de tinta dentro y fuera de S respectivamente; la tinta seguirá saliendo de S hasta que éstas sean iguales, con lo cual $P_1=P_2$. En otras palabras, una partícula de una especie cualquiera tiene una mayor probabilidad de moverse hacia una región de menor concentración, lo cual, a la larga, hace que la distribución sea homogénea.

Es natural, entonces, tratar de asignar una energía potencial a una diferencia de concentración, dado que para mover los iones se requiere cierta cantidad de trabajo. La siguiente ecuación es un resultado conocido de la física de fluidos

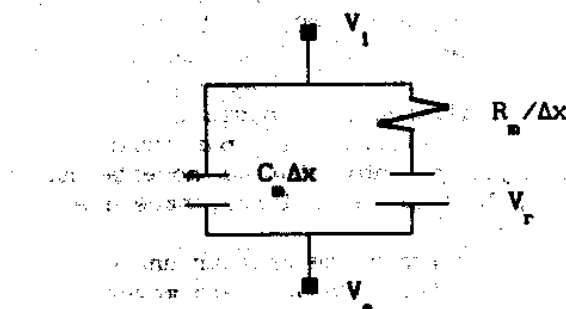
$$(4.1) \quad V = \phi_2 - \phi_1 = -(RT/ZF) \ln(C_2/C_1)$$

Esta relación se conoce como la ecuación de Nernst. Aquí ϕ es el potencial eléctrico, T la temperatura, R la constante universal de los gases, F la constante de Faraday y Z el número de cargas elementales del ion. La importancia de (4.1) está en que permite predecir la diferencia de potencial que se establece a través de una membrana permeable al tener dos soluciones con concentraciones iónicas C_1 y C_2 . También puede interpretarse en sentido inverso: haciendo una medición del voltaje, esta relación permite saber si un tipo de ion se encuentra en equilibrio, esto es, si debiera o no existir un flujo neto de esa especie iónica a través de la membrana. Como se podrá apreciar más adelante, estas consideraciones son clave para entender la dinámica del impulso nervioso.

LA ECUACION DEL CABLE

Muchas de las propiedades pasivas del axón pueden entenderse modelándolo idealmente como un cilindro capaz de conducir corriente por su interior, pero defectuosamente, esto es, dejando escapar cierta cantidad por las paredes (i.e. por la membrana). La ecuación que se deduce es la misma que utilizó Lord Kelvin en 1855 para analizar la transmisión en una línea transatlántica de telégrafo. Esta se conoce como la ecuación unidimensional del cable.

Considérense las características pasivas de la membrana, aquellas que se observan cuando no ocurre un potencial de acción. Por un lado, ésta opone cierta resistencia a las corrientes que la atraviesan. Sin embargo, también se comporta como un condensador, puesto que es un aislante eléctrico y existe un gradiente de carga a través de ella. La alta resistencia de la membrana mantiene separadas dichas cargas. Esto sugiere el siguiente modelo de membrana



donde Δx es el largo del corte de cilindro que se ha considerado. La batería que aparece en el circuito se incluye para tomar en cuenta la diferencia de potencial V_r que existe en condiciones de reposo. Se han definido la capacidad por unidad de longitud, C_m , y la conductancia por unidad de longitud, G_m . El parámetro $R_m = 1/G_m$, suele usarse a pesar de las extrañas unidades que tiene, Ωcm .

La corriente de membrana por unidad de longitud, I_m , puede expresarse como la solución del circuito; mediante la ley de Kirchoff

$$\begin{aligned}
 I_m \Delta x &= I_{\text{capacitiva}} + I_{\text{resistiva}} \\
 I_m \Delta x &= \partial(C_m \Delta x (V_i - V_o)) / \partial t + (V_i - V_o - V_r) \Delta x / R_m \\
 (4.2) \quad I_m &= C_m \partial V_i / \partial t + (V_i - V_o - V_r) / R_m
 \end{aligned}$$

donde V_i es el voltaje interior al cilindro, y el voltaje exterior V_o se considera independiente de x y de t (ésta es una suposición que se apega bastante a la realidad). Dada la forma de (4.2) conviene hacer un cambio de variable. En lugar del voltaje 'absoluto' del interior del axón, V_i , se utiliza la diferencia de potencial entre el interior y el exterior tomando el reposo como cero, es decir

$$(4.3) \quad v = V_i - V_o - V_r$$

es la nueva variable. Si $v=0$, entonces la diferencia de potencial entre el interior y el exterior es el voltaje de reposo. Nótese que las derivadas de v son iguales a las derivadas de V_i , dado que V_o y V_r son constantes. Entonces (4.2) se puede reescribir como

$$(4.4) \quad I R = \tau \frac{\partial v}{\partial t} + v$$

si se define la constante de tiempo $\tau_m = C_m R_m$. Otro resultado, que no se deduce aquí, es el siguiente

$$(4.5) \quad (1/R_i) (\partial^2 V_i / \partial x^2) = I$$

donde R_i es la resistencia por unidad de largo en el interior del axón. Combinando esta última expresión con (4.4) se obtiene la ecuación

$$(4.6) \quad \lambda^2 (\partial^2 v / \partial x^2) - \tau \frac{\partial v}{\partial t} - v = 0$$

donde $\lambda^2 = R_m / R_i$. El parámetro λ es una distancia característica del conductor. A (4.6) se le conoce como la ecuación unidimensional del cable. Esta rige la variación de la diferencia de potencial v con respecto al tiempo y a la posición a lo largo del cilindro. La relación entre derivadas la hace similar a la ecuación de difusión.

Estudios cuidadosos (véase la referencia de Rall) de la ecuación del cable han arrojado resultados particularmente interesantes en lo que toca al estudio de la propagación eléctrica (pasiva) en las dendritas. En lo que sigue se considerará la ecuación del cable, no en el contexto del comportamiento puramente pasivo del axón, sino en el de la ocurrencia de potenciales de acción, en el cual la membrana se convierte en un elemento dinámico.

5. EL MODELO CLASICO DE HODGKIN Y HUXLEY

El modelo de A.L.Hodgkin y A.F.Huxley fue el resultado de una equilibrada combinación de experimentación y análisis teórico. Los datos fisiológicos en los que fundamentaron su teoría fueron recolectados, en su mayor parte, en un breve intervalo de tiempo, durante el verano de 1949. La amalgama teórico-experimental que produjeron se convirtió en un paradigma de la investigación en biofísica: los condujo al premio Nobel de fisiología en 1963, y abrió un gran horizonte de investigación en el que, aún en la actualidad, se trabaja intensamente.

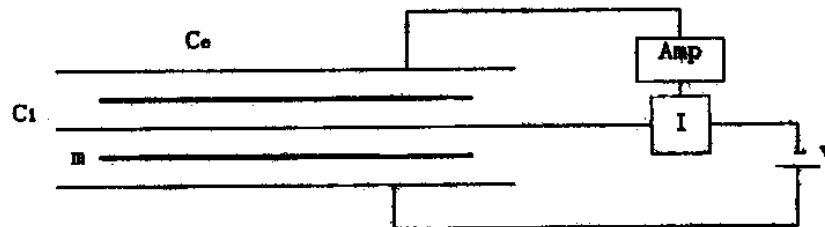
A continuación se revisarán brevemente las principales ideas y técnicas que manejaron. Más adelante se harán también algunas conside-

raciones que dan lugar a interesantes modelos cualitativos que tienen una estructura matemática más simple.

LA TECNICA DEL FIJADO DE VOLTAJE

Hodgkin y Huxley estudiaron cuantitativamente las propiedades eléctricas de la membrana utilizando una técnica muy ingeniosa que se había desarrollado recientemente. El método del fijado de voltaje (*voltage clamp*) permite mantener constante la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula mediante un amplificador con retroalimentación. Utilizando esta técnica es posible medir la corriente puramente iónica que atraviesa la membrana, es decir, suprime los efectos debidos a la capacidad C_m (que se manifiestan como un transitorio sumamente breve).

Se utilizan dos conductores, uno dentro del axón (C_i) y otro por fuera (C_e) rodeándolo. La corriente puede pasar de un conductor a otro a través de la membrana (m). Esta corriente es medida y luego contrarrestada por el circuito de retroalimentación para mantener fijo el voltaje. Como la corriente capacitiva depende de $\partial v / \partial t$, al mantener v constante ésta se hace cero, y lo que se detecta es precisamente la corriente puramente iónica. Esquemáticamente el circuito es algo así



El resultado fueron curvas de corriente contra tiempo para valores dados del voltaje (fig. (5.1)). Dichas curvas revelaron, para $v - V_r > 120 \text{ mV}$, una corriente iónica entrante, negativa, seguida de un flujo continuo hacia afuera. Utilizando diferentes concentraciones de sodio y de potasio, así como diferentes productos químicos que bloqueaban el paso de uno u otro ion, Hodgkin y Huxley propusieron y comprobaron la existencia de corrientes iónicas independientes para sodio y potasio. Este descubrimiento fue muy importante, pues en aquel entonces no se habían identificado las proteínas tipo canal ni se conocían explícitamente los mecanismos celulares responsables de los cambios de permeabilidad en la membrana.

El fijado de voltaje también les permitió trazar las curvas de

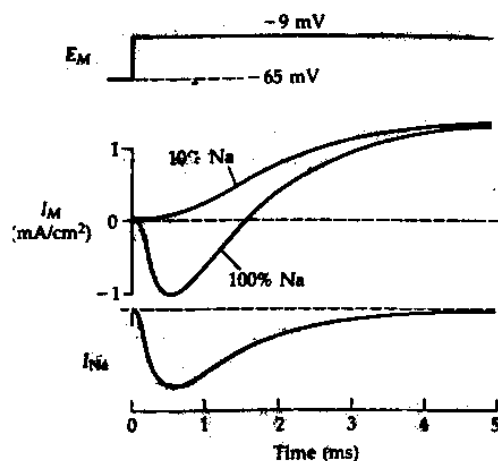


FIGURA 5.1 ■ Separación de la corriente iónica total. El axón en agua de mar (100% Na^+) muestra corrientes entrantes y salientes. El axón en una solución con 10% de sodio muestra únicamente la corriente saliente (de potasio). La diferencia algebraica de éstas dos produce la corriente transitoria, entrante, de sodio.

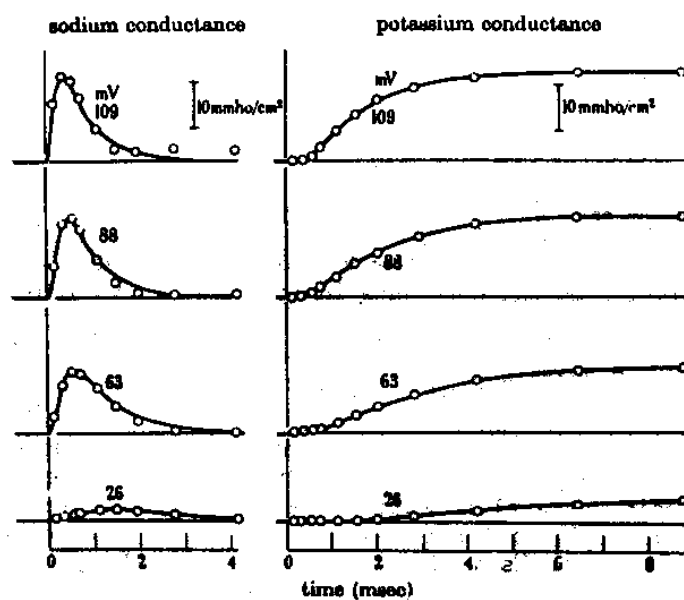


FIGURA 5.2 ■ Cambios temporales en las conductancias al sodio y al potasio asociadas a diferentes depolarizaciones fijas (números adjuntos a las curvas) a 6°C. Los círculos son datos experimentales, mientras que las curvas resultan del modelo de Hodgkin y Huxley.

conductancia contra tiempo a voltaje constante (fig.(5.2)). Esto lo hicieron para el sodio y para el potasio independientemente. Conocer la forma en que variaban las conductancias también fue clave para el modelo propuesto.

LA CONCEPCION DEL MODELO

El punto central de la descripción cuantitativa del potencial de acción radicaba en la corriente iónica. Tal como en (4.2), la corriente a través de la membrana tiene una componente capacitiva y una componente resistiva. Esta segunda tenía que ser modelada, no a través de una constante (R_m) como en el caso pasivo, sino mediante un proceso dinámico.

En esta sección se denotará por v la diferencia de potencial entre el interior y el exterior del axón, tal como en (4.3), con el voltaje de reposo V_r igual a cero. Además se considerarán cantidades por unidad de área, tanto en el caso de las corrientes como en el de la capacidad (C) y las conductancias (g_j). Entonces, si a través de la membrana se aplica una corriente por unidad de área I_{ap} , ésta forzosamente debe ser igual a la densidad total de corriente y, por conservación de carga, debe cumplirse que

$$(5.1) \quad I_{ap} = I_c + I_{ion}$$

$$I_{ap} = C \partial v / \partial t + I_{ion}$$

donde se ha retomado (4.2), haciendo explícito el hecho de que la corriente resistiva es una corriente iónica. Como la variable propia del potencial de acción es v , se reescribe

$$(5.2) \quad C \partial v / \partial t = -I_{ion} + I_{ap}$$

Dada la evidencia de que las corrientes de sodio y de potasio eran independientes, Hodgkin y Huxley dividieron I_{ion} en tres partes, una debida al sodio, otra al potasio y una tercera componente, menos importante, que de alguna forma tomaba en cuenta el efecto colectivo de los iones restantes. Ésta última se denomina *leakage current*, algo así como corriente de escape o de filtrado. Entonces resulta que

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$$

El siguiente paso fue modelar la forma en la que cambiaba cada una

de las componentes de I_{ion} . Si la relación entre corriente y voltaje hubiese sido lineal (óhmica), para la especie j se habría tenido

$$(5.3) \quad I_j = (1/R_j)(v-V_j) = g_j(v-V_j)$$

con g_j constante y donde $v-V_j$ es la diferencia entre el voltaje a través de la membrana y el voltaje al cual el ion j está en equilibrio. Ya se ha mencionado el voltaje V_j , está dado justamente por la ecuación de Nernst, (4.1). Según (5.3), cuando $v=V_j$ el ion tipo j no es impulsado a atravesar la membrana.

Como la corriente I_j no cambia linealmente con v , se consideraron las conductancias (por unidad de area) g_j como funciones de v , manteniendo la forma (5.3) para las corrientes. En total se tiene que

$$(5.4) \quad I_{ion} = g_{Na}(v-V_{Na}) + g_K(v-V_K) + g_L(v-V_L)$$

En soluciones fisiológicas comunes $V_{Na} \approx 115\text{mv}$ y $V_K \approx -12\text{mv}$ (con $V_r=0$); g_L y V_L se tomaron como parámetros constantes.

LAS ECUACIONES DIFERENCIALES

Interesados en modelar los cambios de permeabilidad de la membrana, Hodgkin y Huxley concibieron la existencia de poros, constituidos a su vez por ciertas partículas hipotéticas. Para dar cuenta de la conductancia del potasio, imaginaron que una vía de salida se formaba cuando 4 partículas hipotéticas cargadas se movían hacia cierta región de la membrana bajo la influencia del campo eléctrico. Si n es la probabilidad de que una partícula esté en el sitio correcto, entonces n^4 es la probabilidad de que cuatro partículas estén en ese mismo lugar y, por lo tanto, de que se haya abierto un poro. Entonces g_K puede expresarse como

$$(5.5) \quad g_K = G_K n^4$$

donde G_K es la conductancia máxima al potasio, y el factor n^4 puede pensarse como la densidad de poros abiertos. El valor de n queda definido por lo que se conoce como cinética de primer orden, la cual corresponde a una ecuación diferencial del tipo (5.6).

La apertura de los poros imaginarios también puede interpretarse así: una compuerta está constituida por 4 partículas, y las 4 tienen que estar 'abiertas' simultáneamente para que ésta permita el paso de potasio. Cada partícula hipotética tiene sólo dos estados posibles, abierto y cerrado. Si n es la fracción total de partículas abiertas, entonces n coincide con la probabilidad de tomar una partícula cualquiera y encontrarla abierta. Asimismo, n^4 es la probabilidad de que 4

partículas estén abiertas simultáneamente. Si las partículas 'cerradas' tienen una probabilidad de transición al estado abierto α_n , y las 'abiertas' una probabilidad de cerrarse β_n , entonces se tiene que n cambia según

$$(5.6) \quad \frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n$$

Para probabilidades de transición α_n y β_n constantes las soluciones de (5.6) son exponenciales, donde n alcanza un estado de equilibrio n_∞ . Hodgkin y Huxley supusieron que dichas razones de transición dependían de v y posiblemente de la temperatura y de la concentración de otras sustancias como el calcio. Las ecuaciones (5.5) y (5.6) eran fácilmente corroborables contra las curvas de conductancia obtenidas mediante el fijado de voltaje, de hecho, tomaron n con exponente 4 para que el ajuste fuera cuantitativamente más preciso. También, a partir de los datos experimentales, hicieron el ajuste de α_n y β_n como funciones de v ; encontraron que, conforme el voltaje en el interior de la fibra se hacía más positivo, β_n decrecía mientras que α_n se incrementaba, es decir, a mayor voltaje mayor salida de potasio.

En el caso del sodio se supuso que tres eventos de probabilidad m abrían el canal, mientras que un evento de probabilidad $(1-h)$ lo bloqueaba. Nuevamente, no se especificó la naturaleza de tales eventos. El paso de sodio se concebía controlado por la presencia de tres partículas que abrían un poro en algún sitio de la membrana y otra más que lo cerraba. La probabilidad de que un canal de sodio estuviera abierto resultaba, por lo tanto, $m^3 h$, con lo cual

$$(5.7) \quad g_{Na} = G_{Na} m^3 h$$

donde G_{Na} es la conductancia máxima al sodio. La dinámica de las partículas m y h se modeló análogamente a la de n

$$(5.8) \quad \frac{dm}{dt} = \alpha_m (1-m) - \beta_m m$$

$$(5.9) \quad \frac{dh}{dt} = \alpha_h (1-h) - \beta_h h$$

El efecto de elevar el voltaje en el interior del axón era aumentar α_m y β_n y disminuir α_n y β_m . Los exponentes de m y de n fueron el resultado de una revisión muy concienzuda de los datos experimentales. Esto contrastará marcadamente con las características mínimas que se discutirán más adelante para reproducir, únicamente de forma cualitativa, las propiedades dinámicas de la excitación eléctrica.

EL PANORAMA COMPLETO

Las variables m , n y h van de cero a uno y sus ecuaciones diferenciales pueden plantearse en términos de α 's y β 's, o bien, en términos de sus valores en el estado estacionario, m_∞ , n_∞ y h_∞ , y de las constantes de tiempo τ_m , τ_n y τ_h . La relación entre ellas es

$$(5.10) \quad \tau_j = 1/(\alpha_j + \beta_j)$$

$$(5.11) \quad j_\infty = \alpha_j \tau_j$$

$$(5.12) \quad dj/dt = [j_\infty - j]/\tau_j$$

para cada una de las variables (i.e. $j=n,m,h$). Las curvas de m_∞ , n_∞ y h_∞ contra v se muestran en la fig.(5.3). Analizándolas junto con la ecuación (5.4), es posible reconstruir la evolución del potencial de acción: Inicialmente $v=0$, g_{Na} y g_K es son ambas bajas, pero g_K es mucho mayor que g_{Na} . Un estímulo externo (o bien la onda de depolarización que se acerca) incrementa a v por encima del umbral, y se activa m , que responde muy rápido. Como $h \approx 1$ inicialmente, se produce un flujo de sodio hacia adentro de la célula, el cual es impulsado por la gran diferencia entre v y V_{Na} ; v se incrementa aún más. Poco después, el alza en v empieza a provocar una corriente saliente de potasio; las

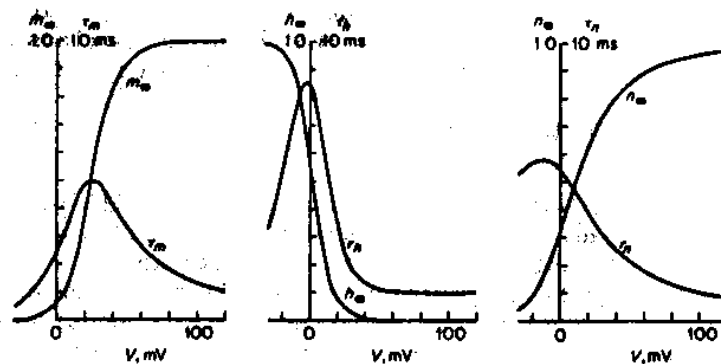


FIGURA 5.3 ■ Curvas para los valores en el estado estacionario y para las constantes de tiempo de m , n y h .

n 's se activan y el término $v-V_K$ es el que ahora es grande. A su vez, h se hace muy pequeña y cesa la corriente de sodio. La salida de potasio hace que v se dirija a V_K , y que la célula se hiperpolarice. Esta repolarización cierra lentamente los canales de potasio, y la membrana regresa poco a poco al estado de reposo, dando lugar al período refractario.

A m y n se les conoce como variables de activación, se abren (tienden a 1) cuando crece v por arriba del umbral, mientras que la h es una variable de desactivación, se cierra (tiende a 0) cuando crece $v > v_u$.

La evolución del potencial de acción, para un punto fijo de la membrana, queda determinada por

$$(5.13) \quad I_{ion} = G_{Na} h m^3 (v - V_{Na}) + G_K n^4 (v - V_K) + G_L (v - V_L)$$

$$(5.14) \quad C \partial v / \partial t = -I_{ion} + I_{ap}$$

junto con las ecuaciones diferenciales para n , m y h . En el artículo original de 1952 Hodgkin y Huxley integraron el sistema de ecuaciones diferenciales utilizando métodos numéricos. Encontraron una buena concordancia con los experimentos para un gran número de fenómenos, entre ellos: (1) la forma, amplitud y velocidad del potencial de acción para dos temperaturas diferentes, (2) el curso temporal de las conductancias y sus amplitudes, (3) los flujos netos de iones de sodio y potasio durante un impulso y (4) el tiempo refractario absoluto (del orden de 10 milisegundos). Además, para casos en que I_{ap} =constante, Cole mostró que, para valores por encima de cierto mínimo, la membrana teórica producía trenes de potenciales de acción similares a los encontrados experimentalmente.

Para calcular la forma y velocidad del impulso nervioso durante la propagación utilizaron la relación (4.5) que, en términos de la resistividad ρ del axoplasma y del radio a de la fibra nerviosa, es

$$(5.15) \quad I_a = (a/2\rho) \partial^2 v / \partial x^2$$

Con esta ecuación, y con el modelo que se desarrolló para los cambios en la permeabilidad, es posible encontrar de inmediato el equivalente a la ecuación del cable pero para la respuesta activa.

El problema de la propagación es complicado, aun en condiciones pasivas, donde la resistencia de la membrana se considera constante. Sin embargo no es difícil probar la existencia de soluciones de tipo particular. Por ejemplo, se pueden encontrar ondas viajeras, esto es, soluciones que se propagan con una velocidad constante θ . En ese caso, la distancia x a lo largo del nervio puede ser reemplazada por θt , con lo cual (5.15) se convierte en

$$(5.16) \quad I = (a/2\rho\theta^2) \partial^2 v / \partial t^2$$

Esta relación da la densidad total de corriente que atraviesa la membrana, y substituyéndola por I_{ap} en (5.2) se obtiene

(5.17)

$$(a/2\rho\theta^2) d^2 v / dt^2 = C dv/dt + G_{Na} h m^3 (v - V_{Na}) + G_K n^4 (v - V_K) + G_L (v - V_L)$$

En esta ecuación θ es constante, pero se desconoce al inicio del cálculo. La técnica es proponer un valor para θ e integrar para obtener una solución. Según si θ es mayor o menor que el valor correcto, v tiende a $+\infty$ o $-\infty$. Esto permite ir haciendo ajustes hasta encontrar la velocidad natural de propagación. Hoy en día es bastante sencillo y rápido hacer el cálculo de θ en una computadora. En los años cincuentas esto le tomó a Huxley unas tres semanas de trabajo, utilizando una calculadora mecánica de manivela.

Si bien el modelo de Hodgkin y Huxley tiene limitaciones, se ha consolidado como un paradigma en el estudio de los fenómenos neuroeléctricos. Su incuestionable utilidad, aunada al rápido desarrollo de las computadoras, ha contribuido decisivamente al actual auge de la modelación matemática en neurociencias.

6. DOS MODELOS CUALITATIVOS

En esta sección se discutirán modelos que no persiguen reproducir datos de manera muy precisa, sino simular cualitativamente la dinámica de las células excitables. Se podrá apreciar cómo cada modelo ocupa un nivel distinto de abstracción, diferente también al de Hodgkin y Huxley. Cada nivel tiene sus cualidades: los modelos detallados contienen variables fácilmente identificables físicamente pero suelen ser muy complicados, mientras que los modelos de pocas ecuaciones y con pocos parámetros son más susceptibles de ser analizados matemáticamente, pero también más difíciles de interpretar en términos experimentales.

Estos dos modelos se asemejan cualitativamente al de Hodgkin y Huxley (HH), en tanto que reproducen el potencial de acción, el comportamiento todo o nada y el estado de reposo, entre otras características. El estudio detallado de su dinámica requiere que su fenomenología sea traducida a un lenguaje formal que la describa matemáticamente. Aquí únicamente se comentarán las motivaciones biofísicas que produjeron tales modelos.

EL MODELO DE MORRIS-LECAR

Inspirados en el trabajo de Hodgkin y Huxley, en 1981 Morris y Lecar formularon un modelo (modelo ML) para estudiar la actividad eléctrica en las fibras musculares del percebe. Las ecuaciones tienen la forma siguiente

$$(6.1) \quad C \, dv/dt = -I_{ion} + I_{ap}$$

$$(6.2) \quad dw/dt = \phi [w_{\infty}(v) - w]/\tau_w(v)$$

es decir, el mismo planteamiento general que en el caso del modelo HH pero con una sola ecuación diferencial tipo compuerta. La corriente iónica está compuesta de la siguiente manera

$$(6.3) \quad I_{ion} = m_{\infty}(v)G_{Ca}(v-v_{Ca}) + w G_K(v-v_K) + G_L(v-v_L)$$

La interpretación de esta ecuación es la siguiente: se conciben tres canales, uno de calcio, otro de potasio y uno más de naturaleza inespecífica (corriente de escape). La variable w determina la fracción de canales de potasio que están abiertos; básicamente es igual que la n del HH pero con exponente uno. Los canales de calcio responden a los cambios en el voltaje tan rápidamente que m se transforma instantáneamente en m_{∞} . Es como en (5.12) pero con una constante de tiempo tan pequeña que los cambios en la compuerta son prácticamente inmediatos. Además no hay ninguna variable de inactivación; las corrientes de calcio (entrante) y de potasio (saliente) compiten y determinan la evolución del voltaje. El Parámetro ϕ también tiene que ver con la temperatura, como en el modelo HH.

Las ecuaciones (6.1)-(6.3) dan lugar a un sistema dinámicamente muy rico que a todas luces retiene la fisonomía biofísica del modelo HH. Sin embargo el análisis del modelo ML es mucho más simple, por el hecho de que tiene dimensión dos. Tratándose de sistemas no lineales el cambio de dimensión dos a dimensión mayor viene acompañado de una tremenda disminución en la capacidad de predecir los posibles comportamientos del sistema. El ML es un sistema mínimo, del tipo del de HH, que conserva una interpretación clara de sus parámetros en términos biofísicos.

EL MODELO DE FITZHUGH-NAGUMO

Intentando construir un modelo mínimo que reflejara las características básicas del impulso nervioso, Richard FitzHugh formuló en 1968 un sistema de sólo dos ecuaciones diferenciales que ha resultado muy útil. Con variables adimensionales, el modelo suele escribi-

birse así

$$(6.4) \quad \partial v / \partial t = \partial^2 v / \partial x^2 - F(v) - w + I_{ap}$$

$$(6.5) \quad \partial w / \partial t = b (v - \gamma w)$$

donde $F(v)$ debe tener lo que se conoce como 'forma de N'; suele utilizarse un polinomio cúbico

$$(6.6) \quad F(v) = v(v-1)(v-a)$$

Aunque FitzHugh originalmente derivó su modelo a partir del oscilador de Van der Pol, es posible motivar el planteamiento de sus ecuaciones partiendo del modelo HH. La idea de la siguiente derivación proviene originalmente de J. Rinzel, sin embargo, ha sido substancialmente reformulada y ampliada en este trabajo.

La clave es distinguir dos variables rápidas, v y m , y dos variables más lentas, h y n . Es decir, se observa que cambios proporcionales en los procesos de v y m son mucho más rápidos (uno o más órdenes de magnitud) que los cambios correspondientes en h y n (las constantes de tiempo τ_n y τ_h son mucho mayores que τ_m). En el caso extremo cabría la posibilidad de dividir la corriente iónica en dos componentes, una rápida denotada f , y otra lenta representada por w . La f actúa de inmediato, así que la relación entre la corriente f y el voltaje debe ser instantánea: $f=f(v)$. Por lo tanto, es razonable proponer

$$(6.7) \quad I_{ion}(t;v) = f(v) + w(t;v)$$

Como w actúa lentamente, es lógico suponer que satisface una ecuación diferencial de la forma clásica para las variables lentas

$$(6.8) \quad \partial w / \partial t = [w_{\infty}(v) - w] / \tau_w$$

donde τ_w es una constante que da la escala de tiempo típica para h o n (unos 10ms). Las ecuaciones (6.7) y (6.8) son la propuesta para un modelo cualitativo bidimensional; las incógnitas son $f(v)$ y $w_{\infty}(v)$.

Ahora hay que llevar el HH al caso extremo, en el que I_{ion} sólo responde a las componentes límite. Por un lado, interesa la corriente que aparece inmediatamente después de un estímulo

$$(6.9) \quad I_i(v) = \lim_{t \rightarrow 0} I_{ion}(t;v)$$

Para hallar esta corriente inmediata, se amplifican las diferencias entre los tiempos de respuesta de las variables: se toman los límites $\tau_m \rightarrow 0$, $\tau_h \rightarrow \infty$ y $\tau_n \rightarrow \infty$, ya que las τ 's caracterizan la velocidad de

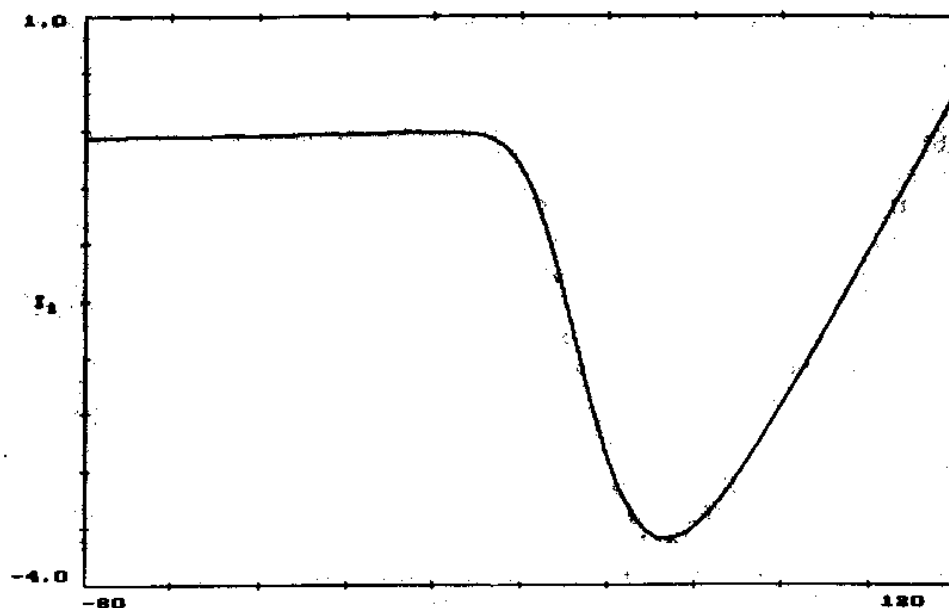


FIGURA 6.1 ■ Gráfica de la corriente instantánea $f(v)=I_1(v)$ contra el voltaje para el modelo HH. Se llevaron a cabo las substituciones discutidas en el texto que dan lugar a la ecuación (6.13). Nótese la forma de N de la curva.

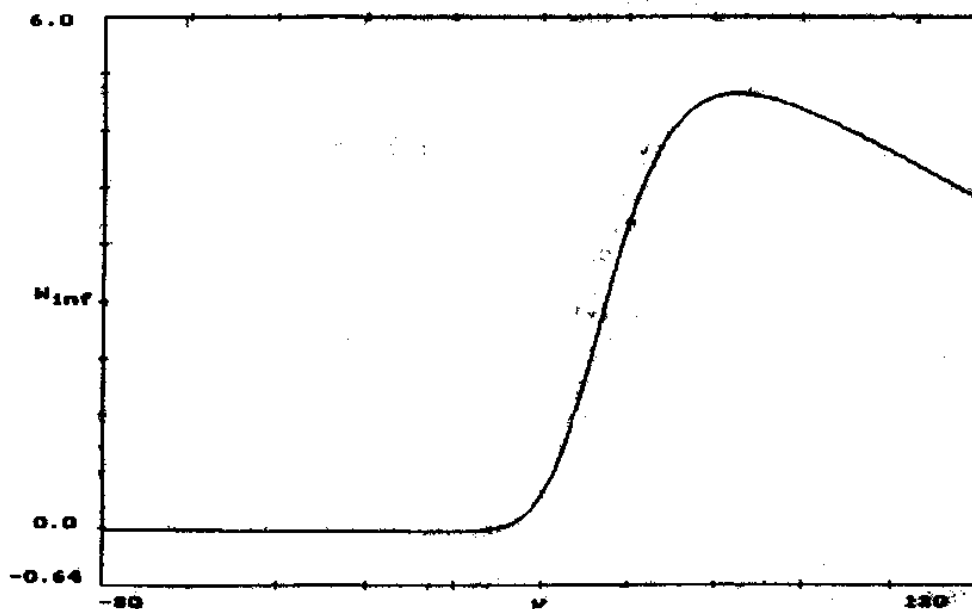


FIGURA 6.2 ■ Gráfica de $w(v)$ contra voltaje; $w(v)$ es la diferencia entre la corriente en el estado estacionario $I_{es}(v)$ y la corriente instantánea $I_1(v)$, según la ecuación (6.14).

cambio de n , m y h (ecuaciones (5.12)). Esto hace que m responda de inmediato al voltaje, $m=m_\infty(v)$, y que n y h no puedan cambiar en absoluto, $h=h_\infty(0)$ y $n=n_\infty(0)$. Se hacen tales substituciones en la ecuación (5.13) para I_{ion} y se obtiene I_1 . Si se aplica un estímulo en $t=0$, I_1 aproxima la corriente iónica resultante durante un cierto Δt (pequeño).

Asimismo, para tiempos largos interesa conocer la corriente en el estado estacionario

$$(6.10) \quad I_{\infty}(v) = \lim_{t \rightarrow \infty} I_{ion}(t;v)$$

que se obtiene cuando t tiende a infinito. En este caso ya no importan las diferencias entre las constantes de tiempo, ya que todas las variables han tenido tiempo suficiente para cambiar: se toma $m=m_\infty(v)$, $h=h_\infty(v)$ y $n=n_\infty(v)$. Nuevamente se hacen las substituciones en (5.13); I_{∞} da la aproximación a la corriente iónica bastante tiempo después de que ocurrió el estímulo.

Ahora hay que asegurarse de que el modelo propuesto reproduzca las corrientes aproximadas, es decir, (6.7) y (6.8) deben producir I_1 e I_{∞} cuando se toman los límites correspondientes

$$I_1(v) = \lim_{t \rightarrow 0} (f(v) + w(t;v))$$

$$I_{\infty}(v) = \lim_{t \rightarrow \infty} (f(v) + w(t;v))$$

Es decir, el modelo reducido debe cumplir que

$$(6.11) \quad I_1(v) = f(v) + w_\infty(0)$$

$$(6.12) \quad I_{\infty}(v) = f(v) + w_\infty(v)$$

Además se impone una condición adicional al sistema: que las contribuciones de ambas componentes en (6.7) sean cero en el estado de reposo ($v=0$). Esto significa que $w_\infty(0)$ debe ser igual a cero (y que $f(0)=0$), así que, de que (6.11) y (6.12), se desprende que

$$(6.13) \quad f(v) = I_1(v)$$

$$(6.14) \quad w_\infty(v) = I_{\infty}(v) - I_1(v)$$

Graficando I_{ion} después de tomar los límites correspondientes es fácil observar que I_1 tiene forma de N. Por otro lado, w_∞ no es preci-

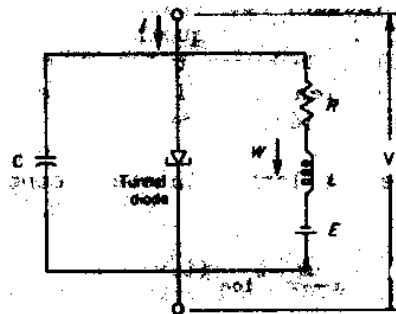


FIGURA 6.3 ■ Diagrama del circuito construido por Nagumo, Yoshizawa y Arimoto que obedece las mismas ecuaciones del modelo FHN. El elemento no lineal es un diodo túnel.

samente una recta, sin embargo, suele tomarse $w_0(v)$ proporcional a v como una aproximación más, convirtiendo (6.8) en (6.5). Esta simplificación adicional tiene algunas limitaciones, en tanto que una $w_0(v)$ con forma sigmoideal da lugar a un sistema de ecuaciones dinámicamente más rico. Tomando en cuenta todo lo anterior, (6.7) da lugar a (6.4) con una $F(v)$ que representa la relación inmediata entre corriente y voltaje; el parámetro a es el umbral de esta corriente. La variable w representa la corriente tardía (lenta) que regresa el potencial a su estado normal.

A partir de este modelo FitzHugh logró interpretar el potencial de acción, el periodo refractario, el estado de reposo y otras características que son fácilmente identificables en términos de la geometría del espacio de fases (w vs. v). El sistema (6.4)-(6.6) suele citarse en diversos contextos como el representante genérico de la excitabilidad. Se conoce como el modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN) porque éste último construyó y estudió un circuito electrónico que obedece el mismo sistema de ecuaciones.

COMENTARIO FINAL

A lo largo de estas páginas se han descrito algunas de las propiedades generales del tejido nervioso, en particular las responsables de la generación y propagación de una señal neuroeléctrica. También se mostró la manera en que las observaciones y experimentos del fenómeno analizado dan lugar a modelos teóricos, que permiten hacer predicciones y corroborar hipótesis propuestas. Estos modelos resultan, además, muy interesantes desde el punto de vista de la teoría de sistemas dinámicos.

A manera de conclusión, cabe comentar cómo la interacción entre los diferentes niveles de estudio es lo que finalmente permite obtener un panorama suficientemente amplio y entendible de la naturaleza: la observación a nivel celular y molecular, la experimentación, la utilización de conocimientos de biofísica y físico-química, y la simulación con modelos teóricos se combinan para producir una imagen comprensible y lógica, pero aún incompleta, del fenómeno neuroeléctrico.

7. BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

- Bretscher, M.S. octubre 1985, *The Molecules of the Cell Membrane*, *Scientific American*, vol.253, num.4, pp.86-91 [todo el volumen está dedicado a las moléculas de la vida].
- Hille, B. 1984, *Ionic Channels of Excitable Membranes* (Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc.).
- Hodgkin, A.L. y Huxley, A.F. 1952, A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *J. Physiol.*, 117, 500-544.
- Hodgkin, A.L. 1958, The Croonian Lecture: Ionic Movements and Electrical Activity in Giant Nerve Fibers, *Proc. Roy. Soc. B*, vol.148, plate 1.
- Koch, C. y Segev, I., eds. 1989, *Methods in Neuronal Modeling* (Cambridge, Massachusetts: MIT Press), capítulo 5 (por J. Rinzel y G.B. Ermentrout) y capítulo 2 (por W. Rall).
- Morris, C. and Lecar, H. julio 1981, Voltage Oscillations in the Barnacle Giant Muscle Fiber, *Biophys. J.*, vol.35, pp.193-213.
- Neher, E. y Sakmann, B. marzo 1992, The Patch Clamp Technique, *Scientific American*, vol.266, num.3, pp.28-35.
- Rinzel, J. 1990, Discussion: Electrical Excitability of Cells, Theory and Experiment: Review of the Hodgkin-Huxley Foundation and an Update, *Bulletin of Mathematical Biology*, vol.52, num.1/2, pp.5-23.
- Schwan, H.P., ed. 1969, *Biological Engineering*, (New York: McGraw-Hill), capítulo 1 (por R. FitzHugh).
- Stevens, C.F. septiembre 1979, The Neuron, *Scientific American*, vol.241, num.3, pp.48-59 [todo el volumen está dedicado al cerebro].