

Grado en Física

Trabajo de Fin de Grado

Modelos avanzados para la descripción del potencial de acción

Advanced models for the description of the action potential

Lucía Sánchez Blázquez



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Salamanca, julio 2022

Dña. María Teresa Fernández Caramés, Profesora Titular de Universidad, del Departamento de Física Fundamental de la Universidad de Salamanca, autoriza la presentación del Trabajo de Fin de Grado titulado “Modelos avanzados para la descripción del potencial de acción”, realizado bajo su dirección por Lucía Sánchez Blázquez.

Salamanca, 6 de julio de 2022

Fdo.

Resumen

En el Trabajo de Fin de Grado aquí expuesto se presenta un estudio extendido del impulso nervioso. Este se puede caracterizar físicamente como un cambio en el potencial de la membrana que le hace salir de su estado de reposo. Esta variación se denomina potencial de acción y se propaga por el axón hasta llegar a las ramificaciones donde produce un estímulo en las dendritas de las neuronas adyacentes. Por tanto, se puede reducir el estudio del impulso nervioso al análisis del potencial de acción y su propagación por el axón.

Primeramente, se ha elaborado una extensa introducción teórica explicando los conceptos más relevantes en los que se sostiene el trabajo realizado, como pueden ser el potencial de Nernst, la bomba de sodio-potasio o los canales iónicos, entre otros.

El análisis del potencial de acción se ha llevado a cabo mediante el modelo de Hodgkin-Huxley (H-H). Se han integrado numéricamente las ecuaciones de este modelo (Ec. 2.9 y Ec. 2.11) para el cálculo de las variables V , n , m y h en distintos instantes de tiempo. Posteriormente, se ha representado la forma del potencial de acción con respecto al tiempo para distintos estímulos, obteniendo unos resultados en concordancia con los encontrados por Hodgkin y Huxley [1]-[3] donde usan un método de resolución distinto. Se han conectado estos resultados con los fenómenos de entrada y salida de sodio y potasio del interior celular. Y estos, a su vez, con la permeabilidad de la membrana para los distintos iones, observándose que la ecuación Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) (2.7) predice de manera correcta los casos límites. Se ha buscado también el estímulo umbral a partir del cual desaparece el potencial de acción.

Seguidamente, se han observado los efectos que la existencia de una corriente longitudinal I , constante y oscilante, tiene sobre el potencial de acción. Se ha encontrado un valor a partir del cual aparecen trenes de pulsos que desaparecen si se sigue aumentando la corriente.

Se ha procedido con un estudio de las corrientes iónicas, representando sus valores frente al tiempo. Se ha concluido que estos resultados coinciden con los avanzados mediante el anterior estudio fenomenológico del potencial de acción. También se ha obtenido la forma de los parámetros n , m y h frente al tiempo y frente al potencial, estando este estudio en concordancia con el anterior. Asimismo, se ha observado que el valor máximo de m , o lo que es lo mismo, de la permeabilidad del sodio, ocurre cuando el potencial se aproxima al de reposo del sodio, tal y como indica la ecuación GHK. Lo mismo ocurre para la permeabilidad del potasio.

Finalmente, se han analizado las conductancias de sodio y de potasio y las velocidades de transferencia de ambos iones. Tanto un estudio como el otro han verificado también las conclusiones extraídas anteriormente.

Se presenta también un estudio del espacio fásico mediante dos métodos. Primero, un análisis cualitativo mediante sistemas reducidos que han demostrado que las variables h y n tienen como función la recuperación del estado de reposo una vez se produce el estímulo. De forma que si estas fueran constantes la forma del potencial de acción no sería como la conocemos, sino que habría un tramo de crecimiento del potencial hasta un valor máximo correspondiente con el potencial de reposo del sodio y, a partir de aquí, la tensión en la membrana sería constante, es decir, el potencial

de membrana tendría forma de meseta. Asimismo, se ha estudiado la dependencia del diagrama de fase con n y h , observándose que para valores de h pequeños el sistema se hace inexcitable y que, según aumenta n , el máximo del potencial de acción disminuye. Finalmente, se han representado las trayectorias en el plano (u^*, w^*) que describen las soluciones del modelo H-H para distintas condiciones iniciales.

Se ha demostrado que esta última figura tiene una forma muy parecida a la del diagrama de fases del modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN) y, por tanto, se ha verificado la validez de este modelo para el estudio cualitativo de los fenómenos que se dan en el axón como consecuencia de distintos estímulos. La representación del diagrama de FHN ha permitido el estudio del fenómeno umbral y de la creación de trenes de pulsos para ciertos valores del parámetro de estímulo I debido a la aparición de un ciclo límite. Por consiguiente, aunque este modelo no es muy útil numéricamente, tiene bastante interés cualitativo. Se han podido relacionar también las regiones del diagrama FHN con diversos estados fisiológicos de la membrana de los nervios. Se ha concluido con un análisis de la dependencia de la forma del diagrama FHN con distintos valores del parámetro I .

En ambos apartados se ha obtenido un buen acuerdo con los resultados a los que llegaron FitzHugh [4] y Nagumo *et al* [5] en sus respectivos artículos.

A modo de cierre se presentan al final las conclusiones que se han extraído del estudio realizado a lo largo de todo el trabajo.

Abstract

This work presents a broad study on the nerve impulse. The nerve impulse can be physically characterized as a membrane potential change that makes the nerve leave its resting estate. This variation is known as action potential and it propagates throughout the axon until it reaches its ramifications where it stimulates the neighbouring neurons' dendrites. Thus, one can simplify the study of the nervous impulse to the analysis of the action potential and its propagation throughout the axon.

First, an extensive theoretical introduction is made where relevant concepts on which this work stands are explained, examples of these are the Nernst potential, the sodium-potassium pump and ionic channels.

The action potential analysis has been made using the Hodgkin-Huxley model. This model equations (Eq. 2.9 and Eq. 2.11) have been numerically integrated obtaining the values of V , m , n and h for different times. Next, the action potential shape has been represented for different stimuli and the results of this representation have shown good agreement with the ones obtained by Hodgkin and Huxley [1]-[3] using a different integration method. The results have been studied phenomenologically by connecting them with the entering and exiting of Na and K ions in the axoplasm. A connection has also been made between the permeability of the membrane for different species and the membrane potential, concluding that the Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) equation (Eq. 2.7) predicts correctly these results. The threshold potential has also been found.

Later on, the effects on the action potential of the existence of a longitudinal current I , constant and oscillating, have been observed. A value for which infinite pulse trains begin to appear has been found, as well as a bigger value for which they disappear.

Furthermore a proper study of ionic currents has been made, their values have been represented as a function of time. These results are in agreement with the ones obtained in the study made before. The shape of the variables n , m and h has also been represented, showing also good agreement with the previous one. It has been observed that a maximum value for m -that is the sodium permeability maximum value- occurs when the potential reaches the sodium resting potential as the GHK equation predicts. The same phenomena happens for potassium ions.

Eventually, the ionic conductivity and transfer ratio have been analysed verifying the same conclusions found previously.

Afterwards a study of the phase plane has been made using two methods. First, a qualitative analysis through reduced systems that has proven that n and h are the ones in charge of resting state recovery once the stimulus has been produced. If these two variables are constant the action potential shape would be different, the membrane potential would rise until it reaches a maximum value near the sodium resting potential and then it would stay constant, appearing a plateau shape in the membrane potential. The dependence of the phase space with n and h has also been studied, concluding that for small values of h the system becomes inexcitable and as n gets bigger, the maximum of the action potential decreases. Eventually, a representation of the trajectories described by the H-H model for different initial conditions in the (u^*, w^*) plane has been made.

It has been proven that this last representation has a very similar shape as the FitzHugh-Nagumo (FHN) model phase space, thus the validity of this model for the qualitative study of the axon phenomena is also proven. The representation of the FHN diagram has allowed the threshold phenomena study and the explanation of the apparition of infinite train pulses for certain values of the stimulus I , having found a limit cycle. Therefore and even though this model is not numerically accurate, it is of qualitative interest. An association between the different regions of the phase plane and the physiological states of the nerve membrane has been made. The study ends with the observation of the dependence of the phase plane shape with different I values.

In both parts a good agreement with the ones obtained by FitzHugh [4] and Nagumo *et al* [5] has been found.

Finally, the conclusions of the study carried out through this work are presented.

Palabras clave

Modelo Hodgkin-Huxley, Modelo FitzHugh-Nagumo, Impulso nervioso, Potencial de acción.

Keywords

Hodgkin-Huxley model, FitzHugh-Nagumo model, Nerve impulse, Action potential.

Índice general

1. Introducción y objetivos	1
1.1. Motivación	1
1.2. Introducción histórica	2
1.3. Objetivos	4
2. Base teórica	5
2.1. El modelo de Hodgkin-Huxley para el potencial de acción	5
2.1.1. Corriente iónica	7
2.1.2. Conductancias iónicas	9
2.1.3. Bases moleculares de la excitabilidad de la membrana	10
2.2. Propagación del impulso nervioso	13
2.2.1. Interacción de los impulsos nerviosos	14
2.3. Estudio del espacio fásico	15
2.4. Modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN)	16
3. Resultados	20
3.1. Ecuaciones de Hodgkin-Huxley	20
3.1.1. Potencial de acción	20
3.1.2. Corrientes iónicas	24
3.1.3. Conductancias iónicas y otros parámetros de interés	25
3.2. Estudio del espacio fásico	27
3.2.1. Sistema reducido (V, m)	27
3.2.2. Sistemas reducidos (V, m, n) y (V, m, h)	29
3.2.3. Sistema completo (V, m, h, n)	29
3.3. Modelo de FitzHugh-Nagumo	30
Conclusiones	34

Conclusions	35
Apéndice A. Velocidad de propagación del impulso nervioso	36
Apéndice B. Programa para la resolución de las ecuaciones de H-H	39
Bibliografía	42

Índice de figuras

2.1. Evolución del potencial de membrana a lo largo del tiempo para estímulos que no llegan al valor umbral (zona I) y para un estímulo que lo sobrepasa (zona II). [Imagen extraída de [17]]	6
2.2. Circuito equivalente en el que la membrana se presenta como 3 resistencias y un condensador en paralelo. $I_C = C_M \frac{dE}{dt}$ y E_i se hace referencia a la diferencia de potencial V [Imagen extraída de [5]].	7
2.3. Movimiento de iones a través de una membrana semipermeable (solo deja pasar los iones de carga +) y el potencial de membrana que se establece [Imagen extraída de [17]].	8
2.4. Membrana celular compuesta por una bicapa lipídica con una proteína de canal (en amarillo) inserta. [Imagen extraída de [18]].	10
2.5. Esquema de los estados del canal de K: en A las 4 subunidades están en reposo, posteriormente, se van colocando una a una en posición activa hasta que en E el canal conduce. [Imagen extraída de [18]].	11
2.6. Representación de los 4 dominios homólogos del canal del sodio. Los primeros tres se caracterizan por ser rápidos, mientras que el cuarto es de acción lenta y se encarga de inactivar el canal [Imagen extraída de [18]].	11
2.7. Esquema del funcionamiento del canal de sodio, con sensores de los dominios I, II y III en azul (rápidos) y del dominio IV en rojo (lento). En violeta se representa la membrana de inactivación. [Imagen extraída de [18]].	12
2.8. Comparación de las secciones del axón gigante de calamar (arriba) y del nervio ciático que controla los músculos de un conejo (abajo). Hay unas 400 fibras con mielina en el nervio del conejo, cada una de la cual conduce pulsos a unos 80 m/s [imagen extraída del libro de Young [21]]	14
2.9. Diagrama de fase del modelo BVP para $a = 0.7, b = 0.8, c = 3, z = 0$. La línea azul es la representación de $\dot{x} = 0$ y la naranja, de $\dot{y} = 0$. El punto rojo es el punto singular o de equilibrio.	16
2.10. Circuito equivalente para la simulación electrónica del modelo BVP [5].	18
3.1. Potencial frente al tiempo para distintos valores de V_0	21
3.2. Efecto umbral en el potencial.	21

3.3.	Potencial de acción para un estímulo de $V_0 = -60$ mV. Se marcan 3 zonas diferenciadas en números romanos (I, II y III).	22
3.4.	Potencial frente al tiempo para distintos valores de corriente constante y -60 mV iniciales.	23
3.5.	Potencial frente al tiempo para distintos valores del periodo de la corriente oscilante $I = 10 \cos \frac{2\pi}{T}t$ μ A y $V_0 = -60$ mV.	23
3.6.	Potencial de acción para $V_0 = -60$ mV (figura superior) y corrientes a través de la membrana frente al tiempo (figura inferior).	24
3.7.	Parámetros de activación n , m y h	25
3.8.	Conductancias del sodio y del potasio, g_{Na} , g_K , respecto al tiempo (izquierda) y respecto al potencial (derecha).	26
3.9.	Velocidades de activación/desactivación frente al tiempo. En azul se encuentra representada α_y y en naranja β_y . y es de izquierda a derecha: n , m y h	26
3.10.	Velocidades de activación/desactivación frente al potencial. En azul se encuentra representada α_y y en naranja β_y . y es de izquierda a derecha: n , m y h	27
3.11.	Planos (V, m) y (n, h)	28
3.12.	Cambio de la curva $\dot{V} = 0$ con n y h . Las líneas sólidas son las curvas $\dot{V} = 0$ y la discontinua, la de $\dot{m} = 0$	29
3.13.	Distintas trayectorias posibles en el plano (u^*, w^*) con $I = 0$	30
3.14.	Diagrama de fases del modelo FHN con los distintos estados fisiológicos de la membrana nerviosa. En línea discontinua se encuentran representadas las curvas $\dot{u} = 0$ y $\dot{w} = 0$, siendo esta última la más gruesa	31
3.15.	Trayectoria que describe un sistema sometido a un estímulo lo suficientemente grande para que se desarrolle el potencial de acción.	32
3.16.	Diagramas FHN para distintas I	33

Capítulo 1

Introducción y objetivos

En este apartado se presenta la motivación del estudio llevado a cabo y un breve resumen de la historia del problema. Finalmente, se comentan los objetivos que se busca completar mediante este trabajo.

1.1. Motivación

En 1929, Virginia Woolf reflexionó en uno de sus más famosos ensayos¹:

Desde luego, la mente es un órgano muy misterioso [...] sobre el que no se sabe nada en absoluto, aunque dependamos de él por completo. ¿Por qué siento que hay discordias y oposiciones en la mente, de igual modo que hay en el cuerpo tensiones producidas por causas evidentes? ¿Qué se entiende por «unidad de la mente»? me pregunté.

El entendimiento del cerebro es una tarea en la que trabajan de la mano disciplinas, *a priori*, muy distintas. No solo investigadores de campos afines a la biología caben en este estudio, como señala Scott en su artículo de 1975 [6], también físicos y matemáticos aplicados deberían sentir curiosidad por esta problemática. Más en concreto, por el estudio de las fibras nerviosas, tema que vertebra este trabajo.

En el artículo de Caianiello [7], se presenta una teoría de los procesos de pensamiento en la que trabajaron tanto investigadores en el ámbito de la neuroanatomía, como matemáticos y físicos teóricos. En ella sostienen que toda la complejidad del cerebro puede ser reducida al estudio de las leyes dinámicas que rigen el funcionamiento de las neuronas. Una vez conocidas estas leyes, se puede proceder al entendimiento del cerebro en su totalidad.

Pero, ¿por qué es tan importante entender el funcionamiento del cerebro? La respuesta a esto es larga, compleja y puede presentar alguna que otra controversia. Primeramente, conocer este órgano tan intrincado como enigmático nos podría ayudar a proporcionar mejores tratamientos para aquellas enfermedades que afectan al sistema nervioso. Y, ¿por qué no? Simplemente, por la curiosidad por conocer, adaptando el

¹Cita extraída de la traducción de Laura Pujol del ensayo de Virginia Woolf, *Una habitación propia*.

lema de la estética idealista (*ars gratia artis* o el arte por el arte) a nuestro ámbito, el conocimiento por el conocimiento.

Sin embargo, la motivación de este estudio se extiende más allá de la premisa del entendimiento de nuestro cerebro.

No resta olvidar que la propagación del impulso nervioso se trata de una transmisión de un pulso sin atenuación ni distorsión, independientemente de la distancia que se recorra. Esta es una cualidad que sería muy útil en aplicaciones como los sistemas de comunicación o de procesamiento de datos y ordenadores electrónicos entre otros. Un estudio de los nervios desde este punto de vista se realiza en el artículo de Nagumo *et al* [5], donde los autores reproducen el funcionamiento del transporte del impulso nervioso mediante una línea de transmisión con diodos túnel.

Por tanto, la comprensión de la propagación del impulso nervioso no es solo de suma importancia para el estudio del cerebro, sino que también puede tener finalidades alejadas de la neurociencia.

1.2. Introducción histórica

El estudio del impulso y su propagación a través de las neuronas es un paso clave para la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso. Los primeros trabajos en este tema se remontan al siglo XVII. Ya por entonces estaba establecido el pensamiento de que los nervios funcionan como transmisores de información desde el cerebro hasta los músculos. Lo que no se tenía tan claro era la manera en la que se producía esta transmisión. Algunos fisiólogos apostaban por un “fluido nervioso” que fluía a través de los nervios. Otros, como Newton en su libro *Principia* (1687), hablaban de ondas elásticas que se propagan en los nervios. Estas hipótesis fueron pronto descartadas y sustituidas por otras de carácter eléctrico.

Este cambio se debió principalmente a los estudios de Luigi Galvani y Alessandro Volta a finales del siguiente siglo. Aunque ellos no fueron los primeros en proponer esta hipótesis que en el siglo XVIII se planteaba como la existencia de un “fluido neuro-eléctrico”. En 1786, Galvani realizó su famoso experimento en el que consiguió que un cadáver de rana saltara al tocar sus nervios con un arco metálico. Galvani asumió que esto se debía a la electricidad. Al conectar los nervios con el arco metálico, se cierra el circuito y facilita una descarga del músculo. Los posteriores experimentos de Volta en el tema demostraron que la fuente de la electricidad no era la propia rana, sino el contacto de metales con una solución electrolítica.

Entre finales del siglo XIX y el siglo XX, se realizaron otros descubrimientos importantes. Bernstein [8] vio en la forma del potencial de acción de un nervio de rana que su velocidad es equivalente a la velocidad de la señal medida por Helmholtz [9]. El siguiente interrogante era explicar la propagación del potencial de acción. Para ello, fue antes necesaria la introducción del concepto de las neuronas por Ramón y Cajal [10]; la naturaleza “todo o nada” de las respuestas de las fibras nerviosas y muchas otras aportaciones que aparecen desarrolladas en mayor detalle en el artículo de Scott [6].

Finalmente, todos estos trabajos fueron reunidos por Hodgkin y Huxley en una serie de artículos publicados en 1952 [1]-[3]. En ellos demostraron que las medidas de

los parámetros de conductividad se podían usar para obtener la forma y la velocidad del potencial de acción del axón gigante de calamar. Llegaron también a la bien conocida ecuación que lleva sus nombres, donde propusieron un modelo para la conductividad iónica del axón. En él proponían que la conductividad del sodio dependía del producto de la tercera potencia de una cierta variable m y otra que denominó h , y la del potasio, de la cuarta potencia de una tercera variable, n . De forma que la conductancia del sodio estaba regida por tres subunidades que podían estar abiertas o cerradas y otra que lo inactivaba, mientras que cuatro subunidades controlaban la del potasio.

Esta propuesta estaba basada únicamente en la experiencia. Por ello, surgieron otras ecuaciones que seguían la misma forma pero cambiaban las potencias de n , m y h para ajustar mejor los datos teóricos a los experimentales. Algunos ejemplos de estas ecuaciones alternativas son las propuestas por Goodall y Martin [11], donde tuvieron también en cuenta la corriente del cloro y usaron la sexta potencia de n para el cálculo de la conductancia del potasio. Con estos cambios, obtuvieron potenciales que se asemejaban a los que se producen en las células musculares. Actualmente se cuenta con instrumentos con los que se ha podido demostrar el acierto de la teoría de Hodgkin-Huxley, pues concuerda con la estructura molecular de la membrana. Esto se explica de manera detenida en la sección 2.1.

Poco después, FitzHugh [4] y Nagumo *et al* [5] desarrollaron la que se conoce como ecuación de FitzHugh-Nagumo. FitzHugh usó el “modelo BVP” cuyo nombre se debe a Van der Pol, y a Bonhoeffer, quien introdujo el análisis del diagrama fásico en el estudio del modelo nervioso. De hecho, en sus artículos, FitzHugh denominó a la ecuación obtenida, “ecuación BVP”. Posteriormente, este nombre se desestimó, ya que Van der Pol introdujo su propia aplicación del modelo a las fibras nerviosas en 1957 [12], pero no consideraba su carácter difusivo, por lo que su teoría era errónea. Por ello, otros autores prefieren denominarla “ecuación de FitzHugh-Nagumo” [6] y será esta recomendación la que se seguirá en este trabajo.

Los principales objetivos del estudio de FitzHugh [4], [13] eran exponer parte del mecanismo interior de la teoría de H-H y hacer un estudio extendido de las propiedades matemáticas de esta que ayudara en modificaciones futuras. Por su parte, Nagumo *et al* [5] tenían como propósito estudiar la transmisión del pulso en el axón animal para poder recrearlo. Con esto concluyeron que existe un valor umbral para la altura de la señal, que la señal tiene forma de onda y que dos señales que viajan en direcciones opuestas desaparecen al colisionar.

Más recientemente, ha habido otras propuestas para el entendimiento del funcionamiento de las neuronas como la realizada por Wang y Zhang en 2006 [14]. Este nuevo modelo biofísico se construye a nivel de las neuronas, mientras que el de H-H lo hace a nivel molecular. La comparación de ambos por Wang *et al* [15] y Zhu *et al* [16] revela que ambos modelos son consistentes y esencialmente equivalentes. El modelo H-H requiere mayor tiempo de computación que el de Wang-Zhang pero es capaz de obtener resultados más precisos. Aunque este tema queda fuera de los contenidos de este trabajo y el lector interesado queda remitido a los trabajos originales de Wang [14], [15].

1.3. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es el estudio de las características del impulso nervioso mediante el análisis de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley (H-H) y las de FitzHugh-Nagumo para el potencial de acción. Explotando al máximo una herramienta que Hodgkin y Huxley no tenían cuando escribieron sus artículos [1]-[3]: la posibilidad de poder realizar cálculos numéricos a velocidades mucho mayores que en el siglo pasado.

Por un lado, se busca analizar matemáticamente el modelo de Hodgkin-Huxley estudiando cómo los cambios de las condiciones iniciales afectan a la forma del potencial de acción. El propósito último de este análisis es poder relacionar estos resultados con los fenómenos que tienen lugar en la membrana del axón.

Por otro lado, la finalidad del estudio del modelo de FitzHugh-Nagumo es poder establecer una relación entre el valor de las variables que aparecen en las ecuaciones de Hodgkin-Huxley con las distintas fases del impulso nervioso. Así como poder explicar un fenómeno que el modelo de Hodgkin-Huxley no justifica: la aparición de trenes de pulsos en la integración de las ecuaciones del potencial de acción de H-H.

Para esta última parte, se hará uso de una herramienta muy común en mecánica teórica, los *diagramas de fase*. Se observa así cómo el estudio del impulso nervioso aúna distintos ámbitos de la física como la mecánica o el electromagnetismo.

Capítulo 2

Base teórica

La base teórica de este trabajo se centra en las ecuaciones de Hodgkin y Huxley, que constituyen el esqueleto de la electrofísica de las fibras nerviosas. Se incluye también un análisis de la propagación del impulso nervioso y un estudio del diagrama fásico que nos proporcionan las ecuaciones de H-H, el cual tiene como consecuencia la introducción de las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo.

2.1. El modelo de Hodgkin-Huxley para el potencial de acción

Cuando se habla de potencial de acción, se hace referencia a un cambio breve en el potencial de la membrana del axón que constituye el elemento fundamental del impulso nervioso y este, a su vez, de la comunicación de las neuronas. Este cambio de potencial es debido a un estímulo producido por la llegada de señales de otras neuronas a las dendritas. Estas señales se integran en el cuerpo celular hasta alcanzar la “zona de disparo” situada en la unión del axón con el cuerpo. En esta región se genera el impulso nervioso que se propaga a través del axón y se transmite a otras células mediante el fenómeno conocido como *sinapsis*.

El estudio del potencial de acción debe basarse entonces en 2 líneas diferenciadas: la generación del mismo y la propagación de este a través del axón. Esta sección se ocupa del primero de estos fenómenos, mientras que el segundo es explicado en la sección 2.2.

El estímulo que produce el potencial de acción se trata de un cambio en el potencial de la membrana respecto de su valor de reposo, que es negativo respecto al exterior. Si el potencial de membrana aumenta, hablamos de *despolarización*. Por el contrario, si disminuye se trata de *hiperpolarización*. Existe además un *potencial umbral* para el desarrollo del potencial de acción. Si la membrana se despolariza por debajo de este valor umbral, recobrará el potencial de reposo al poco tiempo debido a la acción de los flujos iónicos que se comentarán más adelante. Mientras que si la despolarización sobrepasa este valor umbral, se abren los canales iónicos de la membrana cambiando su permeabilidad. Esto se refleja en grandes cambios en el potencial de membrana, que llega incluso a la hiperpolarización para posteriormente volver al potencial de reposo (Figura 2.1). El tiempo típico de este fenómeno es de algunos milisegundos. Esto es lo que se conoce como potencial de acción y su valor máximo es constante e independiente

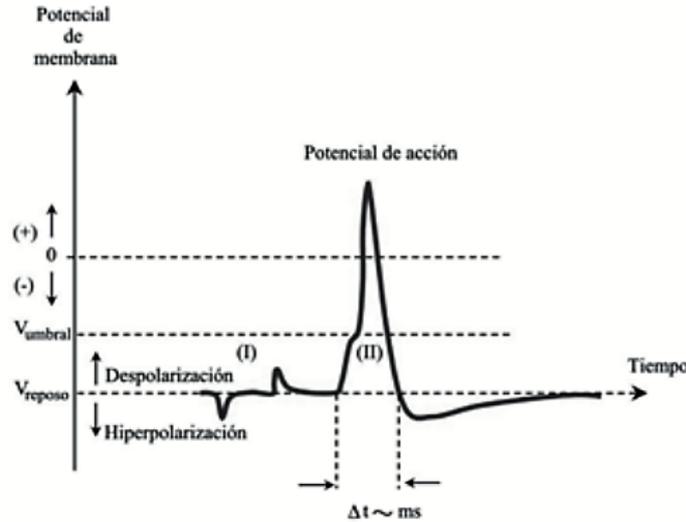


Figura 2.1: Evolución del potencial de membrana a lo largo del tiempo para estímulos que no llegan al valor umbral (zona I) y para un estímulo que lo sobrepasa (zona II). [Imagen extraída de [17]]

del estímulo, siempre que sobrepase el valor umbral.

Los experimentos de Hodgkin y Huxley con el axón gigante de calamar les permitieron proponer que la membrana del axón que separa el interior celular del exterior podía ser entendida como un circuito equivalente formado por un condensador y 3 resistencias en paralelo (Figura 2.2). A través de la membrana del axón, se transporta una corriente mediante dos procesos. El primero es la carga de la capacidad de la membrana y el segundo, el movimiento de iones a través de las resistencias. Esta corriente iónica puede dividirse en tres aportaciones: la de sodio (I_{Na}), que corresponde al flujo de iones de Na^+ a través de la proteína de canal correspondiente a esta especie iónica; la de potasio (I_K), que se debe al flujo de iones de K^+ ; y una pequeña corriente fuga (I_l de *leakage* en inglés) compuesta por cloro y otros iones. Estas corrientes son el producto de la conductividad de cada ion y la diferencia entre el voltaje de la membrana y el valor de esta en equilibrio para el mismo ion. Además, observaron que esta conductancia cambiaba con el tiempo.

A partir de estas observaciones y las teorías anteriores, construyeron un modelo matemático que explica cualitativamente la creación del potencial de acción. Dividieron primeramente la corriente total en su aportación iónica y la de la capacidad de la membrana¹:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (2.1)$$

I denota la densidad de corriente total que atraviesa la membrana. Es positiva si se dirige hacia fuera. C_M es la capacidad por unidad de área de la membrana, V es la diferencia de potencial con respecto al reposo, e I_i es la corriente iónica de cada especie.

¹La notación usada en este trabajo es contraria a la que aparece en los artículos de Hodgkin y Huxley de 1952. Se define el potencial como el voltaje en el interior con respecto al exterior.

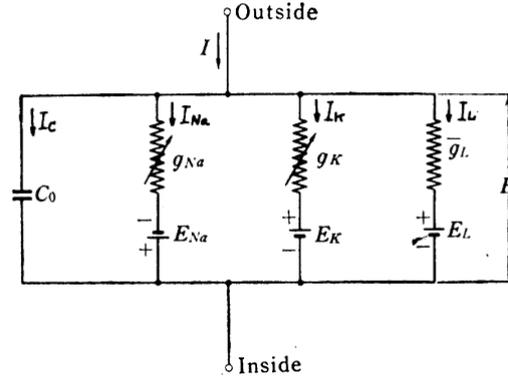


Figura 2.2: Circuito equivalente en el que la membrana se presenta como 3 resistencias y un condensador en paralelo. $I_C = C_M \frac{dE}{dt}$ y E_i se hace referencia a la diferencia de potencial V [Imagen extraída de [5]].

2.1.1. Corriente iónica

La densidad de corriente iónica total está formada por la suma de la corriente debida a los iones de sodio, los de potasio y una parte de fuga.

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l. \quad (2.2)$$

Hodgkin y Huxley propusieron que cada una de estas corrientes se relaciona con la permeabilidad de la membrana para cada ion y esta, a su vez, con sus conductancias (g_{Na} , g_K y g_l).

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}), \quad (2.3a)$$

$$I_K = g_K(V - V_K), \quad (2.3b)$$

$$I_l = g_l(V - V_l), \quad (2.3c)$$

donde V_{Na} , V_K y V_l denotan los potenciales de reposo de los iones de sodio, potasio y el de fuga, respectivamente.

Potencial de Nernst

Para explicar qué son los potenciales de reposo de los distintos iones o potenciales de Nernst, se debe empezar primero entendiendo cómo se genera un potencial de membrana o, lo que es lo mismo, un gradiente de concentraciones iónicas.

Suponemos que tenemos un recipiente con dos compartimentos y lleno de una sustancia compuesta por dos subespecies (por ejemplo, KCl) con concentraciones diferentes a uno y otro lado de la división. Si la membrana que los separa es permeable a solo una de las especies iónicas, esta pasará de la zona donde se encuentre en mayor concentración a la otra. Esto se traduce en una diferencia de las concentraciones de iones en cada lado de la membrana, es decir, en un potencial eléctrico. Este potencial mueve a los iones al lado contrario (ver figura 2.3).

De esta forma existen dos fenómenos que provocan flujo de iones en direcciones opuestas. Por un lado, la difusión debida a la diferencia de concentraciones que produce

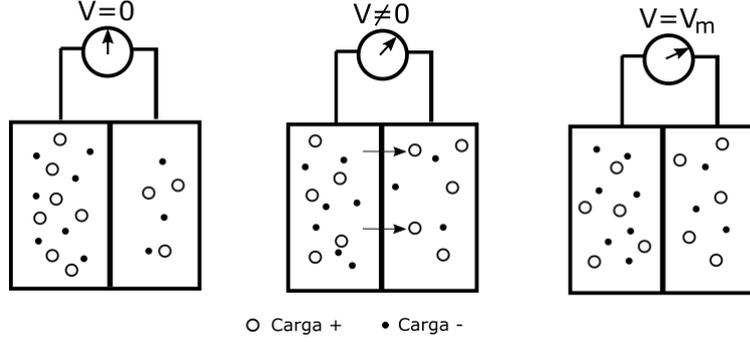


Figura 2.3: Movimiento de iones a través de una membrana semipermeable (solo deja pasar los iones de carga +) y el potencial de membrana que se establece [Imagen extraída de [17]].

un flujo de iones J_{dif} definido por la ley de Fick ([17], capítulo 12):

$$J_{dif} = -Kk_B \frac{dn_v}{dx}, \quad (2.4)$$

donde K es la movilidad de los iones, k_B representa la constante de Boltzmann, T , la temperatura, n_v es la concentración de iones por unidad de volumen y $\frac{dn_v}{dx}$, su gradiente a través de la membrana. El signo negativo se refiere a que el flujo se opone al gradiente.

Por otro lado, se tiene el flujo de iones debido a la fuerza electrostática que produce la diferencia de potencial, J_{el} , que es proporcional a la concentración de iones y a la velocidad de arrastre (v_a). Esta última se puede calcular a partir de la movilidad, ya que es la velocidad que adquieren los iones por unidad de fuerza aplicada (F_{el}). Queda así que $v_a = KF_{el} = KzeE = -Kze\frac{dV}{dx}$ y

$$J_{el} = -n_v Kze \frac{dV}{dx}, \quad (2.5)$$

donde z es la valencia del ion y e , la carga del electrón. En esta ocasión, el signo negativo también indica que el flujo se dirige en sentido contrario al gradiente.

Cuando ambos flujos iónicos se igualan, se habla de equilibrio de esa especie iónica y el potencial para el cual se da se denomina de equilibrio o de Nernst. Su valor se obtiene al despejar dV de la ecuación $J_{dif} + J_{el} = 0$ e integrar entre los valores de las variables en el interior y el exterior,

$$V_i - V_e = \frac{k_B T}{ze} \ln \frac{n_e}{n_i}.$$

Esta expresión se denomina *ecuación de Nernst*.

En el caso del potencial de membrana, se toma como referencia el potencial en el exterior de la célula. Por tanto, cuando se habla de potencial de reposo a lo largo de este trabajo, se considera

$$V = \frac{k_B T}{ze} \ln \frac{n_e}{n_i}. \quad (2.6)$$

Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

El caso de la difusión de iones con diferente permeabilidad a través de la membrana genera un potencial estacionario, aunque en ningún caso de equilibrio; este es el *poten-*

cial de difusión. Para el caso de interés biológico, Goldman, Hodgkin y Katz (GHK) obtuvieron una expresión para la difusión de iones Na^+ , K^+ y Cl^- :

$$V_m = \frac{k_B T}{e} \ln \frac{p_K [K]_e + p_{Na} [Na]_e + p_{Cl} [Cl]_i}{p_K [K]_i + p_{Na} [Na]_i + p_{Cl} [Cl]_e}, \quad (2.7)$$

donde V_m es el potencial de membrana; p_j , la permeabilidad del ion j ; y $[j]_e$ y $[j]_i$, las concentraciones del ion j en el exterior y el interior, respectivamente.

La bomba de sodio-potasio

Los resultados experimentales obtenidos en distintas células parecen indicar que además de existir transporte pasivo debido al gradiente de potenciales y concentraciones, debe producirse también un transporte activo en contra de estos gradientes, ya que la concentración de sodio en el interior de la célula es mucho menor que la esperada para un sistema en equilibrio.

Por este motivo, se cree que existe un mecanismo denominado *bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$* , la cual se encarga de extraer sodio del interior de la célula e introducir iones de potasio. Como este transporte se realiza en contra de los gradientes, consume energía que se obtiene de la oxidación de ATP en ADP.

2.1.2. Conductancias iónicas

Para la descripción de la forma de las conductancias g_{Na} , g_K y g_l , Hodgkin y Huxley introdujeron los parámetros n , m y h . Estos hacen referencia a la probabilidad de que los canales de cada ion se encuentren abiertos.

$$g_{Na} = G_{Na} m^3 h, \quad (2.8a)$$

$$g_K = G_K n^4, \quad (2.8b)$$

$$g_l = G_l, \quad (2.8c)$$

donde las G mayúsculas representan el valor máximo de cada conductividad, y toman valores constantes.

Se puede hacer una interpretación fenomenológica de estas ecuaciones atendiendo a la estructura de las proteínas que permiten el paso de iones (*proteínas de canal*). La Ec. (2.8a) indica que existen 3 compuertas rápidas (m) y una lenta (h) para el sodio. De la misma forma, la Ec. (2.8b) puede ser interpretada como la existencia de 4 canales para el potasio. Finalmente, la Ec. (2.8c) establece que la conductividad asociada a otros iones puede ser considerada constante.

Se conoce n como la variable de activación del potasio, y m y h , como las de activación e inactivación del sodio, respectivamente. Estos tres parámetros cumplen la misma ecuación diferencial:

$$\frac{dy}{dt} = \phi(T) [\alpha_y(V)(1 - y) - \beta_y(V)y], \quad y = n, m, h. \quad (2.9)$$

Donde $\phi(T) = 3^{(T-6.3)/10}$ es una función que depende de la temperatura y solo afecta si se trabaja con temperaturas distintas a 6.3 °C. Hodgkin y Huxley encontraron que

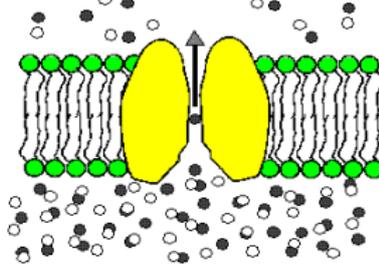


Figura 2.4: Membrana celular compuesta por una bicapa lipídica con una proteína de canal (en amarillo) inserta. [Imagen extraída de [18]].

las funciones α_y y β_y cumplen las siguientes expresiones.

$$\alpha_n(V) = 0.01(10 - V) \left[\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1 \right]^{-1}, \quad (2.10a)$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp(-V/80), \quad (2.10b)$$

$$\alpha_m(V) = 0.1(25 - V) \left[\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1 \right]^{-1}, \quad (2.10c)$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp(-V/18), \quad (2.10d)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07 \exp(-V/20), \quad (2.10e)$$

$$\beta_h(V) = \left[\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1 \right]^{-1}, \quad (2.10f)$$

donde el potencial se expresa en mV y las unidades resultantes son ms^{-1} .

De esta forma, nos queda que la ecuación de Hodgkin-Huxley se puede expresar como:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + G_K n^4 (V - V_K) + G_l (V - V_l). \quad (2.11)$$

2.1.3. Bases moleculares de la excitabilidad de la membrana

El interior de las células nerviosas, o *axoplasma*, está separado del exterior por una membrana constituida por una *bicapa lipídica* (ver Fig. 2.4); esta geometría se identifica con un condensador. La energía necesaria para hacer pasar un ion a través de la bicapa es tan grande que cabría esperar que la membrana fuera impermeable a los iones. Sin embargo, experimentalmente se ha observado que tiene cierta permeabilidad y esta se debe a las proteínas de canal que están insertas en la membrana. De esta forma, las proteínas de canal son las responsables de la conductancia de la membrana.

Cuando se habla de canales, en verdad, se refiere a estas proteínas especializadas en permitir el paso de ciertos iones e impedir el de otros. Se cree que tienen caminos específicos para la conducción de estos iones que pueden estar cerrados o abiertos en función de la estructura de la molécula del canal. No es posible saber con certeza si un canal en particular estará abierto en un tiempo determinado, sin embargo, sí que se puede estudiar la probabilidad de que lo esté. Se ha descubierto que esta probabilidad depende del voltaje de la membrana en el tipo de canales de interés en este estudio.

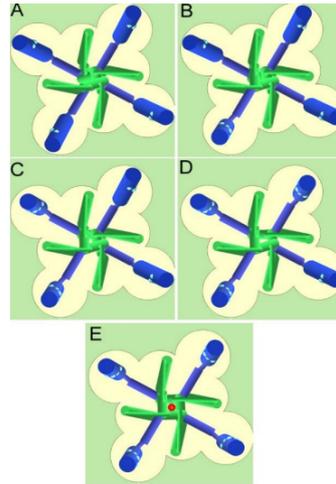


Figura 2.5: Esquema de los estados del canal de K: en A las 4 subunidades están en reposo, posteriormente, se van colocando una a una en posición activa hasta que en E el canal conduce. [Imagen extraída de [18]].

Canal de potasio

El canal de potasio está compuesto por 6 subunidades, 4 de ellas son las encargadas de abrir y cerrar el canal. Si las 4 están en posición activa, el canal conduce (ver Fig. 2.5). Este es el motivo de la potencia a la cuarta de n que aparece en la ecuación de H-H para la corriente iónica del potasio.

Canal de sodio

En este caso, existen 4 dominios compuestos cada uno por 6 segmentos (parecido al canal de K, pero con 4 unidades, Fig. 2.6). Los estados posibles son *abierto*, *cerrado* e *inactivado*. El canal conduce, es decir está abierto, si los primeros tres dominios están activos. Una vez que los cuatro están abiertos ocurre la inactivación, el canal sigue abierto, pero la partícula de inactivación bloquea la conducción después de que el dominio IV se haya activado (ver Fig. 2.7).

Este es el motivo por el que en la ecuación H-H aparece m^3 (correspondiente a las tres proteínas de activación) y h (correspondiente a la de inactivación) en la parte de la corriente de sodio.

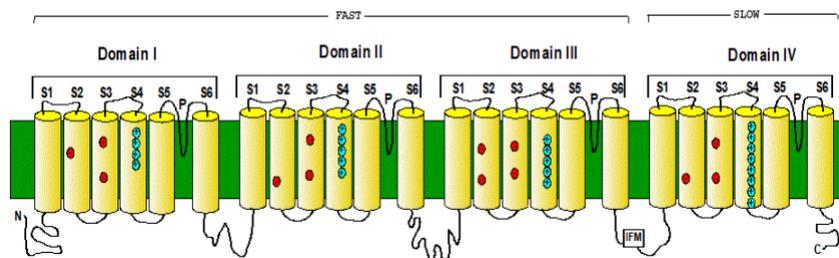


Figura 2.6: Representación de los 4 dominios homólogos del canal del sodio. Los primeros tres se caracterizan por ser rápidos, mientras que el cuarto es de acción lenta y se encarga de inactivar el canal [Imagen extraída de [18]].

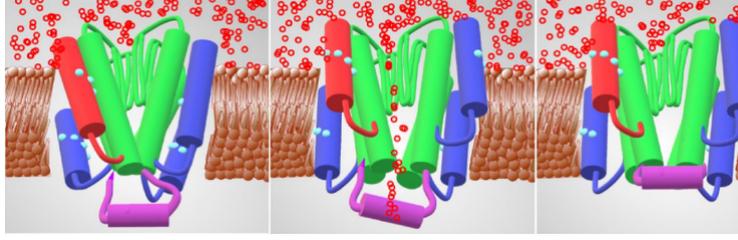


Figura 2.7: Esquema del funcionamiento del canal de sodio, con sensores de los dominios I, II y III en azul (rápidos) y del dominio IV en rojo (lento). En violeta se representa la membrana de inactivación. [Imagen extraída de [18]].

Tras este análisis, es posible ahora encontrar un significado físico a las variables n, m, h y α_y, β_y que luego será de utilidad para el estudio fenomenológico de los resultados. El factor m representa la fracción de canales de sodio abiertos pero no inactivos, h , la de canales de sodio abiertos e inactivos y n , la de canales de potasio abiertos. Por otro lado, α_m y β_h indica la velocidad a la que se activan los canales de sodio, y α_h y β_m a la que se desactivan (por inactivación o porque se cierran). Finalmente, α_n es la velocidad de apertura del potasio y β_n , de cierre. Como la activación o inactivación (o apertura y cierre) de los canales determina si los respectivos iones pueden pasar la membrana, α_y y β_y también se conocen como velocidad de transferencia.

Cabe destacar que los canales solo tienen dos estados: completamente abiertos o completamente cerrados. La existencia de valores entre 0 y 1 de las variables n, m y h no indica que los canales estén en un estado intermedio entre abierto y cerrado, sino la fracción de los que están activos frente al total.

Los valores de las conductancias y los de los potenciales de equilibrio iónicos se encuentran recogidos en los cuadros 2.1a y 2.1b, respectivamente. El valor de C_M considerado es $1 \mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$.

G_{Na}	$120 \text{ m}\Omega^{-1} \text{ cm}^{-2}$
G_K	$36 \text{ m}\Omega^{-1} \text{ cm}^{-2}$
G_l	$0.3 \text{ m}\Omega^{-1} \text{ cm}^{-2}$

(a) Conductancias máximas iónicas.

V_{Na}	115 mV
V_K	-12 mV
V_l	10.613 mV

(b) Potenciales de reposo iónicos.

Cuadro 2.1: Valores de las constantes usadas en el estudio.

Para el estudio del potencial de membrana se han usado dos métodos. El primero es el de *voltage-clamp*, donde se deja V como una función arbitraria del tiempo y n, m, h se obtienen integrando la ecuación (2.9) aplicada para cada una de las variables, y la corriente I se obtiene de la integración de la ecuación (2.11). El otro método que ha sido el más usado a lo largo de todo el trabajo es el de *current-clamp*, donde es ahora la corriente la que se deja como una función arbitraria de t y se resuelven las mismas ecuaciones que anteriormente.

2.2. Propagación del impulso nervioso

Hasta ahora se ha asumido que se cumple la condición de *space-clamp*, es decir, que no existe corriente longitudinal y el estado de la membrana es siempre espacialmente uniforme. El caso de la propagación del potencial de acción no cumple esta condición, el potencial deja de ser espacialmente uniforme y proporciona un corriente [3]

$$i = \frac{1}{r_1 + r_2} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}, \quad (2.12)$$

donde i es la corriente de membrana por unidad de longitud, r_1 y r_2 son las resistencias externas e internas por unidad de longitud y x es la distancia a lo largo de la fibra. La resistencia externa se puede despreciar por estar el axón rodeado de un gran volumen de fluido conductor. De esta forma queda:

$$I = \frac{r_0}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}. \quad (2.13)$$

Donde R es la resistencia específica del axoplasma, r_0 el radio del axón y x es la coordenada longitudinal del axón. Si se sustituye esto en la ecuación de Hodgkin-Huxley (2.11), se llega a:

$$\frac{r_0}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + G_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + G_K n^4 (V - V_K) + G_l (V - V_l). \quad (2.14)$$

Como ya se ha comentado, una de las propiedades más importantes del impulso nervioso es su capacidad de propagarse a través de las fibras nerviosas a velocidad constante y sin atenuación.

Se puede hacer una aproximación de esta velocidad usando la aproximación de Tasaki [19] para la corriente iónica que fluye a través de la membrana por unidad de longitud, $j_i \simeq j(V)$, como un polinomio de primer grado:

$$j(V) = g_r (V - V_0) \quad \text{si } V < V_1 \quad (2.15)$$

$$= g_a (V - V_2) \quad \text{si } V > V_1, \quad (2.16)$$

donde g_r y g_a representan las conductividades en cada tramo, y V_0 , V_1 y V_2 los tres potenciales para los cuales esta corriente se anula.

Al ser la conductividad en $V < V_1$ muy pequeña, se puede aproximar $g_r \simeq 0$, y se llega a la siguiente expresión para la velocidad u^2

$$u = \left[\frac{g_a}{rc^2} \right]^{1/2} \frac{V_2 - V_1}{[V_1 V_2]^{1/2}}. \quad (2.17)$$

Como $r = (\pi r_0^2 \sigma)^{-1}$ (resistencia por unidad de longitud), $c = 2\pi r_0 C$ (capacidad por unidad de longitud) y $g_a = 2\pi r_0 G_a$; la velocidad es proporcional a la raíz del radio del axón (r_0), lo cual concuerda con las observaciones experimentales para axones sin mielina [20].

²El proceso de obtención de dicha expresión aparece en el apéndice A

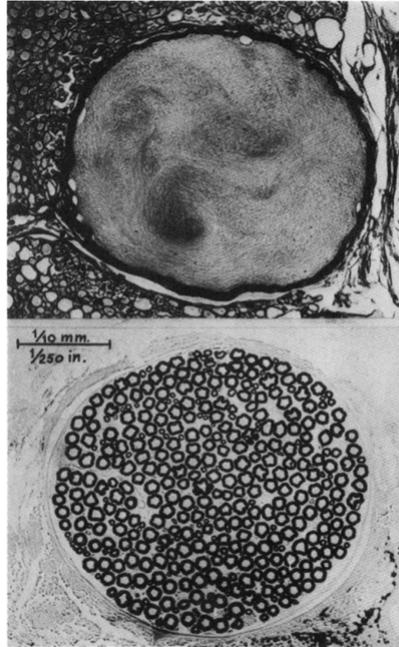


Figura 2.8: Comparación de las secciones del axón gigante de calamar (arriba) y del nervio ciático que controla los músculos de un conejo (abajo). Hay unas 400 fibras con mielina en el nervio del conejo, cada una de la cual conduce pulsos a unos 80 m/s [imagen extraída del libro de Young [21]]

Si se repite este estudio para axones con mielina se observa que la velocidad en este caso es proporcional al radio. De esta forma, la propagación del impulso puede ser más rápida sin necesidad de contar con un radio tan grande como el del calamar estudiado por Hodgkin y Huxley (ver figura 2.8). Esta ventaja es el motivo por el cual los organismos vertebrados contamos con axones con mielina.

La dependencia de la velocidad con el radio de la fibra nerviosa hace que las inhomogeneidades típicas de los axones reales dificulten o incluso impidan la propagación.

2.2.1. Interacción de los impulsos nerviosos

Es importante hacer un pequeño paréntesis para explicar la relevancia del estudio de la interacción de los impulsos. Esta radica en que en un organismo existen zonas donde varios nervios se disponen de forma paralela como se puede observar en la fotografía inferior de la figura 2.8. Además, el impulso nervioso viaja a través del axón y llega a otras células nerviosas mediante el proceso químico que se conoce como *sinapsis*. Tanto el axón que transporta el impulso, como la dendrita que lo recibe están fuertemente ramificados y resulta crucial conocer cómo se comporta el pulso cerca de los puntos de ramificación. Finalmente, más allá de todo esto y como se ha comentado anteriormente, dos pulsos nerviosos que van en direcciones opuestas se aniquilan al encontrarse en la misma fibra.

El concepto de que un impulso nervioso afecte a los que recorren en fibras paralelas se puede entender intuitivamente pensando en que este crea un campo eléctrico en el fluido intercelular que afecta al potencial de membrana de fibras adyacentes. Aunque, en condiciones normales, esta interferencia no debe darse, de forma que la posibilidad

de interacción existe en principio y puede verse bajo ciertas condiciones especiales. Por ejemplo, Katz y Schmitt [22] realizaron un experimento donde colocaron dos fibras nerviosas en un volumen limitado de solución externa y bajo condiciones de laboratorio. Así encontraron que el impulso nervioso propagado en una de las fibras alteraba la excitabilidad de la otra en tres etapas.

1. La excitabilidad de la segunda fibra decrece. Este decrecimiento es más rápido que el potencial de acción de la primera fibra y dura hasta que esta llega a su máximo potencial.
2. La excitabilidad de la segunda fibra crece al mismo tiempo que el potencial de la primera decrece.
3. La excitabilidad vuelve a decaer cuando la fibra primera sufre una pequeña hiperpolarización final.

Si las dos fibras llevan simultáneamente un impulso, el resultado es distinto. En el caso de que ambas fibras tengan la misma velocidad intrínseca, el impulso colectivo llevará menor velocidad. Mientras que si las velocidades intrínsecas difieren en gran cantidad, la velocidad final tendrá un valor intermedio. Un estudio matemático de este problema se encuentra en el artículo de Markin, Patushenko y Chizmadzhev [20].

2.3. Estudio del espacio fásico

El estudio de la ecuación (2.14) puede realizarse con las técnicas de resolución de las ecuaciones diferenciales no lineales ordinarias. Se considera que sus soluciones describen curvas llamadas *trayectorias* en un espacio fásico euclídeo con coordenadas correspondientes a las variables dependientes de estas ecuaciones. Aunque el tiempo no aparece como coordenada explícita, se debe entender que se encuentra representado a lo largo de cualquier trayectoria que empiece en la condición inicial dada. El estado físico del sistema se representa mediante el *punto fásico*, que viaja a lo largo de las trayectorias. Algunos de estos caminos son especiales y determinan el comportamiento topológico de todos los demás. El trabajo aquí expuesto se va a centrar en analizar estos recorridos particulares, que son los puntos singulares, las separatrices y los ciclos límites. Y se centrará en la búsqueda de estados estables e inestables, fenómenos umbrales y oscilaciones.

La ecuación de Hodgkin-Huxley describe un espacio fásico de 4 dimensiones que no puede ser representado en el plano, aunque sí se pueda estudiar sus propiedades matemáticas. Será de interés, por tanto, analizar sistemas reducidos, es decir, espacios fásicos de menor dimensión obtenidos por la omisión de una o dos coordenadas. Se estudiará el caso de *current-clamp*, tomando $I = 0$.

Primeramente, se tomarán constantes n y h (sistema reducido (V, m)), ya que cambian relativamente lentas en comparación con V y m , como se explicará más adelante. Posteriormente, se dejará variar uno de estos dos parámetros (sistemas reducidos (V, m, h) y (V, m, n)). Finalmente, se estudiarán las ecuaciones de H-H en su totalidad, es decir, sin mantener ningún parámetro constante (sistema completo (V, m, h, n)). Se proyectará el resultado al plano, siguiendo las líneas $u^* = -V - 36m$ y $w^* = (n - h)/2$,

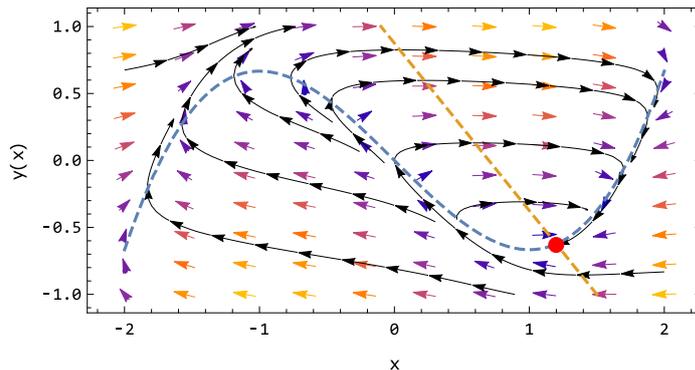


Figura 2.9: Diagrama de fase del modelo BVP para $a = 0.7, b = 0.8, c = 3, z = 0$. La línea azul es la representación de $\dot{x} = 0$ y la naranja, de $\dot{y} = 0$. El punto rojo es el punto singular o de equilibrio.

tal y como propone FitzHugh [4]. El motivo de la elección de estas dos rectas se explica en la siguiente sección. La ventaja de trabajar con sistemas reducidos es que permiten estudiar cómo afectan las variables tomadas constantes en el desarrollo del impulso nervioso. Es así como se puede explicar matemáticamente que n y h sean las variables que permiten la recuperación del estado de reposo, como se explicará en la sección 3.2.

2.4. Modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN)

El estudio anteriormente comentado explica satisfactoriamente la existencia de umbrales y mesetas pero no proporciona una explicación eficiente sobre cómo se producen trenes de impulsos. Por ello, FitzHugh [4] introdujo en su artículo de 1961 una nueva forma de analizar este problema basándose también en métodos de estudio del espacio fásico. En este artículo, FitzHugh hace uso del modelo que llama de Bonhoeffer-van der Pol (BVP) y que hace referencia al estudio del espacio fásico realizado por Bonhoeffer [23]-[25] de la ecuación de van der Pol [26] para el oscilador de relajación.

A partir del modelo BVP, FitzHugh derivó un diagrama de estado fisiológico donde diferentes regiones corresponden a diferentes estados fisiológicos de la membrana nerviosa (reposo, activo, refractario, realce, atenuado, etc.). Además, comparó la proyección en el plano del diagrama fásico de (V, m, h, n) con el obtenido del modelo BVP (figura 2.9) y observó que ambos eran equivalentes.

El trabajo de FitzHugh [4] partió de la siguiente ecuación diferencial que describe una variable oscilatoria x con constante de amortiguación k :

$$\ddot{x} + k\dot{x} + x = 0.$$

Van der Pol [26] sustituyó la constante k por un coeficiente $c(x^2 - 1)$, donde c es una constante positiva. Seguidamente, hizo uso de la transformación de Liénard [27]:

$$y = \dot{x}/c + x^3/3 - x,$$

con el fin de llegar a un par de ecuaciones diferenciales de primer orden:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= c(y + x - x^3/3), \\ \dot{y} &= -x/c.\end{aligned}$$

Finalmente, la ecuación BVP se obtiene añadiendo constantes como sigue:

$$\dot{x} = c(y + x - x^3/3 + z), \quad (2.18a)$$

$$\dot{y} = -(x - a + by)/c, \quad (2.18b)$$

donde z es la intensidad del estímulo (corresponde con la corriente de membrana en H-H) y las constantes a y b cumplen

$$1 - 2b/3 < a < 1; \quad 0 < b < 1; \quad b < c^2. \quad (2.19)$$

Se procede ahora a analizar las condiciones de estabilidad. Buscamos el punto de equilibrio (x_0, y_0) que es aquel en el que \dot{x} y \dot{y} se anulan:

$$y_0 = -x_0 + x_0^3/3 - z, \quad (2.20a)$$

$$y_0 = (a - x_0)/b. \quad (2.20b)$$

Para la búsqueda de la estabilidad, se desarrolla a primer orden en cada variable las ecuaciones (2.18) alrededor del punto de equilibrio:

$$\delta\dot{x} = c(\delta y + (1 - x_0^2)\delta x), \quad (2.21a)$$

$$\delta\dot{y} = -(\delta x + b\delta y)/c. \quad (2.21b)$$

La matriz de estabilidad es entonces,

$$M = \begin{pmatrix} (1 - x_0^2)c & c \\ -1/c & -b/c \end{pmatrix}.$$

De ella se obtiene su polinomio característico que indica cómo es el punto de equilibrio.

$$|M - \lambda Id| = \lambda^2 + [b/c - (1 - x_0^2)c]\lambda + [1 - (1 - x_0^2)b] = 0$$

Para que el nodo sea estable se tienen que cumplir las siguientes condiciones:

$$b/c - (1 - x_0^2)c > 0,$$

$$1 - (1 - x_0^2)b > 0.$$

Se pueden reescribir como,

$$1 - x_0^2 < b/c^2, \quad (2.22a)$$

$$1 - x_0^2 < 1/b. \quad (2.22b)$$

Como b y c son constantes positivas por definición y, según las condiciones (2.19), $1/b > 1$, la ecuación (2.22b) se satisface siempre. La condición (2.22a) es más complicada, por (2.19), $b/c^2 < 1$, por tanto, el nodo es inestable para todo x_0 en el intervalo $|x_0| \leq (a - b/c^2)^{1/2}$. De forma que si el punto singular se encuentra en la rama izquierda o derecha, el punto es estable.

La localización del punto singular depende de z , como se deriva de la ecuación (2.20a). Por ejemplo, si $z = 0$, el punto de equilibrio es estable y, por tanto, el estado

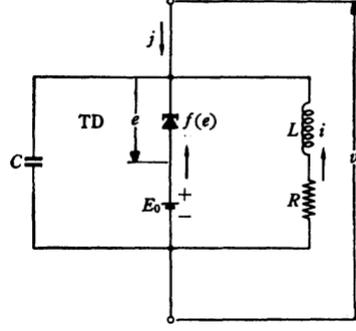


Figura 2.10: Circuito equivalente para la simulación electrónica del modelo BVP [5].

de reposo es estable. Esto se observa en la figura 2.9, donde todas las trayectorias cercanas a este punto acaban en él.

FitzHugh aplicó en su artículo [4] este modelo a las ecuaciones de H-H. Con el fin de proyectar el espacio fásico cuadrimensional de (V, m, h, n) , dividió el modelo de H-H en 2 subsistemas de variables, las rápidas, (V, m) ; y las lentas, (h, n) . Para poder hacer esta separación estudió lo que llamó “constantes de tiempo” de las variables [13]. En el caso del potencial, esta coincide con C/g_m siendo g_m la conductividad de la membrana, $n^4 g_{Na} + m^3 h g_K + g_l$, en el caso de las variables $y = n, m, h$, la “constante de tiempo” es $1/(\alpha_y + \beta_y)$. El orden de $1/(\alpha_n + \beta_n)$ y $1/(\alpha_h + \beta_h)$ (Ecs. (2.10 a y b) y Ecs. (2.10 e y f)) es mucho mayor que el de $1/(\alpha_m + \beta_m)$ (Ecs. (2.10 c y d)) y $C/gm \sim 10^{-9}$ ms, por tanto, estas dos últimas varían más rápido. Teniendo en cuenta que la representación de los parámetros del modelo BVP muestra que y cambia más lentamente que x , relacionó (V, m) con la variable x y (n, h) , con y . El primer par representa la excitabilidad y el segundo se puede asociar con la acomodación y la capacidad refractaria. Para hacer la proyección, FitzHugh propuso que, al tener h y n una forma similar (pero invertida, figura 3.7) durante el potencial de acción, n y $-h$ se pueden cambiar por su media $w^* = (n - h)/2$. De forma análoga, propuso que los puntos del plano (V, m) se pueden proyectar a lo largo de líneas de $u^* = -V - 36m$ constante (el factor que acompaña a m se elige de forma que el resultado sea lo más parecido al modelo BVP posible, al igual que ocurre con el signo negativo de V).

Esta equivalencia indica que se puede entender el modelo BVP como un sistema simplificado de las ecuaciones en derivadas parciales de H-H (2.9, 2.14).

El nuevo modelo queda entonces:

$$-I = \frac{1}{c} \frac{du}{dt} - w - \left(u - \frac{u^3}{3} \right) \quad (2.23a)$$

$$c \frac{dw}{dt} + bw = a - u. \quad (2.23b)$$

Habiendo tomado $z = -I$, se tiene que las constantes a, b, c cumplen las relaciones:

$$1 > b > 0, \quad c^2 > b, \quad 1 > a > 1 - 2b/3 \quad (2.24)$$

Las variables u, w se pueden relacionar con u^*, w^* ; pero sin prestar atención a las unidades ya que este modelo solo sirve para proporcionar una descripción cualitativa.

Las ecuaciones (2.23) definen el modelo de FitzHugh-Nagumo. En el artículo de Nagumo *et al* [5], se realiza un estudio de estas ecuaciones, proponiendo un circuito equivalente con diodos túnel que simula la propagación del impulso nervioso en las neuronas. A partir del análisis del comportamiento de este circuito, concluye que el modelo BVP puede simularse por un circuito monoestable como el que aparece en la figura 2.10. Además, reformula la condición sobre a debido a los resultados obtenidos. Por tanto, a partir de ahora las condiciones usadas serán

$$1 > b > 0, \quad c^2 > b, \quad 2 > a > 1 - 2b/3, \quad (2.25)$$

y no las proporcionadas por (2.24) para el modelo BVP.

Capítulo 3

Resultados

En este apartado se presentan los resultados obtenidos para el estudio del potencial de acción y sus parámetros característicos mediante el modelo de Hodgkin-Huxley. Se prosigue con un análisis del espacio fásico proporcionado por las ecuaciones de H-H de dos formas, primeramente con sistemas reducidos, luego con el sistema completo y, finalmente, con el modelo de FitzHugh-Nagumo.

3.1. Ecuaciones de Hodgkin-Huxley

Se ha realizado un programa¹ en el lenguaje de programación *Python* para la resolución de las ecuaciones de H-H (2.9 y 2.11) con los parámetros característicos del axón gigante del género de calamares *Loligo* (Cuadro 2.1). Para la resolución de dichas expresiones se ha utilizado el método numérico *Runge-Kutta* de orden 2. Primeramente, se han calculado los valores iniciales de n , m y h integrando la ecuación (2.9):

$$y(V, t) = y_{\infty}(V) - (y_{\infty}(V) - y_0)e^{-t/\tau_y}, \quad y = n, m, h \quad (3.1)$$

donde

$$y_{\infty}(V) = \frac{\alpha_y(V)}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}, \quad y_0 = \frac{\alpha_y(0)}{\alpha_y(0) + \beta_y(0)}, \quad (3.2)$$

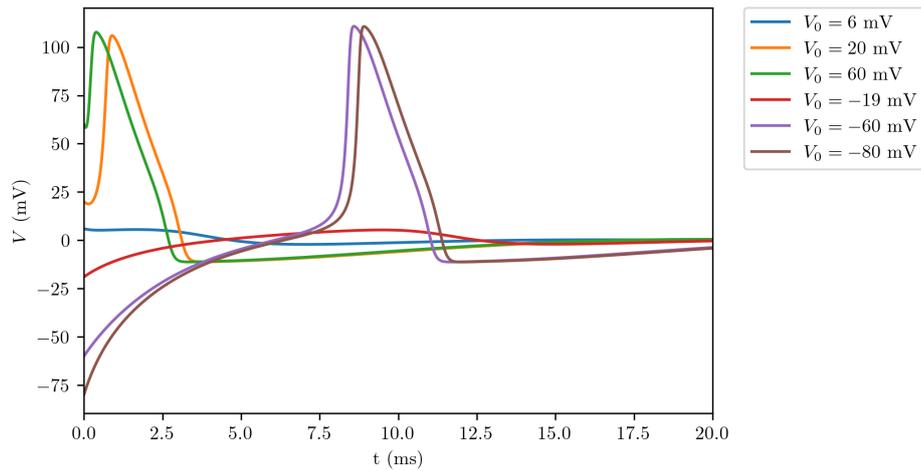
$$\tau_y(V) = \frac{1}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}. \quad (3.3)$$

Seguidamente, se aplica el método *Runge-Kutta* para el cálculo de V y, posteriormente, de n , m y h ; para distintos valores del tiempo. Estos datos se guardan en un documento para las posteriores representaciones gráficas que se presentan en esta sección.

3.1.1. Potencial de acción

Primeramente, se muestra en la figura 3.1 la forma del potencial V frente al tiempo t para distintos valores del estímulo, es decir, del potencial inicial V_0 . En esta gráfica se

¹Este programa aparece plasmado y explicado en el Apéndice B.


 Figura 3.1: Potencial frente al tiempo para distintos valores de V_0 .

observa que, como se comentó en el desarrollo teórico, el valor máximo del potencial de acción es constante y no depende del estímulo aplicado. La influencia de la magnitud de la excitación aplicada se limita al tiempo que tarda la membrana en llegar al máximo del potencial, siendo mayor este tiempo cuanto menor es V_0 , como cabe esperar.

Además, se observa que existen valores de V_0 para los cuales no se consigue la forma de un potencial de acción, este es el conocido como efecto umbral del que se habla en el capítulo anterior (figura 3.2). En el estudio realizado en este trabajo, se ha encontrado que existe un intervalo de valores $V_0 \in (-19, 6)$ mV para el cual el potencial de acción no llega a desarrollarse debido a que el estímulo es demasiado pequeño.

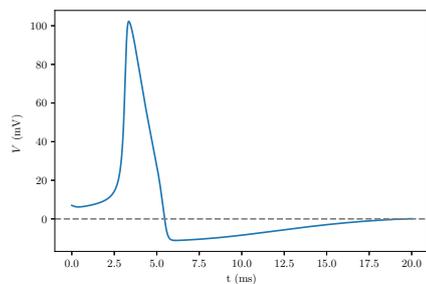
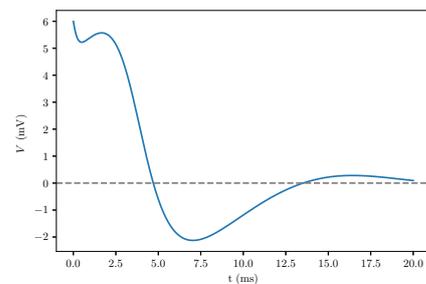
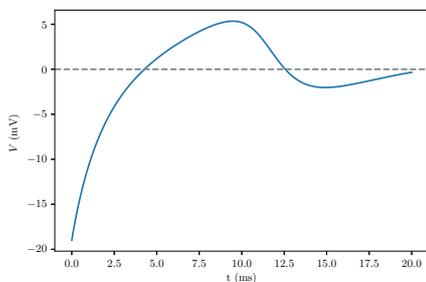
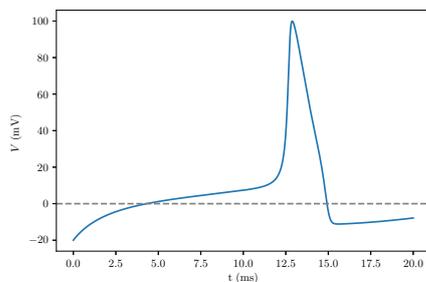

 (a) $V_0 = 7$ mV.

 (b) $V_0 = 6$ mV.

 (c) $V_0 = -19$ mV (valor umbral).

 (d) $V_0 = -20$ mV.

Figura 3.2: Efecto umbral en el potencial.

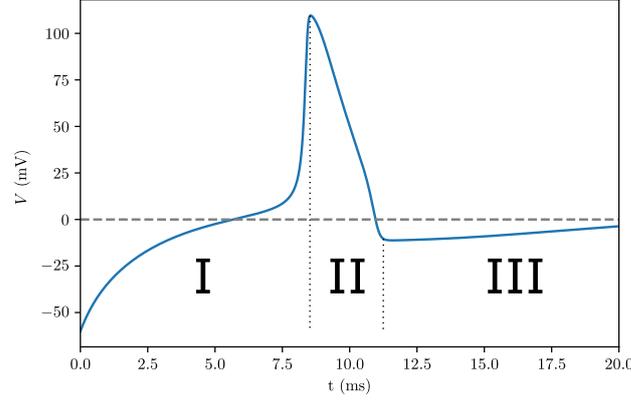


Figura 3.3: Potencial de acción para un estímulo de $V_0 = -60$ mV. Se marcan 3 zonas diferenciadas en números romanos (I, II y III).

Se puede proceder ahora a realizar un análisis fenomenológico de lo que ocurre en la membrana durante el potencial de acción. Como se comprobará más adelante, la despolarización en $t = 0$ hace que las proteínas de canal se activen. La más rápida, como ya se ha comentado, es la de activación del sodio. Por tanto, en la primera fase del desarrollo del potencial de acción (zona I de la figura 3.3), la membrana tiene gran permeabilidad a los iones Na^+ que entran en el axoplasma, lo que hace aumentar el potencial de membrana hasta casi el potencial de reposo del sodio (115 mV).

En la zona II, el potencial de membrana empieza a descender debido a la apertura de los canales de potasio y al inicio del proceso de inactivación de los canales de sodio. El primero de estos mecanismos provoca la salida de iones K^+ al exterior con la consecuente disminución del potencial; el segundo tiene como consecuencia el cese gradual del flujo de iones de sodio, lo cual impide que el potencial siga aumentando. El resultado final es que el potencial de membrana disminuye gradualmente e incluso toma valores negativos (hiperpolarización) próximos al de reposo del potasio de -12 mV. Finalmente, existe una última fase (zona III) donde las bombas de sodio-potasio se encargan de devolver a la membrana a su estado de reposo.

Matemáticamente, el hecho de que cuando la permeabilidad de cierto ion es máxima, el potencial de membrana, V_m , coincida con el potencial de reposo de dicho ion se puede entender gracias a la ecuación de GHK (2.7). Esta expresión se puede escribir, despreciando la influencia de los iones de cloro, como

$$V_m = \frac{k_B T}{e} \ln \frac{[K]_e + (p_{Na}/p_K)[Na]_e}{[K]_i + (p_{Na}/p_K)[Na]_i}. \quad (3.4)$$

Así, si $p_{Na}/p_K \gg 1$, es decir, si estamos en la zona I,

$$V_m \rightarrow V_{Na}.$$

Mientras que si $p_{Na}/p_K \ll 1$, es decir, en la zona II:

$$V_m \rightarrow V_K.$$

Hasta ahora el estudio se ha hecho para situaciones donde la intensidad de corriente longitudinal, I , es 0. En el caso de que no sea nula pero sí constante, los resultados

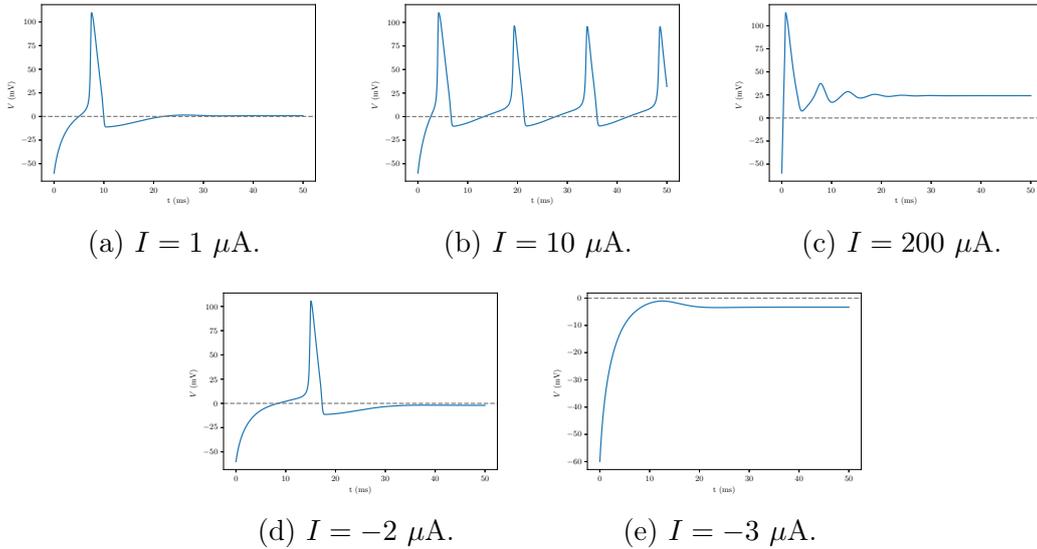


Figura 3.4: Potencial frente al tiempo para distintos valores de corriente constante y -60 mV iniciales.

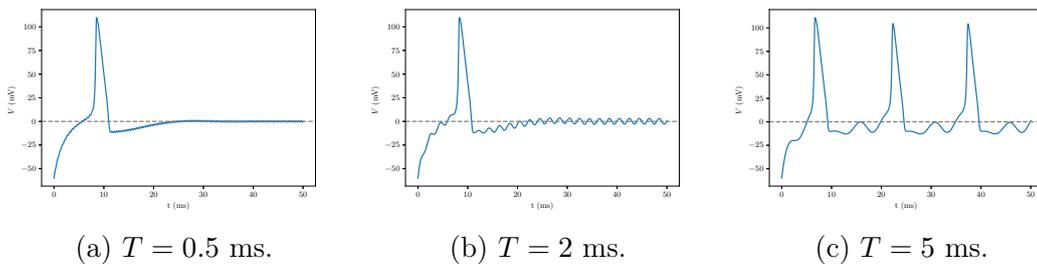


Figura 3.5: Potencial frente al tiempo para distintos valores del periodo de la corriente oscilante $I = 10 \cos \frac{2\pi}{T}t \mu\text{A}$ y $V_0 = -60$ mV.

son los presentados en las imágenes de la figura 3.4. A partir de cierto valor, aparece un tren de pulsos. Si esta sigue creciendo, el tren de pulsos desaparece. Este fenómeno no puede ser explicado mediante el modelo de H-H, ya que la interacción entre las 4 variables debe tenerse en cuenta para poder explicarlo. Sin embargo, el motivo de este efecto sí que puede ser estudiado mediante el modelo de FitzHugh-Nagumo para el espacio fásico, tal y como se explicará en la sección 3.3.

Si la corriente aplicada no es constante, sino una función oscilatoria del tiempo, los resultados difieren un poco. En la figura 3.5, se observa que, para un valor de amplitud de corriente que da lugar a un tren de pulsos, este tren desaparece si la corriente tiene un periodo pequeño. En las figuras 3.5a y 3.5b, el potencial tiene forma de un potencial de acción con pequeñas oscilaciones que son mayores a mayor periodo. Si se aumenta lo suficiente esta magnitud (figura 3.5c), se recupera el tren de pulsos aunque aparecen algunas oscilaciones en la función.

Esta situación se entiende fácilmente, ya que, para periodos cortos, la función de la corriente oscila muy rápido, de forma que contribuye como si la corriente fuera nula, con alguna variación que hace que el potencial tenga pequeñas oscilaciones, parecidas a ruido. Por el contrario, si el periodo es muy grande, la corriente oscila muy lentamente, lo suficiente para que la escala de tiempo permita el desarrollo del potencial de acción.

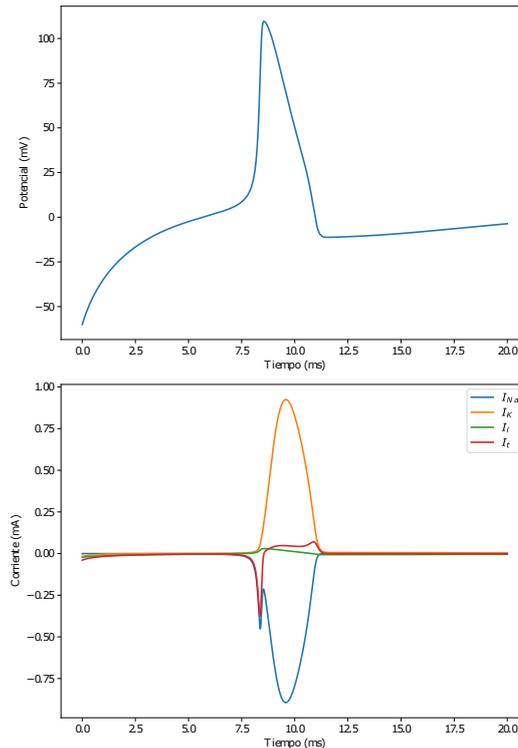


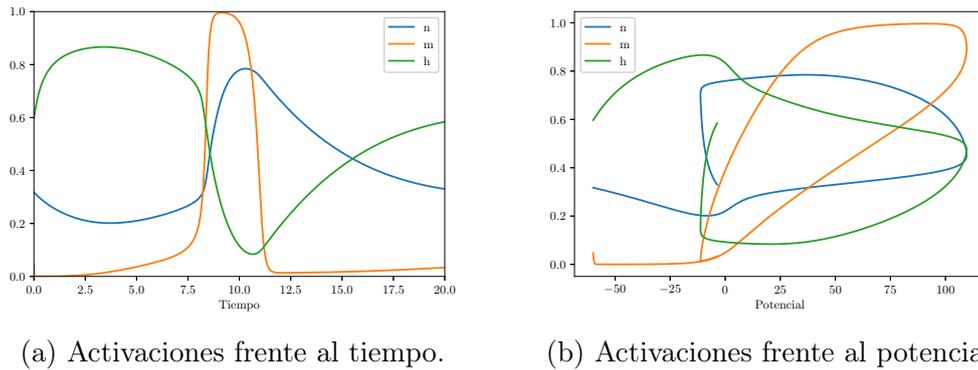
Figura 3.6: Potencial de acción para $V_0 = -60$ mV (figura superior) y corrientes a través de la membrana frente al tiempo (figura inferior).

3.1.2. Corrientes iónicas

Es de importancia también entender cómo son las corrientes de iones que entran y salen del axón en función del tiempo, con el objeto de poder explicar fenomenológicamente lo que ocurre en la membrana durante el *current-clamp*.

En la figura 3.6, se observa que el momento en el que el potencial se hace máximo coincide temporalmente con la máxima salida de iones de potasio y entrada de sodio en módulo. Además, la corriente de fuga, I_l , es muy pequeña en comparación con la del resto de iones, teniendo un máximo cuando los iones de potasio empiezan a salir y la curva de la corriente de sodio adquiere una forma de sierra. La corriente total está inicialmente dirigida hacia dentro ya que predomina la entrada de Na^+ a la célula (I_{Na}) y, según se abren los canales de potasio, va decreciendo hasta hacerse 0 cuando el potencial alcanza su máximo valor. A partir de este punto, predomina la salida de iones K^+ al exterior (I_K) y la corriente neta es hacia fuera, lo cual repolariza la membrana.

Como ya se ha comentado, al aplicar un estímulo lo suficientemente grande a la membrana, -60 mV en este caso, los canales de sodio se abren y, como la concentración de sodio es mayor fuera, estos iones empiezan a entrar. De esta forma, la membrana se despolariza aún más hasta que llega un punto donde la permeabilidad del Na^+ (o conductividad eléctrica) disminuye y la corriente de potasio sea mayor que la de sodio. Cuando ocurre la despolarización, también el canal de potasio se activa y empiezan a actuar las proteínas de inactivación del canal de sodio, pero estos dos fenómenos llevan un retraso respecto a la activación de los canales de Na^+ . Por ello, en la figura 3.6 se observa que la corriente de potasio empieza a crecer un poco más tarde y que, en cierto



(a) Activaciones frente al tiempo.

(b) Activaciones frente al potencial.

 Figura 3.7: Parámetros de activación n , m y h .

momento, la corriente de sodio (en valor absoluto) decae momentáneamente.

La existencia de un canal de inactivación para el sodio hace que la corriente de potasio pueda sobrepasar la de sodio antes y repolarizar la membrana. De forma que si este canal no existiese, el potencial de acción duraría mucho más o incluso no se lograría la repolarización.

Se puede confirmar que los cambios en las corrientes iónicas se deben al cierre e inactivación de los canales analizando la figura 3.7. Es posible observar que, como se ha comentado, m aumenta mucho más rápido que n o que $-h$. La despolarización de la membrana hace que n y m aumenten y h disminuya. Al alcanzar el máximo valor del potencial de acción, m es muy cercano a 1, es decir, la probabilidad de encontrar los canales de sodio abiertos es casi 1 y, por tanto, la permeabilidad del sodio es mucho mayor que la del potasio. Pero la apertura simultánea de los canales de potasio y de inactivación del sodio hace que el potencial decaiga, bajando mucho el valor de m y, a su vez, aumentando el de h , pues la permeabilidad del sodio decae mientras que la del potasio asciende mucho. Como consecuencia, la corriente de sodio es cada vez menor, hasta que, en cierto punto, la de potasio la supera.

Se muestra también una gráfica del valor de n , m , h frente al potencial (figura 3.7b). En ella se puede observar que el valor de m es máximo para el potencial de reposo del sodio $V_{Na} = 115$ mV y el de n para, aproximadamente, el potencial de reposo del potasio $V_K = -12$ mV. Esto, como ya se explicó en el apartado anterior, se puede entender gracias a la ecuación GHK.

3.1.3. Conductancias iónicas y otros parámetros de interés

Como se ha comentado anteriormente, otro parámetro relevante de la membrana de las fibras nerviosas es la conductancia iónica de esta, ya que es una prueba de la permeabilidad de la membrana a los distintos iones.

En la imagen izquierda de la figura 3.8 se observa lo comentado en la sección anterior: cuando la membrana se despolariza, la permeabilidad del sodio es la mayor y el potencial va a llegar al potencial de reposo del sodio. Sin embargo, cuando empieza la repolarización esta disminuye de forma rápida. En cierto punto empieza a prevalecer la permeabilidad del potasio, por tanto, la membrana tenderá a adquirir el potencial de

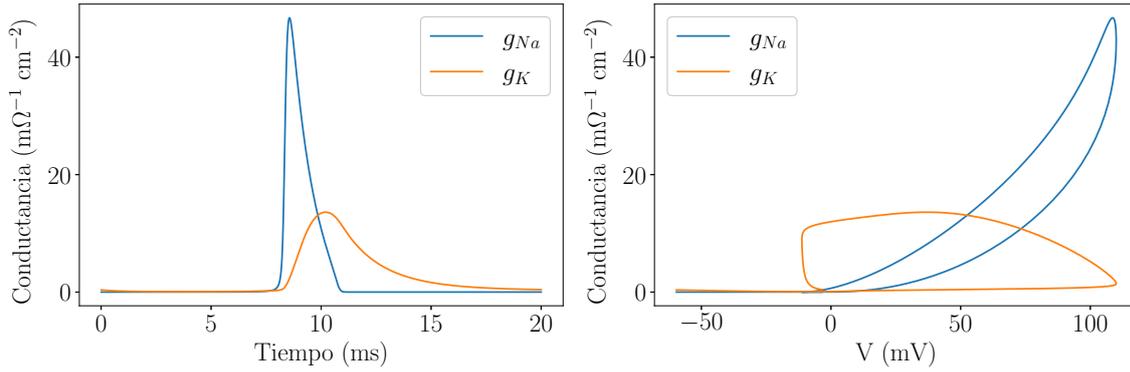


Figura 3.8: Conductancias del sodio y del potasio, g_{Na} , g_K , respecto al tiempo (izquierda) y respecto al potencial (derecha).

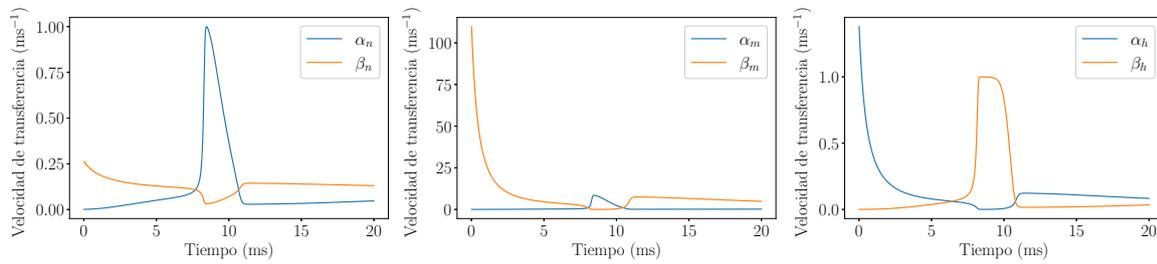


Figura 3.9: Velocidades de activación/desactivación frente al tiempo. En azul se encuentra representada α_y y en naranja β_y . y es de izquierda a derecha: n , m y h .

reposo de este ion, $V_K = -12$ mV. Esto explica la hiperpolarización típica del potencial de acción. Finalmente, el potencial de acción vuelve a ser 0, es decir, vuelve al estado de reposo de la membrana, gracias a la conductividad de fuga o G_l . El potencial V_l elegido que aparece en el cuadro 2.1 es tal que permite que el voltaje se haga 0 para tiempos grandes.

En la imagen derecha de la figura 2.8, se observa que la conductancia del sodio es mucho más grande que la del potasio para valores elevados del potencial, mientras que para valores por debajo de unos 50 mV la conductancia del potasio es la mayor. Esto verifica las propiedades de las corrientes iónicas descritas con anterioridad, para potenciales altos predomina la corriente de sodio y para voltajes más bajos, la de potasio.

Finalmente, se pueden analizar los valores de α_y y β_y donde $y = n, m, h$ con respecto al tiempo y al potencial.

Cabe tener en cuenta que α_n (β_n) se puede entender también como la proporción de iones de potasio que entran (salen) del axón por unidad de tiempo y que α_m y β_h (α_h y β_m), como la fracción de iones de sodio que entran (salen). Aplicando esta visión, se puede observar tanto en la figura 3.9 como en la figura 3.10 que la entrada máxima de sodio es mucho mayor que la de potasio. En ambos casos este máximo se da para el máximo valor del potencial. Estas soluciones concuerdan con lo que se ha venido comentando hasta ahora.

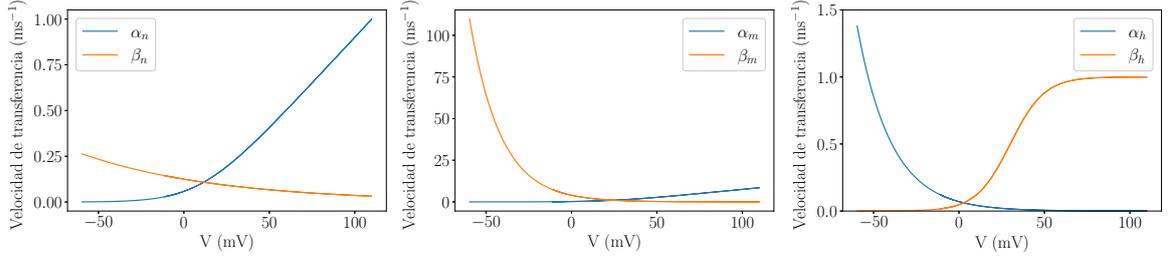


Figura 3.10: Velocidades de activación/desactivación frente al potencial. En azul se encuentra representada α_y y en naranja β_y . y es de izquierda a derecha: n , m y h .

3.2. Estudio del espacio fásico

Como se ha explicado en la sección 2.3, existen varias formas de analizar el espacio fásico de las ecuaciones de H-H. La más sencilla consiste en empezar tomando h y n constantes, luego se relaja esta condición tomando constante solo una de ellas y finalmente, se analiza el sistema completo. Para este trabajo se ha realizado una representación del diagrama de fases del sistema reducido (V, m) . Para los sistemas (V, m, h) y (V, m, n) se ha representado la variación de las curvas $\dot{V} = 0$ y $\dot{m} = 0$ con h y n , respectivamente.

Para el sistema reducido (V, m) se ha partido de las ecuaciones (2.9) y (2.11), tomando h y n constantes. Por tanto, el resultado son dos ecuaciones diferenciales de primer orden, las cuales se pueden resolver numéricamente obteniendo como soluciones trayectorias en el espacio de fase que dependen de las condiciones iniciales (V_0, m_0) . Para representar estas trayectorias se ha usado la función *streamplot* de la librería *matplotlib.pyplot* de *Python*. Se ha acompañado esta figura con la representación de las dos ceroclinas, esto es, la curva que cumple que $\dot{V} = 0$ (Ec. 3.5a) y la que verifica que $\dot{m} = 0$ (Ec. 3.5b). Para los sistemas reducidos (V, m, h) y (V, m, n) se han calculado dichas ceroclinas para valores iniciales distintos de h y de n , respectivamente. Estas curvas se han representado finalmente en la figura 3.12.

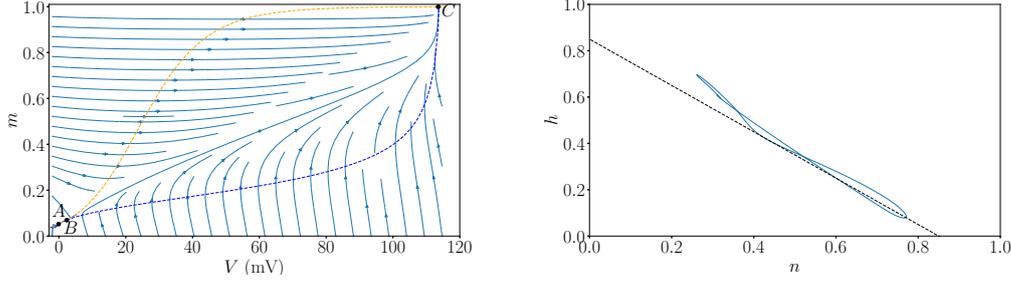
Finalmente, se ha realizado la integración de las ecuaciones de H-H (2.9) y (2.11) con distintas condiciones iniciales, obteniendo como resultado los valores de V , m , n y h para distintos instantes de tiempo. A continuación, estas variables se han representado en el plano (u^*, w^*) , donde $u^* = -V - 36m$ y $w^* = (n - h)/2$; para reproducir los resultados de FitzHugh en el artículo en el que introdujo el modelo FHN [4].

3.2.1. Sistema reducido (V, m)

Para la representación del diagrama de fases, se usan las ecuaciones (2.9) y (2.11), cambiando en las primeras

$$\begin{aligned} \dot{n} &= 0, & n &= n_0; \\ \dot{h} &= 0, & h &= h_0; \end{aligned}$$

es decir, se toman h y n como constantes e iguales a $y_0 = \alpha_y(0)/(\alpha_y(0) + \beta_y(0))$ ($y = n, h$). Además, por simplicidad, se ha elegido $I = 0$. El espacio fásico de estas



(a) Diagrama de fases del sistema reducido (V, m). (b) Representación de h frente a n durante el potencial de acción. La línea discontinua corresponde con la función $n + h = 0.85$

Figura 3.11: Planos (V, m) y (n, h) .

ecuaciones se representa en la figura 3.11a, donde la dirección de las flechas indica hacia dónde aumenta el tiempo. Las líneas discontinuas son la representación de $\dot{V} = 0$ (azul) y $\dot{m} = 0$ (naranja), es decir, las cercoclinas de V y m , respectivamente, cuyas expresiones son

$$G_{Na}m^3h_0(V - V_{Na}) + G_Kn_0^4(V - V_K) + G_l(V - V_l) = 0, \quad (3.5a)$$

$$\alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = 0, \quad (3.5b)$$

donde la primera se obtiene de tomar $I = 0$ y $\frac{dV}{dt} = 0$ en la ecuación (2.11) y la segunda, de aplicar la ecuación (2.9) para $y = m$ con $\frac{dm}{dt} = 0$.

Ambas cercoclinas tienen 3 puntos de intersección, es decir, tres puntos de equilibrio, A, B, C , como se puede observar en la figura 3.11a. Del gráfico, vemos que A y C son nodos estables, mientras que B es un punto de silla. Que un punto sea un nodo estable quiere decir que todas las trayectorias cercanas acabarán en él para tiempos suficientemente largos. Por tanto, si un punto de fase² inicialmente situado en un nodo estable es sacado de este por un estímulo pequeño, volverá a él rápidamente. Se dice que este punto es un punto de equilibrio. Mientras que las soluciones cercanas al punto de silla siguen trayectorias hiperbólicas, primero se acercan y luego se alejan. Es decir, un punto de fase que evoluciona a lo largo de una trayectoria cerca de un punto de silla nunca llegará a alcanzarlo. Podemos ver que no hay recuperación del estado de reposo (que coincide con el punto A): un punto de fase que se aleje lo suficiente del equilibrio evolucionará hasta llegar al punto C , que es un estado excitado por tener valores de u^* y w^* mayores, pero no hay ninguna trayectoria que le pueda hacer volver al punto A . Para que esto ocurra se necesitan cambios en h y n .

En la figura 3.11 se presenta también el plano (n, h) que proviene de representar los resultados para n y h obtenidos al resolver la ecuación de H-H con el programa explicado en el apéndice B. La gráfica 3.11b muestra que esta solución puede proyectarse en líneas de $w^* = (n - h)/2$ constante. Mientras que para la gráfica 3.11a se puede hacer lo propio para líneas de $u^* = -V - 36m$ constante, tal y como propuso FitzHugh.

²El punto de fase es un punto en el espacio de fases que tiene asociado un valor de x y y (en este caso, u^* y w^* respectivamente) y que define completamente el estado de un sistema en un instante dado.

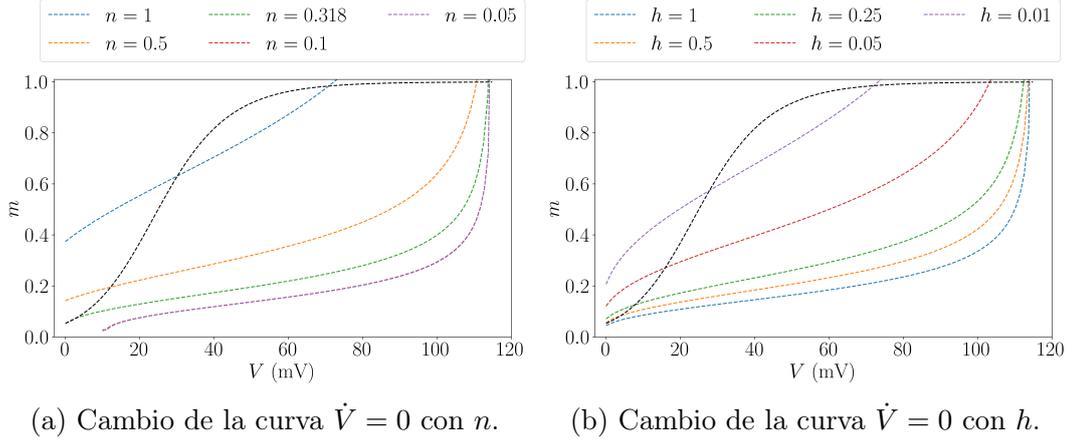


Figura 3.12: Cambio de la curva $\dot{V} = 0$ con n y h . Las líneas sólidas son las curvas $\dot{V} = 0$ y la discontinua, la de $\dot{m} = 0$.

3.2.2. Sistemas reducidos (V, m, n) y (V, m, h)

El siguiente paso es dejar variar h o n y ver los efectos que esto tiene en el diagrama de fase. Como sobre el plano no es posible representar las 3 variables, se tendría que hacer una proyección. Sin embargo, para dar un análisis fenomenológico es suficiente representar el cambio de las ceroclinas con h y n .

Matemáticamente, se tiene que la ecuación $\dot{V} = 0$ proporciona una expresión de m en relación a h y n :

$$m = \left(\frac{I - G_K n^4 (V - V_K) - G_l (V - V_l)}{G_{Na} h (V - V_{Na})} \right)^{1/3}. \quad (3.6)$$

Esta indica que m decrece con $h^{1/3}$ si $V_K < V < V_{Na}$, es decir, $(-12 < V < 115)$ mV y crece proporcionalmente con I y n^4 . La dependencia con n y h se puede ver en la figura 3.12. Por su parte, la curva $\dot{m} = 0$ no presenta ninguna variación, ya que la ecuación que la define solo depende de V y m .

Si n es lo suficientemente pequeño, los puntos de equilibrio A y B desaparecen. Por tanto, el sistema deja de tener un estado de reposo, solo tiene el excitado (punto C). Además, según aumenta n , el punto C se da cada vez para un valor de V menor, es decir, el máximo del potencial de acción disminuye de valor.

Analizando ahora las consecuencias de alterar el valor de h , se encuentra que ahora la desaparición del estado de reposo aparece a valores de h grandes. Para valores suficientemente pequeños de h , desaparecen todos los puntos de equilibrio excepto A , de forma que ahora el sistema es inexcitable.

3.2.3. Sistema completo (V, m, h, n)

Finalmente, se estudia el caso en que los 4 parámetros siguen la ecuación de H-H. Para poder observarlo en el plano, se necesita hacer una proyección de los resultados obtenidos por la integración numérica de la ecuación de H-H. FitzHugh [4] propuso

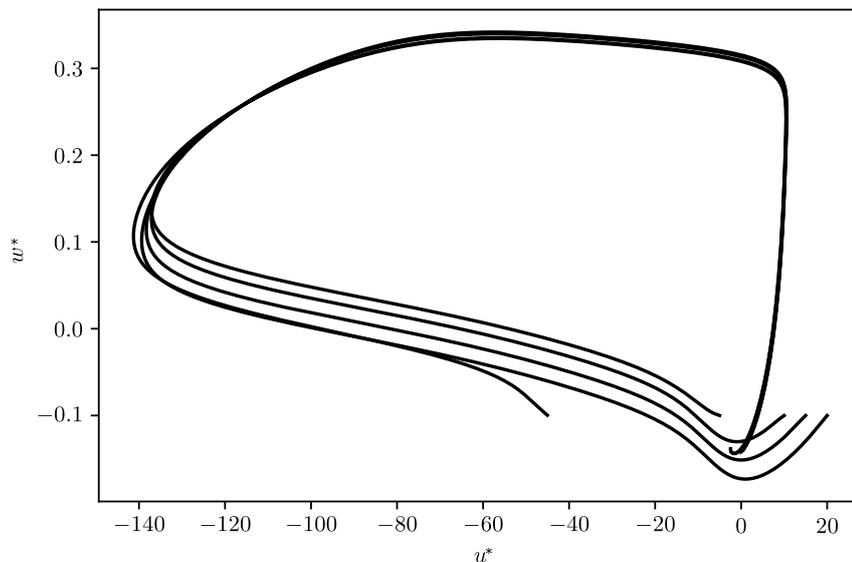


Figura 3.13: Distintas trayectorias posibles en el plano (u^*, w^*) con $I = 0$.

hacer esta proyección a lo largo de las líneas $u^* = -V - 36m$ y $w^* = (n - h)/2$, como se ha comentado con anterioridad.

El resultado de esta aparece en la figura 3.13. En esta imagen se pueden apreciar distintas soluciones de la ecuación de H-H que corresponden a distintas condiciones iniciales. Se observa que todas ellas acaban llegando al mismo punto, el estado de reposo. Si se compara con el diagrama de fase del modelo BVP (figura 2.9), se puede ver que, si nos enfocamos en la región $x \in [0, 2]$ de la figura del modelo BVP, ambas (la figura 3.13 y la figura 2.9) muestran gran parecido. Se recupera así el resultado que obtuvo FitzHugh en 1961 [4].

3.3. Modelo de FitzHugh-Nagumo

Finalmente, se procede al análisis del diagrama de fases del modelo de FitzHugh-Nagumo. En esta sección se han realizado representaciones del espacio fásico de las ecuaciones FHN (2.23) cambiando el parámetro I (que no coincide en unidades con la corriente del modelo de H-H). Se han tomado como valores de las constantes: $a = 0.7$, $b = 0.8$ y $c = 3$ para poder comparar con los resultados del artículo de FitzHugh [4].

Primeramente, se observa qué ocurre si el parámetro $I = 0$ (figura 3.14). Se pueden identificar diferentes zonas del diagrama con las correspondientes fases fisiológicas de la fibra nerviosa. Para ello, es importante tener en cuenta que el potencial de acción se inicia cuando el punto de fase es desplazado horizontalmente de un punto a la derecha hasta otro a la izquierda de la separatriz, atravesándola. La separatriz es la línea marcada en la figura 3.14 que se encuentra en una zona donde las líneas vecinas divergen hacia la derecha y la izquierda. Se relaciona con el fenómeno umbral, ya que la distancia horizontal a esta línea es proporcional al valor de la excitación umbral.

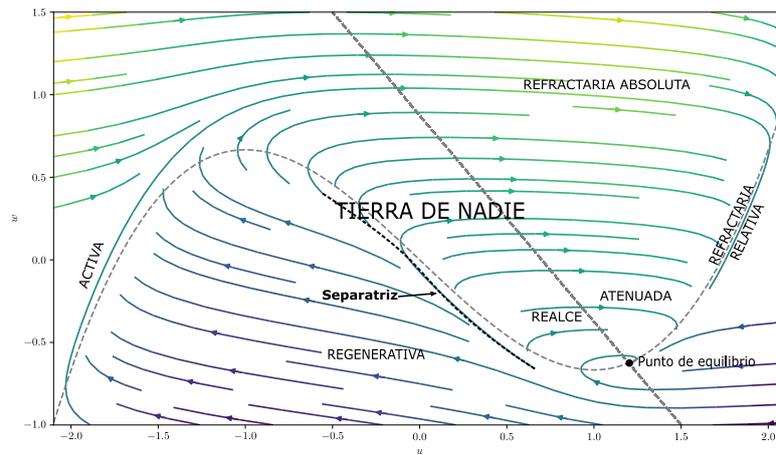


Figura 3.14: Diagrama de fases del modelo FHN con los distintos estados fisiológicos de la membrana nerviosa. En línea discontinua se encuentran representadas las curvas $\dot{u} = 0$ y $\dot{w} = 0$, siendo esta última la más gruesa

Las distintas fases que aparecen en el diagrama son las siguientes:

- **Reposo.**
 Coincide con el punto de equilibrio, es decir, el punto donde se encuentran las 2 ceroclinas (las líneas discontinuas en la figura 3.14). Se caracteriza porque, si un punto de fase se desplaza ligeramente desde esta posición, volverá al punto de reposo espontáneamente.
- **Tierra de nadie (*no man's land*).**
 Su nombre proviene de que son estados que casi nunca se obtiene mediante experimentos, esto está relacionado con que la respuesta de las fibras es “todo o nada”.
- **Realce (*enhanced*).**
 Se corresponde con los puntos horizontalmente más cerca de la separatriz que el punto de equilibrio. En esta zona el valor umbral es menor.
- **Atenuada (*depressed*).**
 Esta zona es la contraria a la anterior, está compuesta por los puntos más alejados de la separatriz que el punto de equilibrio y, por tanto, el estímulo umbral necesario es mayor.
- **Refractaria absoluta (*absolute refractory*).**
 Se compone de las trayectorias que se encuentran por encima de la separatriz. Como los puntos de fase que siguen estas trayectorias no pueden cruzarla, no habrá excitación.
- **Refractaria relativa (*relative refractory*).**
 Esta zona se encuentra a la derecha de la separatriz, de forma que sí que pueden sobrepasarla pero será muy difícil, el potencial umbral es mayor que en la fase atenuada.

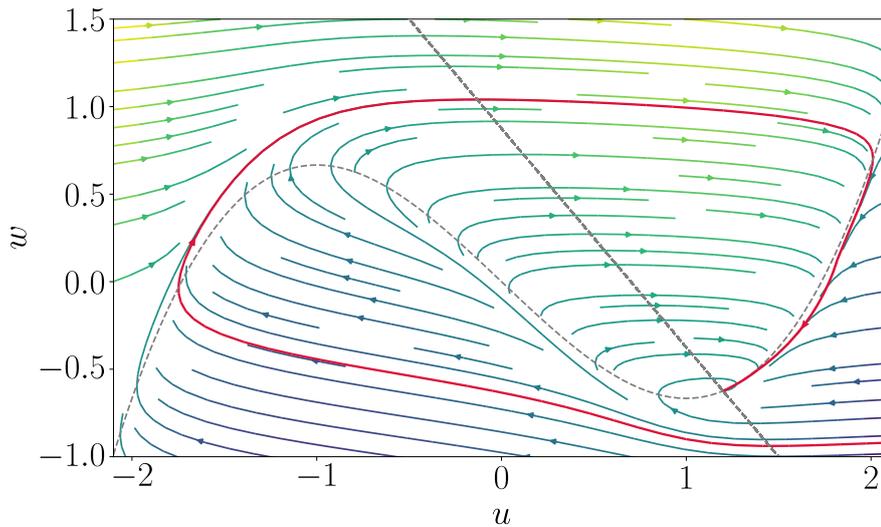


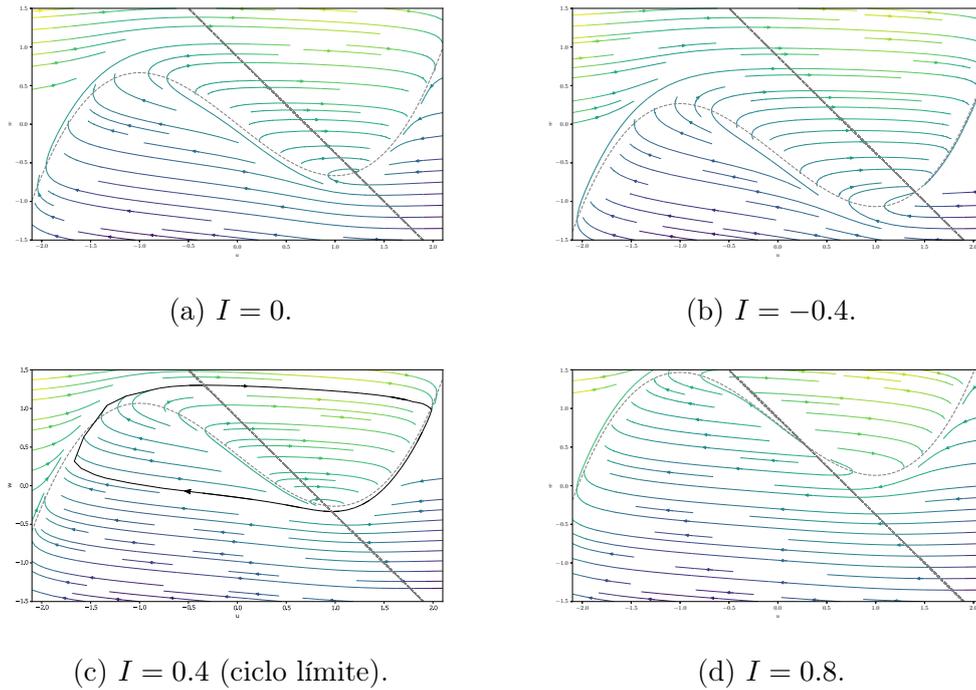
Figura 3.15: Trayectoria que describe un sistema sometido a un estímulo lo suficientemente grande para que se desarrolle el potencial de acción.

- Regenerativa (*regenerative*).
Se trata de la zona situada a la izquierda de la separatriz. Una vez que el punto de fase llega a esta región se desarrolla el potencial de acción.
- Activa (*active*).
Las trayectorias de la región regenerativa evolucionan hacia esta zona. Es el siguiente paso del desarrollo del potencial de acción

Si a un punto en el estado de equilibrio se le proporciona un estímulo lo suficientemente grande (negativo) como para sobrepasar la separatriz, llegará a la zona activa pasando por la regenerativa. Luego seguirá ascendiendo hacia la zona refractaria absoluta y bajará por la refractaria relativa hasta volver al punto de equilibrio. Este circuito, el cual se puede observar en la figura 3.15, representa la forma de un potencial de acción, de hecho, si representamos u frente a t , obtendremos la forma propia de un potencial de acción. Si el estímulo no es lo suficientemente grande, volverá directamente al punto de equilibrio a través de la zona de realce y la atenuada. Se puede explicar ahora lo que ocurre en las figuras 3.2d y 3.2c. En la primera tenemos un estímulo por encima del umbral y en la segunda, no.

También puede ocurrir el fenómeno inverso, si la excitación es en la dirección contraria, se dice que el impulso sufre una abolición. Esto puede ocurrir cuando la excitación tiene lugar en la fase regenerativa o la activa. Cuando el punto de fase se sitúa en una de estas zonas y sufre un estímulo que lo desplaza hacia la derecha, puede darse el caso de que llegue a cruzar la separatriz alcanzando la zona de realce y, posteriormente, la atenuada, acabando finalmente en el punto de equilibrio. De esta forma, el circuito ya no proporciona un potencial de acción, sino que vuelve rápidamente al estado de reposo.

Con estos diagramas, se puede entender también por qué aparecen trenes de pulsos como el de la figura 3.4b. Distintos valores de I proporcionan distintas formas del diagrama FHN. Para un cierto I aparece el llamado ciclo límite, es decir, un ciclo al


 Figura 3.16: Diagramas FHN para distintas I .

que llegan la mayoría de las trayectorias y del cual no pueden salir en un tiempo muy largo o, incluso infinito. Y, por tanto, aparecen trenes de pulsos. Se ha encontrado este valor como $I = 0.4$ (no importan las unidades porque, como se ha comentado, no es un modelo numéricamente correcto) y se incluye en la figura 3.16c. Si este valor sigue creciendo, el ciclo desaparece (figura 3.16d) y se tiene un resultado en el potencial de acción como el que aparece en la figura 3.4c. Es interesante subrayar la importancia de este resultado que permite explicar el fenómeno que ocurre en la figura 3.4b, el cual no es comprensible mediante el modelo H-H.

Es importante también destacar que el efecto de disminuir I es desplazar hacia abajo y hacia la derecha en el gráfico el punto de equilibrio. De esta forma, al hacer I más pequeño, el valor umbral se hace mayor al alejarse más del punto de equilibrio. Esto puede observarse comparando las figuras 3.16a y 3.16b. Además, se puede ver este fenómeno en la figura 3.4e, aquí el potencial de acción desaparece debido a la excitación.

La importancia del estudio de los trenes de pulsos infinitos que aparecen en el modelo de H-H es que este resultado está en desacuerdo con lo que se ha observado experimentalmente. En axones gigantes de calamares, por ejemplo, solo se ha encontrado un tren finito y de duración muy limitada (4 impulsos máximo) [28]. Algunos axones ni siquiera presentan trenes. Parece entonces que en el axón real existe un proceso de acomodación que el modelo H-H no tiene en cuenta.

Conclusiones

Tras el estudio detallado realizado a lo largo de este trabajo se han conseguido comprobar los siguientes puntos:

- La integración de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley mediante el método numérico Runge-Kutta proporciona resultados en acuerdo con los obtenidos por Hodgkin y Huxley mediante el método de Hartree.
- Existe un fenómeno umbral en la excitación, de forma que si esta es demasiado pequeña no se desarrolla un potencial de acción y, por tanto, no hay impulso nervioso.
- El transporte de iones Na^+ y K^+ a través de la membrana celular constituye la base del proceso de transmisión de impulsos nerviosos. Los canales de sodio y potasio están formados por subunidades que justifican la aparición de las variables n , m y h elevadas a distintas potencias en la ecuación de Hodgkin-Huxley para el cambio del potencial de membrana.
- La permeabilidad de la membrana está relacionada con los canales iónicos y afecta al potencial, la conductancia y la velocidad de transferencia de la membrana.
- El diagrama fásico que se obtiene a partir de las ecuaciones del modelo de FitzHugh-Nagumo corresponde cualitativamente con los resultados obtenidos por la integración de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley.
- La existencia de un potencial umbral puede ser explicado mediante el diagrama fásico comentado en el punto anterior. Este también explica la aparición de trenes de pulsos para ciertos valores del estímulo aplicado como corriente longitudinal.

Finalmente, se destaca que la aparición de trenes infinitos de pulsos en la integración de las ecuaciones del modelo de H-H no está de acuerdo con las observaciones experimentales que solo han sido capaz de obtener trenes finitos de muy corta duración.

Conclusions

The study presented throughout this work has achieved to probe the following points:

- The numerical integration of the Hodgkin-Huxley equations using the Runge-Kutta method provides results in good agreement with the ones obtained by Hodgkin and Huxley themselves through the Hartree method.
- A threshold phenomenon occurs in the excitation, thus if the voltage applied is too small, the action potential cannot develop and the nervous impulse will not be generated.
- The action potential is caused by the existence of ionic channels. The most relevant ones are the sodium and the potassium ones and are constituted by sub-units that explain the different powers of n , m and h that appear in the Hodgkin-Huxley equation for the membrane potential.
- The membrane permeability is related to the ionic channels and affects the membrane potential, conductivity and transfer ratio.
- The phase plane obtained from the equations of the FitzHugh-Nagumo model corresponds qualitatively to the results obtained by integration of the Hodgkin-Huxley equations.
- The existence of a threshold potential can be explained through the phase plane just mentioned. This also explains other phenomena such as infinite trains of pulses for certain values of applied stimulus.

Eventually, it is remarkable to highlight that the existence of infinite trains of pulses for some values of the stimulus is not in agreement with the experimental observation, which only shows very short trains.

Apéndice A

Velocidad de propagación del impulso nervioso

Siguiendo el desarrollo del artículo de Scott [6] para el cálculo de la velocidad de propagación, se introduce la siguiente aproximación: teniendo en cuenta que la velocidad del pico del potencial de acción define la velocidad del impulso, se puede reducir el estudio de la velocidad de propagación a la del pico.

Para el axón gigante del calamar, se tiene que el tiempo de relajación del encendido del canal del sodio, τ_m , es mucho menor que los de inactivación del sodio, τ_h , y de activación del potasio τ_n . Se acepta entonces la siguiente aproximación:

$$\tau_m \simeq 0; \quad \tau_n, \tau_h \simeq \infty.$$

Los tiempos de relajación se definen como:

$$\tau_y = \frac{1}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}, \quad y \equiv n, m, h, \quad (\text{A.1})$$

lo cual se obtiene de la integración de la ecuación 2.9. Tomada la aproximación anterior, queda que $n = n_0$, $m = m_\infty$ y $h = h_0$, con:

$$y_0 = \frac{\alpha_y(0)}{\alpha_y(0) + \beta_y(0)}, \quad y_\infty = \frac{\alpha_y(V)}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}, \quad y \equiv n, m, h.$$

De esta forma, la corriente iónica a través de la membrana, j , se convierte en una función únicamente del voltaje:

$$j(V) = G_k n_0^4 (V - V_k) + G_{Na} m_\infty^3 (V) h_0 (V - V_{Na}) + G_l (V - V_L). \quad (\text{A.2})$$

Esta aproximación es solo válida para procesos dinámicos que ocurren en un tiempo grande comparado con τ_m y pequeño respecto a τ_h y τ_n . El pico del potencial de acción satisface esta condición.

La ecuación (2.14) se convierte así en la ecuación de difusión no lineal:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - r C_M \frac{\partial V}{\partial t} = r j(V), \quad (\text{A.3})$$

donde r y C_M son la resistencia y la capacidad específicas de la membrana, respectivamente.

Reescribiendo también la definición de la corriente:

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -ri, \quad (\text{A.4a})$$

$$\frac{\partial i}{\partial x} + C_M \frac{\partial V}{\partial t} = -j(V). \quad (\text{A.4b})$$

La ecuación de la corriente no tiene una forma analítica más conveniente pero se espera que pase por 0 en el potencial de reposo ($V_0 = V_R$), en el de equilibrio para el sodio ($V_2 = V_{Na}$) y en un valor a medio camino entre estos dos (V_1).

Se puede aplicar la siguiente transformación

$$\begin{aligned} x &\rightarrow \xi = x - ut & \frac{\partial}{\partial x} &\rightarrow \frac{\partial}{\partial \xi}, \\ t &\rightarrow \tau = t & \frac{\partial}{\partial t} &\rightarrow \frac{\partial}{\partial \tau} - u \frac{\partial}{\partial \xi}. \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

Y asumiendo que $\frac{\partial}{\partial \tau} = 0$, la ecuación (A.4) se puede reescribir como

$$\frac{dV}{d\xi} = -ri, \quad (\text{A.6a})$$

$$\frac{di}{d\xi} = -rC_M u i - j(V). \quad (\text{A.6b})$$

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, los puntos singulares de estas ecuaciones se obtienen cuando $i = 0$ y $j(V) = 0$, es decir, en V_0 , V_1 y V_2 . Dos de estos puntos cumplen que $\left. \frac{dj}{dV} \right|_{V_i}$ es positivo y, el otro, negativo. Los dos positivos, V_0 y V_2 son puntos de silla, y el negativo, V_1 , es un nodo estable para $u > 0$ y uno inestable para $u < 0$. Si $u = 0$, la trayectoria es homoclínica, es decir, parte del punto singular y acaba en él.

Una aproximación que permite una solución analítica de la ecuación (A.6) es la siguiente

$$\begin{aligned} j(V) &= g_r(V - V_0) & \text{si } V < V_1, \\ &= g_a(V - V_2) & \text{si } V > V_1. \end{aligned} \quad (\text{A.7})$$

Se considera que por debajo de V_1 , la membrana permanece en un estado de reposo con conductancia g_r baja. Por encima de este valor la membrana pasa a un estado activo de conductancia g_a mucho mayor. Como g_r es muy pequeña, se puede aproximar como nula. La ecuación (A.6) se transforma entonces en

$$\frac{d^2 V}{d\xi^2} + rC_M u \frac{dV}{d\xi} = 0 \text{ si } V < V_1, \quad (\text{A.8a})$$

$$\frac{d^2 V}{d\xi^2} + rC_M u \frac{dV}{d\xi} - rg_a(V - V_2) = 0 \text{ si } V > V_1. \quad (\text{A.8b})$$

Que sí tiene solución analítica y, eligiendo $V = V_1$ en el origen $\xi = 0$, se puede construir como

$$V = V_1 \exp(-\gamma_1 \xi) \text{ si } V < V_1, \quad (\text{A.9a})$$

$$V = V_2 - (V_2 - V_1) \exp(\gamma_2 \xi) \text{ si } V > V_1. \quad (\text{A.9b})$$

Apéndice A. Velocidad de propagación del impulso nervioso

Donde $\gamma_1 = rC_M u$ y $\gamma_2 = \frac{rC_M u}{2} \left[-1 + \left(1 + \frac{4g_a}{rC_M^2 u^2} \right)^{1/2} \right]$. Si se exige continuidad en i en el origen, la velocidad u cumple la siguiente expresión

$$u = \left[\frac{g_a}{rC_M^2} \right]^{1/2} \frac{V_2 - V_1}{(V_2 V_1)^{1/2}}. \quad (\text{A.10})$$

Apéndice B

Programa para la resolución de las ecuaciones de H-H

Para la realización de este trabajo se ha desarrollado un programa en el lenguaje de alto nivel de programación *Python*. Primeramente se han definido las funciones que aparecen a continuación.

```
1 def ab(v):      #Función para el cálculo de alpha_x y beta_x (x=n,m,h)
2     bn=0.125*math.exp(-v/80)
3     bm=4*math.exp(-v/18)
4     ah=0.07*math.exp(-v/20)
5     bh=1/(math.exp((-v+30)/10)+ 1)
6     if v==10:
7         an=0.1
8     else:
9         an=0.01*(-v+10)/(math.exp((-v+10)/10)- 1)
10    if v==25:
11        am=1
12    else:
13        am=0.1*(-v+25)/(math.exp((-v+25)/10)- 1)
14    return an,bn,am,bm,ah,bh
15
16 def nf(t,alpha,beta,alpha0,beta0): #Función para el cálculo de n en
17     ↪ función de t y V
18     tau=1/(alpha+beta)
19     n0=alpha0/(alpha0+beta0)
20     ninf=alpha/(alpha+beta)
21     nf=ninf-(ninf-n0)*math.exp(-t/tau)
22     return nf
23
24 def mf(t,alpha,beta,alpha0,beta0): #Función para el cálculo de m en
25     ↪ función de t y V
26     tau=1/(alpha+beta)
27     m0=alpha0/(alpha0+beta0)
28     minf=alpha/(alpha+beta)
29     mf=minf-(minf-m0)*math.exp(-t/tau)
```

```

28     return mf
29
30 def hf(t,alpha,beta,alpha0,beta0): #Función para el cálculo de h
31 en función de t y V
32     tau=1/(alpha+beta)
33     h0=alpha0/(alpha0+beta0)
34     hinf=alpha/(alpha+beta)
35     hf=hinf-(hinf-h0)*math.exp(-t/tau)
36     return hf

```

Estas calculan los valores de las funciones $\alpha_x(V)$ y $\beta_x(V)$ ($x = n, m, h$) para el valor de V proporcionado y el de n, m y h , calculadas integrando la ecuación (2.9) tomando V constante. Estas últimas solo serán utilizadas para determinar el valor de n, m y h al inicio.

Finalmente, se programa el método de *Runge-Kutta* de orden 2 para el cálculo de los nuevos valores de V, n, m y h y se guardan en un archivo para la posterior representación gráfica. Los valores de las constantes usados en la simulación se encuentran recogidos en el cuadro 2.1.

```

1  v # Valor del potencial inicial (en mV)
2  i # en uA
3  w # Velocidad angular de la corriente oscilante
4  an0,bn0,am0,bm0,ah0,bh0=ab(0)
5  an,bn,am,bm,ah,bh=ab(v)
6  n=nf(0,an,bn,an0,bn0) # Valor inicial de n
7  m=mf(0,am,bm,am0,bm0) # Valor inicial de m
8  h=hf(0,ah,bh,ah0,bh0) # Valor inicial de h
9
10 for k in range(0, nt): # Programa para el cálculo de V, n, m
    ↪ y h mediante el método Runge-Kutta de orden 2
11     t=k*dt
12     alpha=-(-i*math.cos(w*t)+gk*n**4*(v-vk)+gna*m**3*h*(v-vn)
13             +gl*(v-vl))*dt/cm
14     an,bn,am,bm,ah,bh=ab(v+alpha/2)
15     n=n+(an-(an+bn)*n)*dt # Valores avanzados por alpha/2
16     m=m+(am-(am+bm)*m)*dt
17     h=h+(ah-(ah+bh)*h)*dt
18
19     v=v-(-i*math.cos(w*(t+dt/2))+gk*n**4*(v+alpha/2-vk)
20         +gna*m**3*h*(v+alpha/2-vna)+gl*(v+alpha/2-vl))*dt/cm
21
22     n=n-(an-(an+bn)*n)*dt # Valores desavanzados de n, m y h
23     m=m-(am-(am+bm)*m)*dt
24     h=h-(ah-(ah+bh)*h)*dt
25
26     an,bn,am,bm,ah,bh=ab(v)
27     n=n+(an-(an+bn)*n)*dt # Nuevos valores de n, m y h

```

Apéndice B. Programa para la resolución de las ecuaciones de H-H

28 $m=m+(am-(am+bm)*m)*dt$

29 $h=h+(ah-(ah+bh)*h)*dt$

Bibliografía

- [1] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley y B. Katz, «Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo», *The Journal of Physiology*, vol. 116, n.º 4, pág. 424, 1952.
- [2] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley, «Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo», *The Journal of Physiology*, vol. 116, n.º 4, págs. 449-472, 1952.
- [3] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley, «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve», *The Journal of Physiology*, vol. 117, n.º 4, págs. 500-544, 1952.
- [4] R. FitzHugh, «Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane», *Biophysical Journal*, vol. 1, n.º 6, págs. 445-466, 1961.
- [5] J. Nagumo, S. Arimoto y S. Yoshizawa, «An active pulse transmission line simulating nerve axon», *Proceedings of the IRE*, vol. 50, n.º 10, págs. 2061-2070, 1962.
- [6] A. C. Scott, «The electrophysics of a nerve fiber», *Reviews of Modern Physics*, vol. 47, n.º 2, págs. 487-533, 1975.
- [7] E. R. Caianiello, «Outline of a theory of thought-processes and thinking machines», *Journal of Theoretical Biology*, vol. 1, n.º 2, págs. 204-235, 1961.
- [8] J. Bernstein, «Ueber den zeitlichen Verlauf der negativen Schwankung des Nervenstroms», *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, vol. 1, n.º 1, págs. 173-207, 1868.
- [9] H. von Helmholtz, «Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven», *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*, vol. 17, págs. 176-364, 1850.
- [10] S. Ramón y Cajal, «Structure et connexions des neurones (Nobel lecture)», 1906.
- [11] M. Goodall y T. Martin, «Analogue computer solutions of Hodgkin-Huxley-type equations», *Program and Abstracts of the Biophysical Society*, 1958.
- [12] B. van der Pol, «On a Generalisation of the Non-Linear Differential Equation $\frac{d^2U}{dt^2} - \varepsilon(1 - \mu^2)\frac{dU}{dt} + u = 0$ », en *Indagationes Mathematicae (Proceedings)*, Elsevier, vol. 60, 1957, págs. 477-480.
- [13] R. FitzHugh, «Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations», *The Journal of General Physiology*, vol. 43, n.º 5, págs. 867-896, 1960.
- [14] R. Wang, Z. Zhang y X. Jiao, «Mechanism on brain information processing: energy coding», *Applied Physics Letters*, vol. 89, n.º 12, pág. 123 903, 2006.

- [15] R. Wang, Z. Wang y Z. Zhu, «The essence of neuronal activity from the consistency of two different neuron models», *Nonlinear Dynamics*, vol. 92, n.º 3, págs. 973-982, 2018.
- [16] Z. Zhu, R. Wang y F. Zhu, «The energy coding of a structural neural network based on the Hodgkin–Huxley model», *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, pág. 122, 2018.
- [17] R. Villar, F. C. Pérez y C. L. Martínez, «Fundamentos físicos de los procesos biológicos: Bioelectromagnetismo, ondas y radiación», 2004.
- [18] F. Bezanilla, «The nerve impulse», 1998. dirección: <http://nerve.bsd.uchicago.edu/> (visitado 06-07-2022).
- [19] I. Tasaki, «Nerve excitation: A macromolecular approach», 1968.
- [20] V. S. Markin, V. F. Pastushenko e Y. A. Chizmadzhev, «Physics of the nerve impulse», *Soviet Physics Uspekhi*, vol. 20, n.º 10, págs. 836-860, 1977.
- [21] J. Z. Young, «Doubt and certainty in science: a biologist’s reflections on the brain», 1951.
- [22] B. Katz y O. H. Schmitt, «Electric interaction between two adjacent nerve fibres», *The Journal of Physiology*, vol. 97, n.º 4, págs. 471-488, 1940.
- [23] K. F. Bonhoeffer, «Über die Aktivierung von Passivem Eisen in Salpetersäure», *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie*, vol. 47, n.º 2, págs. 147-150, 1941.
- [24] K. F. Bonhoeffer, «Activation of passive iron as a model for the excitation of nerve», *The Journal of General Physiology*, vol. 32, págs. 69-91, 1948.
- [25] K. F. Bonhoeffer, «Modelle der nervenerregung», *Naturwissenschaften*, vol. 40, págs. 301-311, 1953.
- [26] B. Van der Pol, «LXXXVIII. On “relaxation-oscillations”», *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 2, n.º 11, págs. 978-992, 1926.
- [27] A. Liénard, «Etude des oscillations entretenues», *Revue Générale de l’Electricité*, vol. 23, págs. 901-912, 946-954, 1928.
- [28] S. Hagiwara e Y. Oomura, «The critical depolarization for the spike in the squid giant axon», *The Japanese Journal of Physiology*, vol. 8, págs. 234-245, 1958.
- [29] J. Moore, «Membranes, ions, and impulses», 2012.
- [30] B. Khodorov, «The problem of excitability: electrical excitability and ionic permeability of the nerve membrane», 1974.
- [31] J. Cooley y F. Dodge Jr., «Digital computer solutions for excitation and propagation of the nerve impulse», *Biophysical Journal*, vol. 6, n.º 5, págs. 583-599, 1966.
- [32] F. K. Sanders y D. Whitteridge, «Conduction velocity and myelin thickness in regenerating nerve fibres», *The Journal of Physiology*, vol. 105, n.º 2, págs. 152-174, 1946.
- [33] C. J. Schwiening, «A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley», *The Journal of physiology*, vol. 590, n.º Pt 11, págs. 2571-2575, 2012.

- [34] W. Bernardi, «The controversy on animal electricity in eighteenth-century Italy: Galvani, Volta and others», *Revue d'histoire des Sciences*, vol. 54, págs. 53-70, 2001.
- [35] F. Bezanilla, «How membrane proteins sense voltage», *Nature reviews Molecular cell biology*, vol. 9, n.º 4, págs. 323-332, 2008.
- [36] R. FitzHugh, «Mathematical models of excitation and propagation in nerve», *Biological Engineering*, págs. 1-85, 1969.
- [37] N. Minorsky, «Introduction to Non-Linear Mechanics, Edwards Brothers», *Ann Arbor*, pág. 158, 1947.