



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**MODELACIÓN DE LA  
ACTIVIDAD  
NEUROELÉCTRICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MATEMÁTICA**

**P R E S E N T A:**

**NATALIA CARRILLO MARTÍNEZ DE  
LA ESCALERA**



**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. HUMBERTO ANDRÉS CARRILLO  
CALVET**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Nace un dios. Otros mueren. La Verdad  
Ni vino ni se fue: el Error cambió.  
Tenemos ahora otra Eternidad,  
Y siempre es mejor lo que pasó.*

*Ciega, la Ciencia la inútil gleba labra.  
Loca, la Fe vive el sueño de su culto.  
Un nuevo dios es sólo una palabra.  
No lo busques ni creas: todo es oculto.*

*Fernando Pessoa*

# Agradecimientos

Quiero agradecer a mis sinodales, Dr. Manuel Falconi, Dr. Guillermo Sienra, Dr. Fernando Ongay y Fís. Andrés Porta, por su revisión del trabajo y sus observaciones. Al Dr. Porta por los valiosos comentarios sobre circuitos electrónicos, tema de su especialidad, pero también por sus contribuciones a la redacción. Al Dr. Sienra agradezco además por haberme apoyado en muchos otros asuntos académicos. Al Dr. Bargas, del Instituto de Fisiología Celular, por sus estimulantes clases en el curso de Neurofisiología, que fueron causa motivadora de este trabajo y en conjunto con la Dra. Elvira Galarraga, Toño Laville y todo su laboratorio, por proporcionarme datos de sus resultados experimentales, para incluirlos en ese trabajo. Al Dr. Rafael Pérez Pascual por asistir a la serie de seminarios en los que expuse este trabajo, y por sus valiosos comentarios.

A mi papá por estar al pendiente de mi desarrollo, darle sustento a todos mis proyectos y compartirme sus conocimientos y experiencias en ciencia y otras muchas áreas. Como tutor, le agradezco la exigencia y la paciencia. A mi mamá, por darme un apoyo incondicional, por confiar en mí y por ser el ejemplo de una mujer exitosa y comprometida. A mis hermanas: Julia por ser *rudin alaiif* y por todas esas carcajadas; Mariana por compartirme sus experiencias, sus hijos y su casa. A mi prima Ximena por todas las conversaciones de la vida y otros demonios.

A Dago, por ser mi cómplice en todo, incluyendo este proyecto. Por explicarme, por las conversaciones de calamares y sus impulsos nerviosos, por desentrañar el voltage clamp, por tener fe en la comprensión de las taus y sobre todo por estar presente cuando más lo he necesitado a lo largo de este proceso.

A todos los integrantes de Laboratorio de Dinámica No Lineal, en particular a Elio, por todo su apoyo a lo largo de mi carrera: hizo una diferencia muy grande poder contar contigo; a Jose Luis Jiménez por enseñarme acerca

de circuitos, por su disposición y sobre todo por mostrar una humanidad que no he visto en casi nadie y a Carlos Carrillo, por ser un compañero de lujo y una gran persona.

A mis alumnos por darme la oportunidad de aprender de la forma más linda que hay: explicando.

A mis maestros de la facultad Alejandro Días Barriga, Julio Morán, Mónica Clapp, Max Neumann, Luis Briseño y Gabriel del Río por modelarme lo que es un buen profesor de ciencia. A mis maestros fuera de la facultad Frank Hoppensteadt, Thomas Nagel, Lila Davachi, Irial, Tito y Gibe, por complementar mi educación.

A Eloisa, por ser mi camadre de ciencias. A mi compañeros de licenciatura Henrik, ElAle, Vladimiro, Joselito, Germán, Natalia Mtz, Valeria, Cooper, León... (y la lista continúa) por contribuir a que esta carrera haya sido provechosa y divertida. A mis amigos fuera de la facultad; a Bego por recordarme como soy; a Rafa, Mateo, Kata, Jota, Morro, por seguir al pie del cañón; a Pablo, Andrea, Lalo, Marla, Fernando, Tatiana, Emet, Luis y Ágatha por adoptarme.

Finalmente agradezco a la UNAM y a la Facultad de Ciencias por darme una educación gratuita de la más alta calidad.

# Índice general

Agradecimientos	4
<b>1. Estructura de las células nerviosas y biofísica de la actividad neuronal</b>	<b>6</b>
1.1. La neurona	6
1.2. Estructura de la membrana neuronal	9
1.3. La actividad neuroeléctrica	11
1.4. El calamar	13
1.5. La membrana del axón gigante del calamar	16
1.5.1. Composición química del electrolito intra y extracelular	16
1.5.2. Canales de potasio	16
1.5.3. Canales de sodio	17
1.5.4. La bomba de sodio/potasio	17
1.6. Principios fisicoquímicos	19
1.6.1. El equilibrio electroquímico y la ecuación de Nernst	19
1.6.2. El potencial de reposo	22
1.6.3. El potencial de acción	26
<b>2. Propiedades pasivas de la membrana: modelos matemáticos basados en análogos electrónicos</b>	<b>30</b>
2.1. Propiedades pasivas	30
2.2. Analogías electrónicas	31
2.3. Modelación matemática puntual	36
2.3.1. Experimentación en <i>Paramecium</i>	36
2.3.2. Carga y descarga de la membrana: solución de la ecuación diferencial con distintas condiciones iniciales	39
2.4. Deducción de la ecuación diferencial parcial que describe la propagación	41

	3
2.4.1. Solución de equilibrio . . . . .	47
2.4.2. Solución para un cilindro semi-infinito . . . . .	47
<b>3. Los experimentos de Hodgkin y Huxley</b>	<b>51</b>
3.1. Las convenciones . . . . .	52
3.2. El fijado de voltaje . . . . .	52
3.3. Distinción entre los tipos de corriente . . . . .	56
3.4. Respuesta a saltos de voltaje . . . . .	58
3.5. Dependencia en sodio extracelular . . . . .	60
3.6. Separación de la corriente iónica . . . . .	62
3.7. Relación corriente voltaje para $I_K$ e $I_{Na}$ . . . . .	63
3.7.1. Curva $I - V$ instantánea . . . . .	64
3.7.2. Curva $I - V$ en estado estable . . . . .	66
3.8. Conductancia de sodio y potasio . . . . .	67
3.9. Inactivación de sodio . . . . .	70
<b>4. La teoría de Hodgkin y Huxley</b>	<b>76</b>
4.1. El potencial de reposo . . . . .	77
4.2. El potencial de acción . . . . .	79
4.2.1. Deducción de la ecuación diferencial para la modela- ción de la conductancia de potasio . . . . .	81
4.2.2. Deducción de la ecuación diferencial para la modela- ción de la conductancia de sodio . . . . .	84
4.2.3. Interpretación de $m$ , $n$ y $h$ . . . . .	85
4.3. Las ecuaciones de Hodgkin y Huxley . . . . .	88
4.3.1. Interpretación y validación del modelo HH . . . . .	88
<b>Apéndice: Circuitos eléctricos</b>	<b>96</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>105</b>

# Capítulo 1

## Estructura de las células nerviosas y biofísica de la actividad neuronal

### 1.1. La neurona

El Sistema Nervioso esta formado por una compleja red de células especializadas algunas de las cuales tienen la capacidad de transmitir señales entre ellas. Su tarea es integrar información sobre procesos internos y externos, analizarla y en función de eso ejecutar las acciones que promuevan la supervivencia del organismo. La dinámica que establece la manera en que se conectan y comunican permite que esta importante función se regule.

Este sistema está conformado por células de dos tipos: neuronas y células gliales. Las neuronas están especializadas para la transmisión de señales y las células gliales proporcionan a las neuronas lo necesario para garantizar su buen funcionamiento.

Los astrocitos y la microglía son dos tipos de células gliales que suministran alimento a las neuronas, funcionan como un intermediario entre la sangre y la neurona, lo cual reduce el riesgo de que alguna molécula dañina penetre al citoplasma de la neurona. Las células de schwann y los oligodendrocitos son células gliales presentes en algunos organismos, particularmente vertebrados, cuya función es envolver las neuronas en una capa de un aislante llamado mielina, que permite que las señales nerviosas se transmitan con una mayor eficiencia.

En el esquema morfológico típico de una neurona hay un cuerpo celular del que salen una serie de ramificaciones o procesos neuronales. El más largo y sobresaliente de los procesos neuronales se llama *axón* y en ambos extremos tiene arboraciones, una se denomina *árbol dendrítico* y a la otra se le llama *terminal axónica*. Bajo este esquema hay cuatro partes esenciales en una neurona: el soma, el axón, las terminales axónicas y las dendritas. En el soma se encuentran los organelos y el núcleo celular; el axón, terminales axónicas y dendritas son proliferaciones de la membrana del soma que se alejan del cuerpo celular formando una compleja arborización.

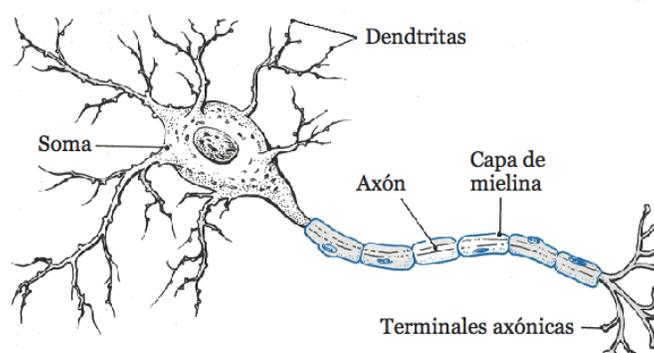


Figura 1.1

Dos neuronas interactúan en sitios específicos llamados sinapsis en los que los procesos neuronales de dos células se encuentran muy cercanos y sus membranas están equipadas para transmitir señales químicas (ver figura 1.2). En estas “conexiones” la información generalmente fluye de terminal axónica a dendrita. En señales químicas<sup>1</sup> no hay conexión física entre las dos neuronas, por lo que la señal no se transmite directamente. Para lograr la transmisión, la neurona presináptica libera *neurotransmisores* al espacio intersináptico, cuando éstos entran en contacto con receptores en la neurona postsináptica pueden llegar a producir una señal (dependiendo de la cantidad de químicos liberados y de la sensibilidad de la neurona receptora) que se propaga a través de ésta.

La estructura arbórea de estas células permite que una neurona tenga

<sup>1</sup>Existen otro tipo de sinapsis llamadas eléctricas que no se discutirán en este documento.

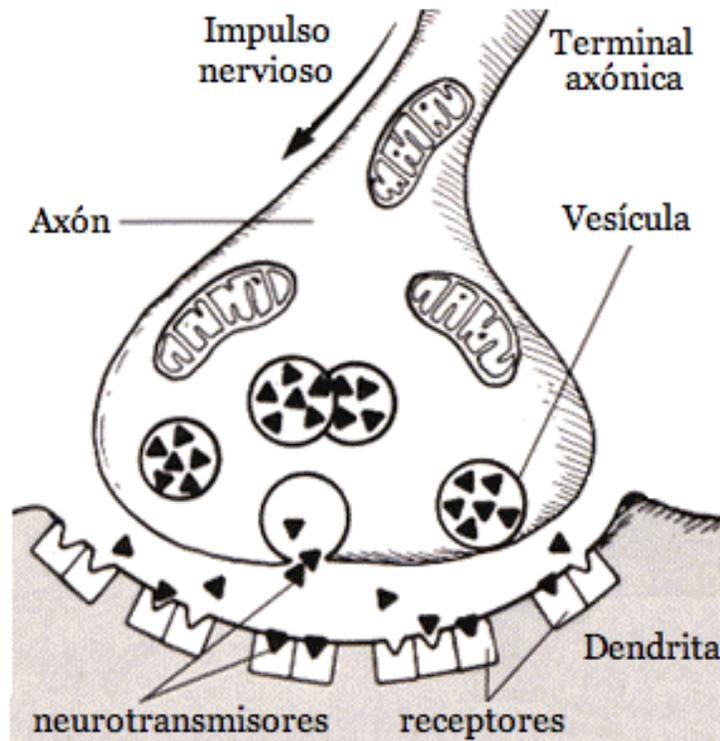


Figura 1.2: La sinapsis sucede cuando un potencial de acción llega a la terminal axónica de la neurona presináptica provocando que vesículas que contienen neurotransmisores se fusionen a la membrana y los liberen al espacio intersináptico y este químico se una a los receptores de la dendrita de la neurona postsináptica.

sinapsis con alrededor de 10,000 otras a pesar de que los cuerpos celulares no estén cerca. El árbol dendrítico recibe constantemente señales (mediante sinapse) de muchas neuronas, que se integran en el soma y si la intensidad del total de señales supera un valor *umbral*, la neurona se *excita*, lo cual se manifiesta mediante la generación de una señal que sale del axón y se propaga a lo largo del mismo hasta llegar a los botones sinápticos que forman las terminales axónicas para enviar neurotransmisores a las células con las que la neurona excitada está ‘conectada’.

La señal de la célula nerviosa se genera en una región llamada Hillock que se encuentra en la base del axón, esta señal se propaga como una onda a lo largo de la membrana y se denomina *impulso nervioso* o *potencial de acción*. A modo muy general, el impulso nervioso es un fenómeno ondulatorio porque consiste en una variación en el voltaje que existe a través de la membrana, que en reposo tiene un valor estable y cuando la membrana se excita, cambia abruptamente y este cambio se propaga.

## 1.2. Estructura de la membrana neuronal

La membrana celular es una capa bilipídica<sup>2</sup> que envuelve el citoplasma de la célula y tiene compuestos incrustados como proteínas y carbohidratos. Posee una composición química de 52% de proteínas, 40% de lípidos y 8% de azúcares. La bicapa está conformada por fosfolípidos<sup>3</sup> y es una estructura estable (de mínima energía).

La función de la membrana es aislar el citoplasma del medio extracelular y regular la entrada y salida de compuestos. Moléculas liposolubles como son moléculas pequeñas no polares, por ejemplo  $O_2$  y  $CO_2$ , atraviesan los lípidos de la membrana libremente. Como el medio extracelular y el citoplas-

---

<sup>2</sup>La bicapa de lípidos no quedó firmemente establecida como la base de la membrana hasta que el desarrollo de la microscopía electrónica finalmente proporcionó evidencias directas de su presencia y reveló que su grosor era cercano a 7.5 nm (Robertson, 1957). Aún así, su completa generalización todavía tuvo que esperar hasta los estudios con rayos-X (Robertson, 1959).

<sup>3</sup>Este tipo de lípidos pertenecen a la categoría de moléculas anfipáticas por poseer una característica especial: una sección de la molécula es afín al agua (hidrofílica) y el resto es repelido por el agua (hidrofóbica). Esta propiedad hace que al entrar en contacto con el agua los fosfolípidos se acomoden de tal forma que el fosfato está en contacto con el agua y los lípidos no, lo cual se equilibra en una de tres configuraciones posibles: una micela, una pared bilipídica o un cierto volumen de agua cubierto por la capa bilípida.

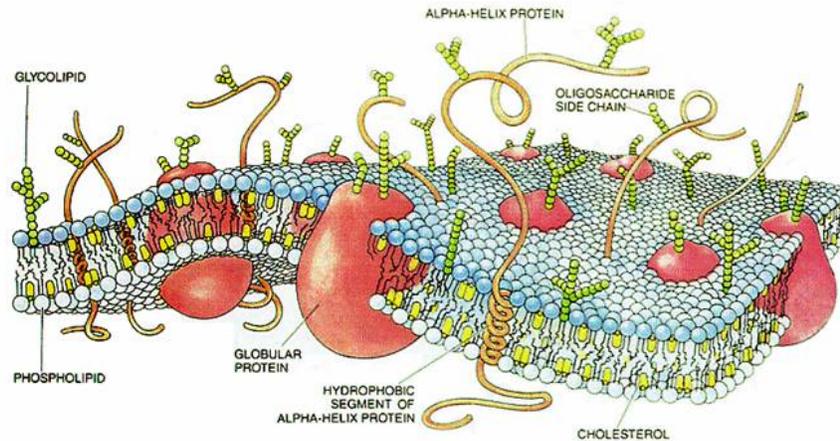


Figura 1.3

ma son medios acuosos, la mayoría de los compuestos que están alrededor de la membrana son hidrosolubles y cruzan la capa bilipídica con muy baja probabilidad.

La estructura de la membrana abarca, además de la parte lipídica, mecanismos más sofisticados para que atraviesen la membrana compuestos, que están formados por proteínas incrustadas cuya estructura tridimensional establece un mecanismo que permite de manera selectiva el paso de cierto tipo de moléculas. Así es como la membrana permite el paso de compuestos que no son liposolubles pero son importantes para el metabolismo de la célula.

Los *canales iónicos* son proteínas transmembranales cuya estructura forma un poro por el cual se difunden iones pasivamente. Mediante mecanismos físico-químicos cada canal discrimina las distintas especies iónicas y deja pasar algunas de ellas a través de la membrana. Hay dos tipos de canales, unos que se mantienen abiertos y otros que pueden variar su conformación para impedir o permitir el paso de iones dependiendo de factores externos. Se ha postulado que éstos tipos de canales tienen una o varias *compuertas* que son parte del canal y abren o cierran el poro. Por ejemplo, algunos canales son sensibles a estímulos como diferencias en el voltaje transmembranal, señales químicas o físicas y abren o cierran compuertas de acuerdo a las variaciones en esos factores. Este comportamiento requiere la existencia de “sensores” que detectan esas variaciones y están acoplados de alguna manera a las com-

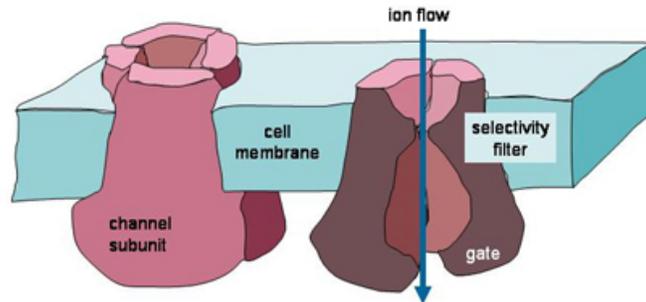


Figura 1.4

puertas para regular su apertura.

Los canales no utilizan energía para mover los iones, cuando un canal está abierto los iones se mueven obedeciendo el gradiente de difusión, y por estar cargados eléctricamente, también al gradiente eléctrico. La existencia de canales abiertos implica que la membrana tiene cierto grado de *permeabilidad* a la especie iónica que el canal permite pasar.

Las *bombas iónicas* son otro tipo de proteínas transmembranales que proveen a la membrana de un mecanismo de transporte activo de iones en contra de gradientes químicos o físicos, para lo cual utilizan energía del metabolismo de la célula.

### 1.3. La actividad neuroeléctrica

El trabajo de las bombas iónicas tiene como resultado un desbalance en la concentración de los iones dentro de la célula con respecto al exterior. Debido a una combinación de efectos fisico-químicos, que serán discutidos en la sección 1.6, estos gradientes producen una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la neurona. Este voltaje se puede medir al colocar un electrodo dentro de la membrana y registrar el voltaje relativo al exterior (al que algunos autores le asignan un potencial 0). El voltaje que se registra se llama *potencial de membrana* o *voltaje transmembranal*. El valor en torno al cual el voltaje de membrana se estabiliza se conoce como *potencial de reposo*. Cuando la célula se estimula apropiadamente se produce una variación del voltaje transmembranal que se propaga a lo largo del axón de una forma ondulatoria. Este proceso se conoce como *impulso nervioso* o

*potencial de acción.*

De acuerdo a la teoría de A. L. Hodgkin y A. F. Huxley, que se revisará en los capítulos 3 y 4, la generación y propagación de los impulsos eléctricos en las neuronas se debe a los cambios en la permeabilidad selectiva de la membrana a ciertas especies iónicas, los cuales, a su vez, se detonan por variaciones en el voltaje transmembranal. Así, además de las bombas, los canales iónicos cuya permeabilidad cambia con los cambios de voltaje juegan un papel importante en este complejo de interacciones.

Cuando hay un estímulo eléctrico adecuado en un punto del axón, canales iónicos sensibles a voltaje de la zona cambian de estar cerrados a estar abiertos, lo que produce que iones que estaban acumulados alrededor de la membrana pasen al exterior y viceversa, obedeciendo gradientes químicos y eléctricos, y esto tiene como resultado una variación del voltaje de membrana. El potencial de acción no implica desplazamiento de iones a lo largo del axón sino *a través* de la membrana, esto produce una variación del voltaje transmembranal localizada, pero de magnitud suficiente para afectar la permeabilidad iónica de las zona aledaña, mediante la apertura de canales. Esta variación del voltaje transmembranal se propaga como una señal ondulatoria a lo largo del axón.

La dinámica de estas interacciones es compleja y su explicación requiere del uso de modelos matemáticos en términos de ecuaciones diferenciales. Los cambios de voltaje a través de la membrana se entienden como un proceso no lineal que constituye el paradigma ejemplar de fenómeno de excitabilidad. Este fenómeno se caracteriza por la existencia de:

1. Un UMBRAL que tiene que ser rebasado para que se produzca el fenómeno.
2. Una RESPUESTA DE TIPO TODO O NADA. Esto significa que cada vez que se desata un respuesta, ésta es siempre de la misma forma y magnitud.
3. Un PERIODO REFRACTARIO Un intervalo de tiempo, post-estimulación, que tiene que transcurrir para que otro estímulo supraumbral pueda desatar una nueva respuesta de excitación.

La actividad nerviosa puede esquematizarse de la siguiente manera: al recibir un estímulo supraumbral la célula se excita y transmite sus señales a

las células con las que hace sinapsis, de esta manera los impulsos eléctricos circulan a través de la red neuronal como una onda de excitación<sup>4</sup>.

## 1.4. El calamar

En algunas especies de cefalópodos se encuentran neuronas con axones de gran tamaño. Históricamente el estudio de las propiedades de las fibras nerviosas se vio muy favorecido por la facilidad de experimentar con estas fibras macrosópicas. Las especies *loligo forbesii*, *dosidicus gigas* y *loligo pealeii* de calamar son las que proporcionan un mejor material de experimentación. En estas especies se encuentran axones que pueden llegar a tener hasta un milímetro de diámetro, los cuales proporcionan excelentes preparaciones experimentales para estudiar la excitabilidad.

Los calamares son moluscos con 10 tentáculos y un manto muscular. Su supervivencia depende de la capacidad de huir mediante la contracción rápida de los músculos del manto. Para lograr una eficiente contracción del cuerpo, el calamar esta enervado por axones de gran diámetro que en algunas especies llegan a tener cerca de 1 mm, dimensiones enormes cuando se las compara con los 10-20  $\mu\text{m}$  de los axones de mamífero<sup>5</sup>.

El sistema nervioso de los calamares está compuesto por muchísimas neuronas, entre ellas hay una que recorre el manto y está involucrada en la contracción de la musculatura del mismo. Esta neurona tiene un axón de un tamaño por mucho mayor que el de las demás neuronas del animal y se le denomina axón gigante.

---

<sup>4</sup>Esta visión permite concebir, con un enfoque cibernética, a la neurona como un integrador de señales: todas las señales que convergen en la célula a través del árbol dendrítico se integran en el soma para resultar en la generación de un impulso eléctrico que se transmitirá a las demás sinapsis.

<sup>5</sup>En mamíferos también se necesitan respuestas rápidas, pero el mecanismo para acelerar la conducción de señales nerviosas que se conservó evolutivamente en estos organismos es envolver al axón en una capa de mielina que aísla el axón y conduce mejor los impulsos.

axón de calamar

nervio de conejo

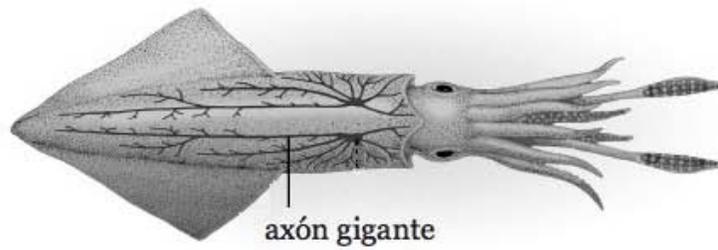
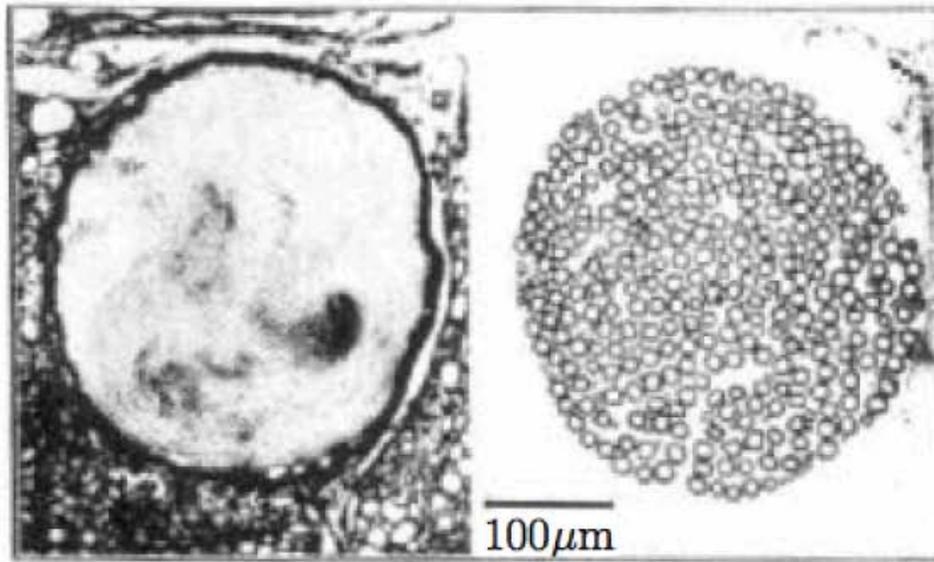
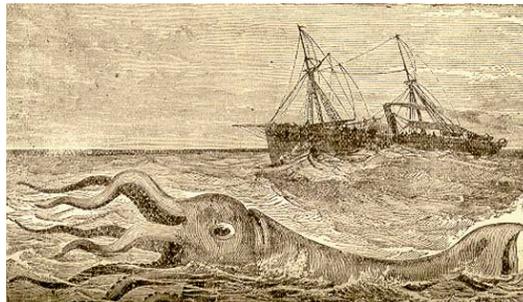


Figura 1.5

### APORTACIÓN DEL CALAMAR A LA CIENCIA

El descubrimiento de la enorme fibra nerviosa del calamar en 1936 por el zoólogo inglés J. Z. Young significó un avance de indiscutible importancia para la ciencia, ya que el tamaño del axón permite la inserción de un electrodo que registra el potencial de membrana. La posibilidad de hacer esta medición condujo a electrofisiólogos de la época a



realizar una serie de experimentos que llevaron a una comprensión detallada de la actividad eléctrica de las neuronas y fue un valioso material de experimentación de A. F. Huxley y A. L. Hodgkin. En una ocasión Hodgkin dimensionó la importancia científica del descubrimiento del axón gigante:

It is arguable that the introduction of the squid giant nerve fibre by J. Z. Young in 1936 did more for axonology than any other single advance during the last forty years. Indeed a distinguished neurophysiologist remarked recently at a congress dinner (not, I thought, with the utmost tact), "It's the squid that really ought to be given the Noble Prize."<sup>a</sup>

Es importante notar la distinción entre el axón gigante del calamar y el calamar gigante (como el de la ilustración), ya que el axón gigante está presente en todos los calamares y el calamar gigante es una especie en particular.

---

<sup>a</sup>[22] página 119.

## 1.5. La membrana del axón gigante del calamar

### 1.5.1. Composición química del electrolito intra y extracelular

Es posible extraer el axoplasma del axón para analizar su contenido. La composición química del axoplasma del axón gigante de calamar se compara con el agua de mar y sangre en la tabla 1.1.

Ion	Concentración en axoplasma (mM)	Concentración en agua de mar (mM)	Sangre de calamar (mM)
Potasio	400	10	20
Cloro	40 - 150	540	440
Sodio	50	460	560

Cuadro 1.1: Concentraciones Iónicas dentro y fuera de axones aislados de calamar. (Datos de [22])

La concentración de potasio es muy alta dentro del axón y baja fuera del mismo, mientras que la concentración de sodio es muy baja en el interior con respecto al exterior del axón.

### 1.5.2. Canales de potasio

Las investigaciones en el axón gigante de calamar han resuelto que éste tiene una gran población de canales que permiten el tránsito de potasio transmembranal. Hay una cierta permeabilidad en *equilibrio* a potasio y hay canales que son sensibles al voltaje transmembranal y cuando éste es mayor a un cierto valor se abren, lo cual establece una permeabilidad en *actividad*. Los canales de potasio sensibles a voltaje tienen una compuerta que está sincronizada con un sensor que la abre cuando el campo eléctrico tiene un cambio suficientemente grande, y se mantiene abierta siempre que el campo eléctrico se mantenga modificado. Cuando el campo eléctrico regresa a la normalidad (al mismo valor que tiene en reposo) la compuerta se cierra y la permeabilidad se reduce a la que establecen los canales de potasio que no tienen compuerta y siempre están abiertos. Un canal de potasio sensible a voltaje tiene dos estados posibles: si está cerrado se dice que está *desactivado* y cuando se abre se *activa*.

### 1.5.3. Canales de sodio

La membrana de este axón en reposo tiene una baja permeabilidad a sodio, pero hay una población muy grande de canales de sodio sensibles a voltaje. Éstos tienen dos compuertas: la de *activación* y la de *inactivación*. En reposo el canal está desactivado (la compuerta de activación se mantiene cerrada) y desinactivado (compuerta de inactivación abierta). Cuando el voltaje supera cierto umbral, la compuerta de activación se abre lo cual permite el tránsito de sodio, y esta compuerta se mantiene abierta siempre y cuando el cambio en el voltaje se sostenga. Hasta ahora el canal se comporta igual que el de potasio, sin embargo, la compuerta de inactivación es independiente a la de activación y se cierra unos milisegundos después de que el canal se activa, lo que impide que pase más sodio. Se dice que el canal sensible a voltaje de sodio tiene 3 estados: desactivado (como en reposo), activado e inactivado (ver figura 1.6).

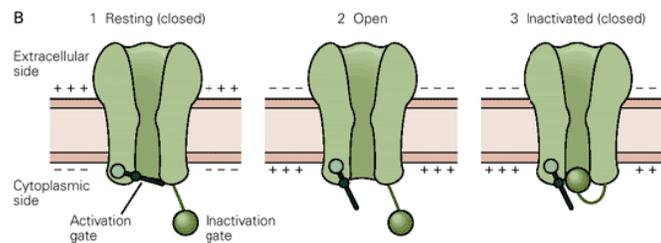


Figura 1.6: Caricatura de los 3 estados del canal de sodio sensible a voltaje.

### 1.5.4. La bomba de sodio/potasio

Además de canales el axón del calamar posee una proteína transmembranal que usa energía del metabolismo para cambiar las concentraciones de sodio y potasio. Esta bomba llamada la sodio-potasio-ATPasa (NaKATPasa) es importantísima para la actividad neuroeléctrica, se estima que utiliza 30 - 40% del consumo de energía del sistema nervioso, es ella la que establece las diferencias de concentración a través de la membrana que aparecen en la tabla 1.1.

El mecanismo de esta bomba es el siguiente:

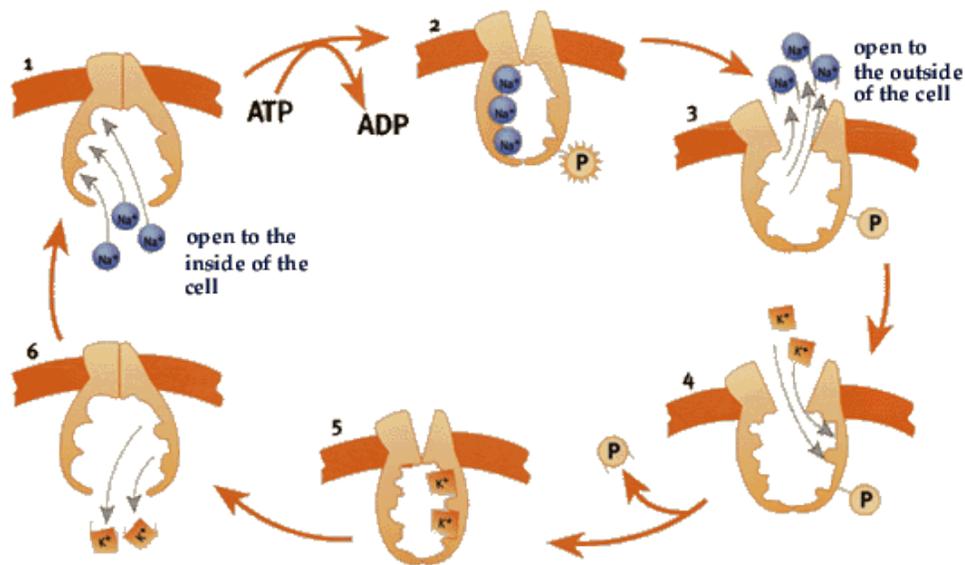


Figura 1.7

1. Tres iones de sodio ( $3 \text{ Na}^+$ ) intracelulares se insertan en la proteína transportadora.
2. El  $\text{ATP}^6$  aporta un grupo fosfato ( $\text{P}_i$ ) liberándose difosfato de adenosina ( $\text{ADP}$ ). El grupo fosfato se une a la proteína, hecho que provoca cambios conformacionales en el canal proteico.
3. Esto produce la expulsión fuera de la célula de los tres iones de sodio ( $3 \text{ Na}^+$ ).
4. Dos iones de potasio ( $2 \text{ K}^+$ ) extracelulares se acoplan a la proteína de transporte.
5. El grupo fosfato se libera de la proteína induciendo a los  $2 \text{ K}^+$  a ingresar a la célula.

El transporte selectivo debido a los canales y el efecto del trabajo de las bombas genera una distribución inhomogénea de iones a ambos lados de la

---

<sup>6</sup>ADP = Difosfato de adenosina  
ATP = Trifosfato de adenosina.

membrana. Esta repartición de iones a través de la membrana genera un gradiente de concentración (gradiente químico) y diferencias de potencial (gradiente eléctrico), lo cual establece las propiedades eléctricas de la membrana y es crucial para la generación del impulso nervioso.

## 1.6. Principios fisicoquímicos concomitantes a la actividad eléctrica

### 1.6.1. El equilibrio electroquímico y la ecuación de Nernst

Es fundamental analizar el comportamiento de iones a través de una membrana semipermeable para lograr desentrañar la dinámica del voltaje transmembranal. En esta sección se revisan los conceptos teóricos que son necesarios para analizar la dinámica de las especies iónicas en el entorno de la membrana celular.

Un escenario adecuado para apreciar el rol de los gradientes de concentración en combinación con la permeabilidad selectiva de la membrana, es una tina con dos compartimentos separados por una membrana permeable a una sola especie iónica. Un compartimento corresponde al interior de la membrana y el otro al exterior. Consideremos que la tina tiene agua en los dos compartimentos y que la membrana que los separa es permeable a potasio solamente. Vamos a hacer una serie de experimentos teóricos en los que se introducen distintas concentraciones de sal en cada compartimento. Supongamos que se introduce el doble de cloruro de potasio ( $KCl$ ) en el compartimento 1 que en el 2. Cuando la sal entra en contacto con el agua, se disocia en iones de  $K^+$  y  $Cl^-$ , el potasio puede pasar al otro lado pero el cloro no. Hay un voltímetro que mide la diferencia de potencial entre ambos compartimentos; al inicio, el voltímetro registra un voltaje  $V = 0$  ya que cada lado es neutro eléctricamente. Conforme el tiempo transcurre la lectura del voltímetro aumenta hasta que se estabiliza en un cierto valor de equilibrio.

Como la membrana no es permeable al cloro, las concentraciones de  $Cl^-$  se mantendrán constantes en ambos compartimentos. Pero ¿Qué pasa con el potasio? Si sólo se toma en cuenta el gradiente de concentración (a este gradiente también se le llama químico o de difusión), la predicción sería que se mueve la mitad de potasio del compartimento 1 al 2 hasta igualar las concentraciones en ambos compartimentos, sin embargo la fuerza eléctrica impide que esto suceda.

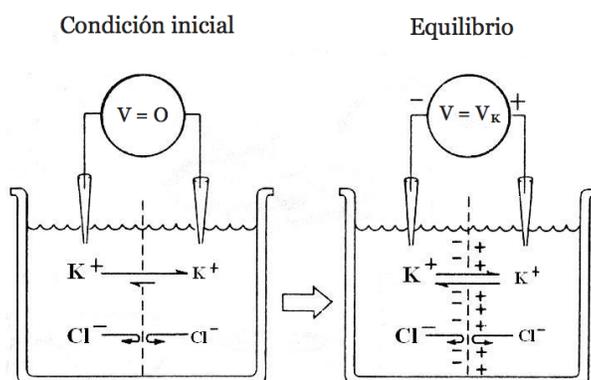


Figura 1.8

Al pasar  $K^+$  del compartimento 1 al 2, el compartimento 1 queda cargado negativamente (ya que se queda un ion negativo de cloro sin neutralizar por cada ion de potasio que pasa al otro lado) y el compartimento 2 queda cargado positivamente debido al exceso de carga positiva debido a la presencia de iones de potasio. Esto explica que el voltímetro registre una diferencia de potencial. En resumen, las fuerzas químicas impulsan a los iones de potasio a homogeneizar sus concentraciones, pero al difundirse éstos rompen con la neutralidad eléctrica y generan un gradiente eléctrico, que se opone al gradiente químico. Cuando ha transcurrido suficiente tiempo, una porción de los iones de potasio ha pasado al otro lado y no hay flujo neto a través de la membrana, ya que los iones de potasio sienten suficiente repulsión por la carga positiva del compartimento 2 como para contrarrestar la tendencia a homogeneizar las concentraciones. Este equilibrio entre la fuerza de difusión y la fuerza eléctrica se sostiene dinámicamente y se conoce como *equilibrio electroquímico*.

El *voltaje de equilibrio electroquímico* es el valor en el que se estabiliza la lectura del voltímetro. Nernst estudió este fenómeno y la ecuación que lleva su nombre permite calcular el valor del voltaje de equilibrio electroquímico de una especie iónica en función de las concentraciones a ambos lados de una membrana permeable al ión. Para una especie iónica  $A$ , de valencia  $z$ , con concentraciones  $[A]_1$  y  $[A]_2$  en los compartimentos 1 y 2 que están separados por una membrana permeable al ión  $A$ , se tiene la siguiente fórmula:

$$V_A = \frac{RT}{zq} \ln \left( \frac{[A]_1}{[A]_2} \right)$$

donde  $V_A$  es el potencial de equilibrio del ion  $A$ ,  $zq$  es la cantidad de carga por partícula,  $T$  es la temperatura en grados Kelvin. Como el logaritmo del cociente es una diferencia de logaritmos, esta ecuación dice que el voltaje de equilibrio es proporcional a la diferencia de los logaritmos de las concentraciones. La ecuación de Nernst permite predecir la diferencia de potencial a través de la membrana al conocer las distintas concentraciones de un ión; pero también se puede utilizar para conocer si una solución está o no en equilibrio electroquímico (i.e. si hay un flujo iónico neto o no) una vez que se conoce el voltaje que hay a través de la membrana. Es importante observar que el valor del voltaje de equilibrio,  $V_A$ , es independiente de la permeabilidad ( $P_A$ ) que la membrana tenga. el valor de  $P_A$  es relevante solamente para determinar la rapidez del proceso de convergencia del sistema al valor de equilibrio  $V_A$ .

Para generar una diferencia de potencial perceptible a través de la membrana celular es suficiente con el desplazamiento de un pequeño número de iones (alrededor de  $10^{-12}$  moles de  $K^+$  por  $cm^2$  de membrana). Esto es relevante para la comprensión de la actividad neuroeléctrica por dos razones: primero, significa que las concentraciones de los iones que permean la membrana se mantienen esencialmente constantes, incluso después de que el trabajo de las bombas haya generado el potencial de reposo. Segundo, las pequeñas corrientes iónicas que generan el potencial de membrana no alteran la neutralidad eléctrica global del citoplasma, lo cual es importante para que la célula regule la presión osmótica y no explote o se colapse.

La concentración iónica en el axoplasma y el exterior del axón del calamar aparecen en la Tabla 1.1 de la sección 1.5. Con estos datos se calcula a continuación el potencial de equilibrio de sodio y potasio usando la ecuación de Nernst, a una temperatura de  $37^\circ$  y  $10^\circ$  grados centígrados para cada ion.

A  $10$  grados centígrados:

$$V_K = 24,4 \ln \left( \frac{10}{400} \right) = -90mV \quad (1.1)$$

$$V_{Na} = 24,4 \ln \left( \frac{460}{50} \right) = 54,1mV \quad (1.2)$$

y a  $37$  grados centígrados :

$$V_K = 26,73 \ln\left(\frac{10}{400}\right) = -98,6mV \quad (1.3)$$

$$V_{Na} = 26,73 \ln\left(\frac{460}{50}\right) = 59,31mV \quad (1.4)$$

Como  $\ln(x) < 0$  cuando  $x < 1$  y  $\ln(x) > 0$  cuando  $x > 1$ , el signo de los equilibrios de estos dos iones depende de si está más concentrado dentro o fuera de la membrana, ya que el valor de  $zq$  es positivo para ambos iones. Esto quiere decir que en el caso específico de sodio y potasio, tienen un potencial de equilibrio electroquímico negativo siempre que la concentración adentro es mayor que la de afuera y viceversa.

### WALTHER HERMANN NERNST



*W. Nernst*

(Junio 25, 1864 - Noviembre 18, 1941)

Nació en Briesen, una ciudad al oeste de Prusia en lo que ahora es Polonia. Estudió física y matemáticas en las universidades de Zurich, Berlín, Graz y Wurzburg. Desde 1891 ejerció como profesor de física en la Universidad de Gotinga, en donde, en 1895, fundó el Instituto de Química, Física y Electroquímica.

En 1905 se trasladó a la Universidad Humboldt de Berlín como profesor y director del Instituto de Química Física. Ganó el premio Nobel de química en 1920 por su trabajo en termoquímica. En 1922 fue nombrado presidente del Instituto Fisicotécnico de Berlín-Charlottenburg, cargo que dejó en 1933. Sus contribuciones fueron fundamentales para el establecimiento la moderna físico-química. Trabajó en los campos de la electroquímica, termodinámica, química del estado sólido y fotoquímica. En 1888 propuso la ecuación que ahora se conoce como “ecuación de Nernst”, que se refiere en esta sección.

### 1.6.2. El potencial de reposo

Como se ha mencionado anteriormente, el potencial de reposo es el nombre que se le da al valor equilibrio del voltaje transmembranal. Todas las membranas celulares tienen una permeabilidad selectiva a iones, debido a la

presencia de canales, que ayuda a regular la presión osmótica, por lo que el potencial de reposo se observa en todo tipo de células. En el axón gigante de calamar se registran valores de  $-50$  a  $-100$  mV. En particular, la membrana del axón gigante del calamar tiene una permeabilidad selectiva a potasio, cloro y sodio; principalmente. Se ha visto que en el calamar la membrana neuronal presenta 2 tipos de canales<sup>7</sup> y un tipo de bomba fundamentales para la actividad eléctrica:

- Canales selectivos a  $K^+$ , sensibles a voltaje con una compuerta
- Canales selectivos a  $Na^+$ , sensibles a voltaje con 2 compuertas
- Las bombas de sodio-potasio (NaKATPasas) que sacan 3  $Na^+$  por cada 2  $K^+$  que introducen al axoplasma.

A pesar de que la ecuación de Nernst aplica para membranas que sólo son permeables a una especie iónica, ésta es un punto de apoyo para comprender el caso, más complicado, del axón del calamar. Si la membrana solamente fuera permeable a una especie iónica, el potencial de reposo sería idéntico al potencial de equilibrio para esa especie, independientemente del grado de permeabilidad que la membrana tenga al ión (si es poco permeable pasará más tiempo antes de que el ión alcance su equilibrio). Pensando de manera separada al sodio y al potasio, sabemos que cada cual tiene una tendencia por alcanzar su equilibrio electroquímico que podemos calcular con la ecuación de Nernst para las concentraciones que aparecen en la tabla 1.1 que son resultado del trabajo de las bombas iónicas, los valores obtenidos para sodio y potasio a 10 grados centígrados son  $V_K = -90mV$  y  $V_{Na} = 54,1mV$  (ver sección 1.6.1).

Es natural pensar que mientras más movilidad tiene un especie iónica a través de la membrana, más atrae al potencial de membrana a su equilibrio electroquímico, esto es, si la membrana es permeable tanto a  $A$  como a  $B$  pero es mucho más permeable a  $A$  que  $B$ , el potencial de membrana debe ser cercano al potencial de equilibrio electroquímico de  $A$ . Con los datos de los equilibrios electroquímicos de sodio y potasio y el hecho de que la membrana

---

<sup>7</sup>En las membranas de células nerviosas es común que haya varios tipos distintos de canales para cada especie iónica, para potasio hay una gran variedad de tipos de canales (Hille p. 68), sin embargo, la visión reduccionista de 2 tipos funciona ya que son éstos los que participan mayoritariamente en el establecimiento del potencial de reposo y en la generación y propagación del potencial de acción a lo largo del axón.

en reposo es más permeable a potasio que a sodio, podemos conjeturar que el potencial de reposo estará más cerca del potencial de equilibrio de potasio, ya que los iones de potasio tienen más posibilidades de atravesar la membrana obedeciendo su gradiente electroquímico, y tiene una mayor oportunidad de buscar su equilibrio. Los iones de sodio, en cambio, son víctimas de la baja permeabilidad y no tienen casi movilidad transmembranal, están “atrapados”. El potencial de reposo en axones de calamar es de alrededor de  $-70mV$  que, efectivamente, es mucho más cercano al equilibrio electroquímico de potasio que al de sodio.

Dado el valor del potencial de reposo, podemos saber cuál es el gradiente electroquímico de cada especie iónica. La magnitud de la fuerza que sienten los iones depende de que tan alejado del equilibrio electroquímico de ese ión está el potencial de reposo: si el potencial de reposo es igual al potencial de equilibrio, la especie no siente fuerza ninguna, si  $V$  es más positivo, los iones tienden a moverse en la dirección que haga que  $V$  sea más negativo, y lo inverso si  $V$  es más negativo que el potencial de equilibrio de la especie.

Para una temperatura de  $10^{\circ}C$  el sodio está en equilibrio si el voltaje transmembranal  $V = 54,1$  pero  $V = V_r = -70$  lo cual implica que el sodio está muy alejado de su equilibrio electroquímico. Además, el equilibrio de sodio y el potencial de reposo tienen signo opuesto por lo que el campo favorece movimiento de iones de sodio hacia el interior de la membrana, ya que si los iones se mueven de esta manera, hacen que  $V$  sea más positivo y por ende más parecido a  $V_{Na}$ . Sin embargo, la baja permeabilidad a sodio en reposo impide que el sodio se movilice de este modo.

El hecho de que el potencial de reposo esté muy cerca del potencial de equilibrio de potasio implica que el campo que sienten los iones de potasio es de menor intensidad que el que sienten los de sodio. Además, como  $V_K$  y  $V$  tienen el mismo signo, el campo favorece que los iones de potasio estén acumulados en el interior de axón. Si no existiesen sodio y cloro, los iones de potasio seguirían entrando a la membrana hasta que  $V_r = V_K = -90$ , sin embargo, la existencia de una leve permeabilidad a otros iones impide que el potasio alcance su equilibrio.

En la figura se muestra un análogo mecánico del potencial de reposo, se representa al potencial de reposo como el número que corresponde al punto de una barra en el que se debe poner un pivote para obtener un equilibrio estático. Se marcan el equilibrio de potasio y de sodio, y encima de cada valor de equilibrio hay un dibujo de una pesa cuyo tamaño es proporcional a la permeabilidad de ese ión. De ese modo, el ión con mayor tamaño, por

ende mayor peso, “jala” el potencial de reposo hacia el valor de su potencial de equilibrio.

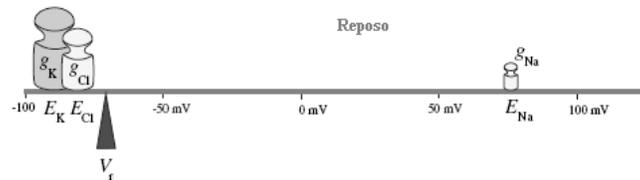
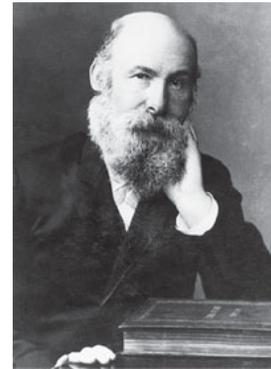


Figura 1.9: Análogo mecánico del potencial de membrana con las permeabilidades presentes en reposo. (Adaptada de [15]).

### BERNSTEIN Y LA TEORÍA DE LA MEMBRANA

Los primeros experimentos que permitieron hacer mediciones cuantitativas del potencial de membrana consistían en acercar un electrodo a la célula y registrar el potencial (extracelular). A pesar de tener grandes limitaciones, detectaban que el potencial en reposo es negativo con respecto al exterior y que durante un potencial de acción se vuelve temporalmente menos negativo. Electrofisiólogos de la época especulaban acerca de la generación del potencial de reposo y los mecanismos detrás del potencial de acción en función de esos datos experimentales y la teoría de Nernst, que se conocía desde 1888. JULIUS BERNSTEIN en 1902 publicó un trabajo en el que



expone su famosa “*teoría de la membrana*” en la que explica que existen diferencias de concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana, en reposo la membrana es moderadamente permeable a potasio y a ningún otro ion, y la difusión pasiva de iones de potasio es lo que hace que el potencial dentro de la membrana sea negativo con respecto al exterior. Durante el potencial de acción, explicó, la membrana se vuelve altamente permeable a todos los iones causando un “colapso de la membrana” como resultado hay un equilibrio de concentraciones para todos los iones, llevando el potencial de membrana a 0 mV temporalmente. Esta teoría fue válida hasta que Hodgkin y sus colaboradores en 1939 hicieron mediciones intracelulares y detectaron que durante el potencial de acción el voltaje transmembranal excede el cero por mucho.

### 1.6.3. El potencial de acción

Como hemos dicho antes, el impulso eléctrico o potencial de acción es una onda de actividad eléctrica que se propaga, de forma ondulatoria, a lo largo de la membrana de una célula nerviosa. Las señales que recibe una neurona perturban el voltaje transmembranal de la célula receptora, con la variación del voltaje transmembranal  $V$  cambia la permeabilidad de la membrana, lo cual desata el proceso de excitación.

En un punto del axón gigante de calamar, el potencial de acción se desata

por un desplazamiento del potencial de membrana que supere los de  $-45\text{mV}$  aproximadamente, a este valor se le denomina *voltaje umbral* ( $V_u$ ) y está relacionado con el sensor de los canales sensibles a voltaje. En un laboratorio, para desplazar el potencial de reposo a ese valor es suficiente utilizar un electrodo para dar un pulso eléctrico (inyección o absorción de corriente) suficientemente fuerte al axón. Este desplazamiento de  $V$  provoca que los canales de sodio y potasio sensibles a voltaje se abran, pero a distinta velocidad: los canales de sodio se abren rápidamente mientras que los de potasio son más lentos. El rápido aumento en la permeabilidad a sodio resulta en una corriente entrante de estos iones, por lo que el potencial de membrana se vuelve menos negativo con respecto al exterior y acerca a  $V$  al potencial de equilibrio de sodio ( $54.1\text{ mV}$ ), a esto se le conoce como *despolarización* de la membrana.

En el análogo mecánico, el aumento en la permeabilidad a sodio se traduce en un aumento en el peso de sodio, lo cual mueve el equilibrio hacia el potencial de equilibrio de sodio. Esto sucede en tanto que la permeabilidad de sodio es alta con respecto a la de potasio.

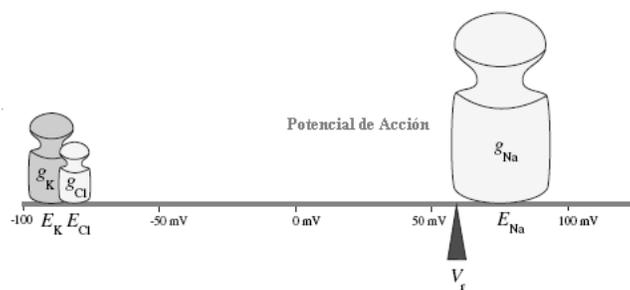


Figura 1.10: Análogo mecánico para el periodo en el potencial de acción en el que la permeabilidad de sodio ha aumentado y la de potasio aún no. (Adaptada de [15]).

Después de alrededor de 2 milisegundos los canales de potasio sensibles a voltaje comienzan a abrir sus compuertas. Un aumento en la permeabilidad de potasio resulta en una corriente saliente del mismo ya que  $V$  es este momento es de alrededor de  $+40\text{ mV}$ , muy lejano a  $V_K$ . En este momento la segunda compuerta (de inactivación) de los canales de sodio se cierra, lo que regresa la permeabilidad de sodio al mismo valor que tiene en reposo. Esto

conduce al potencial de membrana a exceder un poco los  $-70$  mV del potencial de reposo. Este excedente negativo se debe a que pasa un tiempo antes de que los canales de potasio se cierren, por lo que la permeabilidad de potasio en ese momento es aún más alta a la de reposo. El intervalo de tiempo en el que el potencial de membrana es ligeramente más negativo que el potencial de reposo coincide generalmente con el periodo refractario, por que en este momento si se estimula el axón con un pulso supraumbral no se desatará un potencial de acción, ya que los canales de sodio continúan inactivos. Después de la repolarización los canales de potasio sensibles a voltaje se cierran y el potencial de reposo se restablece.

Cabe resaltar que la fenomenología descrita anteriormente aplica a un punto de la membrana, no explica la propagación del impulso. Lo que genera la onda de excitación es el hecho de que cuando el potencial en un punto de la membrana alcanza un valor supraumbral y se desata en esa zona un potencial de acción, hay una pequeña corriente pasiva a lo largo del axón que provoca que el potencial en el área aledaña a la zona excitada también se desplace a un valor supraumbral y se abran los canales sensibles a voltaje. A esta explicación se le conoce como la *teoría del circuito local* y se esquematiza en la figura 1.11. Este fenómeno es similar al que se tiene cuando se prende una mecha: si no hubiese transmisión de calor a lo largo de la mecha, la parte aledaña al punto en llamas no se encendería y no se propagaría el fuego.

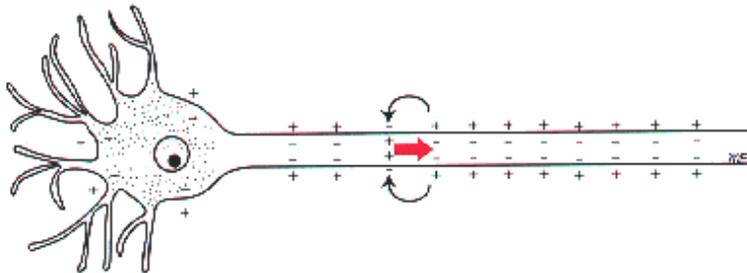


Figura 1.11: Esquema de la teoría del circuito local para explicar la propagación del potencial de acción a lo largo del axón.

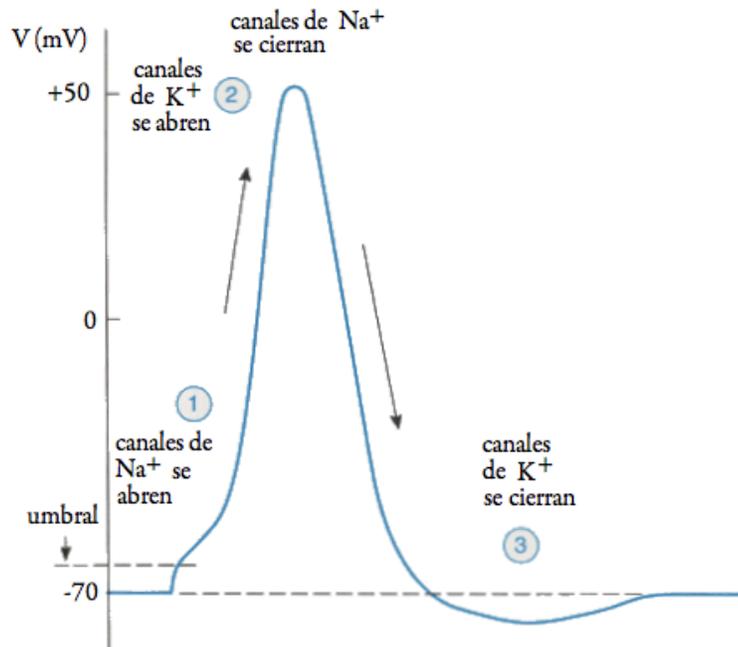


Figura 1.12: Gráfica de voltaje contra tiempo en un punto del axón cuando se ha hecho una estimulación supraumbral. Primero se observa una despolarización hasta alcanzar los 50 mV debido a un aumento en la permeabilidad de sodio. Posteriormente la permeabilidad de sodio regresa a la normalidad y la permeabilidad de potasio aumenta, lo cual resulta en una corriente entrante de potasio que hace el potencial de membrana más negativo que el reposo, posteriormente la permeabilidad de potasio regresa a su valor de reposo y se restablece el potencial de equilibrio denominado potencial de reposo.

## Capítulo 2

# Propiedades pasivas de la membrana: modelos matemáticos basados en análogos electrónicos

### 2.1. Propiedades pasivas

En el capítulo anterior vimos que la membrana celular tiene una permeabilidad selectiva a distintos iones del medio intra y extracelular debido a la presencia de *canales iónicos*. También observamos que, en algunas regiones de la membrana, hay canales cuya permeabilidad depende del voltaje (e.g.: en la membrana del axón) y que, cuando la membrana recibe estímulos supraumbrales, tiene lugar una dinámica compleja (no lineal), responsable de los potenciales de acción. En el capítulo 3 analizaremos la evidencia experimental que fundamenta este conocimiento. Específicamente, revisaremos una serie de experimentos que Alan Hodgkin y Andrew Huxley realizaron con el axón gigante de calamar para ganar entendimiento de las propiedades biofísicas de la membrana y la dinámica del voltaje transmembranal durante el potencial de acción.

En el presente capítulo nos ocuparemos de la modelación de algunos fenómenos que pueden entenderse en términos de lo que se conoce como las *propiedades pasivas* de la membrana, esto es, aquellas que tienen lugar en ciertas regiones de la membrana celular donde no hay canales excitables (e.g.: en algunas dendritas) o que ocurren mientras el valor del voltaje transmembranal está por debajo del umbral. Los registros experimentales de la figura 2.1

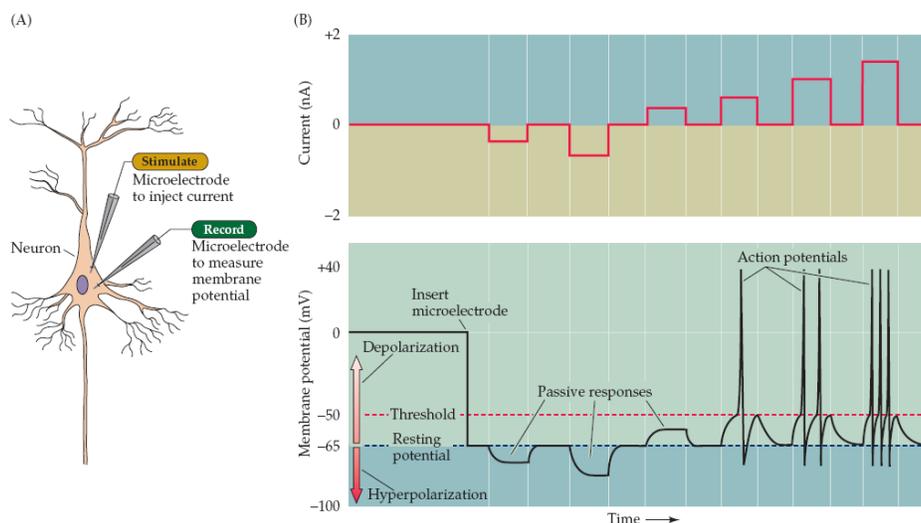


Figura 2.1: Gráfica de voltaje transmembranal contra tiempo en respuesta a inyecciones de corriente de distintas magnitudes en una neurona. Para estimulaciones supraumbrales observamos potenciales de acción mientras que para estimulaciones subumbrales se observan las propiedades pasivas.

muestran importantes diferencias en la respuesta de la membrana cuando ésta recibe un estímulo que está “por debajo” o “por arriba” del voltaje umbral. Los estímulos *supraumbrales* excitan la membrana y dan lugar a potenciales de acción, los estímulos *subumbrales* no provocan la apertura de canales iónicos y dan lugar a una *respuesta pasiva*.

## 2.2. Analogías electrónicas

En las secciones 2.3 y 2.4 se presentan dos modelos de la actividad neuroeléctrica pasiva, un modelo de la actividad local (en un punto de la membrana) y un modelo de la propagación de las perturbaciones del voltaje a lo largo del axón, respectivamente. Dado que el movimiento de iones puede verse como desplazamiento de carga, la corriente iónica y la corriente electrónica pueden estudiarse desde la física bajo las mismas leyes, por lo que ambos modelos están basados en la identificación de las propiedades físicas de la membrana y en la correlación de algunas de sus componentes estructu-

rales con dispositivos electrónicos. De esta manera se llega a la construcción de un circuito electrónico cuya dinámica es análoga a la de la membrana. Aprovechando la teoría de los circuitos electrónicos (ley de Ohm, Kirchhoff, etc.) se llega a un modelo matemático que describe la dinámica del voltaje a través de la membrana en el régimen pasivo (figura 2.2). El apéndice que se encuentra al final de este documento contiene las nociones básicas de electricidad necesarias para la comprensión de esta teoría.

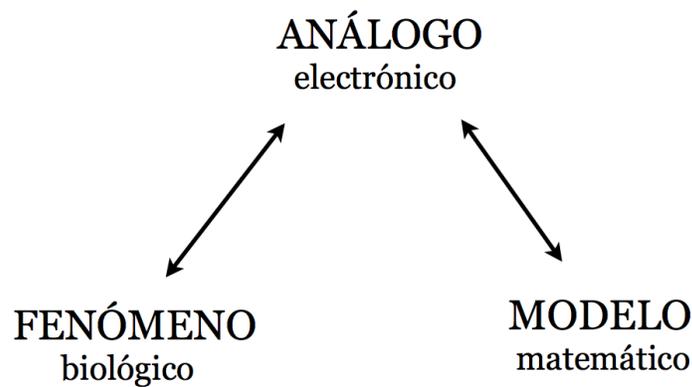


Figura 2.2: Modelación por analogía entre componentes de la membrana y dispositivos electrónicos. Las ecuaciones del circuito análogo deben gobernar la dinámica de la membrana.

Las bombas iónicas tienen la función de establecer una diferencia de potencial a través de la membrana y pueden modelarse con una pila eléctrica; los canales tienen una permeabilidad que puede entenderse como una conductancia (el recíproco de la resistencia) a las corrientes iónicas; la capa bilipídica tiene la estructura física de un condensador y por lo tanto provee una capacidad eléctrica. De acuerdo con esto, la corriente electrónica que fluye en el circuito análogo juega el papel de las corrientes iónicas.

Similarmente a lo que ocurre en un condensador, cuando a la membrana se le aplica un voltaje se observa un flujo de carga eléctrica que se acumula a ambos lados del elemento dieléctrico (la membrana, ver figura 2.3). A este movimiento de cargas se le llama corriente capacitiva ( $I_C$ ) y es un fenómeno que llega a su fin cuando se almacena en el condensador una cantidad de carga que está en función del voltaje aplicado y la capacidad eléctrica de la

membrana.

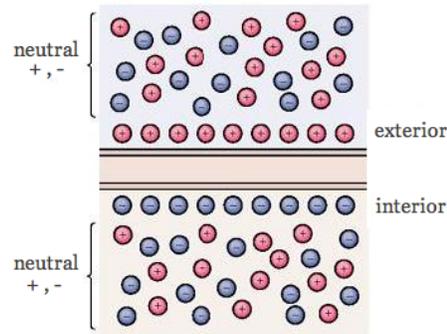


Figura 2.3: Esquema del almacenamiento de carga en una vecindad de la membrana. Es por esta cualidad que la membrana se entiende como un condensador.

La carga que adquieren las placas de un condensador es proporcional al voltaje aplicado y la constante de proporcionalidad se llama *capacidad eléctrica*; su valor depende del tamaño y material de las placas. Si denotamos por  $C$  la capacidad eléctrica,  $Q$  la carga y  $V$  el voltaje, lo que hemos dicho se resume en la siguiente relación:

$$Q = CV. \quad (2.1)$$

La unidad de la capacidad eléctrica es el farad: un condensador de un farad se cargará a 1 Coulomb cuando se le aplique una diferencia de potencial de 1 Volt. La capacidad eléctrica de la membrana por unidad de área es de alrededor de  $1\mu F/cm^2$ .<sup>1</sup>

La intensidad de la corriente eléctrica que fluye a través de un conductor es una medida de la cantidad de carga que circula por unidad de tiempo<sup>2</sup>. En consecuencia  $I_c = \frac{dQ}{dt}$  y tendremos que la corriente capacitiva obedece la ecuación:

<sup>1</sup>De Hodgkin 1958, recuperado de Curtis & Cole 1938,  $1\mu F = 10^{-6} F$ .

<sup>2</sup>Siguiendo la notación acostumbrada, en este texto se usa indistintamente la notación de Newton y Leibnitz de las derivadas respecto al tiempo, e.g.:  $\frac{dV}{dt} = \dot{V}$ .

$$I_c = C \frac{dV}{dt}. \quad (2.2)$$

La resistencia, la pila y el condensador pueden conectarse en serie o en paralelo, cada modo de conexión establece una dinámica diferente. Una conexión adecuada entre las componentes del análogo es fundamental para que el modelo reproduzca los comportamientos observados experimentalmente.

La dinámica puntual de la membrana es aquella que tiene lugar en una región muy pequeña de membrana en la cual el movimiento de iones ocurre solamente a través de la misma. En ese parche, las unidades de carga (iones) pasan a través de una resistencia (canales transmembranales) y alteran la carga que se acumula en el condensador (membrana) por la acción de la pila (trabajo de las bombas).

Hemos visto que la carga puede: (1) acumularse a ambos lados de la membrana y (2) pasar a través de ella venciendo cierta resistencia. Entonces para el diseño del circuito análogo, es natural considerar un condensador que tiene conectado en serie una pila y una resistencia<sup>3</sup>. La figura 2.4 presenta un diagrama del circuito que modela la dinámica de  $V(t)$ , el voltaje puntual a través de la membrana pasiva. Basados en este circuito, en la siguiente sección se deduce una ecuación diferencial ordinaria de primer grado que determina la evolución del voltaje en un punto de la membrana.

Cuando en lugar de un pequeño parche de membrana se considera una región macroscópica (e.g.: un pedazo de axón), la dinámica del voltaje es diferente en cada punto:  $V = V(t, x)$ , donde  $x$  es la variable que indica posición a lo largo del axón. Para construir una analogía electrónica que permita encontrar las ecuaciones que determinan a esta función es necesario tomar en cuenta la propagación iónica longitudinal. Con este fin se considera una cadena de “circuitos puntuales” como indica la figura 2.5. A partir de esta idea en la sección 2.4 se deriva una ecuación diferencial parcial que determina a la función  $V(t, x)$ , esto es, la dinámica del voltaje en cada punto de la membrana. Esta ecuación es conocida como la “ecuación del cable”.

Pasamos a hacer un análisis a fondo de estos dos modelos matemáticos basados en circuitos electrónicos.

---

<sup>3</sup>Obsérvese que la única otra alternativa es conectar en paralelo la pila, el condensador y la resistencia, en cuyo caso el condensador se cargaría inmediatamente y no reflejaría el comportamiento del experimento mostrado en la figura 2.6, que muestra una carga del condensador retrasada con respecto a la inyección de corriente.

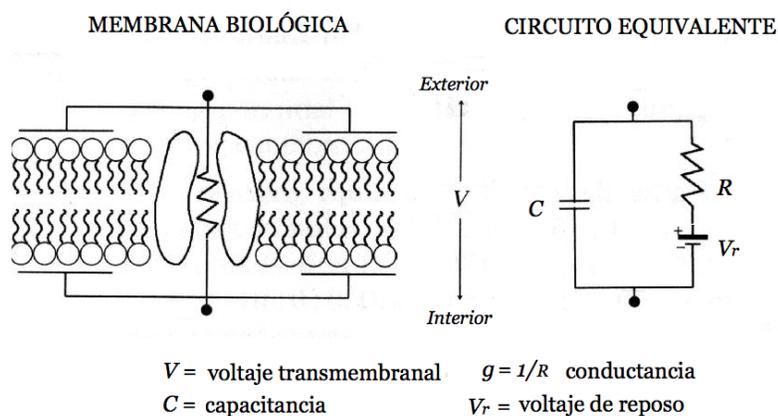


Figura 2.4: Esquema de la membrana y el circuito RC con el que modelamos las propiedades pasivas puntuales de la membrana.  $I_{ap}$  es la corriente aplicada,  $I_c$  la corriente capacitiva e  $I_R$  la corriente resistiva,  $C$  capacidad eléctrica,  $R$  resistencia y  $V_r$  el voltaje de la fuente de potencial eléctrico (ver Apéndice de Circuitos). Para hacer la analogía con la membrana identificamos la parte del circuito por encima del condensador como el interior de la membrana y la inferior con el exterior de la misma.

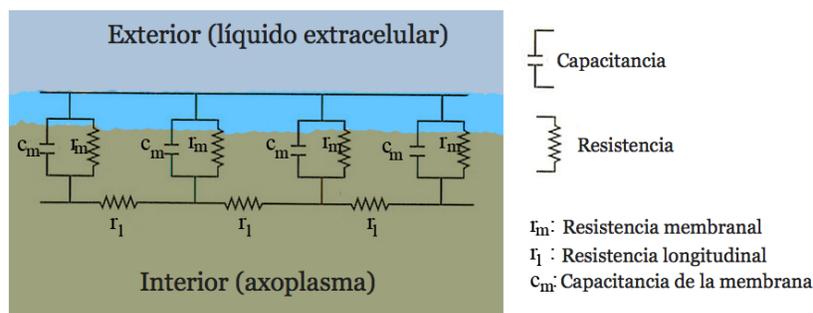


Figura 2.5: Esquema del circuito cuyas ecuaciones modelan las propiedades pasivas de la membrana tomando en cuenta la propagación longitudinal de la corriente iónica.

## 2.3. Modelación matemática puntual

### 2.3.1. Experimentación en *Paramecium*

En la figura 2.1 se ilustra un experimento realizado en una región pequeña de la membrana de un *Paramecium*. Para estudiar las propiedades eléctricas de *Paramecium* se insertan dos electrodos a la célula, uno para inyectar una corriente  $I_{ap}$ , y el otro para registrar la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula, denotado por  $V$ . Se observa que conforme se inyecta una corriente al paramecio el voltaje cambia rápidamente hasta converger asintóticamente a un valor máximo, cuando el pulso de corriente se suprime el voltaje recupera su valor inicial. Este experimento se hace aplicando corrientes de distintos signos, cuando la corriente que se inyecta es negativa (flujo entrante de carga positiva), el voltaje aumenta y viceversa.

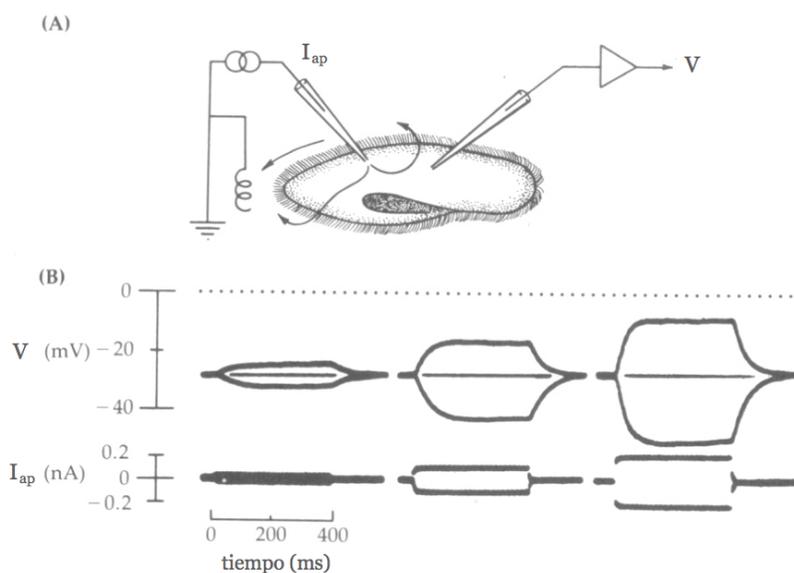


Figura 2.6: Experimento en el que se estudian las propiedades eléctricas de *Paramecium*. Se estimula con una corriente  $I_{ap}$  y se registran las variaciones de  $V$ , la diferencia de potencial a través de la membrana. (A): Corriente contra tiempo. (B): Voltaje contra tiempo.

Para encontrar una ecuación cuyas soluciones describan esta fenomenología, se modela el “parche” de membrana del paramecio, en el que ese realiza

el experimento, mediante el circuito de la figura 2.7. La ecuación diferencial que gobierna la dinámica de este circuito se puede derivar usando las leyes de Kirchoff, lo cual hacemos a continuación. El lector interesado puede consultar la teoría básica en el apéndice de circuitos.

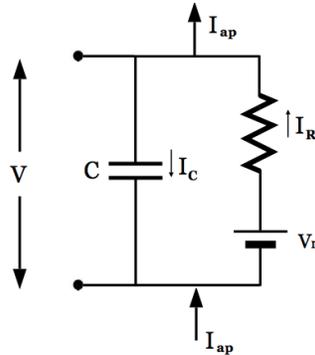


Figura 2.7: Esquema del circuito RC con corriente aplicada que se utilizará como análogo de un parche puntual de la membrana. El voltaje transmembranal corresponde al voltaje a través del condensador ( $V$ ).

La ley de voltajes de Kirchoff asegura que la suma de voltajes en un circuito cerrado debe ser cero. Tomando elevaciones de voltaje como positivas y caídas de voltaje negativas

$$V_r - V_R - V = 0. \quad (2.3)$$

La Ley de corrientes de Kirchoff establece que las corrientes entrantes y salientes deben sumar cero para cada nodo del circuito cerrado, en este circuito hay 3 corrientes, la capacitiva, la resistiva y la aplicada. Considerando el nodo en el que entra la corriente aplicada y tomando en cuenta la orientación de las corrientes que indica la figura, se tiene que:

$$I_{ap} = I_R - I_c \quad (2.4)$$

Como  $I_c = C\dot{V}$  y  $V_R = I_R R$  (Ley de Ohm) tenemos de 2.3 que

$$V_r - I_R R - V = 0 \quad (2.5)$$

y de 2.4 tenemos que

$$I_R = I_{ap} + C\dot{V}. \quad (2.6)$$

Por lo tanto,

$$V_r - (I_{ap} + C\dot{V})R - V = 0 \quad (2.7)$$

$$RC\dot{V} + V = V_r - I_{ap}R \quad (2.8)$$

$$\dot{V} + \frac{V}{RC} = \frac{V_r}{RC} - \frac{I_{ap}}{C}. \quad (2.9)$$

Ésta es una ecuación diferencial lineal de primer orden, para resolverla multiplicamos la ecuación por el factor integrante  $e^{\frac{t}{RC}}$ :

$$\begin{aligned} e^{\frac{t}{RC}} \left( \dot{V} + \frac{V}{RC} \right) &= \frac{d}{dt} \left( V e^{\frac{t}{RC}} \right) = e^{\frac{t}{RC}} \left( \frac{V_r}{RC} - \frac{I_{ap}}{C} \right) \\ \left( V e^{\frac{t}{RC}} \right) \Big|_0^t &= \left( \frac{V_r}{RC} - \frac{I_{ap}}{C} \right) \int_0^t e^{\frac{\sigma}{RC}} d\sigma \\ V e^{\frac{t}{RC}} - V_0 &= \left( \frac{V_r}{RC} - \frac{I_{ap}}{C} \right) RC \left( e^{\frac{t}{RC}} - 1 \right) \\ V &= e^{\frac{-t}{RC}} \left[ V_0 + \left( \frac{V_r}{RC} - \frac{I_{ap}}{C} \right) RC \left( e^{\frac{t}{RC}} - 1 \right) \right] \\ V &= V_0 e^{\frac{-t}{RC}} + \left( \frac{V_r}{RC} - \frac{I_{ap}}{C} \right) RC \left( 1 - e^{\frac{-t}{RC}} \right). \end{aligned}$$

Entonces, el curso temporal del voltaje queda dado por

$$V(t) = V_0 e^{\frac{-t}{RC}} + (V_r - RI_{ap})(1 - e^{\frac{-t}{RC}}), \quad (2.10)$$

donde  $V_0$  representa el valor inicial del voltaje transmembranal,  $V_r$  el voltaje de reposo,  $R$  la resistencia de la membrana y  $C$  su capacidad eléctrica.

Esta ecuación deja ver claramente que el sistema dinámico que estamos modelando tiene un estado de equilibrio asintóticamente estable:

$$V_{eq} = V_r - RI_{ap}.$$

Cuando la membrana celular no se estimula, tiene un voltaje de reposo  $V_r$ ; cuando sufre una estimulación el voltaje abandona este estado de equilibrio, pero retorna a él cuando se suprime la estimulación. Las ecuaciones muestran que el comportamiento observado en el experimento con el paramecio refleja la respuesta del sistema dinámico a las perturbaciones que modifican su estado de equilibrio, representado por la solución de la ecuación diferencial

$$V(t) = V_r - RI_{ap}, \text{ para toda } t \geq 0.$$

En ausencia de la estimulación ( $I_{ap} = 0$ ), el  $V_{eq} = V_r$  y cuando se aplica la corriente la membrana sufre un comportamiento transitorio para ajustarse al nuevo valor del voltaje de equilibrio, durante este transitorio ocurre el proceso de carga de la membrana. Al retirar la perturbación el sistema sufre otro transitorio de ajuste al equilibrio original (proceso de descarga de la membrana).

Para verificar que el comportamiento del modelo matemático es compatible con las observaciones experimentales del paramecio (figura 2.6), a continuación llevaremos a cabo una serie de experimentos computacionales para simular los procesos de carga y descarga de la membrana (de manera independiente).

### 2.3.2. Carga y descarga de la membrana: solución de la ecuación diferencial con distintas condiciones iniciales

Aquí usamos la ecuación del circuito para obtener el curso temporal del voltaje de membrana,  $V(t)$ , durante el proceso de carga. Para esto buscamos la solución de la ecuación 2.9 que satisface la condición inicial  $V_0 = V_r$ :

$$V(t) = V_r e^{-\frac{t}{RC}} + (V_r - RI_{ap})(1 - e^{-\frac{t}{RC}}) \quad (2.11)$$

$$V(t) = V_r - RI_{ap}(1 - e^{-\frac{t}{RC}}) \quad (2.12)$$

Observamos que conforme  $t \rightarrow \infty$  el voltaje de membrana se ajusta al nuevo valor del voltaje de equilibrio;

$$V_{eq}(I_{ap}) = V_r - RI_{ap}.$$

La descarga de la membrana ocurre cuando el experimentador retira la aplicación de corriente. Si la estimulación se sostuvo suficiente tiempo para

hacer que la membrana se ajuste al nuevo valor de equilibrio (como ocurre en el experimento con el paramecio), para encontrar el curso temporal del voltaje de membrana durante el proceso de descarga debemos buscar la solución de la ecuación 2.9 que satisface la condición inicial  $V_0 = V_{eq}(I_{ap}) = V_r - RI_{ap}$ :

$$V(t) = (V_r - RI_{ap})e^{-\frac{t}{RC}} + V_r(1 - e^{-\frac{t}{RC}}) \quad (2.13)$$

$$V(t) = V_r - RI_{ap}e^{-\frac{t}{RC}} \quad (2.14)$$

Como es de esperarse, ahora cuando  $t \rightarrow \infty$  el voltaje de membrana se reajusta a  $V_r$ , el valor de voltaje de equilibrio en el estado de reposo. Las gráficas de la soluciones  $V(t)$  que modelan los procesos de carga y descarga (para estimulaciones con corrientes tanto positivas como negativas) se muestran en la figura 2.9.

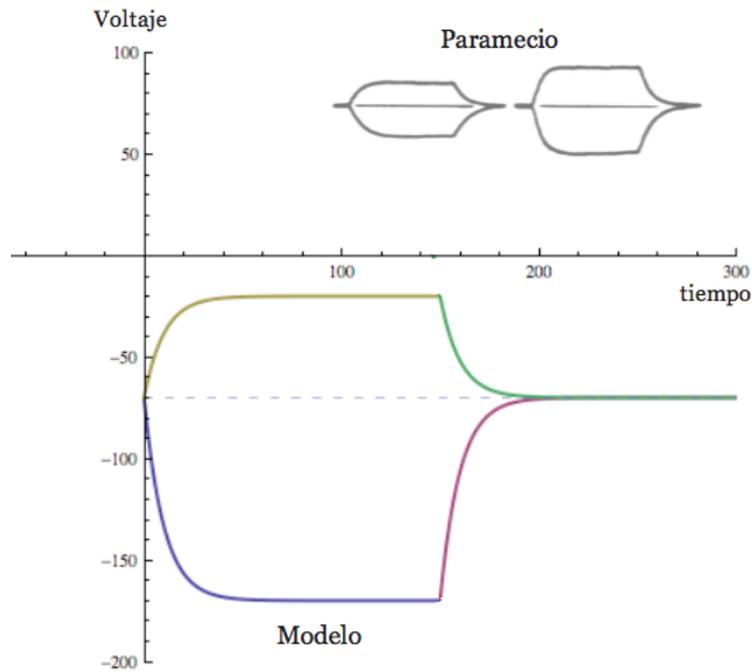


Figura 2.8: Comparación cualitativa de las predicciones del modelo con los resultados experimentales. Ecuaciones 2.12 y 2.14 para dos distintos valores de  $I_{ap}$ .

Experimentos similares al que hemos referido para el Paramecio se han realizado en otras preparaciones biológicas. En todos ellos los resultados son cualitativamente equivalentes. Como muestra de esta situación, en la figura 2.9 mostramos los resultados de la estimulación de una célula del neuroestriado de rata (obtenida en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM) y la comparación con una solución ad-hoc de la ecuación diferencial del circuito análogo.

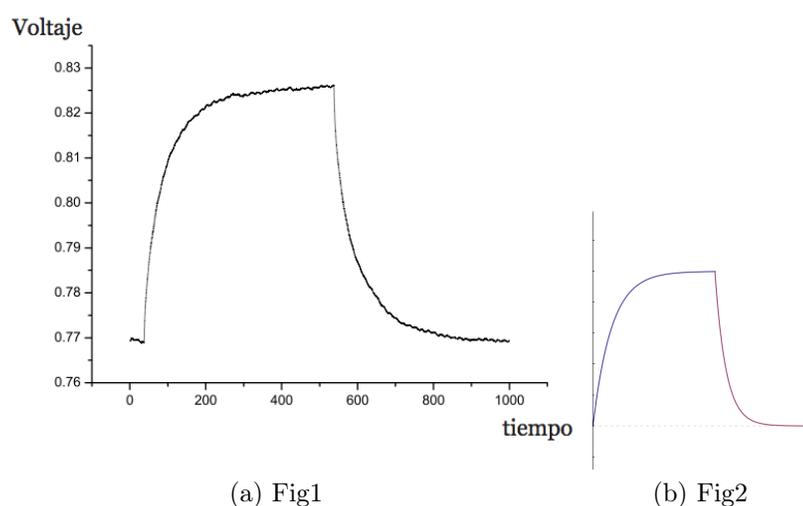


Figura 2.9: a) Resultados experimentales que muestran las variaciones de voltaje transmembranal durante los procesos de carga y descarga en una neurona espinosa mediana de neuroestriado de rata (promedio de múltiples mediciones hechas al inyectar una corriente de 0,6 picoamperes). Imagen cortesía del Dr. Bargas, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. b) Comparación cualitativa con la grafica de una solución apropiada de la ecuación diferencial del circuito análogo.

## 2.4. Deducción de la ecuación diferencial parcial que describe la propagación

En esta sección nos proponemos analizar la propagación pasiva de las señales eléctricas a lo largo de una fibra nerviosa. Es de esperarse que el efecto de una estimulación puntual se propague a lo largo de esta fibra sufriendo

algún tipo de amortiguamiento. Una forma de realizar estos experimentos esta ilustrada en la figura 2.10 (A); en la parte inferior de esta figura (B y C), se muestra un diagrama esquemático de los resultados que se obtienen haciendo este tipo de experimentos en el axón de una célula nerviosa. La preparación experimental no es más que una elaboración de la que se analizó en la sección anterior para el Paramecium.

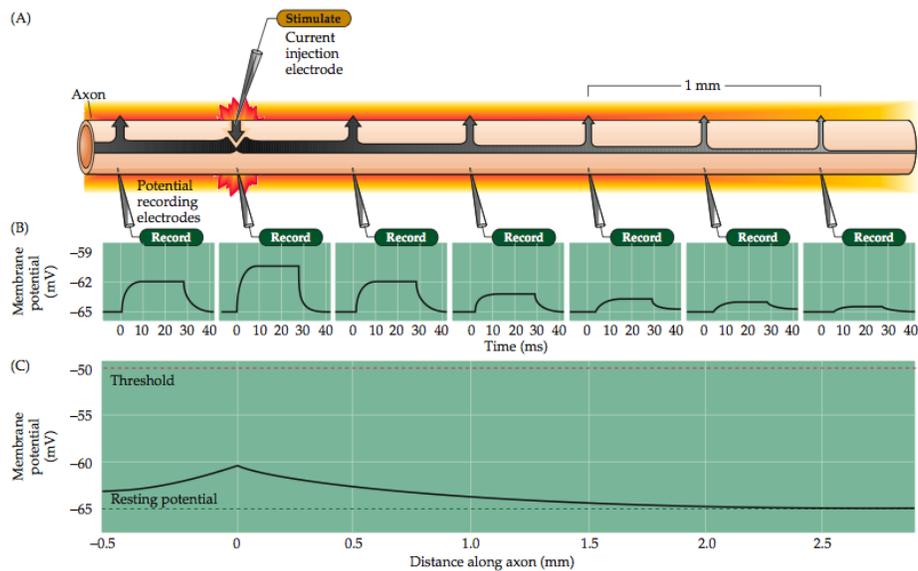


Figura 2.10: (A) Un electrodo inyecta corriente y provoca un cambio de voltaje subumbral que se propaga de manera pasiva a lo largo de axón y a través de la membrana. (B) El cambio de voltaje se registra a lo largo del tiempo en distintos puntos de axón. Mientras más alejada del punto de inyección se hace la medición, menos variación de voltaje se registra, debido a la corriente iónica que atraviesa la membrana. (C) Gráfica de valor asintótico del voltaje contra distancia al punto de inyección.

Para modelar los fenómenos que ocurren en este experimento generalizaremos la teoría basada en el circuito análogo descrito en la sección anterior (ver figura 2.11). Como ahora hay que tomar en cuenta la dependencia espacial del voltaje a lo largo del axón, consideramos un cilindro que representa una pequeña sección del axón, como indica la figura 2.12, y suponemos que

las funciones que representan el voltaje y las corrientes son dependientes tanto del tiempo como de la posición,  $x$ , medida a lo largo del axón.

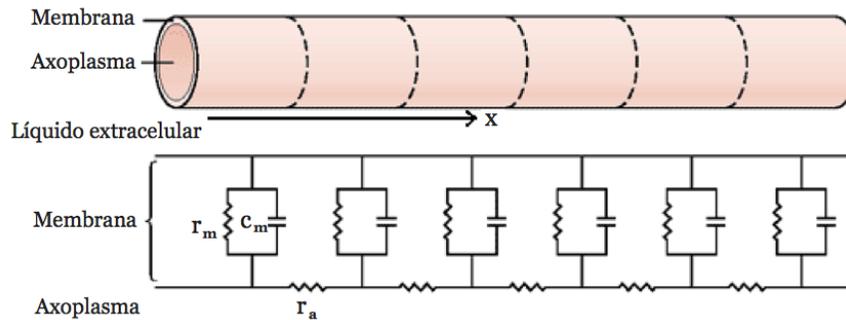


Figura 2.11: El modelo de la actividad eléctrica pasiva a lo largo de un axón de calamar cilíndrico se modela con un conjunto de circuitos RC conectados con una resistencia.

$V(x, t)$  voltaje transmembranal en el punto  $x$  relativo al voltaje exterior (el eje  $x$  recorre longitudinalmente el axón)

$I(x, t)$  corriente axial en el punto  $x$  al tiempo  $t$

$I_{ap}(x, t)$  corriente transmembranal aplicada por un microelectrodo al interior de la membrana en un punto  $x$  del axón al tiempo  $t$

$i(x, t)$  corriente transmembranal por unidad de longitud

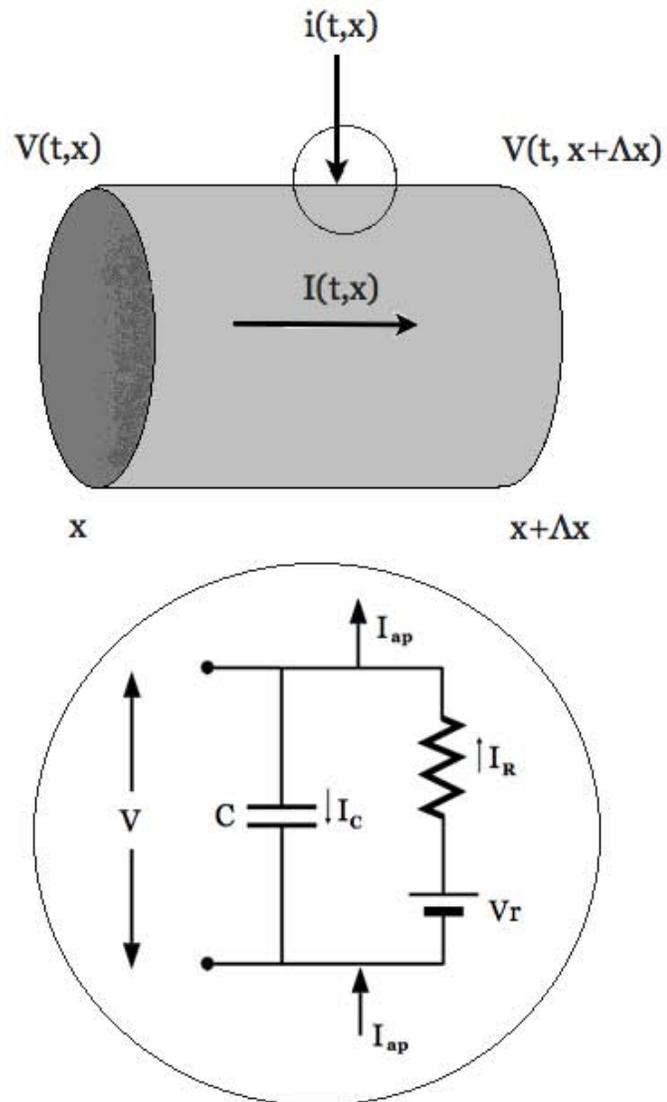


Figura 2.12

Una vez definido el signo de la corriente como indica la figura 2.12, de la ley de Ohm tenemos:

$$V(x, t) - V(x + \Delta x, t) = R(x, \Delta x)I(x, t),$$

donde  $R(x, \Delta x)$  es la resistencia longitudinal del axoplasma entre los puntos  $x$  y  $x + \Delta x$ . En este análisis consideraremos que la longitud del cilindro de la figura 2.12 es muy pequeña, entonces, si dividimos esta ecuación entre  $\Delta x$  y hacemos el límite cuando  $\Delta x \rightarrow 0$ , obtenemos:

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{V(x + \Delta x, t) - V(x, t)}{\Delta x} = - \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{R(x, \Delta x)}{\Delta x} I(x, t), \quad (2.15)$$

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} = -r_a I(x, t), \quad (2.16)$$

con  $r_a$  la resistencia intracelular axial por unidad de longitud. Derivamos esta ecuación con respecto a  $x$ ,

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = -r_a \frac{\partial I(x, t)}{\partial x}. \quad (2.17)$$

De la ley de Kirchhoff para las corrientes (conservación de carga),

$$i(x, t)\Delta x = I(x + \Delta x, t) - I(x, t) \quad (2.18)$$

$$i(x, t) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{I(x + \Delta x, t) - I(x, t)}{\Delta x} \quad (2.19)$$

$$i(x, t) = \frac{\partial I(x, t)}{\partial x}. \quad (2.20)$$

Combinamos las ecuaciones (2.17) y (2.20) y resulta que

$$i(x, t) = \frac{1}{r_a} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2}. \quad (2.21)$$

Como estamos modelando bajo la suposición de que el flujo iónico a través de la membrana se comporta como la corriente a través del circuito análogo (figura 2.12), podemos desglosar la corriente transmembranal,  $i(x, t)$ , como la suma de tres corrientes: la corriente resistiva, la capacitiva y la aplicada por el experimentador:

$$i(x, t) = i_r(x, t) + i_c(x, t) - I_{ap}(x, t) \quad (2.22)$$

$$i(x, t) = \frac{V(x, t) - V_r}{r_m} + c_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - I_{ap}(x, t), \quad (2.23)$$

donde  $r_m$  y  $c_m$  son resistencia y la capacidad eléctrica transmembranal por unidad de longitud del cilindro que representa al axón, tenemos que de (2.21) y (2.23):

$$\frac{1}{r_a} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = \frac{V(x, t) - V_r}{r_m} + c_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - I_{ap}(x, t). \quad (2.24)$$

Multiplicamos la ecuación por  $r_m$

$$\frac{r_m}{r_a} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = (V(x, t) - V_r) + r_m c_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - r_m I_{ap}(x, t). \quad (2.25)$$

Introducimos los parámetros  $\lambda = (r_m/r_a)^{\frac{1}{2}}$  y  $\tau = r_m c_m$ , tenemos

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = (V(x, t) - V_r) + \tau \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - r_m I_{ap}(x, t). \quad (2.26)$$

Si el voltaje se mide con respecto al voltaje de reposo ( $\hat{V} = V - V_r$ ) obtenemos la *ecuación del cable unidimensional*,

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 \hat{V}(x, t)}{\partial x^2} = \hat{V}(x, t) + \tau \frac{\partial \hat{V}(x, t)}{\partial t} - r_m I_{ap}(x, t). \quad (2.27)$$

Obsérvese que las derivadas de  $V$  y  $\hat{V}$  coinciden, por ejemplo

$$\frac{\partial \hat{V}(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial [V(x, t) - V_r]}{\partial t} = \frac{\partial V(x, t)}{\partial t}.$$

En las siguientes dos secciones resolveremos esta ecuación utilizando diferentes condiciones de frontera.

### 2.4.1. Solución de equilibrio

En esta sección analizaremos el comportamiento asintótico (cuando  $t \rightarrow \infty$ ) de las soluciones de la ecuación del cable. Como solamente estudiaremos el comportamiento cualitativo de estas soluciones, sin pérdida de generalidad consideramos que  $\lambda = \tau = r_m = 1$ ; renombramos a  $\hat{V}$  como  $V$  y trabajamos con la ecuación

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = V(x, t) + \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - I_{ap}(x, t). \quad (2.28)$$

Esta ecuación simplificada puede obtenerse también usando variables de estado adimensionales (cf. [18] sección 4.4).

Cuando en un punto del cilindro se aplica una corriente  $I_{ap}$ , constante en el tiempo, es de esperarse que el voltaje transmembranal alcance una distribución espacial de equilibrio (que no varía en el tiempo:  $V(x, t) = V(x)$ ). En estas condiciones, la ecuación del cable se reduce a la ecuación diferencial lineal ordinaria de segundo orden a continuación

$$\frac{d^2 V}{dx^2} - V = -I_{ap}. \quad (2.29)$$

### 2.4.2. Solución para un cilindro semi-infinito

Consideremos un axón que se extiende desde  $x = 0$  hasta  $x = \infty$  al cual se le inyectará una corriente de intensidad constante en el punto  $x = 0$ . De la condición (2.16) tenemos que  $\frac{dV(0)}{dx} = k$  debe ser constante:

$$\frac{dV}{dx} \Big|_{x=0} = -r_a I_{ap}(0) = k. \quad (2.30)$$

Como la corriente aplicada es cero para toda  $x > 0$ , la ecuación (2.29) toma la forma homogénea siguiente:

$$\frac{d^2 V}{dx^2} - V = 0. \quad (2.31)$$

La solución general de esta ecuación es

$$V(x) = c_1 e^{-x} + c_2 e^x, \quad (2.32)$$

la solución particular que resuelve nuestro problema se obtiene al imponer las siguientes dos condiciones de frontera:

$$\left. \frac{d^2V}{dx^2} \right|_{x=0} = k \quad (2.33)$$

$$\lim_{x \rightarrow \infty} |V(x, t)| = 0. \quad (2.34)$$

La condición (2.34) obliga  $c_2 = 0$  y de la condición (2.33) obtenemos  $c_1$ :

$$\left. \frac{d^2V}{dx^2} \right|_{x=0} = -c_1 e^{-x} \Big|_{x=0} = -c_1 = k, \quad (2.35)$$

Por lo tanto  $V(x) = -ke^{-x}$ . En la figura 2.13 se muestra la gráfica de esta solución para el caso en que  $k = -2$ . Se observa que el efecto de la estimulación puntual en un extremo del axón produce, asintóticamente en el tiempo, una distribución de voltaje que decae exponencialmente con la distancia.

## Solución para un cilindro finito

Ahora consideremos un cable de longitud  $L$  al que se le inyecta una corriente de la misma manera que en el caso anterior, por lo que la condición de frontera en  $x = 0$  será la misma. El otro extremo del cilindro axónico no permitirá el flujo de corriente. A este tipo de terminación del pedazo de axón se le conoce como *extremo sellado*. La condición de frontera en  $x = L$  es:

$$\left. \frac{dV}{dx} \right|_{x=L} = -r_a I(L) = 0, \quad (2.36)$$

porque la condición de sellado obliga a que  $I(L) = 0$ . Resulta conveniente escribir la solución general (2.32) en la forma equivalente siguiente:

$$V(x) = c_1 \cosh(x) + c_2 \sinh(x). \quad (2.37)$$

Usamos que  $\sinh(0) = 0$  y  $\cosh(0) = 1$  para obtener  $c_2$  a partir de la condición de frontera en  $x = 0$

$$\left. \frac{dV}{dx} \right|_{x=0} = c_1 \sinh(x) + c_2 \cosh(x) \Big|_{x=0} = c_2 = -r_a I_{ap}(0) = k. \quad (2.38)$$

Ahora obtenemos  $c_1$  al despejarla de la condición de frontera en  $x = L$

$$\left. \frac{dV}{dx} \right|_{x=L} = c_1 \sinh(L) + k \cosh(L) = 0 \quad (2.39)$$

$$c_1 = \frac{-k \cosh L}{\sinh L} = -k \coth L \quad (2.40)$$

Sustituimos los valores de  $c_1$  y  $c_2$  en (2.37)

$$V(x) = -k \coth(L) \cosh(x) - k \sinh(x) \quad (2.41)$$

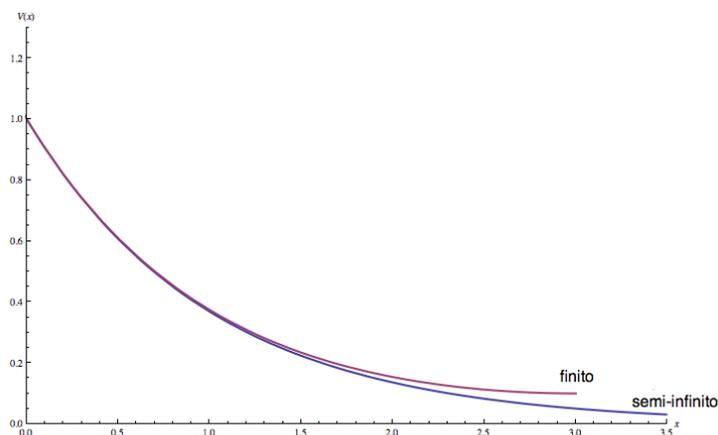


Figura 2.13: Comparación de dos soluciones asintóticas de la ecuación del cable. (A) Para un cilindro infinito, el voltaje decae asintóticamente a cero; (B) Para un cilindro sellado en  $x=0$  en  $x=L=3$ . En este último caso el voltaje disminuye hasta alcanzar un valor mínimo en el extremo sellado.

La figura 2.13 muestra la gráfica de esta solución cuando la longitud del axón es 3 y  $k = 1$ . Esta figura compara también la solución de equilibrio obtenida para el cilindro infinito con la correspondiente solución del cilindro finito.

## Glosario de notación

$R(x, \Delta x)$  resistencia longitudinal entre los puntos  $x$  y  $\Delta x$

$V(x, t)$  voltaje transmembranal en el punto  $x$  relativo al voltaje exterior (el eje  $x$  recorre longitudinalmente el axón)

$I(x, t)$  corriente axial en el punto  $x$  al tiempo  $t$

$I_{ap}(x, t)$  corriente transmembranal aplicada por un microelectrodo al interior de la membrana en un punto  $x$  del axón al tiempo  $t$

$i(x, t)$  corriente transmembranal por unidad de longitud (unidades de A/cm)

$r_a$  resistencia axial intracelular por unidad de longitud (unidades de Ohm/cm)

$r_m$  resistencia transmembranal por unidad de longitud (unidades de Ohm/cm)

$c_m$  capacidad eléctrica de la membrana por unidad de longitud (unidades de F/cm)

$\lambda$  es la constante de longitud del conductor

$\tau$  es la constante de tiempo de la membrana

## Capítulo 3

# Los experimentos de Hodgkin y Huxley

Los mecanismos iónicos responsables del potencial de acción fueron un misterio hasta que varios recursos tecnológicos, como la invención de la técnica de fijado de voltaje, permitieron hacer la medición de variables extra e intracelulares. Hodgkin y Huxley utilizaron esta técnica para realizar una serie de experimentos que desenmascararon la dependencia en el potencial de membrana de las conductancias de sodio y potasio, llevando a estos dos investigadores a la invención de un modelo de la dinámica de las corrientes iónicas<sup>1</sup>. Su trabajo fue reconocido con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1963.

Los experimentos que se discuten a continuación muestran la manera en que las permeabilidades a sodio y potasio varían en función del potencial de membrana. Una despolarización supraumbrales aumenta la permeabilidad de sodio y, de manera más lenta, la de potasio. La permeabilidad de potasio se mantiene aumentada si la despolarización se sostiene y decae exponencialmente si se sustrae la despolarización. El aumento de la conductancia de sodio es rápida y disminuye después de cierto tiempo (aunque el pulso se sostenga), mediante un proceso llamado *inactivación*. Los experimentos sugieren que el mecanismo que inactiva la corriente de sodio es distinto e independiente del mecanismo que la activa y la desactiva.

En este capítulo se revisan los experimentos que llevaron a estos dos cien-

---

<sup>1</sup>La investigación experimental no es exclusiva a estos dos personajes, investigadores como Cole, Marmont y Curtis realizaron muy buen trabajo experimental. El desarrollo del modelo, sin embargo, sí fue obra exclusiva de Hodgkin y Huxley.

tíficos a caracterizar cuantitativamente los comportamientos mencionadas en los dos párrafos anteriores. Estos resultados experimentales les sirvieron de base a Hodgkin y Huxley para generar su modelo, que dio cuenta de los resultados experimentales conocidos: el potencial de acción, el periodo refractario y el umbral.

El material experimental utilizado por Hodgkin y Huxley consiste en axones gigantes del calamar *loligo forbesii*, que hay que disecar del animal muerto para posteriormente insertar en uno de los extremos una cánula que contiene un electrodo y hacer mediciones.

### 3.1. Las convenciones

Los resultados experimentales mostrados en esta sección se darán con la convención de que corriente entrante de iones positivos es negativa, a menos que se indique de otra manera. Note que una corriente entrante de iones con valencia negativa es equivalente a corriente saliente de iones positivos y bajo esta convención es negativa. Se puede usar el mnemotécnico “entrante negativa” para recordar la convención<sup>2</sup>.

### 3.2. El fijado de voltaje

Un axón que se estimula hasta llevarlo a un valor de voltaje superior al umbral cambia sus permeabilidades iónicas. Esto produce a su vez un cambio en el potencial, que cambia la permeabilidad de la membrana. Como la permeabilidad cambia en función del voltaje y el voltaje en función de la permeabilidad es difícil, si no imposible, saber cómo afectan las corriente iónicas al potencial de membrana midiendo solamente variaciones de éste.

Las variables importantes en el estudio de la excitabilidad en axones de calamar son el voltaje transmembranal ( $V$ ), la corriente ( $I$ ) y la resistencia de la membrana ( $R$ ). Una primera aproximación al descubrimiento del comportamiento de estas variables consiste en inyectar corriente en el interior del axón con un electrodo. Si la inyección es pequeña hay un cambio proporcional en el voltaje, pero si la corriente es de suficiente intensidad produce un cambio no lineal, porque tiene el efecto de modificar la resistencia de la membrana lo cual produce corrientes iónicas entrantes y salientes (positivas

---

<sup>2</sup>A esta convención se le llama “la convención de los fisiólogos”.

y negativas) que tienen como resultado un cambio adicional del voltaje de la membrana, por lo que se vuelve imposible controlar la corriente durante el experimento.

Para superar esta dificultad Cole (1949), Marmont (1949) y Hodgkin, Huxley y Katz (1952) contribuyeron de manera independiente en la invención de un aparato que permite estudiar la corriente membranal. El *fijado de voltaje* o *control de potencial*, como se le llamó, permite que  $V$  se mantenga fijo en un área isopotencial del axón aunque la resistencia de la membrana cambie; y registra la corriente que tuvo que inyectarse para lograrlo.

El valor al que el experimentador fija el voltaje se le llama “voltaje comando” y se denota por  $V_c$ . El principio del fijado de voltaje es medir el potencial de membrana  $V$  con un microelectrodo insertado en el axón y compararlo con el valor de  $V_c$ . Si la diferencia  $V - V_c$  es positiva entonces se absorbe corriente (vía un microelectrodo) del interior del axón hasta que esa diferencia sea cero. Si la diferencia es negativa se le inyecta corriente y si la diferencia es cero no se realiza acción ninguna. Cuánta corriente se inyecta o absorbe es determinada por un sistema de retroalimentación negativa. Si esto sucede a una escala de tiempo muy corta, debe estabilizar el voltaje transmembranal a pesar de los cambios en la permeabilidad de la membrana y el flujo iónico que resulta de ello. Simultáneamente, el aparato registra la corriente introducida o extraída del axón. Si se asume que la corriente a través de la membrana se debe al flujo de iones, es válido afirmar que la corriente registrada es exactamente el inverso aditivo a la corriente membranal total<sup>3</sup>.

Para desarrollar esta poderosa herramienta, fue necesario eliminar la corriente longitudinal en una región del axón, que funge como parche aislado donde no hay propagación del potencial de acción (a esto se le llama *space clamp*<sup>4</sup>). Esto es importante ya que de existir una fuga longitudinal de corriente, no se podría asumir que la corriente suministrada es el inverso de la corriente total y habría que aislar del ruido la corriente membranal, lo cual complicaría la medición. Una vez hecho esto se utilizó un mecanismo de retroalimentación negativa<sup>5</sup> que se encarga de suministrar la corriente necesaria

---

<sup>3</sup>En el primer experimento de este capítulo veremos en que condiciones esta suposición es acertada.

<sup>4</sup>George Marmont fue el primero que logró isopotencializar el axón, es decir, realizar un space clamp. Lo hizo insertando un cable de plata cloridrizado a lo largo del axón.

<sup>5</sup>Desarrollado por Cole, este circuito consta de un amplificador que acopla su entrada y salida de tal manera que su retroalimentación es negativa, esto provoca que los cambios en el potencial de membrana sean contrarrestados por una corriente en dirección opuesta,

para que la diferencia de  $V$  y  $V_c$  sea cero.

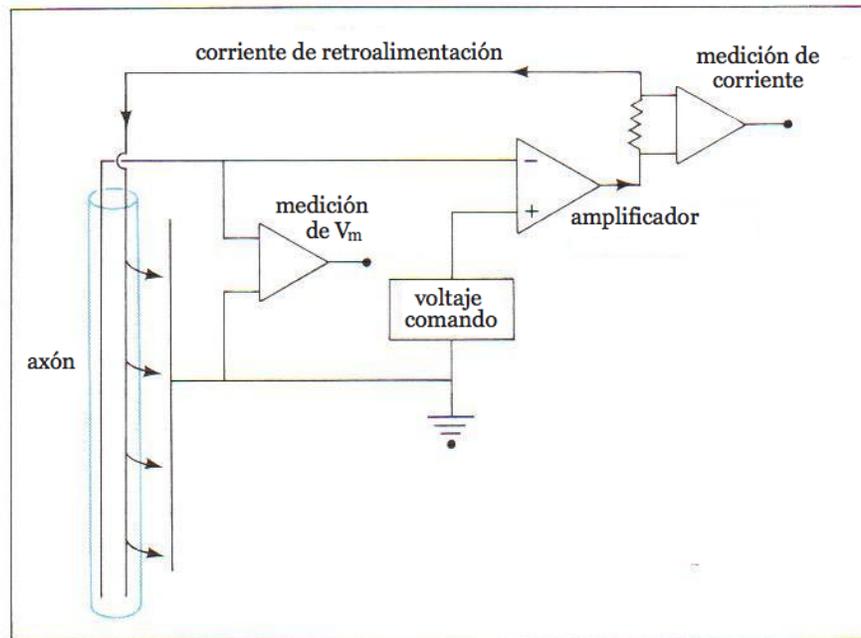


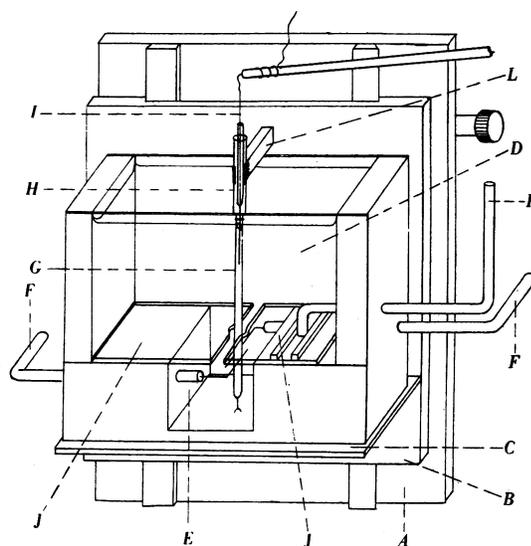
Figura 3.1: Esquema del circuito que conforma al fijado de voltaje.

---

lo cual mantiene el potencial de membrana estable.

### EL MÉTODO EXPERIMENTAL

El aparato que utilizan Hodgkin y Huxley para hacer fijado de voltaje es un microscopio cuyo eje óptico es horizontal, en la base del microscopio dos cámaras permiten que el axón esté suspendido en una solución mientras un electrodo es insertado a lo largo de una porción del axoplasma y dos electrodos de alambre de platino registran la diferencia de voltaje transmembranal en la cámara inferior.



Text-fig. 1. Diagram of recording cell. *A*, fixed plate of mechanical stage of microscope. *B*, movable plate of mechanical stage. *C*, shelf attached to *B*. *D*, upper compartment of recording cell normally filled with sea water. *E*, lower compartment normally filled with oil. *F, F*, glass tubes conveying leads to stimulating electrodes. *G*, fibre. *H*, cannula. *I*, micro-electrode. *J, J*, glass plates forming partition between compartments. (The fibre passes through a hole formed by notches which have been ground in the edges of the glass plates.) *K*, handle for closing partition. *L*, holder for cannula. (An adjustable joint at the base of the holder is not shown.) The external electrode in the upper compartment and the arrangement of mirrors shown in Text-fig. 3 have been omitted.

La cámara mas grande generalmente se llena de agua de mar (también se puede llenar de aceite o parafina) y la pequeña, donde están los electrodos, siempre está llena de parafina. La separación de ambas cámaras es de vidrio y previene que la parafina suba y flote en la superficie. El electrodo utilizado típicamente por Hodgkin y Huxley (Cole y Curtis utilizaban un electrodo con un solo cable que hacía ambas mediciones) consiste en un capilar de vidrio que tiene dos cables de plata de  $20\mu$  de diámetro y de 20 a 30 mm de largo. Un cable hace mediciones de voltaje y el otro inyecta corriente al interior del axón. La cánula se detiene por un alambre que suspende de un brazo de vidrio en la parte superior del aparato. El axón se suspende verticalmente de tal manera que el otro extremo del mismo esté inmerso en la parafina, y se cierra la separación de vidrio. Se llena el compartimento superior de alguna solución y los electrodos de estimulación se ponen en contacto con la fibra. (Imagen de [7]).

### 3.3. Distinción entre los tipos de corriente: capacitiva, iónica y de fuga

La corriente registrada por el fijado de voltaje esta compuesta de 3 tipos: corriente capacitiva, corriente de fuga y corriente iónica transmembranal. La corriente capacitiva ( $I_c$ ) consiste en una recarga de la membrana cuando el voltaje cambia y depende de la capacidad eléctrica de la membrana y de la razón de cambio del voltaje:  $I_c = C \left( \frac{dV}{dt} \right)$ . (ver sección 2.2) Esta recarga se da en el intervalo de tiempo en el que el amplificador inyecta la corriente, que es del orden de microsegundos ( $20\mu s$ ), una vez que el voltaje no cambia  $\frac{dV}{dt} = 0$  la corriente capacitiva desaparece. Cabe notar que la corriente capacitiva no es "entrante" ni "saliente" en términos de transporte de iones a través de la membrana, sino representa un reacomodo de los átomos cargados en una vecindad de la misma.

En un fijado de voltaje, cuando el voltaje comando se lleva a un valor sub-umbral, se observa que después de la corriente capacitiva hay una corriente constante pequeña (Ver figura 3.3). Se le llama *corriente de fuga* ya que es una corriente que se "escapa" de manera constante, independientemente de que el axón sea estimulado.

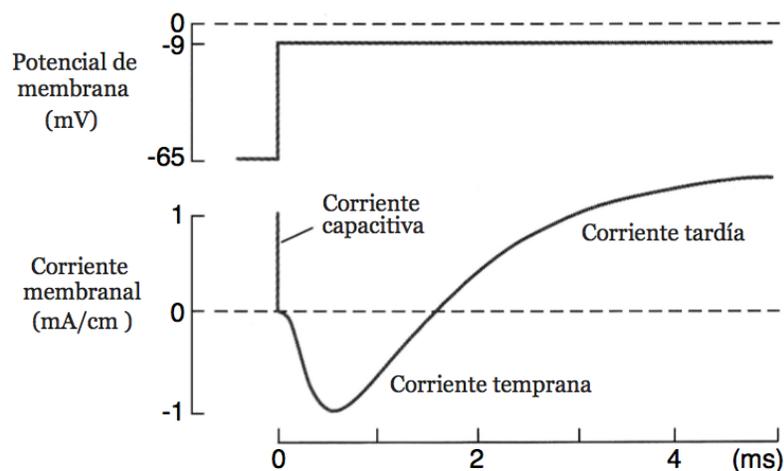


Figura 3.2: Corriente iónica total registrada en un fijado de voltaje con  $V_c = -9\text{mV}$ . Se observa la corriente capacitiva como una espiga inicial seguida de una corriente entrante que desaparece y se sustituye por una corriente saliente (suponiendo que la valencia de los iones que cruzan la membrana es positiva, de lo contrario la primera fase implica salida y la segunda fase entrada de iones negativos) La nomenclatura utilizada para referirse a estas dos corrientes es *entrante transitoria* y *saliente tardía* respectivamente. (Adaptada de [8])

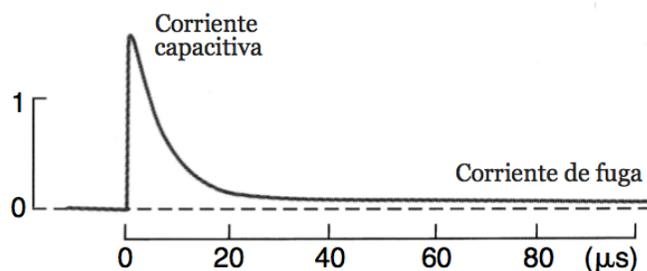


Figura 3.3: Corriente capacitiva con una escala de tiempo amplificada, se puede notar que después de ésta se nota una corriente pequeña constante, a la que se le da el nombre de *corriente de fuga*. (Adaptada de [8])

La escala de tiempo en la que la corriente capacitiva opera permite asegurar que cualquier registro de corriente posterior a los primeros  $20\mu\text{s}$  corresponde a corrientes iónicas. Además de la corriente capacitiva y la corriente de fuga, la membrana muestra una corriente negativa transitoria y una corriente positiva tardía (figura 3.2). Si suponemos que la corriente iónica es de especies con valencia positiva, la convención de signos “entrante negativa” establece que la corriente temprana transitoria corresponde a una corriente entrante de iones positivos, mientras que la corriente saliente puede ser una corriente saliente de iones positivos.

### 3.4. Respuesta de la membrana a variaciones en el valor del salto de voltaje

Una manera de obtener información acerca de la naturaleza de la corriente iónica es determinar cómo depende del salto de voltaje. Para esto se hace un fijado de voltaje a distintos valores. En el experimento aquí expuesto se hizo para  $V_c = 26, 39, 52, 65$  y  $78$  miliVolts, regresando a al voltaje de reposo entre cada nuevo salto. Los resultados se muestran en la figura 3.4.

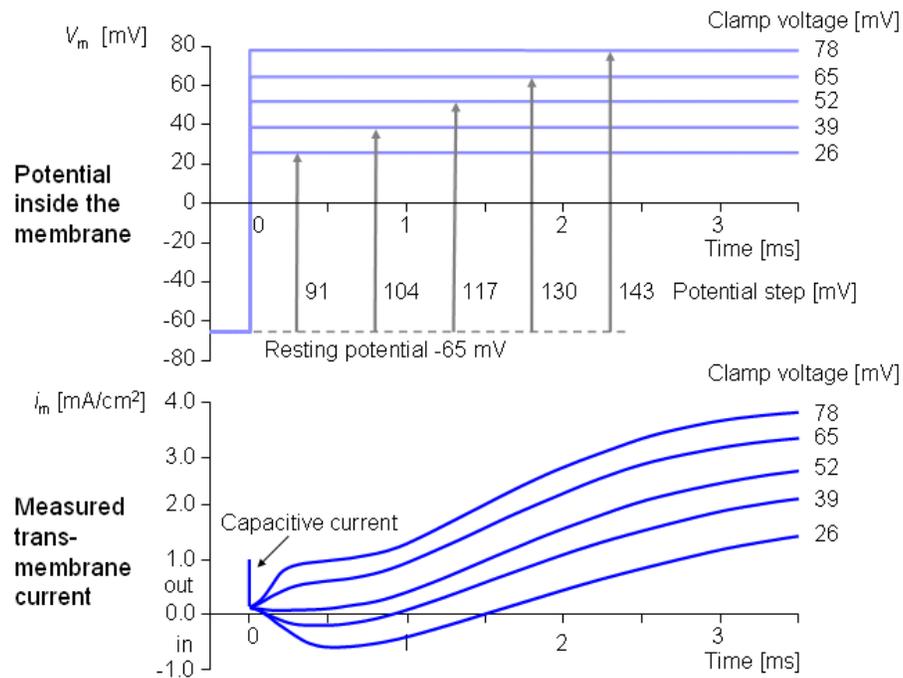


Figura 3.4: Corrientes membranales producidas por despolarizaciones grandes. Axón en agua de mar, temperatura  $3.5^{\circ}C$ . La corriente saliente es hacia arriba.

Despolarizaciones de 91 y 104mV de magnitud reproducen la actividad observada en el experimento anterior: corriente entrante temprana seguida de corriente saliente tardía. Conforme el valor de la despolarización aumenta, la corriente entrante disminuye, hasta desaparecer para un voltaje comando de 52mV. Para valores de despolarización mayores a éste, la corriente temprana se invierte y se vuelve saliente; el valor para el cual desaparece la corriente temprana coincide casi exactamente con el potencial de equilibrio de sodio que en la ecuación 1.2 del capítulo 1 dio 54.1mV. La corriente saliente tardía aumenta conforme la despolarización es mayor.

El hecho de que la corriente temprana entrante desaparezca para un valor en el potencial muy cercano al equilibrio electroquímico de sodio sugiere que éstos iones son los que entran a la membrana. Hodgkin y Huxley diseñaron un procedimiento para verificar esta hipótesis, variando la concentración externa de sodio y registrando el efecto en la corriente en un experimento expuesto a continuación.

### 3.5. Dependencia de la corriente membranar en la concentración de sodio extracelular

Este experimento está diseñado para comprobar que el sodio es una de las especies iónicas que cruzan la membrana durante el potencial de acción. Para esto basta demostrar que contribuye de una manera importante a la corriente total. Una manera de mostrar esto es quitar el sodio extracelular y hacer un fijado de voltaje a un valor supraumbra, si se encuentra que la corriente registrada es significativamente distinta que en condiciones normales, es evidente que el sodio extracelular contribuye a la corriente total.

Hodgkin y Huxley [1952a] realizaron los siguientes pasos para comprobar la hipótesis.

1. El potencial de membrana es despolarizado una cantidad de 65 mV. El axón en el que realizan el estudio tiene un potencial de reposo de -50mV por lo que para hacer ese salto de voltaje fijan el voltaje comando a -15mV. El axoplasma está intacto y la solución en la cámara es agua de mar.
2. Después de haber registrado la corriente en las condiciones anteriores, se drena el agua de mar y se sustituye por una solución que en lugar de

sodio tiene un catión inerte llamado colina. Se hace de nuevo el fijado de voltaje con un salto de 65mV.

- Ya hecho eso, se sustituye la solución con colina por el agua de mar y se repite una tercera vez, para comprobar que los efectos observados no son debidos a daños en la membrana.

Los resultados que obtienen se muestran en la figura 3.5:

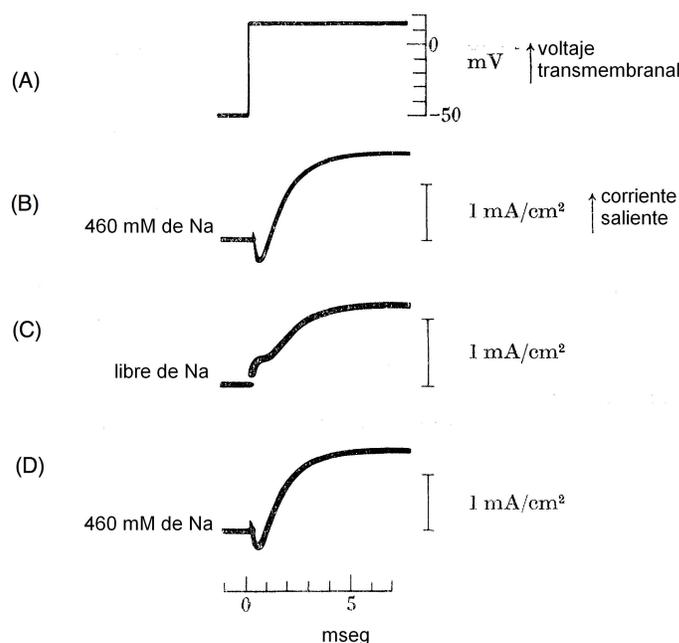


Figura 3.5: (A) Cambio en el potencial de membrana contra tiempo que corresponde a una despolarización de 65 mV. Esta despolarización se aplicó en los 3 experimentos. (B) Densidad de corriente iónica transmembranal total contra tiempo en milisegundos correspondiente al experimento en condiciones normales, con el axón suspendido en agua de mar. (C) Registro de corriente total cuando se sustituye sodio por colina en la solución extracelular. (D) Corriente transmembranal total después de restituir la solución extracelular por agua de mar. Temperatura  $11^{\circ}\text{C}$  (Adaptada de [6]).

En condiciones normales se registra una corriente entrante seguida de una saliente como es esperado. Cuando se sustituye colina por sodio la corriente entrante desaparece y en vez de ella aparece una corriente saliente.

Esto muestra que la dirección y amplitud de la corriente iónica durante la despolarización varía con la concentración de sodio en el medio extracelular.

La explicación de este fenómeno es que al no haber sodio fuera de la célula, el gradiente químico cambia de dirección, y ahora el sodio en vez de tender a entrar a la célula tiende a salir. Así, cuando hay una despolarización de la membrana y los canales de sodio sensibles a voltaje se abren, el sodio sale de la célula. Al sustituir de nuevo la colina por sodio, la corriente tiene la misma forma que en la primera curva, mostrando que los resultados no se deben a daños en la membrana sino exclusivamente al efecto del cambio en las concentraciones de sodio.

Además, la alteración en concentración de sodio no tiene efecto en la corriente entrante tardía, lo cual sugiere que los mecanismos que producen cada corriente son independientes, es decir, la corriente saliente tardía puede deberse al desplazamiento de un ion distinto a sodio.

### 3.6. Separación de la corriente iónica en sus componentes

Ya se ha descubierto que la corriente entrante temprana es debida al movimiento de sodio. En este experimento se pretende obtener el curso temporal de las corrientes de sodio y potasio de manera separada. Para lograrlo se hizo un fijado de voltaje a  $-9$  mV (un desplazamiento de  $56$  mV que es supraumbrales y sin fijado de voltaje generaría un potencial de acción) y se registró la corriente total (curva A de la figura 3.6). Posteriormente, cambian la solución de agua de mar por otra que contiene menos sodio (aproximadamente un 90% menos) de tal manera que para esas nuevas concentraciones el potencial de equilibrio de sodio es  $-9$  mV. Vuelven a hacer un fijado de voltaje a  $-9$  mV. Como para ese valor del potencial el sodio está en equilibrio electroquímico, no hay corriente neta de sodio, y si se asume que los únicos iones que contribuyen a la corriente total son los de sodio y potasio, se concluye que la corriente obtenida es la de potasio (curva B). Como es de esperarse, la curva no muestra corriente entrante sino una corriente saliente con forma sigmoidal.

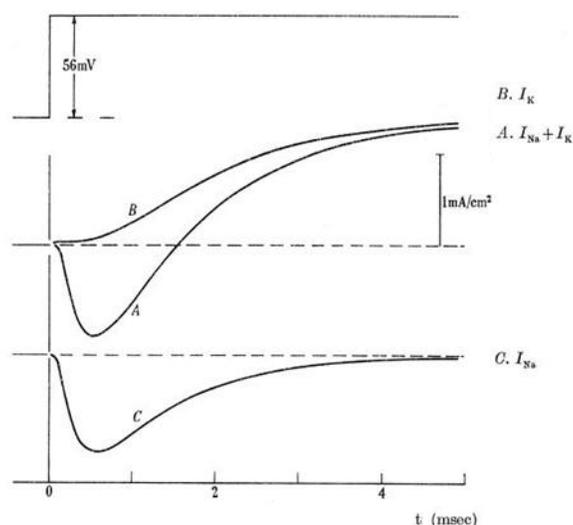


Figura 3.6: La curva A muestra la corriente iónica total, la corriente de potasio es la curva B y restando ésta de la total se obtiene la corriente de sodio, curva C. (Adaptada de [6])

Usando este procedimiento fue posible observar de manera aislada la contribución de los iones de potasio a la corriente total. Al restar la corriente de potasio de la total se obtiene la corriente de sodio (curva C), que corresponde en forma y temporalidad a lo observado en otros experimentos.

### 3.7. Relación corriente voltaje para $I_K$ e $I_{Na}$

Determinar la relación corriente-voltaje es complicado ya que si  $I$  aumenta conforme  $V$  aumenta, puede deberse a dos factores distintos:

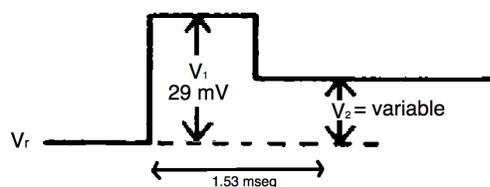
1. Se abren más canales conforme  $V$  aumenta, mientras que la corriente a través de los canales se mantiene estable
2. El mismo número de canales se mantiene abierto pero la corriente a través de cada uno aumenta.

Es necesario separar estos dos factores si se desea determinar la curva  $I - V$  de un solo canal abierto. Esto ha motivado la definición de la curva  $I - V$  en estado estable y la curva  $I - V$  instantánea.

### 3.7.1. Curva $I - V$ instantánea

Bajo la hipótesis de que la corriente a través de los canales cambia instantáneamente cuando hay una alteración en el voltaje transmembranal, es concebible medir el cambio en la intensidad de corriente (aislándolo del aumento debido al cambio en la permeabilidad) si se logra medir la corriente inmediatamente después de cambiar el voltaje comando; de tal manera que la configuración de los canales no se haya modificado aún. Si se grafica la corriente instantánea contra el voltaje se obtiene una curva llamada *curva  $I - V$  instantánea* que refleja las propiedades individuales de los canales.

Para obtener la **curva  $IV$  instantánea de sodio** (figura 3.7) se aplican dos voltajes comando seguidos como se muestra en la figura a continuación. El primer fijado ( $V_1$ ) es de 29mV por encima del potencial de reposo y tiene una duración de 1.53mseg, y el segundo ( $V_2$ ) tiene una magnitud de entre los -60 y 30mV y es de larga duración. Se registra la corriente  $I_2$  inmediatamente después de haber hecho el segundo salto de voltaje, (en un rango de 10 a 30 $\mu$ s después) y se hace un ajuste para eliminar la corriente capacitiva, que opera en esa escala de tiempo.



Para obtener la **curva  $IV$  instantánea de potasio** se da un salto inicial de 84mV de magnitud que dura 4 milisegundos y posteriormente otro salto de magnitud  $V_2$  variable (ver figura a continuación). En este caso no se experimentó con valores  $V_2 > V_1$  pero otros experimentos han demostrado que la relación lineal se conserva en ese caso (cf. [3]).

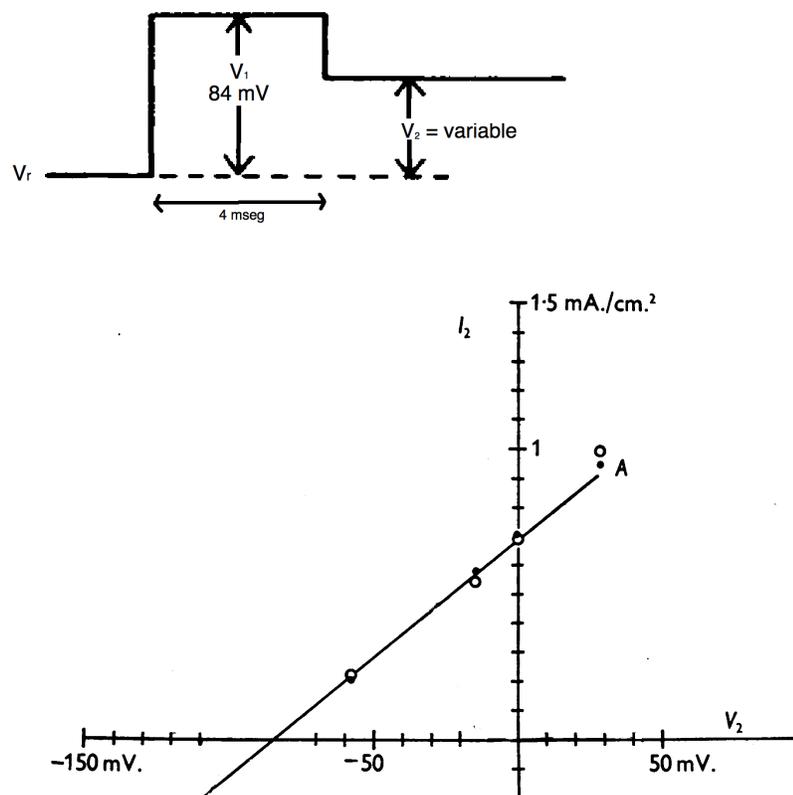


Figura 3.7: Relación corriente voltaje instantáneo para tiempos en los que la permeabilidad de sodio es alta. Se hace un salto de voltaje de magnitud  $V_1 = 29$  de una duración de  $1.53 \text{ msec}$  y posteriormente se da un pulso  $V_2$  que adopta valores entre  $-60$  y  $30 \text{ mV}$  y se mide la corriente  $I_2$  inmediatamente después de hacer  $V_c = V_2$ . La gráfica es un arreglo de Hodgkin y Huxley 1952b por lo que tiene la convención de signos anterior, en la que corriente entrante se considera positiva, además de tomar el potencial de reposo como cero. Para obtener la gráfica con la convención actual, habría que reflejar primero sobre el eje  $x$  y luego sobre el eje  $y$ .

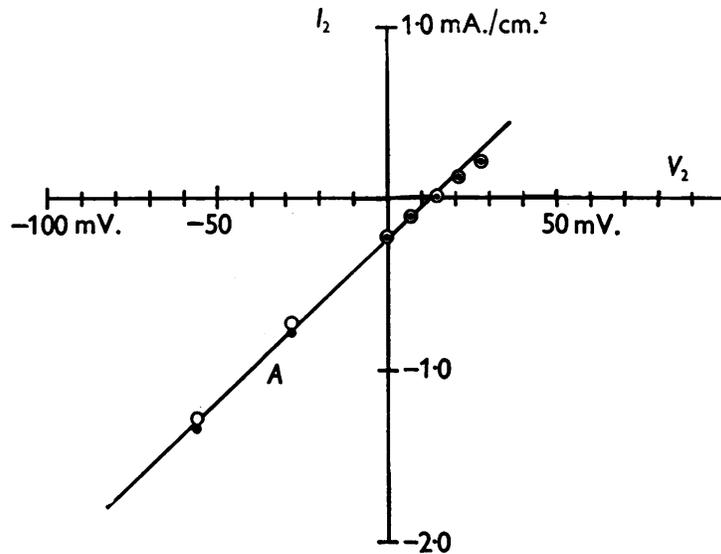


Figura 3.8: Relación corriente voltaje instantánea en un momento de alta permeabilidad de potasio, 4 mseg después de dar el primer valor del fijado de voltaje. Sucede lo mismo que en la imagen anterior respecto a los ajustes necesarios para obtenerla en la convención actual.

Los resultados hacen ver que la membrana obedece la ley de Ohm si la corriente iónica se mide inmediatamente después de un cambio repentino en el potencial. Esto implica que el cambio en la intensidad de corriente a través de los canales es proporcional al cambio de voltaje.

### 3.7.2. Curva $I - V$ en estado estable

La curva  $I - V$  en estado estable se obtiene cuando la corriente se mide después de que los canales han tenido tiempo de modificar su configuración. En estas condiciones la corriente observada refleja el aumento en intensidad de corriente a través de los canales tanto como el cambio en la permeabilidad debido a cambios en la permeabilidad de la membrana. Para obtener esta gráfica se realizan una serie de experimentos como el que aparece en la sección 3.4, y se registran los valores máximos de la corriente entrante temprana y el valor asintótico de la corriente tardía y se grafica cada uno como función del voltaje.

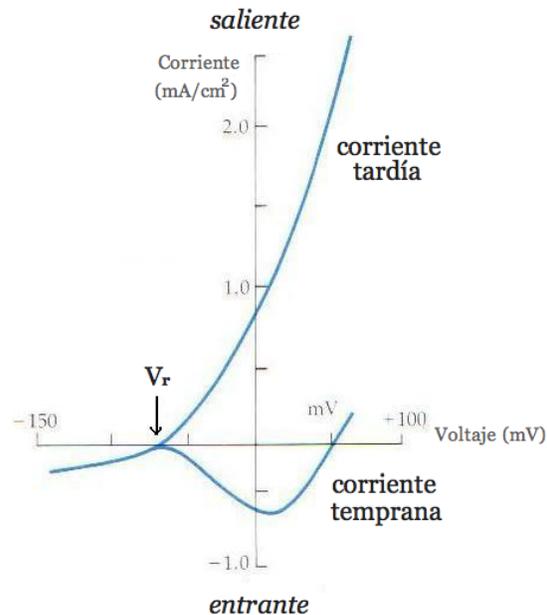


Figura 3.9: Relación corriente voltaje en estado estable para la corriente temprana transitoria y la corriente saliente tardía. (Adaptada de [22])

Cabe notar que entre  $-50$  y  $10$  la corriente temprana tiene una pendiente negativa, lo cual implica que la corriente entrante (que sabemos es de sodio) aumenta a pesar de que la diferencia  $V - V_{Na}$  está decreciendo, esto se debe a que la conductancia de sodio aumenta con la despolarización. Ambas curvas tienen una corriente cero para el mismo valor del voltaje, que es el potencial de reposo. Esto implica que hay una corriente neta cero en reposo.

### 3.8. Conductancia de sodio y potasio

Las corrientes iónicas observadas en el experimento anterior son el resultado de cambios en la permeabilidad de la membrana. Para determinar como cambian estas conductancias a lo largo del tiempo para distintos voltajes, primero se tuvo que investigar cual es la relación corriente-voltaje para cada ion. Si se asume que esta relación es lineal, lo cual es posible gracias a que

la curva  $I - V$  instantánea es lineal<sup>6</sup>, la corriente obedece la ley de Ohm:  $V - V_i = IR$  para el ion  $i$  donde  $V_i$  es el potencial de equilibrio electroquímico para ese ion dado por la ecuación de Nernst. Bajo esta suposición deducir las conductancias se reduce a hacer operaciones con los resultados obtenidos para las corrientes de cada ion, ya que  $g_i = \frac{I_i}{(V - V_i)}$ .

Así obtienen las curvas para las conductancias en el tiempo para cada ion, los resultados se encuentran en la figura 3.10.

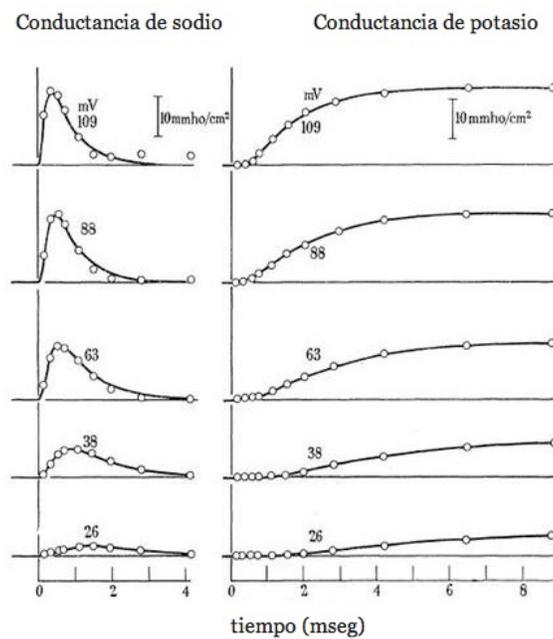


Figura 3.10: Conductancia contra tiempo para sodio y potasio, obtenidas a partir de las gráficas de las corrientes utilizando la ley de Ohm  $g_i = \frac{I_i}{(V - V_i)}$ . (Adaptada de [6])

Una de las diferencias de la conductancia de sodio respecto a la de potasio

<sup>6</sup>En general, parece ser que para axones de invertebrados una aproximación lineal es suficientemente buena, pero en vertebrados es necesario usar una relación no lineal, como la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz.

es que la ulterior llega a un máximo y después decrece independientemente del valor del salto de voltaje, mientras que la de potasio aumenta hasta llegar a un valor máximo en el que se mantiene siempre y cuando la estimulación se sostenga. El valor máximo que alcanzan ambas corrientes aumenta conforme el salto de voltaje aumenta. A continuación se grafica el valor máximo de la conductancia de sodio contra el salto de voltaje y el valor estable de potasio contra el salto de voltaje (figura 3.11).

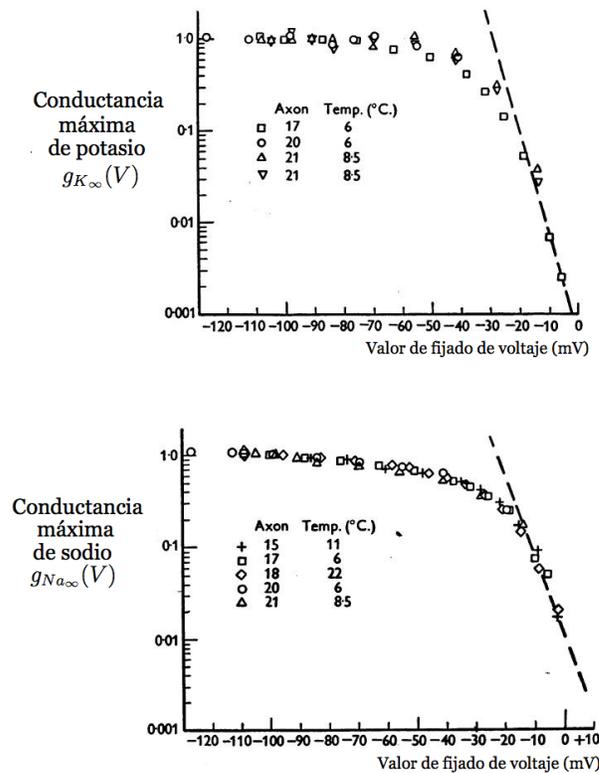


Figura 3.11: Superior: Valor máximo de conductancia de potasio contra el valor del fijado de voltaje. Inferior: Pico de la conductancia de sodio para cada fijado de voltaje. Estas gráficas tienen la convención de que  $V_r = 0$  y una despolarización hace más negativo el voltaje transmembranal. La escala es logarítmica. (Imagen de [5]).

### 3.9. Inactivación de la corriente de sodio

Experimentos anteriores (3.8) muestran que la conductancia de sodio decae independientemente de que el estímulo supraumbral se sostenga (inactivación). Sin embargo hasta ahora no hay información acerca del curso temporal de la inactivación, ni de como se desinactiva. Tampoco hay evidencia cuantitativa de cual es la influencia del potencial de membrana en el mecanismo de inactivación.

Para estudiar la naturaleza de la inactivación de sodio, Hodgkin y Huxley estudiaron el efecto de aplicar un “prepulso” antes de aplicar un salto de voltaje despolarizante supraumbral estándar de 44 mV de magnitud (esto significa llevar al potencial de membrana del reposo a -21 mV). En ausencia de prepulso esta estimulación tiene el efecto de producir un pico de corriente de sodio de alrededor de 1 mA. Estudiaron la inactivación como función de la duración prepulsos hiperpolarizantes y despolarizantes, después estudiaron la dependencia en la magnitud del prepulso.

#### **Inactivación producida por un prepulso despolarizante de duración variable**

Este experimento consiste en aplicar un prepulso despolarizante de una magnitud de 8 mV. La duración del prepulso se varió entre 2 y 40 milisegundos, se muestran los resultados en la figura 3.12. Se observa que aunque el prepulso no genera una corriente entrante de sodio (no es un prepulso supraumbral, por lo que eso es lo esperado), al aplicar el pulso estándar no se alcanza a reproducir la corriente de sodio que se observa cuando no se aplica prepulso. Además, la corriente estándar observada es menor conforme la duración del prepulso es mayor, hasta llegar a prepulsos de longitud mayor a los 20 milisegundos, para los cuales parece alcanzarse un efecto de inactivación máximo.

#### **Inactivación producida por un prepulso hiperpolarizante de duración variable**

Aquí se sigue el mismo procedimiento del experimento anterior, con la diferencia de que el prepulso en este caso es hiperpolarizante de una magnitud de 31 mV, lo cual lleva el potencial de membrana a los -96 mV. Las

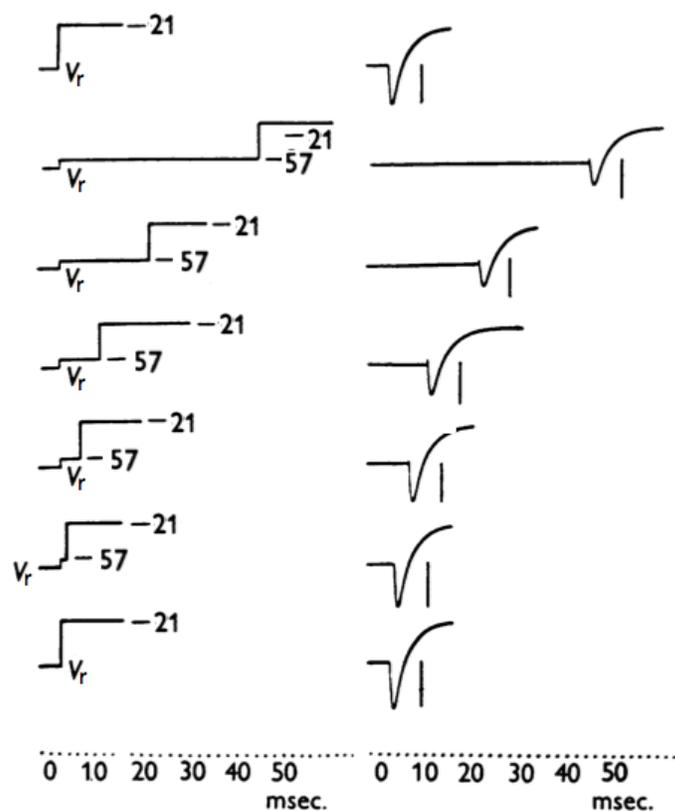


Figura 3.12: Resultados experimentales en los que aparece la corriente observada (derecha) al aplicar un prepulso despolarizante de 8mV con duración variable. Arriba: Corriente observada cuando no se aplica prepulso, la corriente es de alrededor de 1mA y se señala con un segmento de recta vertical en todas las gráficas de corriente, para facilitar la comparación. Observe que mientras mayor es la duración del prepulso, se observa menos corriente entrante .

longitudes de los prepulsos se variaron de una manera similar. Se observa que un prepulso hiperpolarizante subumbral tiene el efecto de incrementar el pico de sodio del puso estándar. La magnitud del efecto también aumenta conforme la duración del prepulso aumenta hasta alcanzar un efecto máximo para prepulso de longitudes mayores a los 10 milisegundos, que comparado con los 20 milisegundos que se observan para pulsos despolarizantes, es veloz.

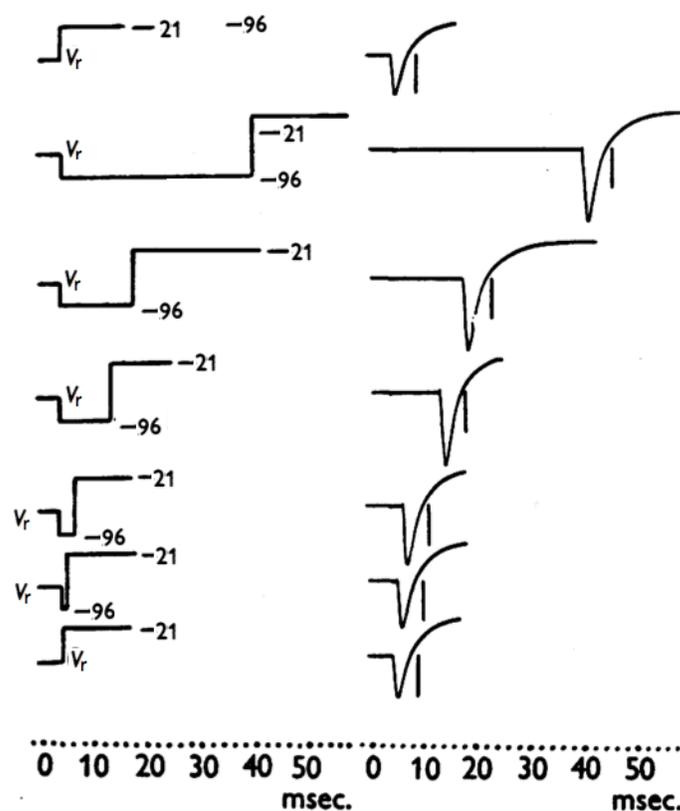


Figura 3.13: Resultados experimentales en los que aparece la corriente observada (derecha) al aplicar un prepulso hiperpolarizante de 31mV con duración variable. Arriba: Corriente observada cuando no se aplica prepulso. El segmento vertical corresponde a la magnitud de la corriente en ausencia de prepulso. Conforme la duración del prepulso es mayor, hay más corriente entrante de potasio.

## Curso temporal de la inactivación para prepulsos de distinta magnitud

Una manera conveniente de expresar cualitativamente estos resultados es graficar la fracción de la corriente de sodio que se produce cuando no se aplica prepulso contra la duración del prepulso aplicado, esto es, se grafica  $\frac{I_{Na} \text{ con prepulso}}{I_{Na} \text{ estándar}}$  contra la longitud del prepulso. Esto se hizo para cuatro magnitudes de prepulso distintas, dos hiperpolarizantes y dos despolarizantes. Los resultados se muestran en la figura 3.14.

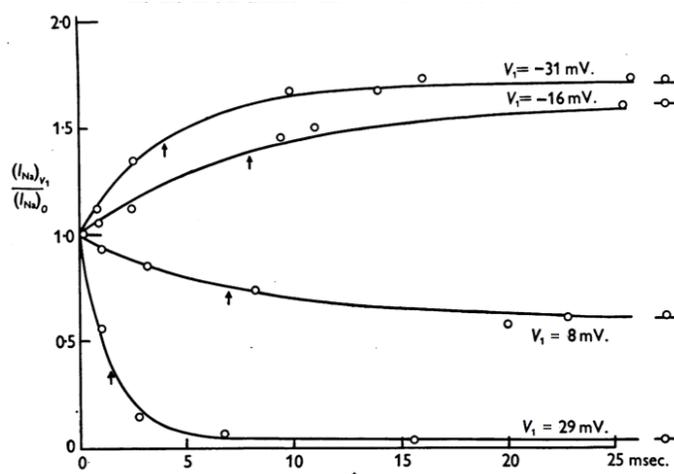


Figura 3.14: Curso temporal de la inactivación de sodio, se grafica la fracción de la corriente estándar observada contra la longitud del prepulso.  $V_1$  indica la magnitud del prepulso aplicado. Los círculos son valores experimentales y la curva es  $y = y_\infty - (y_\infty - 1)e^{(-t/\tau_h)}$ . Donde  $y_\infty$  es el valor cuando  $t \rightarrow \infty$  y  $\tau_h$  es la constante de tiempo (marcada con flecha). (de [4])

Hay un valor asintótico de la inactivación para cada magnitud del prepulso, lo cual implica que para prepulsos mayores a un cierto valor los efectos son los mismos. El valor asintótico se alcanza muy rápido para estímulos despolarizantes con respecto a valores hiperpolarizantes (comparar curva a  $-31\text{mV}$  contra la de  $29 \text{ mV}$ ). Las constantes de tiempo están marcadas con una flecha.

## Variación del valor asintótico con la magnitud del prepulso

Los resultados anteriores se encuentran resumidos en la figura 3.15. Se ha visto que el efecto de prepulso es dependiente de tiempo, sus efectos se notan menos cuando se aplican en intervalos cortos. En los experimentos de la figura se han aplicado prepulsos de una duración suficiente para obtener el máximo de efectos.

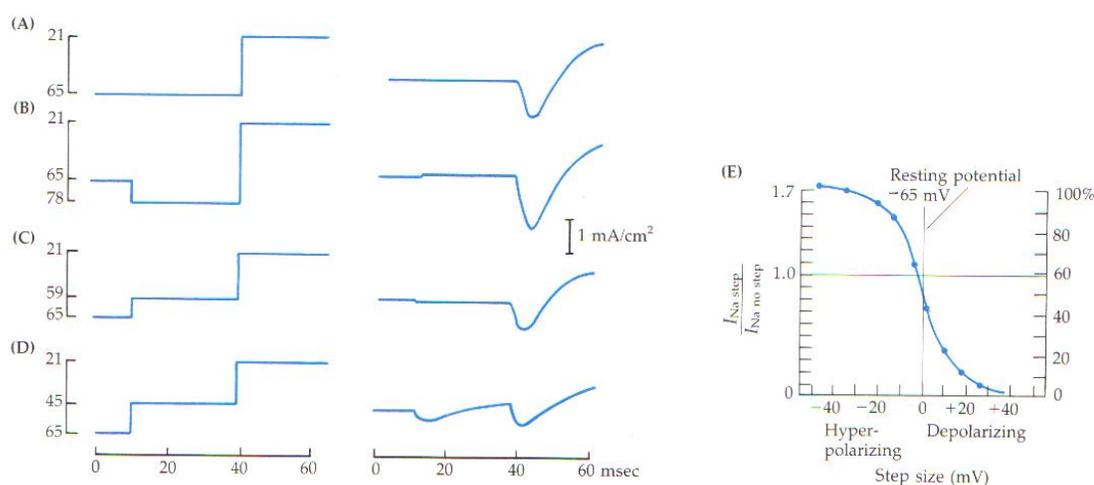


Figura 3.15: A: no se aplica prepulso, solamente se cambia el fijado de  $-65\text{mV}$  ( $V_r$ ) a  $-21\text{mV}$ . B: se aplica un prepulso hiperpolarizante de  $31\text{ mV}$ . Se observa un pico de mayor tamaño. C: se aplica un prepulso despolarizante de  $10\text{ mV}$ , esto tiene el efecto de disminuir el pico de la corriente de sodio. D: Se aplica un prepulso despolarizante de  $30\text{mV}$ . Esto disminuye aún más el pico. E: Se grafica la fracción de la corriente A que se observa contra a la magnitud del prepulso aplicado, para una serie de experimentos. La curva continua es una curva ajustada, los círculos corresponden a resultados experimentales.

Observe que en la gráfica E la fracción asociada a un prepulso de cero es cerca de 1, ya que  $I_{Na \text{ con prepulso}} = I_{Na \text{ estándar}}$  por lo que la fracción debe ser 1. Para valores de salto de voltaje hiperpolarizantes se tiene que

$$\frac{I_{Na \text{ con prepulso}}}{I_{Na \text{ estándar}}} > 1$$

ya que la corriente después de un prepulso hiperpolarizante es mayor que la corriente sin prepulso e

$$\frac{I_{Na} \text{ con prepulso}}{I_{Na} \text{ estándar}} < 1$$

cuando el prepulso es despolarizante. Note también que la corriente de sodio tiene un valor máximo, para prepulsos hiperpolarizantes de magnitud mayor a 40 mV. También se observa una corriente mínima para prepulsos despolarizantes mayores a 40mV.

De esta manera Hodgkin y Huxley encuentran una curva que describe la inactivación como función del voltaje. Pensaron que se puede describir la inactivación de sodio como una variable  $h$  que varía de 0 (inactivación total) a 1 (desinactivación total). Esta escala corresponde a la del lado derecho de la curva.

Estos resultados comprueban que la inactivación de sodio es independiente de su activación, ya que es posible observar inactivación sin que haya habido activación, como en la curva C. Además, el umbral de la inactivación parece ser menor que el de la activación, ya que para fijados de voltaje subumbrales si se observa inactivación.

## Capítulo 4

# La teoría de Hodgkin y Huxley

En el capítulo anterior analizamos los resultados experimentales realizados con la preparación del axón del calamar, que muestran que el potencial de acción puede explicarse principalmente en términos de la corriente de dos especies iónicas: sodio y potasio. La contribución al voltaje transmembranal de cada uno de estos iones es independiente una de la otra, lo cual sugiere que hay distintos mecanismos de transporte transmembranal para cada uno. Otro mecanismo, que se llama inactivación, hace que la conductancia de sodio disminuya después de cierto tiempo independientemente de que se sostenga la estimulación. Es posible observar de manera aislada la activación de la inactivación de sodio, lo cual deja demostrado que operan de forma independiente. Otro resultado (sección 3.7.1) mostró que la relación corriente-voltaje de una población fija de canales cumple la ley de Ohm (curva  $i - V$  instantánea es lineal).

El ámbito de validez del conocimiento experimental obtenido por Hodgkin y Huxley va más allá del cefalópodo, tiene una amplia universalidad ya que abarca también los fenómenos que ocurren en plantas y otros animales<sup>1</sup>. Estos resultados proporcionaron sustento empírico para una serie de hipótesis que son la base de la teoría que exponemos en este capítulo. Esta teoría ha sido susceptible de una formulación matemática, en términos de ecuaciones diferenciales no lineales, que tiene un sólido fundamento biofísico. Con el tiempo, diferentes aspectos de esta teoría se han ido verificando experimentalmente y ha sentado las bases del conocimiento que hoy se tiene respecto a la dinámica neuronal. Por ejemplo, en la época no se conocía el mecanismo

---

<sup>1</sup>[19], pág. 5

mediante el cual los iones atraviesan la membrana por lo que el modelo no parte de la existencia de canales iónicos, sin embargo, los canales iónicos que ellos imaginaron (y que ahora se sabe que existen) son ubicuos en células<sup>2</sup>. Su modelo, salvo algunas modificaciones posteriores, sigue siendo una de las herramientas principales de modelación de actividad eléctrica<sup>3</sup>.

## 4.1. El potencial de reposo

A continuación presentamos un modelo del potencial de reposo basado en una conclusión fundamental a la que llegaron Hodgkin y Huxley a partir de sus experimentos en calamar: que las corrientes de sodio y potasio son independientes entre sí (ver sección 3.6). Posteriormente vemos cómo construyeron un modelo para el caso excitable, en el que las conductancias cambian como función del voltaje y del tiempo.

A partir de la teoría que aparece en el capítulo 2, es posible hacer un desarrollo teórico que conduce a una expresión matemática para  $V_r$ . La forma de hacerlo es construir un circuito RC análogo a la membrana del axón de calamar, que considere dos vías independientes de conducción transmembranal: una para sodio y otra para potasio. El circuito debe consistir en dos resistencias en paralelo, cada una conectada en serie a una pila que esté cargada al valor del potencial de equilibrio electroquímico de la especie iónica que pasa a través de ella. De este modo, cada especie iónica cruza la membrana por una resistencia diferente (determinada por la permeabilidad de los canales correspondientes) y la fuerza que propulsa a los iones a través de su respectiva resistencia esta en función del potencial de equilibrio de ese ion. La figura 4.1 muestra el esquema del circuito.

La ley de corrientes de Kirchhoff aplicada al nodo en el que se inyecta la corriente proporciona la ecuación

$$I_c = -I_{Na} - I_K. \quad (4.1)$$

La corriente a través del condensador está dada por  $I_c = C\dot{V}$  y la corriente a través de cada resistencia, por la ley de Ohm:

$$I_A = \frac{V - V_A}{R_A} = g_A(V - V_A) \quad A = K, Na. \quad (4.2)$$

---

<sup>2</sup>[19] pág. 5

<sup>3</sup>Por ejemplo, el programa Neuron de modelación de neuronas y redes de neuronas basada en resultados empíricos, utiliza una modificación de la ecuaciones de HH.

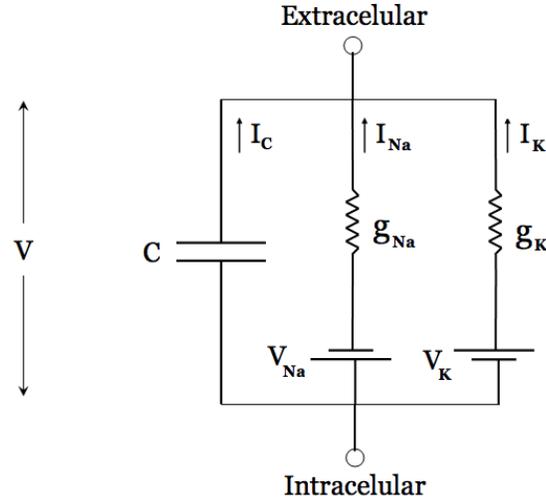


Figura 4.1: Circuito que contempla la independencia de sodio y potasio para modelar las propiedades pasivas de la membrana del axón de calamar.

Note que el voltaje a través de la resistencia no es el voltaje a través de la membrana,  $V$ , sino la diferencia entre el potencial de membrana y la batería cargada al equilibrio electroquímico del ión. Expresar de esta manera a la corriente de una especie iónica tiene sentido ya que la fuerza que sienten los iones es más fuerte conforme el voltaje transmembranal esté más alejado del potencial de equilibrio del ion, y es cero cuando el potencial de membrana es igual al potencial de equilibrio.

Al sustituir la ecuación (4.2) para sodio y potasio en la ecuación (4.1) se obtiene

$$C\dot{V} = -g_K(V - V_K) - g_{Na}(V - V_{Na}) \quad (4.3)$$

$$\dot{V} + \frac{(g_{Na} + g_K)}{C} V = \frac{(g_{Na}V_{Na} + g_KV_K)}{C}. \quad (4.4)$$

Cuya solución es

$$V(t) = V_{eq} + (V_0 - V_{eq})e^{(\frac{g_{Na} + g_K}{C})t}, \quad (4.5)$$

donde

$$V_{eq} = \frac{g_{Na}V_{Na} + g_KV_K}{g_{Na} + g_K} \quad (4.6)$$

es el valor asintótico conforme  $t \rightarrow \infty$ , por lo que es el voltaje de reposo. Este modelo del potencial de reposo hace un promedio de las conductancias de cada ion pesado por sus potenciales de equilibrio. Mientras mayor sea una conductancia con respecto de la otra más cerca del potencial de equilibrio del ion dominante se estabilizará el potencial de reposo, lo cual es consistente con la teoría.

Contrario a lo que ocurre para el potencial de equilibrio electroquímico de una especie iónica, no hay una sola forma de expresar el potencial de reposo en términos de concentraciones y conductancias de los iones presentes<sup>4</sup>. Esto es debido a que, aunque el potencial de reposo es un equilibrio, no significa que no haya corriente neta para los iones presentes por lo que no se puede derivar una ecuación a partir de principios fisicoquímicos. El cálculo del potencial de reposo depende del modelo que se use<sup>5</sup>. La ecuación aquí expuesta presenta un modelo adecuado para el potencial de reposo en axones de animales invertebrados, sin embargo, para vertebrados la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz es más acertada.

## 4.2. El potencial de acción

Los experimentos del capítulo 3 demuestran claramente la interrelación dinámica entre permeabilidad y voltaje que hay en la membrana. La permeabilidad de la membrana depende del voltaje y recíprocamente, los cambios en permeabilidad modifican el voltaje transmembranal. Por otra parte, el conocimiento experimental nos deja saber también que, aunque los iones que juegan un papel fundamental en estos procesos son los de sodio y potasio, existen otros iones (e.g.: cloro) que juegan un papel, aunque sea marginal. Este conocimiento implica modificaciones al circuito análogo discutido en la sección anterior (figura 4.1). En la figura 4.2 se ha añadido un tercer canal que toma en cuenta el efecto residual de estos iones, cuya conductancia no es sensible a voltaje. En este diagrama del circuito se indica mediante un flecha que las conductancias de los canales de sodio y de potasio están en función del voltaje transmembranal.

---

<sup>4</sup>[9] Sec. 3.1 *Current Voltage Reactions*, pag. 74

<sup>5</sup>[9] pág. 75

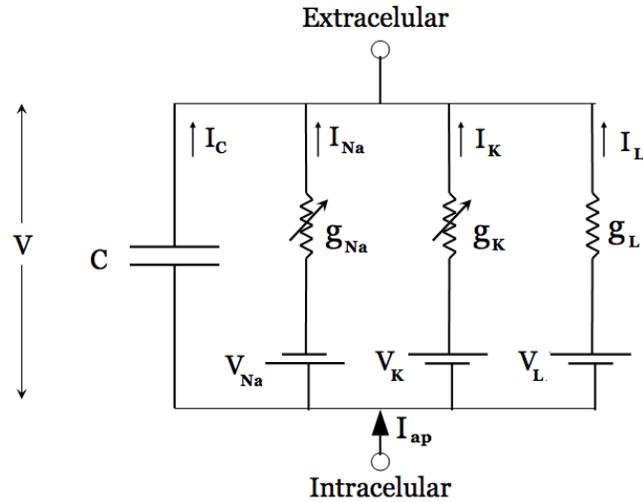


Figura 4.2: El circuito equivalente a la membrana del axón de calamar con canales excitables.

Para poder construir un modelo matemático que de cuenta de los potenciales de acción, es necesario hacer una serie de elaboraciones teóricas, para representar los procesos que hacen variar estas conductancias. Para esto, Hodgkin y Huxley se basaron en el circuito análogo y diseñaron un esquema teórico que permite modelar los procesos que hacen variar la conductancias de los canales de sodio y de potasio. De acuerdo a la evidencia experimental encontrada por ellos, estas conductancias dependen no sólo del voltaje sino también del tiempo,

$$g_K = g_K(V(t), t), \quad (4.7)$$

$$g_{Na} = g_{Na}(V(t), t). \quad (4.8)$$

Esto se debe a que los canales no responden instantáneamente a las variaciones del potencial y es fundamental que el modelo tome en cuenta que los canales de sodio responden a estos cambios más rápido que los canales de potasio. Esto se ve claramente en el experimento reportado en la figura 3.10. El modelo construido por estos autores toma en cuenta también que, a diferencia de lo que ocurre con los canales de potasio, los canales de sodio sufren un proceso de inactivación subsecuente a su activación. En esta sección veremos como esta teoría fue desarrollada a partir del conocimiento

obtenido con los experimentos referidos en el capítulo 3. De acuerdo al circuito modelo, tenemos tres tipos de corrientes:  $I_c$ , la corriente iónica (que fluye a través de las resistencias de la figura), la corriente capacitiva ( $I_c$ ) y la corriente aplicada externamente ( $I_{ap}$ ). La corriente iónica está compuesta por tres componentes:

$$I_{ion} = I_K + I_{Na} + I_L. \quad (4.9)$$

De la ley de Kirchhoff

$$I_{ap} = I_c + I_{ion} \quad (4.10)$$

$$I_{ap} = C \frac{dV}{dt} + I_{ion} \quad (4.11)$$

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{ion} + I_{ap}. \quad (4.12)$$

De acuerdo a la ley de Ohm, la corriente iónica de sodio y potasio es:

$$I_A = g_A(V(t), t)(V(t) - V_A) \quad \text{para} \quad A = K, Na; \quad (4.13)$$

y entonces

$$C \frac{dV}{dt} = -g_K(V - V_K) - g_{Na}(V - V_{Na}) - g_l(V - V_L) + I_{ap}. \quad (4.14)$$

#### 4.2.1. Deducción de la ecuación diferencial para la modelación de la conductancia de potasio

En la sección 3.8 se discutieron los experimentos realizados por Hodgkin y Huxley para observar la evolución de las conductancias iónicas. Estos autores hicieron una serie de experimentos con distintos valores de voltaje (con la técnica de fijado de voltaje) en los que midieron la corriente y calcularon la conductancia apoyándose en la ley de Ohm. Los resultados fueron reportados en la figura 3.10. En estas gráficas se observa cómo la conductancia de potasio se va ajustando paulatinamente a un nuevo valor que depende del voltaje aplicado y que este proceso es más rápido cuando el voltaje fijado aumenta. El valor al que finalmente se ajusta la conductancia (el valor máximo de la misma), se le denomina  $g_{K\infty}$ .

En la figura 4.3 a continuación se muestran resultados experimentales para un fijado de voltaje de 25 mV de despolarización. En este experimento se muestra la activación y la desactivación de la conductancia. A primera vista, la dinámica parece ser de primer orden, como la del circuito RC (ver capítulo 2), en cuyo caso su expresión matemática sería de la forma

$$\tau(V) \frac{dg_K}{dt} = g_{K\infty}(V) - g_K, \quad (4.15)$$

donde  $\tau(V)$  representa la constante de tiempo característica del proceso de apertura de los canales de potasio, para cada fijado de voltaje. La solución particular de esta ecuación es

$$g_K(V) = g_K(0)e^{\frac{-t}{\tau(V)}} + g_{K\infty}(V)(1 - e^{\frac{-t}{\tau(V)}}). \quad (4.16)$$

Un análisis más cuidadoso, realizado por Hodgkin y Huxley, demostró que estas soluciones no dan un ajuste adecuado a los datos experimentales durante la fase inicial del proceso de activación. Esto se debe a que la curva experimental (figura 4.3) muestra un punto de inflexión que no tienen las soluciones de la ecuación diferencial (4.16).

En la búsqueda de estos investigadores por encontrar una expresión matemática que se apegue a los datos experimentales, encontraron que las curvas (4.16) dan un ajuste cualitativo satisfactorio si se elevan a la cuarta potencia (ver figura 4.4). Motivados por esta observación, propusieron describir a  $g_K$  en términos de una variable normalizada  $n$  ( $0 \leq n \leq 1$ ) que obedece una dinámica de primer orden. Así, la conductancia de potasio queda expresada de la siguiente manera

$$g_K = \overline{g_K} n^4, \quad (4.17)$$

donde  $\overline{g_K}$  es el valor máximo de la conductancia de potasio<sup>6</sup> y la variable secundaria  $n$  obedece la ecuación diferencial

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n. \quad (4.18)$$

La función  $n_\infty(V)$  se puede despejar de la ecuación  $g_{K\infty}(V) = \overline{g_K} n_\infty(V)^4$ ,

---

<sup>6</sup>En la figura 3.11 se observa que el valor de  $\overline{g_K}$  se alcanza cuando la magnitud de la despolarización es mayor a los 100mV.

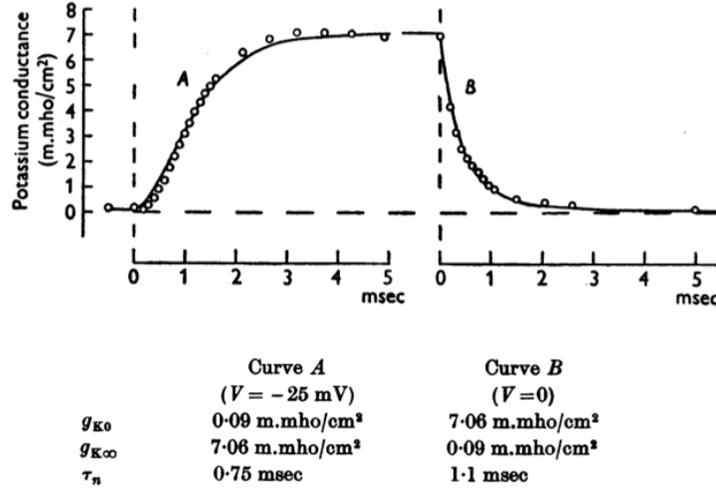


Figura 4.3: Mediciones de la conductancia de potasio como función del tiempo obtenidas a partir de la gráfica de  $I_K$  al utilizar la relación ohmica entre corriente y voltaje:  $g_K = I_K/(V-V_K)$ . El experimento es un fijado de voltaje de  $25mV$  por encima del voltaje de reposo con una duración de alrededor de  $6msec$ . El voltaje es medido con relación a reposo por lo que  $V_r = 0$ . El valor de  $g_{K\infty}$  es el valor asintótico y  $g_{K_0}$  es el valor inicial. Al eliminar el fijado de voltaje la conductancia decrece hasta llegar a  $g_{K_0}$ . Los círculos son los valores calculados experimentalmente y la curva suave es obtenida a partir de 4.17

$$n_{\infty}(V) = \sqrt[4]{\frac{g_{K\infty}(V)}{\bar{g}_K}}. \quad (4.19)$$

lo cual permite obtener un número finito de puntos de la curva, correspondientes a los valores obtenidos para  $g_{K\infty}$  (ver ecuación 4.19), a los cuales se les ajusta una curva continua (ver figura 4.5).

Una vez obtenida la función  $n_{\infty}(V)$  se puede estimar numéricamente la función  $\tau_n(V)$ , al ajustar esta variable para que la solución de la ecuación diferencial (4.18) se ajuste a los datos experimentales de 3.10.

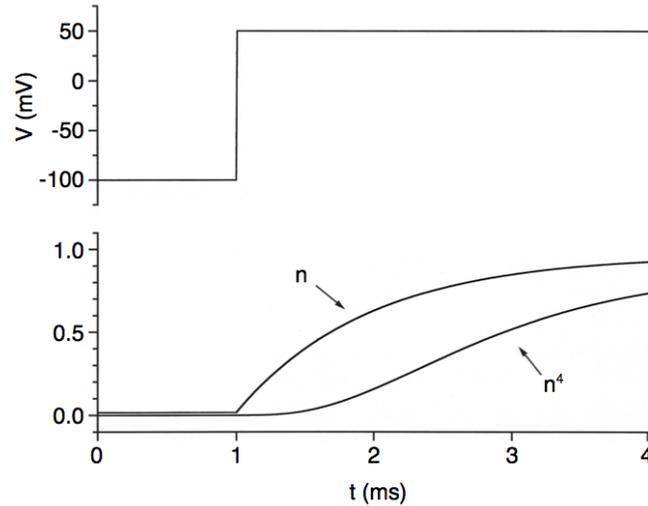


Figura 4.4

#### 4.2.2. Deducción de la ecuación diferencial para la modelación de la conductancia de sodio

El efecto del voltaje en la conductancia de sodio implica mecanismos más complejos que los de potasio, ya que tiene que tomar en cuenta los procesos de activación e inactivación. El proceso de activación se puede modelar igual que el de potasio; para la inactivación, Hodgkin y Huxley introdujeron otra variable normalizada,  $h$ . Esta modelación es válida ya que los resultados experimentales sugieren que estos dos mecanismos (activación e inactivación) operan de manera independiente (sección 3.9) por lo cual se les pueden asignar expresiones matemáticas desacopladas. Propusieron que la conductancia de sodio esté dada por

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h. \quad (4.20)$$

En esta ecuación la variable de activación del sodio,  $m$ , aparece elevada a la tercera potencia pues ésta es la que ajusta mejor a los datos.

Cada variable secundaria tiene dinámica lineal de primer orden:

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m \quad (4.21)$$

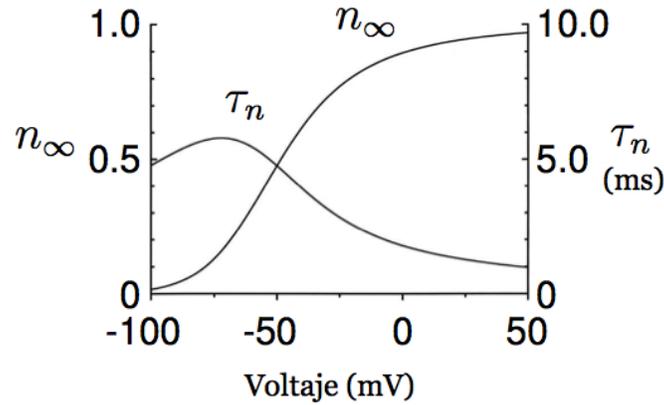


Figura 4.5:  $\tau_n(V)$ : constante de tiempo de la conductancia de sodio.  $n_\infty(V)$ : pico de la conductancia de sodio. (Modificada de [8]).

$$\tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_\infty(V) - h \quad (4.22)$$

De manera similar a como se hizo para  $n_\infty(V)$ , para obtener la función de  $m_\infty(V)$  se basaron en las mediciones de los picos de la conductancia de sodio como función del voltaje que aparecen en la figura 3.11 y les ajustaron una curva continua (ver figura 4.6). La función  $h_\infty(V)$  y la constante de tiempo  $\tau_h(V)$  se obtienen directamente de los resultados experimentales como se explicó en la sección 3.9 (figura 4.7) Una vez obtenidos  $m_\infty(V)$ ,  $h_\infty(V)$  y  $\tau_h(V)$ , la función  $\tau_m(V)$  se adquiere al ajustar la ecuación (4.20) a las curvas de conductancia obtenidas experimentalmente.

### 4.2.3. Interpretación de las variables $m$ , $n$ y $h$

Modelos deterministas de conductancias iónicas, como el de Hodgkin y Huxley, surgen de la descripción global del comportamiento de un conjunto de canales presentes en el parche de membrana en el que se experimenta. La justificación de esta modelación está en la alta densidad de canales de

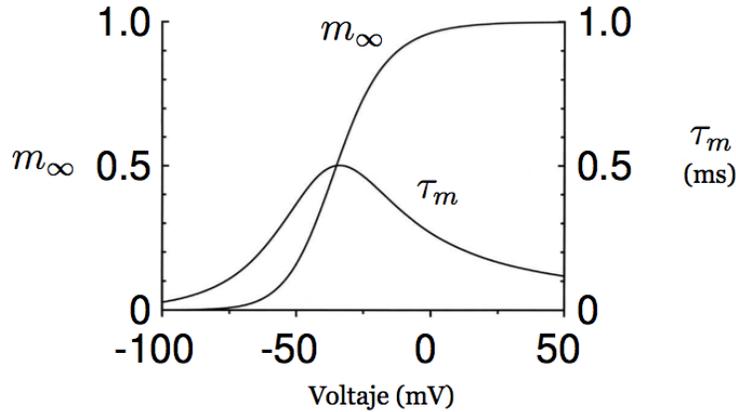


Figura 4.6:  $\tau_m(V)$ : constante de tiempo de la conductancia de sodio.  $m_\infty(V)$ : pico de la conductancia de sodio. (Modificada de [8])

cada tipo presente en una región de la membrana, por pequeña que sea. Conforme el número de canales es mayor, si actúan de manera independiente (que se ha visto que hacen), la ley de los grandes números<sup>7</sup> de la probabilidad asegura que la fracción de canales que están en estado abierto se aproxima a la probabilidad de que un canal arbitrario esté en estado abierto.

Hemos denotado la conductancia por unidad de área debida a un conjunto de canales de tipo  $i$  por  $g_i$ . El valor de  $g_i$  en un tiempo dado está determinado por el producto de 3 factores: la conductancia de un canal abierto, la densidad de canales y la fracción de canales abiertos en determinado tiempo.

$g_i = \text{conductancia de un canal abierto} \times \text{densidad de canales} \times \text{fracción de canales abiertos}$

El producto de los primeros dos términos se conoce como la conductancia máxima y la hemos denotado por  $\bar{g}_i$ . La fracción de canales en estado abierto es equivalente a la probabilidad de que un canal determinado se encuentre

<sup>7</sup>La ley de los grandes números afirma que la frecuencia relativa de un suceso, cuando el número de experiencias se hace muy grande (tiende a infinito), se estabiliza en torno a un valor que coincide con la probabilidad del suceso. Más formalmente, es un teorema en probabilidades que describe el comportamiento del promedio de una sucesión de variables aleatorias según el número total de variables aumenta. El teorema describe hipótesis suficientes para afirmar que dicho promedio converge al promedio de las esperanzas de las variables aleatorias involucradas.

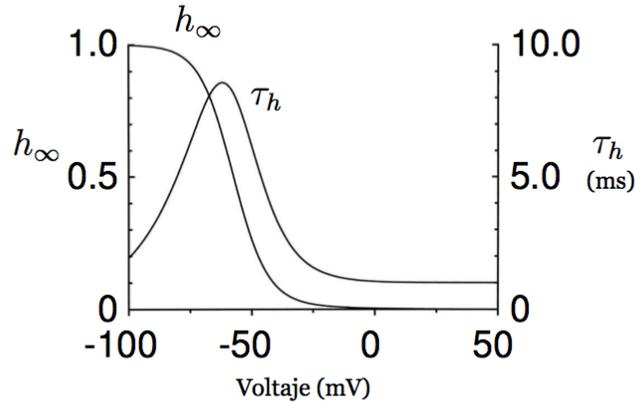


Figura 4.7:  $\tau_h(V)$ : constante de tiempo de la conductancia de sodio.  $h_\infty(V)$ : pico de la conductancia de sodio. (Modificada de [8]).

abierto, que denotamos por  $P_i$  donde  $i$  es la especie iónica, esto es,  $g_i = \bar{g}_i \times P_i$ . Esto permite brincar de formulaciones microscópicas de un solo canal a planteamientos macroscópicos en términos de poblaciones enteras de canales. No es posible hacer mediciones experimentales sobre la densidad de canales abiertos en determinado tiempo, entonces se estima la proporción de canales abiertos con la probabilidad. En general, si se requiere que  $r$  eventos idénticos independientes ocurran para que la conductancia se active, la probabilidad de que se active es  $P = n^r$  donde  $n$  es la probabilidad de que cada uno de los  $r$  eventos independientes sucedan.

En el último artículo de la serie de cuatro publicados en 1952 [5] los autores del modelo sugirieron una interpretación fisiológica de las variables que miden la probabilidad de que la conductancia esté activada. Pensaron que si el paso de iones de potasio a través de la membrana depende de la posición de 4 partículas, y  $n$  representa la probabilidad de que una partícula se encuentre en estado *permisivo* entonces  $P_K = n^4$  por lo que  $g_K = \bar{g}_K P_K = \bar{g}_K n^4$ . La probabilidad de que se active la conductancia de sodio debe depender entonces de que 3 partículas estén activadas y una no esté inactivando la conductancias, si  $m$  es la probabilidad de que las 3 partículas estén en estado

permisivo y  $h$  la probabilidad de que la cuarta partícula no esté bloqueando la conductancia,  $P_{Na} = \bar{g}_{Na}m^3h$  y la conductancia  $g_{Na} = \bar{g}_{Na}P_{Na} = \bar{g}_{Na}m^3h$ .

### 4.3. Las ecuaciones de Hodgkin y Huxley

La deducción expuesta en las secciones anteriores llevó a Hodgkin y a Huxley a describir la dinámica en un punto de la membrana con las cuatro ecuaciones diferenciales que aparecen a continuación. A este conjunto de ecuaciones le llamaremos el “modelo HH” de la membrana.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_L (V - V_L) + I_{ap} \quad (4.23)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (4.24)$$

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m \quad (4.25)$$

$$\tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_\infty(V) - h \quad (4.26)$$

Los valores de la conductancias máximas son  $\bar{g}_K = 36$ ,  $\bar{g}_{Na} = 120$  y  $\bar{g}_L = 0,3$  en unidades de  $\mu F/cm^2$ . Las curvas  $n_\infty(V)$ ,  $m_\infty(V)$  y  $h_\infty(V)$  se encuentran del lado izquierdo en la figura 4.8, muestran el valor asintótico de potasio, el pico de la conductancia de sodio y el valor asintótico de la inactivación como función del voltaje, respectivamente. Las curvas de la derecha,  $\tau_n(V)$ ,  $\tau_m(V)$  y  $\tau_h(V)$  son las constantes de tiempo en función del voltaje (con la misma escala).

#### 4.3.1. Interpretación y validación del modelo HH

A continuación se explica cómo la dinámica de las conductancias en el modelo HH reproducen los comportamientos observados en los experimentos de fijado de voltaje. La secuencia de eventos que reproducen el potencial de acción son resultado de la dinámica de  $m$ ,  $n$  y  $h$ . Para hacer el estudio de la dinámica membranaral nos apoyamos en la figura 4.8 que aparece a continuación, que contiene de manera sintética las curvas que aparecen en las secciones anteriores.

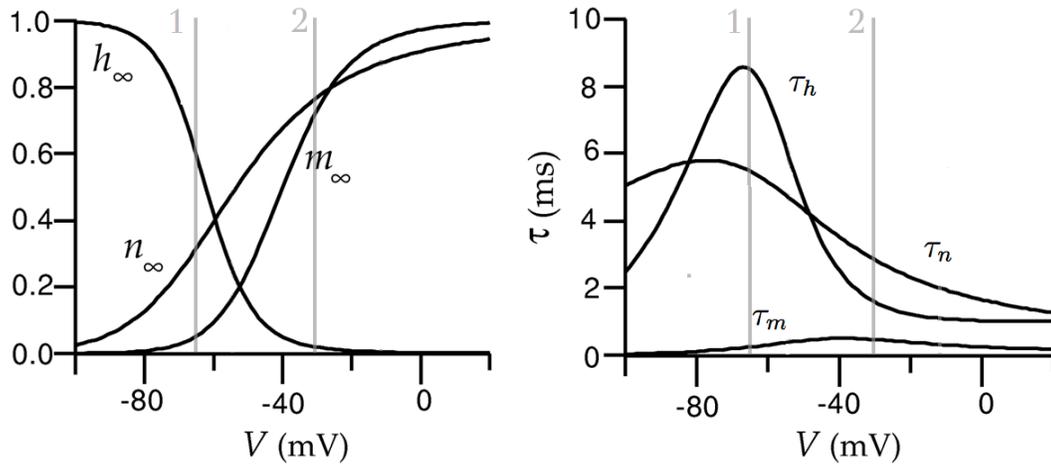


Figura 4.8: Estimaciones de  $n_\infty(V)$ ,  $m_\infty(V)$ ,  $h_\infty(V)$ ,  $\tau_n(V)$ ,  $\tau_m(V)$  y  $\tau_h(V)$ .

Estas curvas determinan la evolución de las conductancias como función del tiempo y del voltaje. Las funciones del voltaje a la izquierda de la figura 4.8 determinan el valor máximo de las conductancias de sodio y potasio y el nivel máximo de desactivación (si  $h$  vale 0 quiere decir que hay inactivación total) que se alcanzarán si se deja transcurrir suficiente tiempo. Las curvas de la derecha indican la velocidad con la cual la respectiva conductancia alcanza el valor máximo, es decir, proporcionan una medida de cuánto tiempo hay que esperar para que la conductancia alcance el 63,2% del valor máximo. Si el valor de la constante de tiempo es pequeño, la conductancia alcanza rápidamente su máximo.

Es notorio que  $\tau_m(V)$  es mucho menor que  $\tau_n(V)$  y  $\tau_h(V)$ , de donde podemos concluir que la variable de activación de sodio responde mucho más rápido a cambios en el voltaje transmembranal que la variable de inactivación del mismo o la de activación de potasio. Para validar el modelo hay que estudiar los valores de  $n_\infty$ ,  $m_\infty$ ,  $h_\infty$ ,  $\tau_n$ ,  $\tau_m$  y  $\tau_h$  a lo largo de experimentos hipotéticos equivalentes a fijados de voltaje, y observar cómo se reproduce la dinámica observada en los resultados experimentales del capítulo 3. Se analizan a continuación experimentos hipotéticos de fijado de voltaje a dos voltajes distintos: -65 (reposo), y -30 (supraumbrales).

## Reposo

Las conductancias máximas de sodio y potasio en reposo están dadas por los valores  $n_{\infty}(-65)$ ,  $m_{\infty}(-65)$ ,  $h_{\infty}(-65)$  que están marcados en la figura por la intersección de la recta vertical 1 con cada curva. Como la membrana regularmente se encuentra en reposo, para fines de la discusión asumimos que el potencial de membrana ha sido  $V = -65$  por más de 30 milisegundos, por lo que las conductancias han alcanzado su máximo. La conductancia de sodio es muy pequeña, en cambio  $h_{\infty}$  y  $n_{\infty}$  muestran una activación significativa. Como resultado, en reposo hay una conductancia pequeñísima a sodio ya que no sólo hay una muy baja activación del mismo sino que también hay un cierto nivel de inactivación. La permeabilidad a potasio, en cambio, es considerablemente mayor.

## Fijado de voltaje supraumbral a -30 mV

Para un fijado de voltaje supraumbral como  $V = -30$ , todas las constantes de tiempo son pequeñas comparadas con las que se obtienen en reposo, además ahora la  $\tau_h$  responde más rápido que la  $\tau_n$ , por lo que la inactivación ocurrirá un poco antes de la corriente saliente de potasio. Los valores de  $m_{\infty}$  y  $n_{\infty}$  son muy cercanos a uno y casi iguales, con la  $m_{\infty}$  un poco mas grande. La  $h_{\infty}$  es cero, por lo que la inactivación tiende a bloquear la conductancia de sodio. Como siempre, la activación de sodio actúa mucho más rápido que las otras dos, por lo que entrará un torrente de sodio en cuando la activación de sodio empieza a alcanzar su máximo. Esta situación se sostiene hasta que la corriente de sodio empieza a disminuir por dos razones: la fuerza que mueve al sodio es más pequeña conforme el ion se acerca a su equilibrio y la inactivación empieza a disminuir la conductancia de sodio. Aproximadamente un milisegundo después de que la corriente de sodio pierde intensidad, el potasio busca el valor asintótico  $n_{\infty}$ , lo cual contrarresta la acción del sodio.

## Periodo refractario

Ahora observemos lo que sucede si se aplica un prepulso subumbral y después un pulso supraumbral a la membrana como en el experimento de la sección 3.9. Supongamos que el prepulso es un fijado de voltaje a -55mV, y el pulso a -30mV (supraumbral). Al aplicar el prepulso, la conductancia de sodio prácticamente no se activa, en cambio, el máximo de la conductancia de potasio es mayor así como el de la inactivación de sodio. Como las constantes

de tiempo de estas dos variables son grandes, no alcanzarán esos “nuevos” máximos inmediatamente. Mas o menos al mismo tiempo que la  $n$  aumenta la conductancia de potasio, y la  $h$  inactiva los canales de sodio, se aplica el pulso supraumbral. Como resultado, la variable  $m$  busca el valor  $m_\infty(-30)$ , que es grande respecto a  $m_\infty(-55)$ . Sin embargo, la inactivación de sodio debida al prepulso impide que pase una corriente de sodio a través de los canales de activados, lo cual resulta en un pico de corriente de sodio de mucho menor tamaño (como el que se observa en los experimentos).

Este fenómeno ocurre también en ausencia de prepulso, inmediatamente después de que se observa un potencial de acción: si se vuelve a estimular la fibra no se observa un nuevo potencial de acción sino hasta que ha transcurrido una cierta cantidad de tiempo desde que ocurrió el potencial de acción anterior. Esto es debido a que toma tiempo antes para que se desactive la conductancia de sodio, y aunque el estímulo sea supraumbral y active la conductancia, si ésta se encuentra inactivada, no hay flujo de iones. Este fenómeno se conoce como “periodo refractario” y es característico de la excitabilidad.

## Conclusiones

El análisis del modelo HH para valores similares a los que aparecen en la experimentación revela un estrecho correlato entre la teoría y la evidencia empírica. Hemos mostrado la consistencia del modelo HH con las observaciones experimentales que ayudaron a su formulación. El modelo no solamente reproduce este tipo de experimentos, sino que permite hacer otros, como mediciones de voltaje como respuesta a distintas corrientes (un potencial de acción, por ejemplo). Es posible hacer un experimento teórico en el que se introduzca como dato la corriente aplicada y se obtenga del modelo la gráfica de  $V(t)$ ,  $g_K(t)$ ,  $g_{Na}(t)$ ,  $I_K(t)$ ,  $I_{Na}(t)$ ,  $h(t)$ ,  $n(t)$ ,  $m(t)$  entre otras. La figura 4.9 muestra la relación entre los valores de  $m$ ,  $n$  y  $h$  y el voltaje transmembranal, esto se observa al aplicar una corriente que lleve el voltaje transmembranal por encima del umbral, sin fijado de voltaje.

Las figuras 4.10 y 4.11 muestran las simulaciones hechas por Huxley a partir del modelo (curva superior) y registros experimentales (curva inferior). Las simulaciones de 4.11 no fueron calculadas para más valores por la dificultad de los cálculos. Hodgkin comentó posteriormente al premio Nobel:

“The propagated action potential took about three weeks to com-

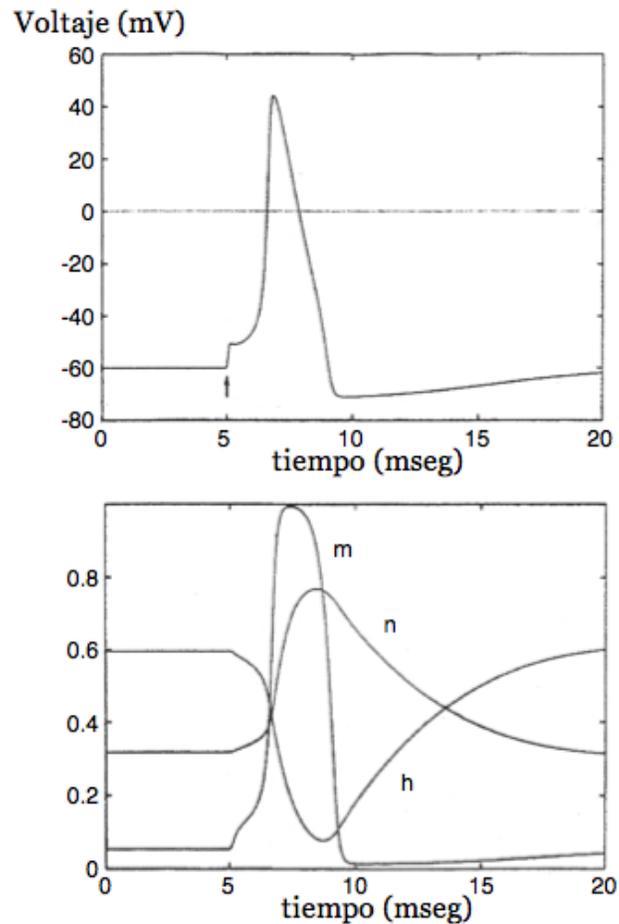


Figura 4.9: Superior: Curso temporal del voltaje después de una estimulación supraumbra. Inferior: Curso temporal de  $m, n$  y  $h$  en el mismo experimento teórico. (De [8])

plete and must have been an enormous labour for Andrew [Huxley]" (Hodgkin, 1976, p. 19)."

El modelo de HH muestra que el potencial de acción puede ser explicado en términos de cambios en las conductancias de sodio y potasio principalmente. La coincidencia de el incremento inicial de sodio con la fase creciente del

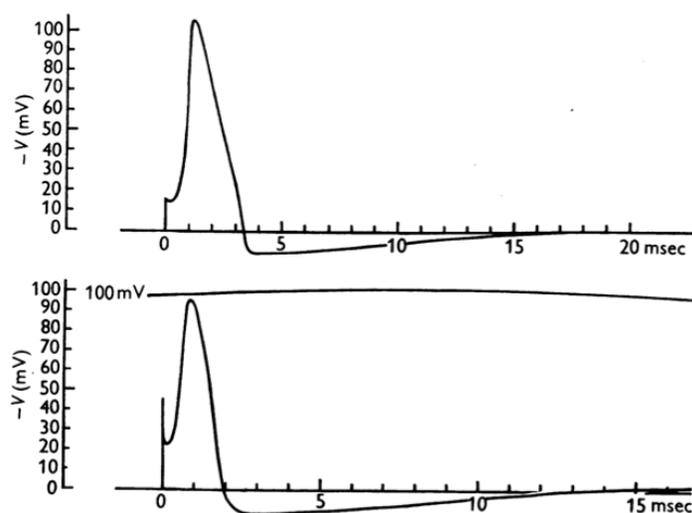


Figura 4.10: Curva superior: Solución de la ecuación 4.23 para una despolarización inicial de 15mV por encima de reposo, para 6°C. Curva inferior: registro del potencial de acción a 9,1° C. La escala vertical es idéntica para las dos curvas, la horizontal difieren por un factor apropiado a la diferencia de temperatura. La convención del voltaje es que  $V_r = 0$ . Imagen de [5].

potencial de acción muestra que un incremento selectivo de la conductancia de sodio es la responsable por la corriente entrante temprana del potencial de acción. Una de las predicciones que el modelo permite hacer es que la membrana debe mostrar un periodo refractario en el que una estimulación no reproduce la corriente entrante de sodio debido a que la variable  $h$  tiene un valor muy cercano a cero y una constante de tiempo grande, por lo que los canales de sodio se demoran en desinactivar.

Los experimentos teóricos que el modelo HH permite realizar, abre la posibilidad de explorar la dinámica neuronal sin la necesidad de hacer la costosa preparación en el axón. Los descubrimientos interesantes en el modelo teórico pueden posteriormente ser comprobados en el calamar, mas con la fase de “prueba y error” hecha en base a simulaciones. Otra ventaja del modelo es que resulta posible realizar experimentos computacionales que no es posible hacer en la preparación original, además de que el análisis matemático sobre las ecuaciones permite comprender la esencia de la dinámica excitable y contribuye a una construcción teórica del concepto.

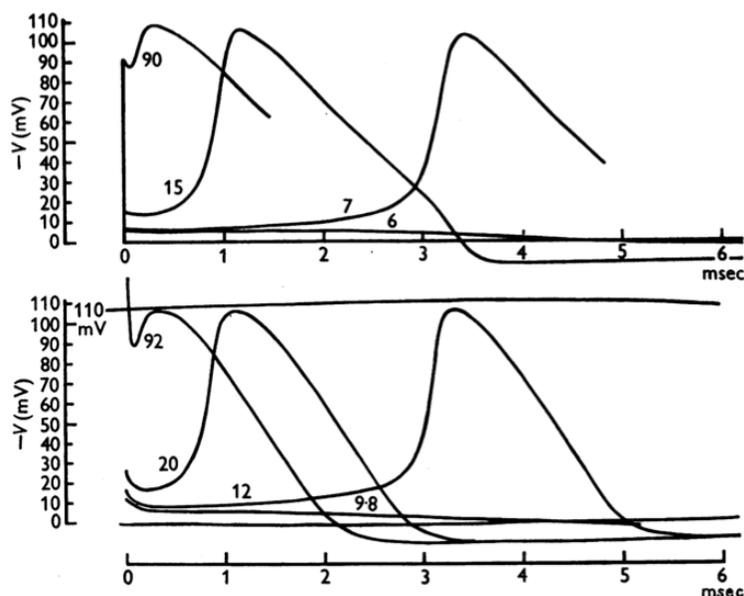


Figura 4.11: Familia superior: Soluciones de la ecuación 4.23 despolarizaciones iniciales de 90, 15, 7 y 6 mV por encima del potencial de reposo, calculados a  $6^\circ$  C. Familia inferior: Registros de potencial de membrana registrados a  $6^\circ$  C. La convención del voltaje es que  $V_r = 0$ . Imagen de [5].

Este modelo es una muestra de la

Los resultados obtenidos con este modelo demuestran claramente la utilidad que tiene complementar el trabajo experimental con el trabajo teórico, basado en una teoría matemática. Modelos posteriores, basados en éste, han rescatado algunos aspectos de la dinámica de HH con menos ecuaciones, como el modelo de Fitz-Hugh Nagumo, con dos dimensiones. También ha sido posible reducir el modelo a menos ecuaciones, algunas de estas reducciones muestran una dinámica muy similar al modelo original. Estos modelos son susceptibles de un análisis matemático más completo que el que es posible realizar en el modelo HH.

### Glosario de notación

$V$  voltaje transmembranal

$V_A$  potencial de equilibrio del ión  $A$  calculado con la ecuación de Nernst

$Q$  carga

$I$  corriente

$R$  resistencia

$g_i$  conductancia transmembranal por unidad de área del ión  $i$ .

# Apéndice: Circuitos eléctricos

Este apéndice revisa los principios de la teoría de circuitos eléctricos así como la deducción y análisis de la ecuación del circuito RC. Es fundamental que el lector esté familiarizado con los conceptos aquí mencionados para que comprenda la modelación de la actividad eléctrica en membranas no excitables y excitables.

## Notación

$q$  Carga

$I$  Corriente eléctrica

$R$  Resistencia

$V, S$  Voltaje

## Carga eléctrica ( $q$ )

La carga eléctrica es la propiedad de algunas partículas elementales que produce fuerzas de atracción y repulsión. Las partículas naturales de carga son el electrón (carga negativa) y el protón (carga positiva). La unidad de medida de la carga es el Coulomb (C).

## Voltaje (V ó S)

Las cargas eléctricas ejercen una fuerza en otras cargas eléctricas y conforme la distancia entre las cargas aumenta, la fuerza que sienten es menor<sup>8</sup>. Cuando dos cargas que estaban separadas se juntan, se realiza un trabajo. Se hace *trabajo negativo* cuando las polaridades de las cargas son opuestas y *trabajo positivo* cuando son de la misma polaridad. Mientras más cargadas sean las partículas y mientras más separadas estén, mayor es la magnitud del trabajo que se tiene que realizar<sup>9</sup> para juntarlas. La *diferencia de potencial* o *voltaje* entre dos puntos es el trabajo que se debe realizar para mover una unidad de carga positiva (1 coulomb) de un punto al otro, y esa es una medida de la energía potencial de la carga. Un volt es la energía que se requiere para mover 1 Coulomb una distancia de 1 metro contra la fuerza de 1 Newton.

Si  $P(x)$  es el potencial eléctrico como función de la posición, la diferencia de potencial entre dos puntos es la cantidad  $V_{x_1, x_2} = P(x_2) - P(x_1)$ .

## Corriente

La corriente eléctrica se define como la cantidad de carga por unidad de tiempo, es decir, la derivada de la carga respecto al tiempo. Su unidad es el Ampere (coulomb/segundo).

$$I = \frac{dQ}{dt}$$

## Circuito eléctrico

Un circuito eléctrico se construye con una o varias fuentes de voltaje o corriente y dispositivos electrónicos. Las interconexiones se realizan con cables de cobre pues tienen una resistencia despreciable. Los dispositivos que estaremos estudiando son la resistencia y el condensador.

Las fuentes de voltaje que usaremos son de corriente directa, es decir, mantienen un valor constante de voltaje a través del tiempo.

---

<sup>8</sup>Si  $r$  es la distancia entre ambas cargas, la fuerza disminuye conforme  $\frac{1}{r^2}$  debido a la ley de Coulomb:  $F_{q_1, q_2} = \frac{q_1 q_2 \hat{r}}{4\pi\epsilon_0 r^2}$

<sup>9</sup> $W = -\int_r^0 F(r)dr$  donde  $F$  es la fuerza electrostática y  $r$  es la distancia inicial de ambas cargas.

El análisis de circuitos eléctricos implica determinar las corrientes eléctricas que circulan a través del circuito y los voltajes que consumen los diferentes dispositivos.

## Resistencia (R)

Cuando aplicamos un voltaje a un material se produce una corriente eléctrica cuya magnitud depende de las propiedades de dicho material. Los metales, por ejemplo, no ofrecen mucha resistencia al paso de la corriente eléctrica, los polímeros por el contrario ofrecen mucha resistencia. A los primeros se les llama conductores y a los segundos no conductores, dieléctricos o aislantes. Bajo este principio se construyen dispositivos que se llaman resistencias. La relación voltaje-corriente de la resistencia esta dada por la ley de Ohm y se expresa de la siguiente manera:

$$I = \frac{V}{R}$$

Esta ecuación implica que la corriente que circula por la resistencia es directamente proporcional al voltaje aplicado e inversamente proporcional a la resistencia.

## Capacidad eléctrica (C)

El condensador es un dispositivo que almacena energía en un campo eléctrico. Se construye con dos placas de un material conductor (generalmente metal) separadas por algún material aislante. Las dimensiones físicas determinan la capacidad de almacenamiento de cargas del condensador (llamada capacidad eléctrica y denotada por  $C$ ). Al aplicarle un voltaje, en sus placas se acumula carga  $q$  que esta dada por

$$q = CV.$$

al derivar esta ecuación con respecto al tiempo obtenemos la relación entre corriente capacitiva y voltaje:

$$I_c = C \frac{dV}{dt} \tag{4.27}$$

Si la fuente de voltaje se aplica directamente al condensador, el proceso de carga es, teóricamente, instantáneo; sin embargo, si ponemos una resistencia en serie con el condensador (Ver figura 4.12), el proceso de acumulación de carga estará limitado o controlado por la resistencia.

## Leyes de Kirchhoff

Las leyes de Kirchhoff <sup>10</sup> son dos:

- Ley de corrientes, derivada de la conservación de carga:

La suma de todas las corrientes que entran y salen de cualquier punto de un circuito debe ser cero.

$$\sum_{k=1}^n I_k = I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_k + \dots + I_n = 0 \quad (4.28)$$

- Ley de voltajes, derivada de la conservación de la energía:

En un circuito cerrado la suma de todas las diferencias de potencial debe ser cero.

$$\sum_{k=1}^n V_k = V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_k + \dots + V_n = 0 \quad (4.29)$$

## Circuito RC

La figura 4.12 muestra un circuito RC con un interruptor. El circuito consiste en una pila conectada en serie con una resistencia y un condensador. La corriente puede fluir sólo cuando se ha cerrado el interruptor.

Al cerrar el interruptor, se produce una corriente eléctrica  $I$  que se almacena en el condensador. La rapidez del proceso de acumulación de carga en el condensador es función su capacidad eléctrica, de la resistencia y de la fuente de voltaje.

Aplicamos la primera ley de Kirchhoff al punto entre la resistencia y el condensador y concluimos que la corriente que pasa por la resistencia debe

---

<sup>10</sup>Fueron formuladas por Gustav Robert Kirchhoff en 1845, cuando aún era estudiante.

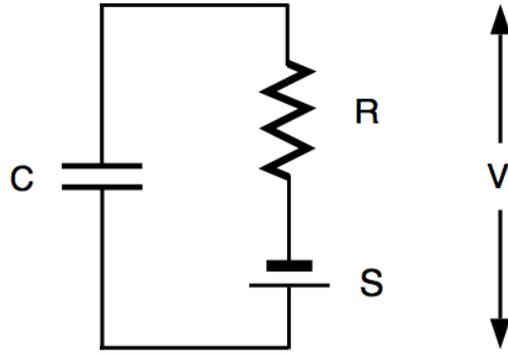


Figura 4.12: Esquema de un circuito RC

ser la misma que entra al condensador:

$$I_C = I_R \quad (4.30)$$

La ecuación 4.27 establece que  $I_C = C \frac{dV}{dt}$  y por la ley de Ohm  $I_R = \frac{V_R}{R}$ , sustituyendo en la ecuación anterior

$$C \frac{dV}{dt} = \frac{V_R}{R} \quad (4.31)$$

La segunda ley de Kirchhoff establece que la suma de voltajes en un circuito debe ser cero. Tomando elevaciones de voltaje como positivas y caídas de voltaje negativas  $S = V + V_R$  donde  $V$  y  $V_R$  son los voltajes a través del condensador y la resistencia, respectivamente y  $S$  es el voltaje de la pila. De allí despejamos

$$V_R = S - V \quad (4.32)$$

sustituimos 4.32 en 4.31

$$\frac{dV}{dt} = \frac{S - V}{RC} \quad (4.33)$$

V

Ésta es una ecuación diferencial lineal de primer orden, para resolverla multiplicamos la ecuación por el factor integrante  $e^{\frac{t}{RC}}$

$$\begin{aligned}
 e^{\frac{t}{RC}} \left( \frac{dV}{dt} + \frac{V}{RC} \right) &= e^{\frac{t}{RC}} \left( \frac{S}{RC} \right) \\
 \frac{d}{dt} \left( e^{\frac{t}{RC}} V \right) &= \frac{S}{RC} e^{\frac{t}{RC}} \\
 \left( e^{\frac{t}{RC}} V \right) \Big|_0^t &= \int_0^t \frac{S}{RC} e^{\frac{t}{RC}} dt = S e^{\frac{t}{RC}} \Big|_0^t \\
 e^{\frac{t}{RC}} V - V_0 &= S e^{\frac{t}{RC}} - S \\
 V - S &= V_0 e^{\frac{-t}{RC}} - S e^{\frac{-t}{RC}} \\
 V &= V_0 e^{\frac{-t}{RC}} + S \left( 1 - e^{\frac{-t}{RC}} \right)
 \end{aligned}$$

## Análisis de las ecuaciones

### Carga del condensador

Considere un circuito RC con el condensador descargado que al tiempo  $t = 0$  se le cerrará el interruptor de tal manera que queda conectado con una pila de voltaje  $S = 15$ . En este caso,  $V(0) = 0$  y en  $t = t_1 > 0$  el voltaje a través del condensador habrá aumentado una cierta cantidad, hasta alcanzar el valor estable  $S$ .

El voltaje de el circuito en estas condiciones está dado por la función

$$V(t) = S \left( 1 - e^{\frac{-t}{RC}} \right)$$

y se encuentra graficado en la figura 4.13. Se observa que en  $t = 0$  el voltaje es cero, y conforme  $t \rightarrow \infty$   $V \rightarrow S$ . Note que  $V = 15$  es solución de equilibrio.

La velocidad de carga depende del valor de la resistencia y la capacidad eléctrica, únicamente. Para convencerse de eso basta observar la solución de la ecuación diferencial con detenimiento: el factor que modifica a  $t$  es  $\frac{1}{RC}$ .

### Descarga del condensador

Ahora considere un circuito RC en el que en  $t = 0$  el condensador está cargado a un voltaje  $S$ , esto es,  $V(0) = S$ . Eliminemos a la pila del circuito

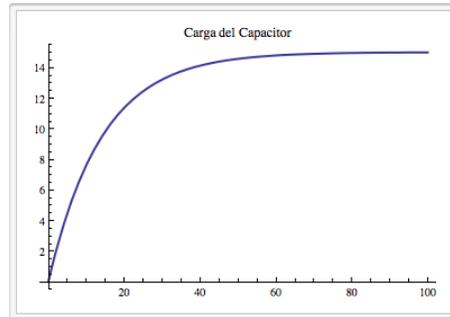


Figura 4.13: Carga del condensador en un circuito RC.

haciendo  $S = 0$ . El voltaje de el circuito en estas condiciones está dado por la función

$$V(t) = S e^{-\frac{t}{RC}}$$

y está graficado en la figura 4.14 para distintos valores de  $R$ .

En  $t = 0$  el voltaje es 15, y conforme  $t \rightarrow \infty V \rightarrow 0$ . Ya que en todo momento la suma de los voltajes en el condensador y la resistencia debe ser 15, mientras el voltaje en el condensador aumenta, el voltaje en la resistencia disminuye y viceversa. Note que en este caso la solución de equilibrio estable es  $V = 0$ .

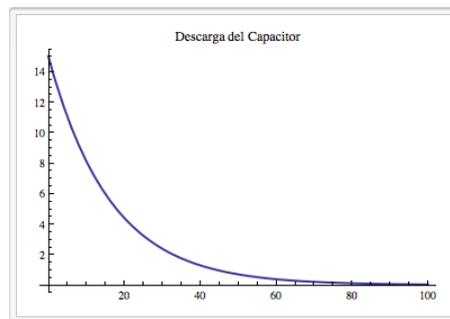


Figura 4.14: Descarga del condensador en un circuito RC

### Distintas condiciones iniciales

Consideremos de nuevo la descarga de un circuito RC como el de la sección anterior, cuyo condensador está cargado a  $S'$  volts y  $S' > S$  donde  $S$  es el voltaje de la pila. ¿Cómo es la dinámica del voltaje?

Sustituyendo  $S$  por  $S'$  obtenemos

$$V(t) = S'e^{\frac{-t}{RC}} + S\left(1 - e^{\frac{-t}{RC}}\right)$$

$V_0 = S' > S$  ya que  $t = 0$   $V(t) = S'$  y conforme  $t \rightarrow \infty$ ,  $V(t) \rightarrow S$  lo cual hace evidente que el condensador se descargará hasta que el voltaje a través de el condensador es igual al de la fuente de poder. Para explorar gráficamente este análisis,  $V(t)$  contra  $t$  para distintas condiciones iniciales está graficado en la figura 4.15. Es importante notar que  $V(t) = S$  es una solución estable, y que cualquier otra condición inicial mayor a  $S$  tenderá asintóticamente a  $S$ .

De analizar la solución de la ecuación del circuito también es evidente que si el voltaje en el condensador es menor al de la pila el condensador se cargará hasta que se igualan ambos potenciales. La solución  $V = S$  es una solución de equilibrio estable.

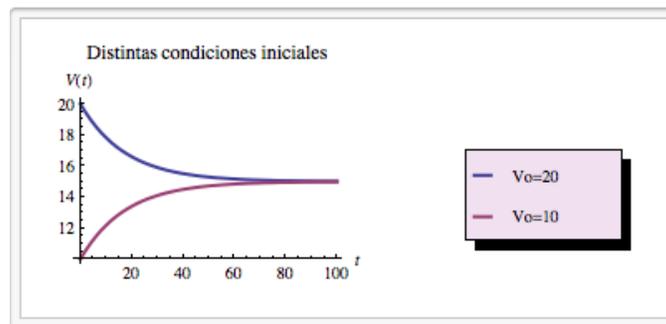
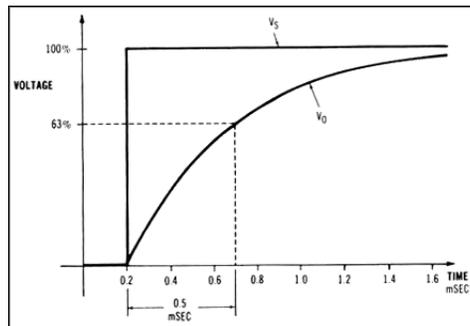


Figura 4.15:  $V(t)$  contra  $t$  para dos condiciones iniciales distintas,  $V_0 = 10$  y  $V_0 = 20$ .

### Tiempos de carga y descarga

Una constante de tiempo se define como:

1. El tiempo que toma a una cantidad física en aumentar de cero a  $1 - \frac{1}{e}$  de su valor final estable (63.2%) cuando varía con el tiempo como la función  $1 - e^{-kt}$ .
2. El tiempo requerido para que el valor de una cantidad física que cambia como  $1 - e^{-kt}$  caiga hasta  $\frac{1}{e}$  de su valor inicial (36.8%).



Bajo esta definición, la constante de tiempo de carga del condensador es  $\tau = RC$  ya que

$$V(RC) = S \left( 1 - \frac{1}{e} \right)$$

y la constante de tiempo de descarga del condensador es  $\tau = RC$  ya que

$$V(RC) = S \left( \frac{1}{e} \right)$$

# Bibliografía

- [1] Hodgkin, Huxley, Katz, Measurement of current-voltage relation in the membrane of the giant axon of Loligo, *Journal of Physiology*, 1952.
- [2] Hodgkin and Huxley, Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo, *Journal of Physiology*, 116, 1952.
- [3] Hodgkin and Huxley, The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo, 116, 1952.
- [4] Hodgkin and Huxley, The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo, *Journal of Physiology*, 1952.
- [5] Hodgkin and Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *Journal of Physiology*, 117, 1952.
- [6] Hodgkin, Croonian Lecture: Ionic Movements and Electrical Activity in Giant Nerve Fibres, *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, Vol. 148, 1958.
- [7] Hodgkin and Huxley, Resting and action potential in single nerve fibres, *J.Physiology*, 1945.
- [8] Guevara
- [9] Keener, Sneyd, *Mathematical Physiology*, Springer, 1998.
- [10] Dale, Purves, *Neuroscience*, Sinauer, 2004.
- [11] Gordon Fain, *Molecular and Cellular Physiology of Neurons*, Harvard University Press, 1999.

- [12] Kandel, *Principles of Neural Science*, McGraw Hill, 2000.
- [13] B.J. Northover, *Electrical Properties of Mammalian Tissues - An Introduction*, Chapman & Hall, 1992.
- [14] Hille, *Ion Channels of Excitable Membranes*,
- [15] Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience - The Geometry of Excitability and Bursting*, MIT Press, 2007.
- [16] Boyce, DiPrima, *Introducción a las ecuaciones diferenciales*, Limusa, 1972.
- [17] Koch, *Biophysics of Computation - Information Processing in Single neurons*, Oxford University Press, 1998.
- [18] Tuckwell, *Introduction to theoretical neurobiology: volume 1 - Linear Cable theory and dendritic structure*, Cambridge University Press, 1988.
- [19] Rinzel, Neurophysiology, Bulletin of Mathematical Biology, 1990.
- [20] Luc J. Gentet, Greg J. Stuart, and John D. Clements, Direct measurement of specific membrane capacitance in neurons, Biophysical Journal Volume 79 July 2000.
- [21] B.J. Northover, *Electrical Properties of Mammalian Tissues - An Introduction*, Chapman & Hall, 1992.
- [22] Kuffler, Nicholls, Martin, *From Neuron to Brain* , Sinauer, 1984.
- [23] L. Binstock and L. Goldman, Rectification in Instantaneous Potassium Current-Voltage Relations in *myxicola* Giant Axons, J Physiol, 1971.