

MODELOS MATEMÁTICOS DE CÉLULAS EXCITABLES I

MATHEMATICAL MODELS IN EXCITABLE CELLS I

ROBERTO ÁVILA-POZOS¹
RICARDO CRUZ-CASTILLO¹
¹ÁREA ACADÉMICA DE MATEMÁTICAS Y FÍSICA,
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO.

1. INTRODUCCIÓN

Las señales eléctricas en células excitables se transmiten de un lado a otro de la célula por dos mecanismos: la propagación de potenciales graduales y la propagación de potenciales de acción. Los potenciales de acción son cambios súbitos, de gran amplitud, en el potencial de membrana. Los potenciales graduales se observan normalmente en interneuronas que transmiten las señales en distancias cortas, mientras que los potenciales de acción se observan en neuronas que intervienen en procesos de largo alcance.

Los potenciales graduales se generan por iones que se difunden debido a su gradiente electroquímico, y la magnitud de estas señales varía de acuerdo a la especie iónica. Los potenciales de acción se generan por conductancias que dependen del voltaje y del tiempo, lo que genera cambios transitorios en el voltaje de la membrana, que se propagan de una parte de una célula a otra. En este trabajo se pretende describir el mecanismo básico detrás de la generación y propagación de los potenciales de acción. La preparación más estudiada para el estudio del potencial de acción es el axón gigante de calamar y la herramienta analítica desarrollada es el *modelo de compuerta de Hodgkin y Huxley*. Una aplicación de la tecnología generada a partir de la Segunda Guerra Mundial fue el estudio detallado de la dinámica de la actividad eléctrica de la membrana del calamar *Loligo*. Los conceptos emergentes del trabajo de Hodgkin y Huxley han guiado muchos trabajos de investigación en electrofisiología. En este trabajo se considerarán los aspectos esenciales de la formulación de Hodgkin y Huxley, poniendo especial énfasis en las relaciones entre los modelos matemáticos y el fenómeno fisiológico.

2. LAS PRIMERAS IDEAS

Uno de los primeros en proporcionar evidencias convincentes de que las corrientes eléctricas son la principal componente en la actividad nerviosa fue **Alan Lloyd Hodgkin**, quien realizó experimentos en el verano de 1934 bajo la dirección de Francis John Worsley Roughton. La lectura de libros como *Experimental Cytology* y *Chemical Wave Transmission in Nerve*, habían dirigido su interés hacia las membranas biológicas, de manera que los estudios de Lawrence R. Blinks le causaron gran impresión. Blinks había demostrado un aumento en la conductividad de la membrana durante el potencial de acción en el alga *Nitella* y Hodgkin decidió que la misma evidencia faltaba en células nerviosas. Así, trató de obtenerla usando un

aparato diseñado por Keith Lucas veinte años antes. Para los experimentos Hodgkin bloqueó por enfriamiento una región del nervio ciático de rana y lo estimuló en dos puntos, antes y a nivel del bloqueo, con intervalos cuidadosamente medidos, mientras usaba como indicador de la efectividad del estímulo la contracción del músculo gastrocnemio, que registró en un quimógrafo. Creía que la permeabilidad y conductividad de la membrana aumentarían durante la actividad y que la llegada de un impulso a la zona bloqueada del nervio aumentaría la fracción de corriente que lo penetraba, disminuyendo el umbral eléctrico en la porción distal del bloqueo. Sin embargo, los resultados no apoyaron esas hipótesis y, en cambio, podían ser explicados suponiendo que había circuitos locales que llevaban la corriente más allá del bloqueo, elevando la excitabilidad de esas zonas.

Hodgkin adquirió un osciloscopio y otro equipo eléctrico, y en 1935 registró el potencial electrotónico que difundía más allá de la región bloqueada. Esto demostró que la conducción es posible debido a que las fibras excitables tienen propiedades similares a las del cable. Así, cuando una fibra es excitada en un punto, la corriente penetra a través de la región activa de la membrana y las cargas eléctricas no pueden penetrar sin que una carga igual salga de la fibra. La fibra se comporta como un cable y por tanto la corriente no sale en el mismo punto en el que entró, sino un poco más adelante. Esta corriente de salida atraviesa la membrana retirando carga del capacitor de la membrana y despolarizando ese punto a un nivel más allá del umbral, iniciando la excitación de esa nueva región. Este proceso se repite y la región activa se mueve a la zona que previamente se encontraba en reposo.

A mediados de 1936 Hodgkin había terminado los experimentos principales y escribió los resultados en una tesis para el Trinity College. Después recibió una beca con la que completó el trabajo y lo publicó casi exactamente tres años después de haber empezado los experimentos. Para su siguiente trabajo Hodgkin ya estaba interesado en la teoría del cable y siguiendo un consejo del premio Nobel Edgar Douglas Adrian, empezó a trabajar con el nervio de la pata del cangrejo, esperando probar que la acomodación podía deberse a la polarización de alguna estructura en serie con la fibra nerviosa. En este nervio encontró fácil aislar un solo axón, notando que un estímulo ligeramente subumbral producía un cambio parecido a un potencial de acción escalado, pero que crecía rápidamente cuando el estímulo se aproximaba al umbral. Lo sorprendente de este resultado, con el que se pudieron explicar resultados previos e inesperados obtenidos por Bernard Katz, era el hecho de que esas respuestas escaladas se encontraran en un axón aislado, ya que hasta entonces todos los datos confirmaban la característica todo-o-nada del potencial de acción.

En 1937 Hodgkin viajó a New York y después a St. Louis, donde Joseph Erlanger le sugirió un experimento importante para apoyar la hipótesis de los circuitos locales, en el que la modificación del medio extracelular debería cambiar la velocidad de propagación del potencial de acción. Este experimento fue llevado a cabo sumergiendo un axón de la pata del cangrejo en aceite y obteniendo un gran cambio en la velocidad de conducción. Hodgkin hizo también otro experimento, cortocircuitando una fibra con pequeñas tiras de platino y obteniendo un claro aumento en la velocidad de conducción del potencial de acción. Estos experimentos proporcionaron aún más evidencias para apoyar la hipótesis de los circuitos locales y fueron publicados en 1939.

Después Hodgkin viajó a Massachusetts, donde presenció una demostración del cambio en impedancia de la membrana del axón gigante del calamar durante el paso del potencial de acción. Fue también en esta ocasión cuando junto con Howard Curtis hizo los primeros intentos para introducir un electrodo en el interior del axón con el fin de registrar el potencial de acción, experimentos que iban a tener éxito posteriormente.

De regreso en Inglaterra en el otoño de 1938 Hodgkin conoció a **Andrew Fielding Huxley**, quien estaba tomando el curso de Fisiología y se le unió para unos experimentos. Midieron los potenciales extracelulares originados durante el paso del potencial de acción en axones de cangrejo sumergidos en aceite, usando como potencial de reposo la diferencia de potencial entre una región despolarizada por lesión y otra intacta, que era de aproximadamente 7 mV. Este valor contrastaba enormemente con los 73 mV del potencial de acción y a pesar que el mismo resultado había sido obtenido en axones de langosta, el estudio de las implicaciones tuvo que ser pospuesto hasta 1945.

La demostración de que las respuestas activas de las membranas neuronales son afectadas por los potenciales eléctricos hacen importantes las propiedades eléctricas de las neuronas, así como las estructuras y medios que las rodean, porque influyen en la magnitud, el curso temporal y la distribución espacial de los potenciales eléctricos. Cuando Hodgkin y William Albert Hugh Rushton consideraron que el axón era eléctricamente análogo al cable submarino, la teoría matemática desarrollada para el cable pudo ser aplicada a la descripción de las propiedades axonales.

3. BASES IÓNICAS

Una base para la teoría del potencial de la membrana es la ecuación obtenida a partir de principios físico-químicos por Walter Nernst. Esta ecuación define, en términos de las concentraciones de un ion específico a cada lado de la membrana, el potencial al cual no habrá movimiento neto de este ion para ningún lado. En otras palabras, la ecuación define el potencial requerido para oponerse exactamente al movimiento de un ion particular a favor de su gradiente de concentración. Si la membrana fuera exclusivamente permeable a un ion específico, entonces el potencial de la membrana sería dado por el potencial de equilibrio a ese ion. Para cualquier especie iónica, la ecuación que describe el potencial es,

$$V_N = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion}]_o}{[\text{ion}]_i}$$

donde R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta, z la valencia del ión, F la constante de Faraday y $[\text{ion}]$ la concentración de la especie iónica (o fuera, i dentro). Para el caso particular de sodio y de potasio, el valor de la valencia es 1 ($z = 1$), por lo que la ecuación se puede escribir como

$$V_N = \frac{RT}{F} \ln \frac{[\text{ion}]_o}{[\text{ion}]_i}$$

Usando las concentraciones de sodio (Na^+) y potasio (K^+) medidas en la sangre y axoplasma del calamar, la ecuación de Nernst proporciona valores de -75 mV para el potencial de equilibrio del K^+ y +55 mV para el del Na^+ . Con estos valores, Hodgkin y Katz afirmaron que, en reposo, la membrana es predominantemente permeable al potasio y por lo tanto el potencial de reposo es cercano al potencial de equilibrio del

potasio, pero durante el potencial de acción se hace predominantemente permeable al Na^+ y por lo tanto el potencial se mueve hacia el potencial de equilibrio del Na^+ . En algunos casos, hacia el final del aumento en la permeabilidad al Na^+ hay un gran aumento en la permeabilidad al K^+ , lo que mantiene el potencial cercano al de equilibrio del potasio.

La hipótesis de Julius Bernstein predecía un aumento inespecífico de la conductancia de la membrana durante el potencial de acción, con lo que el potencial a través de la membrana llegaría a cero milivolts. Sin embargo, las mediciones intracelulares hechas por Hodgkin y Huxley, así como las de Howard Curtis y Kenneth Cole en axones gigantes de calamar, mostraron que esa predicción no se cumplía, ya que la amplitud máxima del potencial de acción no era igual al potencial de reposo, sino mucho más grande. El significado de ese sobretiro fue aclarado por Hodgkin y Katz en 1949, cuando propusieron la *hipótesis del sodio*, sugiriendo que la despolarización y el sobretiro del potencial de acción eran debidos a un gran aumento en la conductancia de la membrana al sodio y un consecuente movimiento de este ión hacia el interior de la célula.

El descubrimiento de que la polaridad de la membrana se invierte durante el valor máximo del potencial de acción, no podía ser explicado con el concepto de permeabilidad selectiva a los iones de potasio que había postulado Bernstein. De hecho, una pérdida transitoria de la permeabilidad al potasio llevaría simplemente a la despolarización de la membrana.

Hodgkin continuó la colaboración que había iniciado con Huxley en 1939. Ellos consideraron el flujo de iones a través de la membrana del nervio durante el potencial de acción y concluyeron que para explicar el sobretiro era necesario postular que durante el potencial de acción existía una entrada de iones de sodio. Hodgkin y Katz decidieron investigar el efecto de la concentración externa de sodio sobre el potencial de acción registrado intracelularmente en axones de cangrejo y en poco tiempo obtuvieron la mayor parte de los resultados experimentales contenidos en un trabajo publicado en 1949.

Hodgkin colaboró con Huxley para desarrollar una hipótesis que explicaba los efectos del sodio sobre el potencial de acción. Comparando la composición iónica del axoplasma con la del agua de mar, se demostró que la concentración interna del potasio es aproximadamente cuarenta veces mayor, mientras que la del cloro y la del sodio eran aproximadamente una décima de las del agua de mar. Por lo tanto, la inversión en el potencial de membrana que ocurre durante el potencial de acción, podía ser explicada suponiendo que la membrana del axón no pierde su permeabilidad selectiva al potasio, sino que se vuelve específica para el sodio. Si la concentración interna de sodio era una décima de la concentración externa, esto llevaría a una inversión de aproximadamente 60 mV.

Las dos consecuencias principales de esa hipótesis eran:

1. la amplitud del potencial de acción debería depender de la concentración externa de sodio, y
2. la magnitud de la inversión del potencial de acción, el sobretiro, debía aumentar si la concentración externa de sodio aumentaba.

Hodgkin y Katz confirmaron experimentalmente ambas predicciones al mostrar que el potencial de acción no desaparecía cuando la fibra se encontraba en una solución sin sodio, pero recuperaba su valor inicial cuando se restituía el agua de mar, y que la dilución del agua de mar con dextrosa isotónica producía una ligera

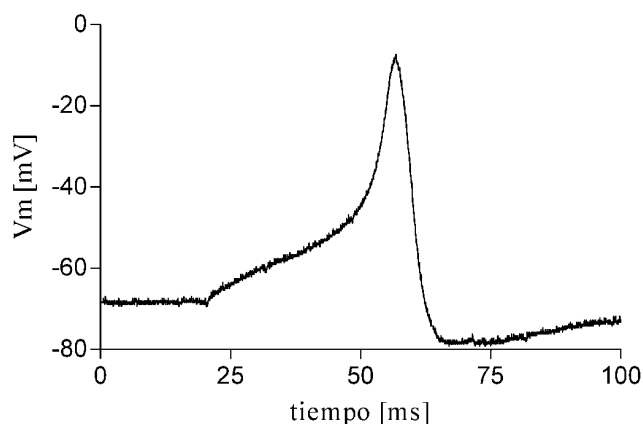


FIGURA 1. Potencial de acción registrado en una neurona peptidérgica del órgano X del acocil *Cherax quadricarinatus*. Su magnitud y curso temporal es similar al registrado en otros crustáceos.

disminución del potencial de reposo y, además, había una disminución importante y reversible de la magnitud del potencial de acción.

Todas esas observaciones eran consistentes con la hipótesis y confirmaban, tanto el trabajo de Charles Ernest Overton, como los hallazgos de Katz, quien había mostrado que las fibras nerviosas de *Carcinus* se bloqueaban si el cloruro de sodio en el medio externo disminuía a menos del 10-15% del normal.

Hodgkin y Huxley desarrollaron un modelo en el que un portador, cargado negativamente, se combinaría con los iones y los transportaría a través de la membrana. En reposo el portador estaría unido por su negatividad a la superficie externa de la membrana y cuando el potencial de la membrana disminuyera por cualquier razón, el portador quedaría libre para moverse y transportar el sodio. Sin embargo, este mecanismo tuvo que ser revisado y cambiado cuando se obtuvieron los resultados de la aplicación de fijación de voltaje al axón gigante de calamar.

En 1947, Hodgkin escribió a Cole contándole que, junto con Katz, habían encontrado que el responsable de la despolarización y el sobretiro del potencial de acción del axón gigante del calamar era el sodio. Hodgkin había viajado con Katz a Plymouth, donde hicieron experimentos que mostraron que el potencial de acción era proporcional al logaritmo de la concentración externa de sodio, incluso para soluciones hiperosmóticas. Interpretaron sus datos experimentales de acuerdo con la ecuación propuesta por David E. Goldman en 1943, obteniendo un aumento transitorio de la permeabilidad en reposo para el sodio, relativa a la del potasio y cloruro, para después del máximo del potencial de acción regresar a los valores iniciales.

Antes de 1948, Hodgkin, Huxley y Katz tenían una idea clara del significado de la permeabilidad transitoria al sodio durante el potencial de acción, así como ideas sobre sus fases de despolarización y repolarización.

En un simposium en París, Hodgkin, Huxley y Katz dieron detalles de su equipo experimental y presentaron suficientes resultados para mostrar que estaban seguros de lo que querían lograr. Sin embargo, postularon la existencia de un sistema de

transportador para el sodio, que requería la aparición inmediata de una corriente de sodio, que después decaería más o menos exponencialmente y sería inactivada tal vez por el calcio. Hodgkin y Huxley abandonaron esa hipótesis y durante el Congreso de Fisiología en Copenhague en 1950, mostraron a Cole sus datos sobre las conductancias al sodio y potasio analizadas como funciones del tiempo y del voltaje. El *Journal of Physiology* registró sus primeros cuatro trabajos el 24 de octubre de 1951 y el quinto trabajo el 10 de marzo de 1952, lo que indica que tuvieron cuatro años para hacer el trabajo.

4. EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Los conceptos del cable conductor son muy importantes en neurociencias. La propiedades pasivas del axón, así como la propagación del potencial de acción se entienden a partir de la ecuación de cable, derivada en el siglo XIX para el análisis y diseño de cables telegráficos. Se basa en la idea de una corriente longitudinal en el conductor interno y una corriente de fuga radial entre la parte interna y externa del cable, a través de un aislante imperfecto. Puesto que el axón se asemeja a un cable, este puede ser representado por un circuito eléctrico con un resistor (el conductor, por donde pasa la corriente) y un capacitor (el aislante). Cuando se aplica un pulso pequeño de corriente a un axón, la disminución en la carga del capacitor difunde longitudinalmente. Después de un pulso mayor, el sistema de control del Na^+ se abre un poco para permitir alguna entrada de sodio y este potencial difunde solamente una distancia longitudinal corta antes de ser controlado por la respuesta lenta del sistema de control del K^+ . Un pulso más grande, que aumente el potencial por unos 20 mV, hace que el sistema de control del Na^+ permita más corriente de entrada, la que no solamente aumentará el potencial sino que difundirá interna y externamente a lo largo del axón para llevar las áreas más cercanas al potencial al que aparecerá una corriente neta de entrada. Entonces, al igual que en el sitio de estimulación, el sistema de control del Na^+ responderá para dar una conductancia al sodio g_{Na} más rápida y grande, con lo que inicia el curso completo de la excitación. Conforme el potencial se dirige hacia la respuesta completa, también manda una cantidad mayor de corriente de entrada más y más lejos en el axón. El proceso se convierte en un impulso con velocidad constante.

Hodgkin y Huxley propusieron que cuando un impulso se aproxima a una velocidad de 20 m/seg, el potencial de la membrana se desplaza hacia cero y empieza a *abrirse* una *compuerta* que permite el paso del Na^+ . Esta idea es central y fundamental en la contribución de Hodgkin y Huxley al conocimiento de las células excitables.

Conforme unos iones entran debido, tanto al campo eléctrico como al gradiente de concentración, empiezan a neutralizar el exceso en la concentración interna de iones negativos y ayudan a llevar el potencial hacia cero. Este cambio de potencial aumenta rápidamente la entrada de iones Na^+ , lo que resulta en un proceso autorregenerativo que lleva el potencial más allá del potencial cero. Después, conforme aparece un exceso interno de cargas positivas, la fuerza que lleva los iones de Na^+ hacia dentro se pierde y el potencial se invierte, con lo que la fuerza hacia dentro es reemplazada por otra que retrasa la entrada de Na^+ , ya que ahora se acerca a un nuevo equilibrio alrededor de +50 mV, el potencial de equilibrio del sodio E_{Na} . Durante las últimas etapas de este proceso, el paso de sodio empieza a disminuir,

y para entonces se permite el paso del potasio más libremente, lo que resulta en un máximo para el potencial.

Conforme el flujo de Na^+ disminuye, se presenta una recuperación lenta debida a la salida de iones K^+ , que alcanza un máximo alrededor del potencial cero. Esto se debe, por un lado, a que de nuevo hay un exceso de iones negativos en el interior, y por el otro, a la reducción en la facilidad del movimiento de K^+ al valor con el que empezó. Entonces, el potencial de acción es una ganancia rápida de Na^+ seguida de una pérdida lenta de K^+ , lo que obviamente no puede continuar indefinidamente sin otro proceso metabólico, diferente y mucho más lento, que bombea el Na^+ extra y lo reemplaza con K^+ .

5. LA TÉCNICA DE FIJACIÓN DE VOLTAJE

La serie de trabajos hechos por Hodgkin, Huxley y Katz y por Hodgkin y Huxley es de importancia trascendental para el desarrollo de las ideas sobre la excitabilidad de la membrana. Esos trabajos proporcionan información obtenida con la *técnica de fijación de voltaje*, desarrollada después de la Segunda Guerra Mundial, gracias al avance tecnológico en la amplificación de señales eléctricas.

La hipótesis que Hodgkin y Huxley se propusieron probar era la siguiente: la membrana tiene sitios, que llamaron *canales*, que permiten el paso de iones en la dirección que determine su potencial electroquímico. Este movimiento iónico produce corrientes eléctricas y produce el cambio conocido como “potencial de acción”, que se debe a un aumento en la conductancia al ion sodio (g_{Na}) que le permite entrar a la célula haciendo positivo el interior, lo que a su vez aumenta la g_{Na} aún más. Esa conductancia también cambia como función del tiempo y empieza a disminuir aproximadamente hacia el máximo del potencial de acción, por lo que puede representarse como $g_{\text{Na}} = f(t, V)$. Simultáneamente, la conductancia a los iones potasio g_{K} también está cambiando como función del potencial y del tiempo y, por lo tanto, se puede escribir como $g_{\text{K}} = f(t, V)$. Si las conductancias se modelan de esta manera, ¿cuál es la función dependiente del tiempo y del voltaje que las describe?

En ese proceso hay tres variables dependientes del tiempo (g_{Na} , g_{K} y V), que interactúan entre sí. Todo el proceso de cambios en el potencial se desarrolla a una gran velocidad. Esta serie de eventos fue probada por medio de experimentos hechos con la técnica de fijación de voltaje, con el siguiente paradigma experimental:

1. Cambiar el potencial transmembranal en pasos, lo que requiere trabajar con un área de membrana que llene dos requisitos: a) isopotencialidad en la región de la que se registre la corriente (*space clamp*), y; b) control instantáneo del potencial por medio de un circuito electrónico de retroalimentación (*voltage clamp*).
2. El cambio brusco en el potencial de membrana produce un aumento en la conductancia, lo que induce el movimiento de iones y, como consecuencia, la generación de corriente eléctrica. Entonces, para mantener constante el potencial transmembrana el circuito electrónico proporciona, o retira, una corriente que es igual pero de signo contrario a la que se produce por el movimiento iónico.
3. La corriente de membrana I_m puede ser separada en sus tres componentes

$$I_m = I_K + I_{\text{Na}} + I_L,$$

donde I_K e I_{Na} son las corrientes, no lineales, debidas al flujo de potasio y sodio, respectivamente; I_L es una corriente de fuga, lineal.

4. A partir de sus componentes individuales y aplicando la ley de Ohm, se calculan las conductancias individuales, empleando las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} I_K &= g_K(V_m - E_K) \\ I_{Na} &= g_{Na}(V_m - E_{Na}). \end{aligned}$$

Esto es posible porque los otros parámetros de las ecuaciones son conocidos, pues el voltaje transmembranal (V_m) está determinado por el circuito eléctrico, en eso consiste la fijación de voltaje, y los potenciales de equilibrio de los iones de sodio E_{Na} y de potasio E_K pueden ser medidos.

Este es el paso crucial del método, ya que consiste en la medición del movimiento iónico y, a partir de esta información se calculan las conductancias iónicas.

5. Utilizando el potencial transmembranal como una variable, se repiten los pasos anteriores para distintos niveles de voltaje. A partir de esos resultados se derivan las expresiones matemáticas que relacionan la conductancia con el tiempo y el voltaje transmembranal.
6. Una prueba de que el procedimiento es adecuado, consiste en calcular un potencial de acción a partir de las expresiones matemáticas empíricas. Si el potencial calculado es parecido y tiene propiedades similares a las del potencial registrado, se considera como una prueba de que la hipótesis inicial es correcta.

Las conductancias iónicas están descritas en términos de una condición inicial, una constante de tiempo y un estado estacionario, y cada una de ellas es solamente función del potencial de membrana V . Esta descripción ha sido exitosa, y se ha probado que muchas de las propiedades eléctricas de la membrana, están determinadas por la diferencia de potencial a través de ella. Si estas propiedades eléctricas están determinadas por el voltaje a través de la membrana, deben ser observadas en forma simple y directa por medio de experimentos en los que el potencial de la membrana sea la variable independiente.

6. EL SISTEMA DE ECUACIONES

Para describir el inicio y la terminación de la conductancia al sodio, así como el inicio de la conductancia del potasio, Hodgkin y Huxley expresaron los resultados obtenidos durante los experimentos con fijación de voltaje en términos de tres parámetros sin dimensiones, n, m, h , que varían entre 0 y 1. Supusieron que cada uno de estos parámetros tiene una cinética de primer orden, de la forma

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1 - x) - x\beta_x,$$

con $x \in \{m, n, h\}$; α_x es la tasa de cambio hacia delante y β_x la tasa de cambio hacia atrás (α_x, β_x son constantes no-negativas), que en condiciones normales serían solamente funciones del potencial de membrana, V . Para ajustar las ecuaciones a los datos experimentales expresaron la conductancia como,

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^4, \\ g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h, \end{aligned}$$

donde \bar{g}_K y \bar{g}_{Na} son las conductancias máximas al potasio y al sodio, respectivamente; n y m son los parámetros de activación para las corrientes de potasio y sodio, respectivamente, y h es el parámetro de inactivación de la corriente de sodio.

Hodgkin y Huxley graficaron los valores de las α s y β s contra el voltaje transmembranal y encontraron que podían ajustarse por las siguientes ecuaciones empíricas:

$$\begin{aligned} \alpha_n(V) &= \frac{0.01(-V + 10)}{e^{\frac{-V+10}{10}} - 1} \\ \beta_n(V) &= 0.125e^{\frac{-V}{30}} \\ \alpha_m(V) &= \frac{0.1(-V + 25)}{e^{\frac{-V+25}{10}} - 1} \\ \beta_m(V) &= 4e^{\frac{-V}{18}} \\ \alpha_h(V) &= 0.07e^{\frac{-V}{20}} \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{e^{\frac{-V+30}{10}} + 1}. \end{aligned}$$

También calcularon el valor de los parámetros

$$\begin{aligned} \bar{g}_K &= 36 \text{ mS/cm}^2 \\ E_K &= 12 \text{ mV} \\ \bar{g}_{Na} &= 120 \text{ mS/cm}^2 \\ E_{Na} &= -115 \text{ mV} \\ g_L &= 0.3 \text{ mS/cm}^2 \\ E_L &= -10.6 \text{ mV}. \end{aligned}$$

Con estas ecuaciones para las corrientes iónicas de la membrana, como función del potencial de la membrana V , fue entonces posible regresar y observar la fisiología de un axón en condiciones experimentales.

Al incorporar la capacitancia de la membrana C_m , la descripción de la corriente a través de la membrana es

$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + I_i = C_m \frac{dV}{dt} + I_K + I_{Na} + I_L,$$

con $C_m = 1\mu\text{F/cm}^2$.

Además de su uso como expresiones de las corrientes iónicas obtenidas durante experimentos bajo fijación de voltaje, Hodgkin y Huxley interpretaron estos datos como corrientes iónicas de sodio y potasio. Cole escribió que un título descriptivo más completo del trabajo podría haber sido: *A Theory that a Sodium Ion Permeability, Controlled by the Membrane Potential, is Responsible for the Impulse Excitation and Propagation of the Squid Axon in Its Normal Environment and Under Normal Conditions, with the Hope and Expectation that the Theory Will Apply to Some Other Excitable Cells and Under Some Other Conditions.*

La selección de la cinética enzimática para las ecuaciones pudo haber sido por conveniencia, pero también pudo estar basada en la idea de que podría corresponder

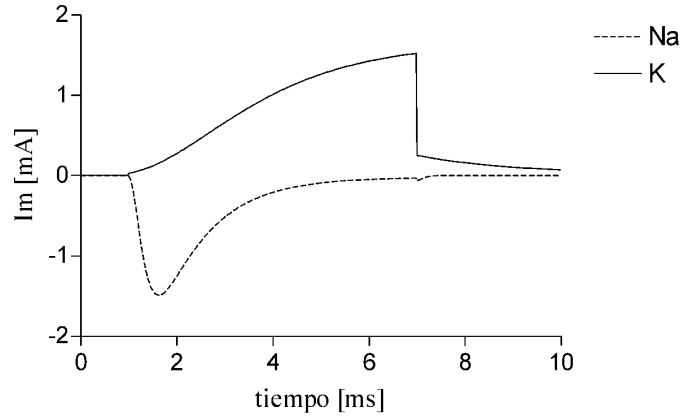


FIGURA 2. Simulación de las corrientes de sodio y potasio, obtenida al utilizar las ecuaciones de Hodgkin y Huxley. Las corrientes se obtienen al simular la aplicación de un pulso de fijación de voltaje de 60 mV, con una duración de 6 ms.

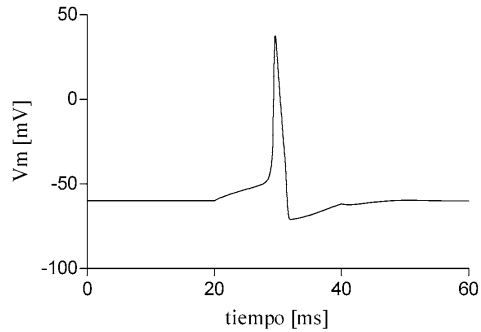


FIGURA 3. Simulación de un potencial de acción, utilizando las ecuaciones de Hodgkin y Huxley. El potencial de acción se obtiene al simular la aplicación de un estímulo de corriente de magnitud $2.2 \mu\text{A}$ y 20 ms de duración.

a algún mecanismo intrínseco de la membrana; además, Hodgkin y Huxley presentaron los parámetros n , m y h como “probabilidades” de que sitios en la membrana podrían ser “activados” para permitir la recepción y el paso de los iones. La “activación” simultánea de cuatro de esos sitios sería necesaria para el paso de iones de potasio; se requerirían tres sitios para el paso de iones de sodio, pero en este caso también sería necesario “desbloquear” otro sitio, que correspondería a la inactivación.

Hodgkin y Huxley presentaron como su primer resultado el potencial de acción obtenido en respuesta a un breve estímulo supraumbrales, que compararon muy favorablemente con un registro real.

En 1963, Hodgkin y Huxley obtuvieron el Premio Nobel de Fisiología por su trabajo en las bases del potencial de acción, los impulsos eléctricos que habilitan la actividad del organismo y su coordinación del sistema nervioso central. Hodgkin y Huxley compartieron el premio ese año con John Carew Eccles, quien fue citado por su investigación de las sinapsis. El descubrimiento de Hodgkin y Huxley permitió la teoría del canal iónico, que fue confirmada varias décadas después.

Sir Alan Lloyd Hodgkin falleció en Cambridge, Inglaterra, el 20 de diciembre de 1998.

Sir Andrew Fielding Huxley, murió en Cambridgeshire, Inglaterra, el 30 de mayo de 2012.

REFERENCIAS

- [1] A. Beuter, and L. Glass, and M. C. Mackey and M. S. Titcombe (Eds.), *Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine*. Springer, New York (2003)
- [2] P. Dayan and D. H. Terman, *Mathematical Foundations of Neuroscience*. Springer, New York (2010)
- [3] G. B. Ermentrout and L. F. Abbot, *Theoretical Neuroscience*. MIT Press, Cambridge (2001)
- [4] G. Flores, *Modelos de conducción de impulsos eléctricos en nervios*. IIMAS, UNAM, México (1992)
- [5] B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (1992)
- [6] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley and B. Katz, Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid, *Arch. Sci. Physiol.*, 3, 129-150 (1949)
- [7] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley and B. Katz, Measurements of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*, *Journal of Physiology*, 116, 424-448 (1952)
- [8] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, *Journal of Physiology*, 116, 449-472 (1952a)
- [9] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*, *Journal of Physiology*, 116, 473-496 (1952b)
- [10] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*, *Journal of Physiology*, 116, 497-506 (1952c)
- [11] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *Journal of Physiology*, 116, 500-544 (1952d)
- [12] E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience*. MIT Press, Cambridge (2007)
- [13] J. J. B. Jack and D. Noble and R. W. Tsien, *Electrical current flow in Excitable Cells*. Clarendon Press, Oxford (1975)
- [14] D. Johnston and S. Miao-Sin Wu, *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press, London (1997)
- [15] D. Junge, *Nerve and Muscle Excitation*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (1997)
- [16] J. Ottesen, and M. S. Olufsen and J. K. Larsen, *Applied Mathematical Models in Human Physiology*. SIAM, Philadelphia (2004)
- [17] J. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology*. Springer, New York (1998)
- [18] R. Plonsey and R.C. Barr, *Bioelectricity*. Springer, New York (2007)
- [19] A. Scott, *Neuroscience. A mathematical primer*. Springer-Verlag, New York (2002)
- [20] L. R. Squire (Ed), *The History of Neuroscience in Autobiography*, Vol. 1. Society for Neuroscience, Washington, DC (1996)
- [21] L. R. Squire (Ed), *The History of Neuroscience in Autobiography*, Vol. 4. Society for Neuroscience, Washington, DC (1996)
- [22] H. C. Tuckwell, *Introduction to Theoretical Neurobiology: Vol. 2, Nonlinear and Stochastic Theories*. Cambridge University Press, Cambridge (1997)
- [23] T. F. Weiss, *Cellular Biophysics. 2 Electrical Properties*. The MIT Press, Cambridge (1997)