



Desarrollo del modelo matemático de Hodgkin y Huxley en neurociencias

por

Pedro W. Lamberti

Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Universidad Nacional de Córdoba – CONICET,
lamberti@famaf.unc.edu.ar

y

Víctor Rodríguez

Facultad de Filosofía y Humanidades, Universidad Nacional de Córdoba; rovic@arnet.com.ar

Ciudad Universitaria (5000), Córdoba, República Argentina

Electroneurobiología 2007; **15** (4), pp. 31-60; URL
<http://electroneubio.secyt.gov.ar/index2.htm>

Copyright © September 2007 *Electroneurobiología*. Diese Forschungsarbeit ist öffentlich zugänglich. Die treue Reproduktion und die Verbreitung durch Medien ist nur unter folgenden Bedingungen gestattet: Wiedergabe dieses Absatzes sowie Angabe der kompletten Referenz bei Veröffentlichung, inklusive der originalen Internetadresse (URL, siehe oben). / Este texto es un artículo de acceso público; su copia exacta y redistribución por cualquier medio están permitidas bajo la condición de conservar esta noticia y la referencia completa a su publicación incluyendo la URL (ver arriba). / This is an Open Access article: verbatim copying and redistribution of this article are permitted in all media for any purpose, provided this notice is preserved along with the article's full citation and URL (above).

Accepted: September 28, 2007



ABSTRACT: On research work started in the 1930s, with a gap imposed by the Second World War, English physiologists and biophysicists Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998) and Andrew Fielding Huxley (born 1917) achieved in the early 1950s one of the most successful and representative mathematical models in neuroscience. Of this key conceptual tool in neurobiology, a brief historical-technical exposé is offered hereby. We underscore its mathematical structure (a coupled non linear partial differential equation system, depending on space and time) as well as the development of its influence as a respected model of current biophysics. By integrating this equation system, those authors succeeded to describe the generation and propagation of the action potential in the squid's giant axon, explaining its main features, too. The import of these researches in the development of neuroscience in the latter half of the twentieth century is of great consequence. [Article in Spanish]

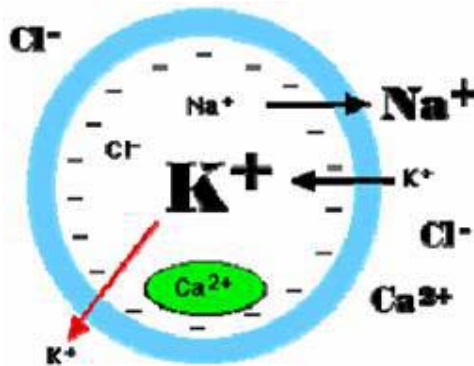
RESUMEN: A partir de trabajos comenzados en la década de 1930, tras un intervalo impuesto por la Segunda Guerra Mundial, los fisiólogos y biofísicos británicos Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998) y Andrew Fielding Huxley (nacido en 1917) concluyeron a comienzos de la década de 1950 uno de los modelos matemáticos más exitosos y representativos de las neurociencias. Se ofrece una breve exposición histórico-técnica de este valioso instrumento conceptual neurobiológico. Señalamos su estructura (un sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, acopladas, no lineales, dependientes del espacio y del tiempo) así como el desarrollo de su influencia como modelo vigente en la biofísica actual. Con la integración de este sistema de ecuaciones, dichos autores lograron describir la generación y propagación del potencial de acción en el axón gigante de calamar, como así también explicar sus principales propiedades. La importancia de estos trabajos en el desarrollo de las neurociencias de la segunda mitad del Siglo XX es realmente significativa.



Introducción

Existen antecedentes importantes en lo referido a la investigación de las relaciones entre fenómenos electromagnéticos y biológicos, que no serán objeto de la presente reseña. Muchos de esos antecedentes se remontan a los siglos XVIII, XIX y comienzos del XX. Pese al gran valor para la ciencia que tuvieron en su día, los afectaban graves imprecisiones. Serias limitaciones, de orden teórico y experimental, impedían un conocimiento adecuado de los procesos involucrados; en particular, en lo atinente a la transmisión de la excitación nerviosa.

Como marco general, cabe apuntar que el desarrollo de mejores técnicas experimentales permitió establecer, de una manera directa, la relación existente entre los fenómenos eléctricos observados en los seres vivos y su estructura celular. En particular fue posible verificar experimentalmente, en todas las células de todos los organismos vivos, una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana. Este "potencial", que en términos operativos es siempre una *diferencia de potencial* entre dos puntos, o voltaje, se conoce como *potencial de reposo*. Existe también en las células que no son excitables eléctricamente, aunque en esta sinopsis sólo nos ocuparemos de las que sí lo son. Fuera y dentro de las células hay cierto número de cargas eléctricas disueltas, capaces pues de ser movidas. Se las llama *iones*, que significa "los andantes". Son átomos disueltos, de sodio, potasio, calcio, cloro ..., cuya carga eléctrica dejó de estar equilibrada en una combinación molecular. Aquel potencial, que en el interior de la célula (*citoplasma*) es negativo respecto al exterior, lo forma la diferencia de concentración, entre el interior y el exterior de la célula, de esas cargas eléctricas disueltas (*iones*). Debido a la repulsión electrostática, cada una de estas cargas "andantes" emprende cierto movimiento como efecto de los cambios, en la distribución espacial de los valores del campo eléctrico, generados por el cambio de las concentraciones o distribución espacial de todos esos iones: *cada una* se mueve en reacción al cambio en la distribución de *todas* las demás. Mientras esta distribución se mantiene, aquel potencial sigue en reposo. Por eso, el potencial se mantiene mientras los iones no pueden salir de la célula ni entrar a ella. Cuando entran o salen, su concentración relativa varía y la magnitud del *potencial de reposo* se altera. Puede formar un *potencial de acción*.

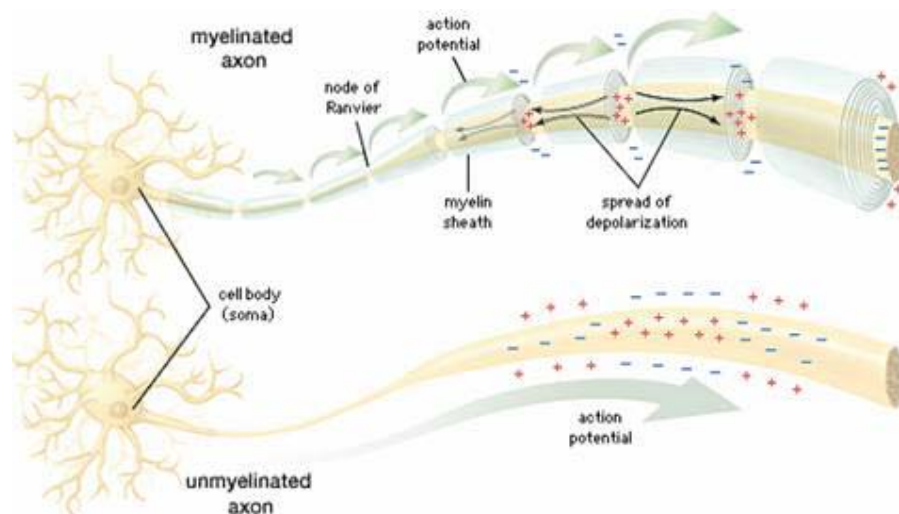


Tengamos presente que fuera de la célula la concentración del ión sodio, Na^+ , es una diez veces mayor que en el interior; y que la concentración del ión potasio, K^+ , disuelto fuera de la célula es unas veinte veces mayor que en el interior. La concentración de los iones cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{2+}) también se mantiene más alta afuera que adentro, con la excepción de que algunas concentraciones en compartimientos intracelulares englobados por membrana (óvalo verde, en la figura) pueden contener una alta concentración del ión calcio (Ca^{2+}). Esta configuración de cargas iónicas se mantiene por medio de un "motorcito",

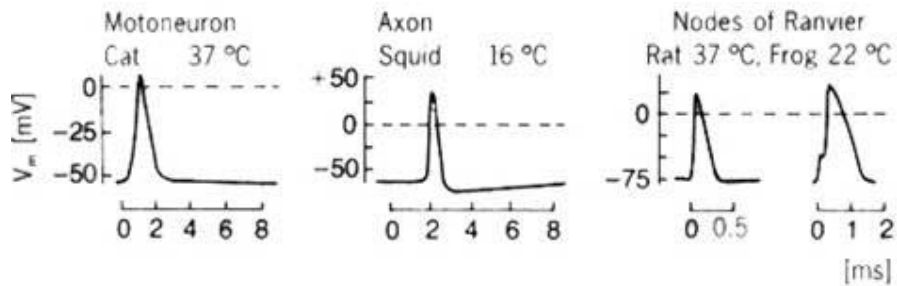
llamado bomba sodio/potasio. Tras una cadena de reacciones químicas que le permite consumir energía de moléculas de ATP, el "motorcito" bombea hacia adentro sólo dos iones potasio, K^+ , por cada tres iones sodio, Na^+ , que bombea hacia fuera. La bomba sodio/potasio hace perder cargas positivas al interior de la célula: negativiza el interior. A esto se suma que algunos canales para el paso del potasio a través de la membrana "tienen pérdidas". Eso permite una suplementaria difusión facilitada del ión potasio, K^+ , hacia el exterior (flecha roja, en la figura)

El registro del potencial resultante, en la escala espacial de micrones, de esa cambiante configuración de las cargas iónicas en escala aun mucho más minúscula, se logra por medio de dos electrodos. Sus cables de conexión permiten comparar en un sitio los valores de dos puntos, como es usual para medir cualquier voltaje. Un electrodo se pone en contacto con el citoplasma, mientras el otro se mantiene inmerso en el medio extracelular. Para células grandes, tales como el axón gigante de calamar del Atlántico *Loligo pealei* (0,5 a 1 mm de diámetro, es decir 500 a 1000 μm), se usa un tubo capilar de vidrio de unos 100 μm de diámetro. De manera casi universal [Fisher Weiss, 1997] se observa en las células investigadas que el potencial eléctrico (V_m^0) del citoplasma tiene una magnitud, negativa respecto al medio extracelular, en el rango $-100 \text{ mV} \leq V_m^0 \leq -10 \text{ mV}$.

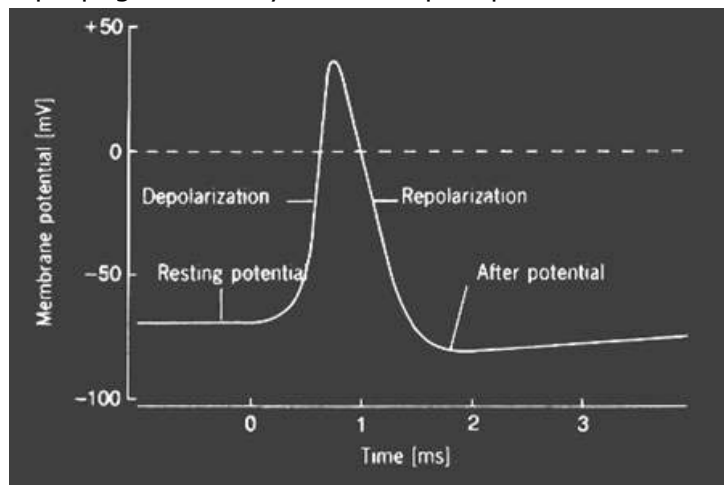
Ciertas células en los organismos vivos (células nerviosas, musculares, etc.) son eléctricamente excitables. Su excitación o sacudida (*ébranlement*, nombre francés bastante utilizado en el siglo XIX) consiste en un *potencial de acción*, a veces llamado impulso eléctrico. Este es una variación brusca del potencial de reposo. Está formada por una onda de descarga eléctrica que, mientras se va realizando, ocupa en la membrana de la célula sólo una zona restringida, la cual se desliza o propaga por la superficie que aún queda libre en la misma célula, la que usualmente es de forma alargada.



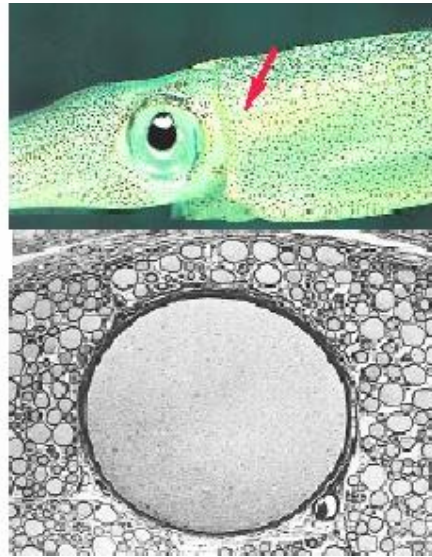
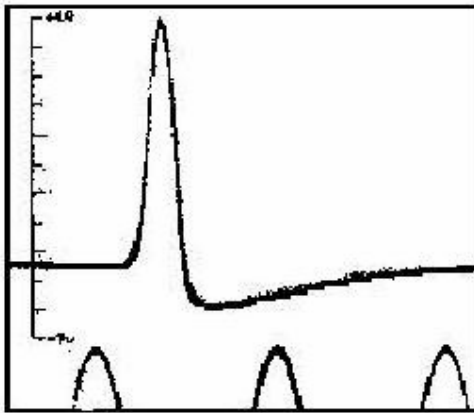
Estas sacudidas, excitaciones o potenciales de acción son eventos localizados en tiempo y espacio. Sirven pues para llevar información entre unos tejidos y otros, lo que los hace eventos cuasi-microscópicos necesarios para la vida de los organismos de tamaño macroscópico. Las excitaciones pueden generarse en diversas clases de células, pero las más activas en su uso son las células del sistema nervioso. Al producir excitaciones oportunamente y en sitios apropiados, desde donde empiezan a propagarse, estas células nerviosas se envían mensajes entre sí o los envían a otros tejidos corporales, por ejemplo músculos que así se contraen o glándulas que así varían adecuadamente su función secretora. Muchas plantas también generan potenciales de acción, que viajan a través de su floema para coordinar la actividad; asimismo lo hacen organismos macroscópicos de otros reinos vivos. Las excitaciones o sacudidas eléctricas naturales son siempre típicas o estándar para cada tipo de tejido, cuya estructura establece sus características.



En el laboratorio tales *ébranlements* o sacudidas pueden inducirse también por contacto eléctrico. Cuando se hace pasar una corriente de origen artificial e intensidad suficiente a través de la membrana de una célula viva eléctricamente excitable, se genera en el potencial de reposo de ésta un cambio localizado, siempre de características estándar, que se propaga constituyendo un típico potencial de acción.



El primer registro directo del curso detallado de un potencial de acción [Hodgkin y Huxley, 1939] lo lograron Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998, foto izq. en pág. 8) y Andrew Fielding Huxley (nacido en 1917, der.) en 1939.



Registro histórico de un potencial de acción en el axón gigante de calamar logrado por Hodgkin y Huxley en 1939. Tomado de *Nature* (1939) 144, pág. 710. En el calamar, este axón se prolonga caudalmente, pasando por donde indica la flecha de color. Al corte, se lo ve rodeado de otros axones paralelos, de diámetro normal.

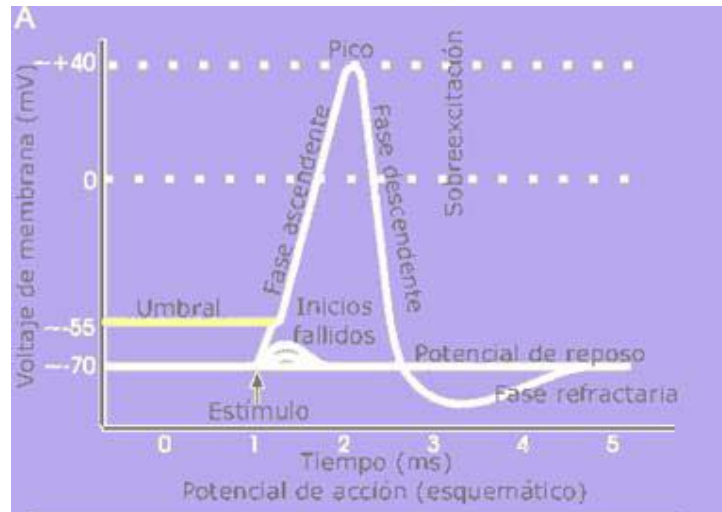
Luego los mismos científicos, tras largo esfuerzo, lograron desarrollar un modelo matemático "ideal" cuyo comportamiento, al variarle los valores de diversos factores integrantes, resulta bastante paralelo al comportamiento del hecho natural observado en el laboratorio. Ese acuerdo entre los comportamientos repetibles del hecho observado y del modelo ideal, evidenciaron la validez del mismo.



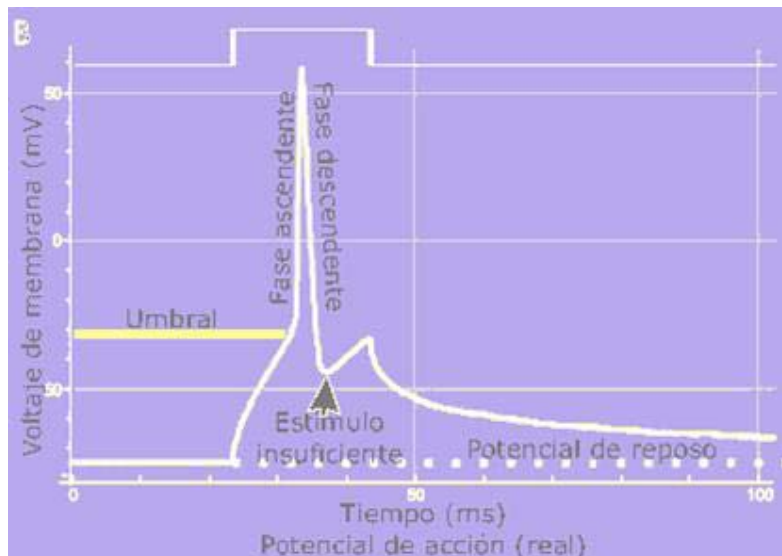
Entre las propiedades fundamentales del potencial de acción, que el modelo pudo describir, se destacan las siguientes:

- Existe un *umbral* (bien marcado, del orden del 0,1% en la amplitud de la corriente) por superarse para producir un potencial de acción.
- Existe un *período refractario*, esto es, no se puede producir un segundo potencial de acción demasiado pronto, tras la ocurrencia de un potencial de acción.

- El potencial de acción *se regenera al propagarse*. En células excitables, la excitación generada en cierta región de la membrana celular puede abrirse camino a lo largo de la célula, a grandes distancias (decímetros y también metros, en animales muy grandes) sin distorsión ni reducción. La velocidad de propagación propia del impulso en el axón gigante es cercana a los 21 ms^{-1} , mientras que en los vertebrados, en una fibra nerviosa recubierta de mielina, llega hasta $\sim 120 \text{ ms}^{-1}$ ($\sim 430 \text{ km/h}$).



Vista esquemática de un potencial de acción ideal, mostrando sus distintas fases.



Registro real de un potencial de acción, normalmente deformado, comparado con el esquema debido a las técnicas electrofisiológicas utilizadas en la medición.

El logro de una descripción satisfactoria para el potencial de acción dependió del desarrollo de sofisticadas técnicas experimentales, minuciosas mediciones y, finalmente, el desarrollo de un complejo modelo basado en física y matemáticas. La primera versión de este modelo se conoce como HH. Ha conocido refinamientos ulteriores, para algunos de los cuales se propusieron los nombres de sus respectivos autores, mientras otros se conocen como modelos *de tipo* HH.

El presente trabajo está dedicado a realizar una breve exposición histórico-técnica del modelo original, tanto en su génesis, por tratarse de un proceso de ricos matices históricos para las neurociencias, como bocetando algunas de sus proyecciones en las décadas siguientes.

Algunos antecedentes histórico-técnicos

El establecimiento con criterio moderno de la relación entre lo que actualmente se conoce como neurofisiología y los fenómenos eléctricos no biológicos se remonta a tiempos de Luigi Galvani. En 1791 este investigador italiano propuso la existencia de una "electricidad animal", tras verificar el efecto que la descarga eléctrica tenía sobre los músculos de un animal muerto. Poco después, Alessandro Volta demostró que esta "electricidad animal" no era distinta de la electricidad observada en otros fenómenos eléctricos. El físico italiano Carlo Matteucci realizó en 1842 las primeras mediciones del potencial de reposo [Matteucci, 1842, 1844].

En 1843, Emil Heinrich du Bois-Reymond verificó que el sistema nervioso utilizaba electricidad para comunicar distintas partes del cuerpo [du Bois-Reymond, 1843]. Esencialmente realizó el mismo experimento que Galvani, pero con organismos vivos. Poco después, Rudolph von Kölliker encontró que las fibras electrificadas por du Bois-Reymond eran extensiones de células nerviosas. En 1852 Hermann von Helmholtz, físico y fisiólogo teutón de veintinueve años de edad, determinó la velocidad de propagación del impulso nervioso en una célula nerviosa de rana [Helmholtz, 1852]. Pero el hecho, de que esta velocidad fuese sustancialmente menor que aquella que se había medido para la electricidad en un cable conductor, trajo nuevas dudas sobre el carácter eléctrico de los impulsos nerviosos.

Es interesante rescatar del propio H. Von Helmholtz la concepción del sistema nervioso como un tendido de cables telegráficos, concepción académicamente prevalente para fines del siglo XIX [Helmholtz, 1889]:

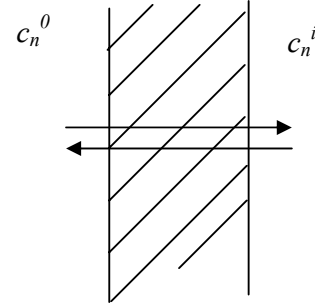
Las fibras nerviosas han sido frecuentemente comparadas con cables telegráficos que atraviesan un país. La comparación es adecuada para ilustrar lo interesante y peculiar de su modo de funcionamiento. En las redes de telégrafos encontramos en todos lados los mismos cables de cobre que portan la misma clase de movimiento, una estela de electricidad, pero produciendo los más diversos resultados en las distintas estaciones de acuerdo a los aparatos auxiliares a los que ellos están conectados. En una estación el efecto es el sonido de una campana, en otra una señal se mueve, en una tercera un registrador se pone a funcionar... Toda la diferencia que se observa en la excitación de distintos nervios depende solo de la diferencia de los órganos a los cuales el nervio está unido y a los cuales transmite el estado de excitación.

En 1888, en el ámbito de la físico-química, se logró un adelanto conceptual que posteriormente tuvo marcada influencia en la neurofisiología.

logía. Se trata del trabajo en que Walter Nernst formuló una ecuación [Nernst, 1888] para describir el equilibrio difusivo de partículas cargadas. En el contexto que nos interesa actualmente, bastará recordar que el potencial de equilibrio de Nernst está dado por la expresión:

$$V_n = \frac{RT}{z_n F} \ln \left(\frac{c_n^o}{c_n^i} \right)$$

donde c_n^o y c_n^i son las concentraciones del ión de tipo n , a uno y otro lado de la membrana, z_n su valencia, F la constante de Faraday, R la constante de los gases y T la temperatura absoluta de la solución (Figura 2). A temperatura ambiente, el factor que precede al logaritmo resulta del orden de 25 mV para el potasio.



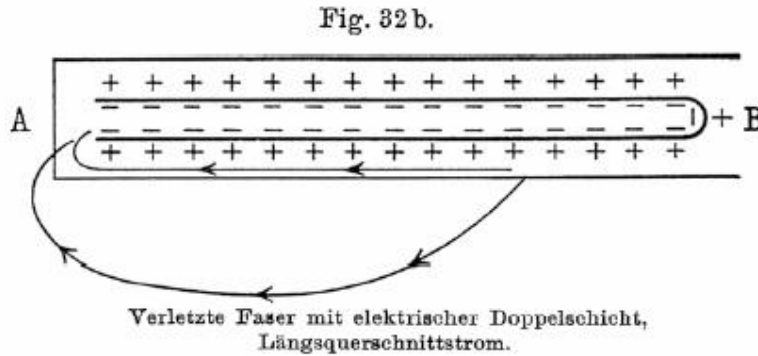
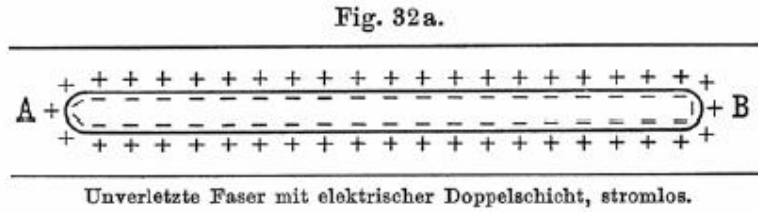
Esquema del medio intra y extracelular

Entre 1900 y 1950, la concepción dominante, tanto para el potencial de reposo como para el potencial de acción, era la teoría propuesta en 1902 por Julius Bernstein (1839-1917). De acuerdo a ella, en el estado de reposo la membrana es solamente permeable a los iones de potasio. Así, el potencial de reposo de una célula debe ser igual al potencial de Nernst correspondiente al potasio.

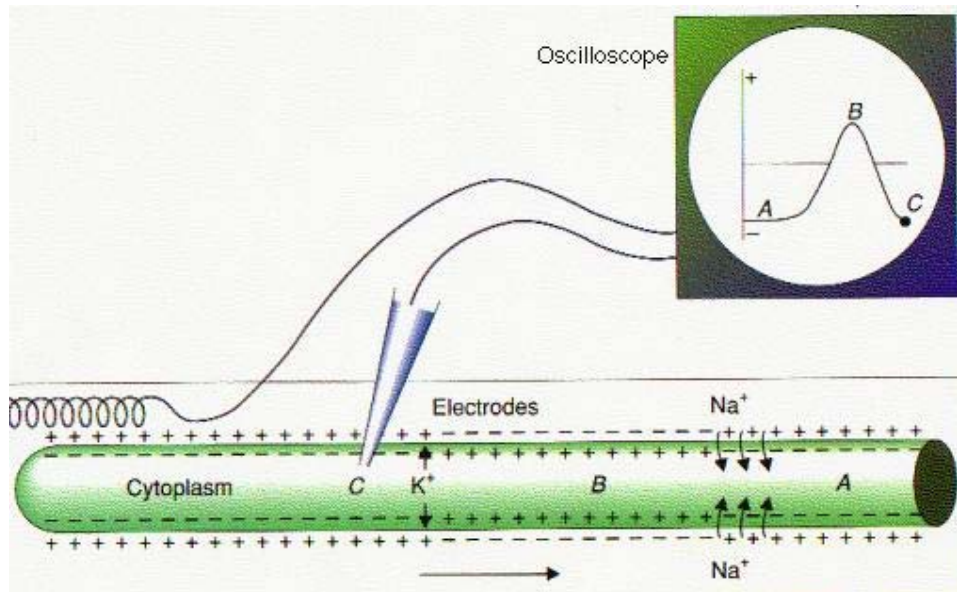
Bernstein comenzaba así sus *Investigaciones sobre la termodinámica del tejido bioeléctrico* [Bernstein, 1902]: "Las corrientes eléctricas observadas en numerosos órganos vivos de animales y plantas han llegado a ser objeto de múltiples investigaciones. Detectamos esas corrientes en músculos, nervios, glándulas secretoras y órganos eléctricos de los peces 'tumbadores', así como en tejidos vegetales (...) Tórnase verosímil que todas estas corrientes tengan un modo similar de generarse, si no el mismo; y que sus capacidades y potencia dependan de las condiciones estructurales y composición química de la células que forman cada órgano." ¹

La figura siguiente, tomada del mencionado trabajo de Bernstein, ilustra su concepción de esa causa común o modo similar de generarse:

¹ „Die an vielen lebenden Organen der thierischen und pflanzlichen Organismen beobachteten elektrischen Ströme sind vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Wir constatiren dieselben an den Muskeln, den Nerven, an den secernirenden Drüsen und elektrischen Organen der Zitterfische wie an Pflanzengewebe (...) Es liegt die Vermuthung nahe, dass alle diese Ströme eine ähnliche, wenn nicht gleiche Ursache haben, und dass sie je nach den herrschenden Bedingungen des Baues und der chemischen Zusammensetzung der die Organe bildenden Zellen in verschiedener Kraft und Stärke auftreten.“



Durante un potencial de acción, la membrana perdía transitoriamente su permeabilidad selectiva al potasio; así, el potencial de membrana debía aproximarse a cero, pues el potencial debía crecer al mismo nivel adentro que afuera de la célula. Pero la primera medición intracelular del potencial de acción (1939, más arriba) mostró claramente que este estaba por encima del potencial nulo.



Esto constituyó una sentencia de muerte para el modelo de Bernstein. No obstante, la concreción de tal sentencia se hizo esperar un poco. Llama la atención que la posibilidad, de que el potencial de acción sobrepasase el valor cero (*overshoot*, sobre-voltaje), hubiera sido ya considerada por muchos neurofisiólogos, incluyendo al propio Bernstein previamente a la formulación de su modelo. Sin embargo, todas es-

tas discusiones preliminares estuvieron basadas en observaciones indirectas. Desde el punto de vista conceptual, no había lugar para ningún "potencial por encima de cero" en el marco teórico de Bernstein.

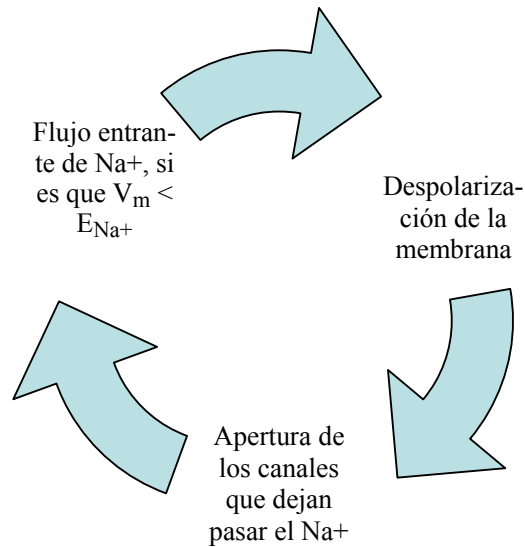
Con los estudios de Bernstein se inició la electrofisiología moderna. Este autor determinó las bases electroquímicas de los fenómenos bioeléctricos y desde sus trabajos se ha reconocido el papel fundamental de la concentración del potasio intracelular en la generación de los potenciales de reposo y de lesión en músculo y nervio. Bernstein desarrolló su teoría para explicar los biopotenciales de membrana a consecuencia de la hipótesis de du Bois-Reymond, quien había postulado la existencia de partículas eléctricas regularmente ordenadas a lo largo de la superficie del músculo y del nervio. Bernstein desarrolló su teoría sobre la base de los trabajos de Ostwald y de Nernst sobre la diferencia de potencial eléctrico entre dos soluciones del mismo electrolito a dos concentraciones diferentes, separadas por una membrana selectivamente permeable. El electrolito de mayor movilidad tenderá a avanzar más rápidamente que los demás. Creará pues un frente eléctrico de su mismo signo, manifiesto como una diferencia de potencial eléctrico entre las dos soluciones. La diferencia de potencial generada se puede calcular mediante la ecuación derivada por Nernst. Una versión simplificada de esta ecuación aparece en casi todos los textos de fisiología:

$$E_K = \left(\frac{RT}{F} \right) \ln \left(\frac{[K_e^+]}{[K_i^+]} \right),$$

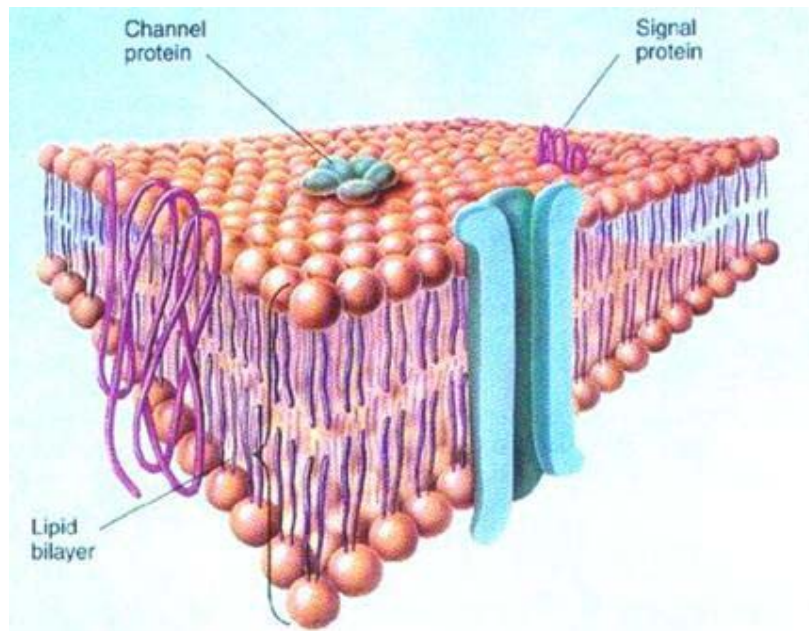
donde $[K_e^+]$ es la concentración extracelular del potasio y $[K_i^+]$ su concentración intracelular; E_K es el potencial eléctrico transmembrana, R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta y F la constante de Faraday.

Es debido a este estado de cosas que el trabajo de Hodgkin y Huxley del año 1939 adquirió relevancia. Es el primer registro detallado de un potencial de acción. A partir de él se determina que el potencial de acción tiene una magnitud absoluta cercana a unos 90 mV (a 20°C), de lo que se concluye que *el interior celular pasa a ser eléctricamente positivo durante el potencial de acción*.

Hodgkin y Huxley realizaron las mediciones en el axón gigante de calamar, cuyo carácter axonal había sido demostrado en el año 1936 por el neuromalacólogo J. Z. Young. Esta fibra – nerviosa, pues – tiene un diámetro convenientemente grande, cercano al milímetro como dijimos, lo que consiente mejor manipulación experimental que la mayoría de las células nerviosas conocidas. El proceso, en suma, es un cambio muy veloz en la polaridad de la membrana, cambio que va de negativo a positivo y de vuelta a negativo, en este ciclo que sólo dura algunos milisegundos:

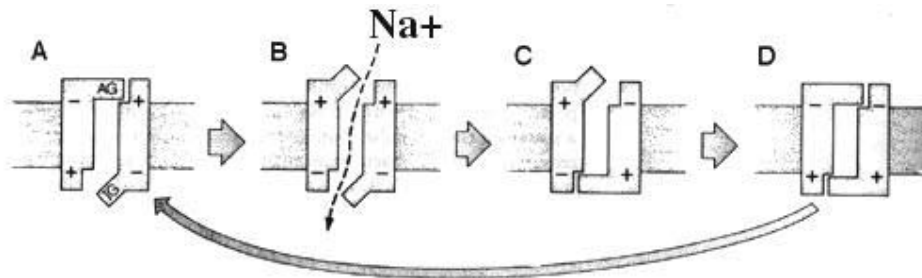


En él, algunos canales iónicos que atraviesan la membrana se abren y se cierran según el voltaje que establece, en ese momento, el potencial del campo eléctrico en que están inmersos - cuya intensidad local depende, como se dijo, de la distribución espacial de las concentraciones de las cargas iónicas no equilibradas. Tales canales, para abrirse y cerrarse, deben cambiar de forma. Aunque en realidad tienen formas más complejas, un modo elemental de figurárselos es así:

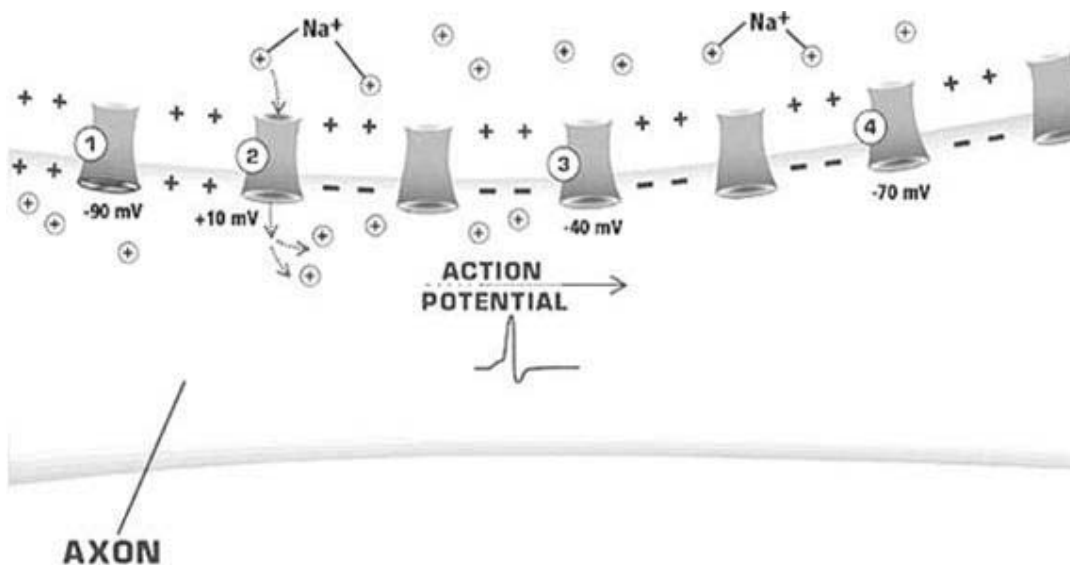


Un sencillo modelo del canal sensible al voltaje para iones de sodio, Na^+ , mostraría cuatro posiciones. (A) En reposo, el portal de activación (AG) está cerrado y el de inactivación (IG) abierto. (B) Durante la activación, ambos portales se abren. (C) En la inactivación, se cierra

el portal de inactivación, el de activación aún permanece abierto. (D). Durante el período refractario, ambos portales están cerrados. Dibujándolo:



Esto permite figurarse el corte longitudinal de un axón del modo que sigue, con un potencial de acción (*action potential* en la figura) moviéndose hacia la derecha. El potencial de acción no alcanzó aún el punto 4; en este, la membrana todavía está en reposo. En el punto 3, iones positivos, de sodio, se están moviendo desde la región adyacente, despolarizando esta zona; los canales de sodio se están por abrir. El punto 2 está en el máximo del potencial de acción; los canales de sodio están abiertos y hay un flujo de esos iones entrando al axón. El potencial de acción ya pasó por el punto 1; allí los canales de sodio están otra vez inactivados y la membrana está hiperpolarizada.



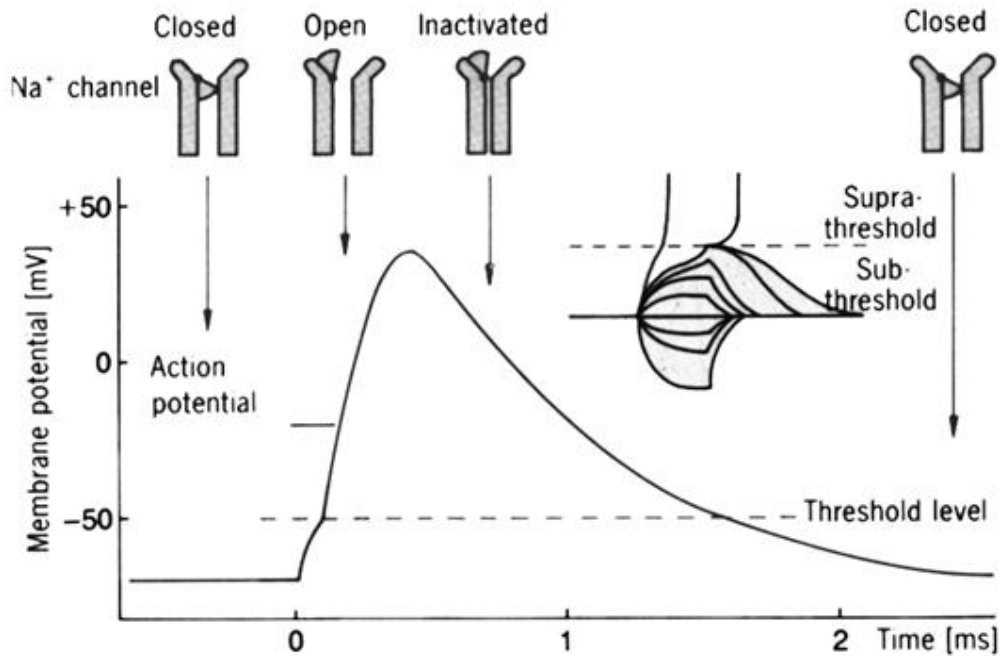
Recordemos que, por repulsión electrostática, una vez dentro, los iones positivos impulsan los iones positivos próximos a lo largo del axón y atraen los iones negativos desde la membrana adyacente. Se generan así tres *fases del potencial de membrana* – no sólo del potencial de acción, donde estas fases juntas forman el arco sinusoidal deformado que ya vimos, cuya amplitud depende de las características de espacio y tiempo transcurrido en la interacción con el electrodo (o transistor de

efecto campo) del aparato registrador. Cada ciclo comprende una fase ascendente (*despolarización*), una fase descendente (*repolarización*) y una fase hiperpolarizada. Técnicamente, la despolarización es cualquier cambio en el potencial de membrana que lleve la diferencia de potencial a cero. De igual modo, la hiperpolarización es cualquier cambio de potencial que se aleje de cero. Durante la fase ascendente, el potencial de membrana primero se aproxima a cero, y luego se hace más positivo; así, la fase ascendente incluye tanto despolarización como hiperpolarización. Aunque por ese motivo es técnicamente incorrecto denominar las fases ascendente y descendente como despolarización e hiperpolarización, esto ha sido sancionado por el uso y es común observarlo entre físicos así como otros docentes y libros de neurociencia. Reconociendo esa costumbre, cabe atenerse a las definiciones siguientes:

- *Despolarización* es el aumento del potencial de membrana, de -70 mV a algún potencial positivo (+40 mV marca el máximo de la despolarización en el potencial de acción).
- *Repolarización* es el retorno del potencial de membrana al nivel de reposo – conocido como potencial de reposo.
- *Hiperpolarización* es lo que acontece en la región de sobrevoltaje u *overshooting* del potencial de acción, cuando el potencial se precipita en una negatividad aun mayor que la del potencial de reposo.
- En células especializadas del corazón, como las células del marcapasos coronario, *una fase meseta*, de voltaje intermedio, puede aparecer antes de la fase descendente.

Es de comentar en este punto que el trabajo de Hodgkin y Huxley de 1939 llegó a publicarse apenas pocos días después del comienzo de la II guerra mundial. El conflicto obligó a realizar un alto en esas investigaciones para colaborar en el esfuerzo de guerra, retomándolas al desmilitarizarse sus prioridades. En 1945, propusieron juntos diversas explicaciones para el sobrevoltaje [Hodgkin & Huxley, 1945], pero resultaron invalidables. Recién en 1949 Hodgkin y B. Katz [Hodgkin & Katz, 1949] lograron explicar el sobrevoltaje del potencial de acción por un incremento en la permeabilidad del sodio, lo cual curiosamente había sido propuesto por E. Overton ya al nacer el siglo [Overton, 1902].

El propio Huxley reconoce que sus primeras explicaciones (las presentadas en 1945) estaban del todo equivocadas y reflexiona [Huxley, 2002; traducción de los autores]: "...*si hubiésemos conocido el trabajo de E. Overton, habríamos podido explicar el sobrevoltaje ya en 1939...*" El mecanismo conduce a un ciclo autoamplificador que, al comienzo de un potencial de acción, lleva a la rápida apertura de muchos canales de Na⁺ dependientes del voltaje.

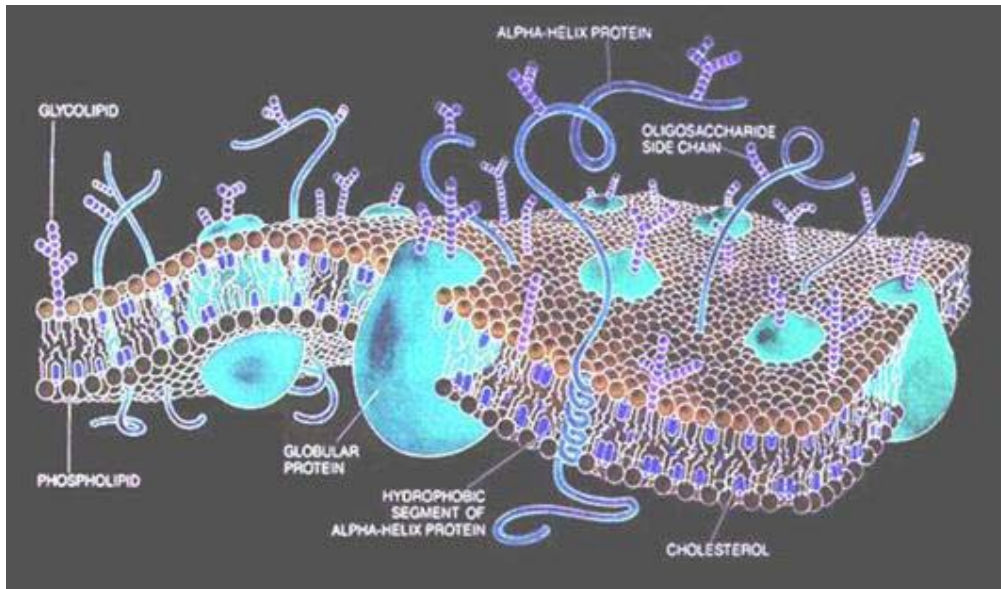


A continuación describiremos, en forma de sinopsis, los principales supuestos y logros del modelo H-H, sin profundizar en su análisis. Para más detalles el lector puede consultar el útil libro de Fisher Weiss [Fisher Weiss, 1997] y el artículo de Clay (2005).

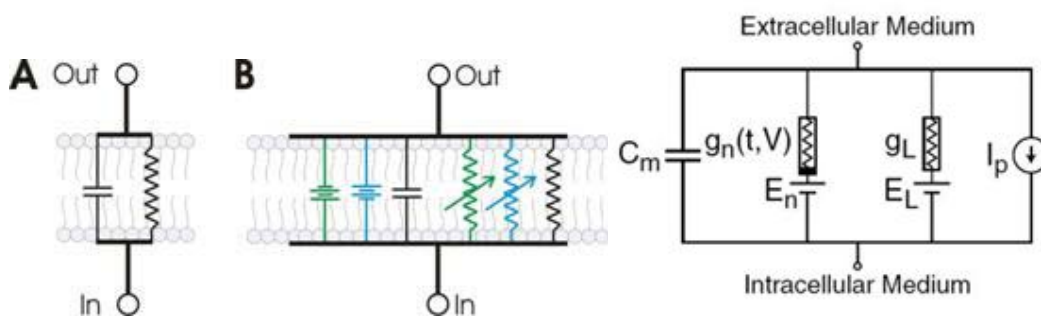
El modelo H-H para el potencial de acción

El modelo H-H se fundamenta en las siguientes evidencias experimentales disponibles a finales de la década de 1940:

- a) Se había establecido, de manera más o menos firme, que las membranas – pese a que su estructura se halla mayoritariamente constituida por grasas – eran selectivamente permeables a diferentes tipos de iones. Se podía describir al potencial de membrana mediante un circuito equivalente, en el que cada tipo de ión fluía a través de un canal independiente. La fuerza de arrastre del n-ésimo ión es la diferencia de potencial electroquímico $V_m - V_n$, con V_m el potencial de membrana y V_n el potencial de Nernst correspondiente al ión n. La *facilidad* con que un ión pasa a través de la membrana lipídica está dada por la conductancia G_n . En reposo, la conductancia del potasio es mucho mayor que la del sodio.



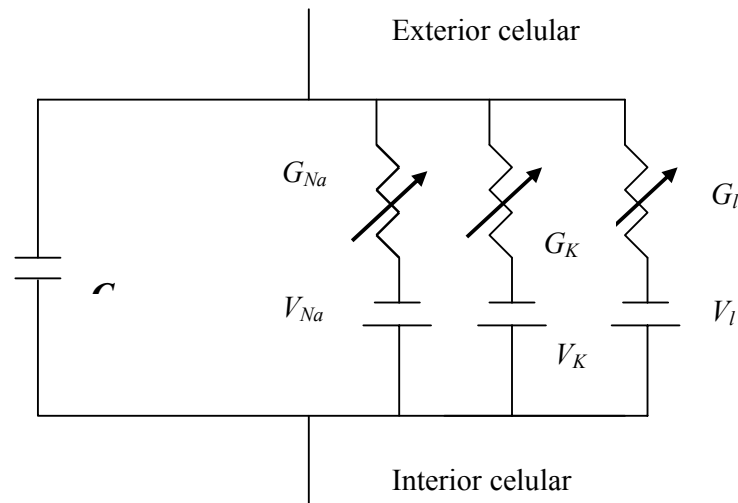
Esquema tridimensional del corte de una membrana celular, por la artista Dana Burns. El dinámico mosaico fluido está formado por lípidos y proteínas. La bicapa lipídica forma un andamiaje por donde las proteínas se difunden libremente. Pueden hallarse componentes glúcidos formando proteínas (glucoproteínas) o grasas (glucolípidos). Otro importante componente mostrado es el colesterol, que se intercala entre moléculas lipídicas y afecta la fluidez y la estabilidad membranales. La estructura cumple funciones biológicas esenciales, en la respuesta inmune, el metabolismo celular, la neurotransmisión, la fotosíntesis, la adherencia celular y el crecimiento y diferenciación de las células. Su detallado conocimiento es crítico para aplicaciones comerciales vinculadas al seguimiento de las respuestas a drogas, su manufactura química, los biosensores, las conversiones energéticas y la ingeniería de tejidos. Podemos compararlo con el esquema eléctrico (abajo, con el que se representa a la membrana en los modelos de tipo HH. En el esquema eléctrico (abajo, derecha), se representa a la bicapa lipídica como una capacitancia (C_m). Los canales de pasaje de iones, que se abren y cierran según el voltaje del campo en que están inmersos, están representados por conductancias no lineales (g_n) y lineales (g_L), respectivamente. Los gradientes electroquímicos que impulsan el flujo de iones se representan como baterías (E), y las bombas que bombean e intercambian los iones se representan como fuentes de corriente (I_p). A la izquierda (A, B) se muestra cómo se articulan estos elementos. En A, un circuito básico RC (resistencia/condensador) superpuesto sobre una membrana bicapa, muestra la relación entre ambos. Como se muestra en B, se pueden utilizar circuitos más elaborados para representar modelos de membranas con canales iónicos, como este ejemplo con canales de sodio (azul) y potasio (verde).



b) Aunque, por entonces, las investigaciones se hallaban muy lejos de poder visualizar las membranas biológicas en modo similar a la imagen de síntesis (arriba) dibujada por Dana Burns y hecha famosa en 1985 por la revista *Scientific American* (253 [4], pp 86-90, en el artículo *The molecules of the cell membrane* por M. S. Bretscher), ya di-

versas mediciones permitían caracterizar a la membrana como un circuito formado por una conductancia y una capacidad en paralelo. Un experimento clave fue el registro de la impedancia durante la ocurrencia de un potencial de acción. El mismo fue realizado por K. Cole y H. Curtis en 1939 [Cole & Curtis, 1939]. Ambos encontraron que la resistencia de la membrana caía a un valor bajo durante el potencial de acción, pero la capacidad permanecía constante.

- c) En 1949, Hodgkin y Katz mostraron que el potencial de acción era sensible a la concentración de iones de sodio. En particular, un decremento en la concentración extracelular del sodio reduce el valor pico del potencial de acción. En experimentos similares, se demostró que cambios pequeños en el potasio extracelular conducían a cambios relativamente pequeños en el potencial de reposo y en el pico del potencial de acción.
- d) Pensando así el axón como un circuito eléctrico, Hodgkin y Huxley sugirieron que el mismo puede tomarse como un conjunto de mallas, como la mostrada nuevamente en la Figura 3. Tal malla consiste en conductancias variables, puestas en paralelo, y una capacidad también en paralelo.

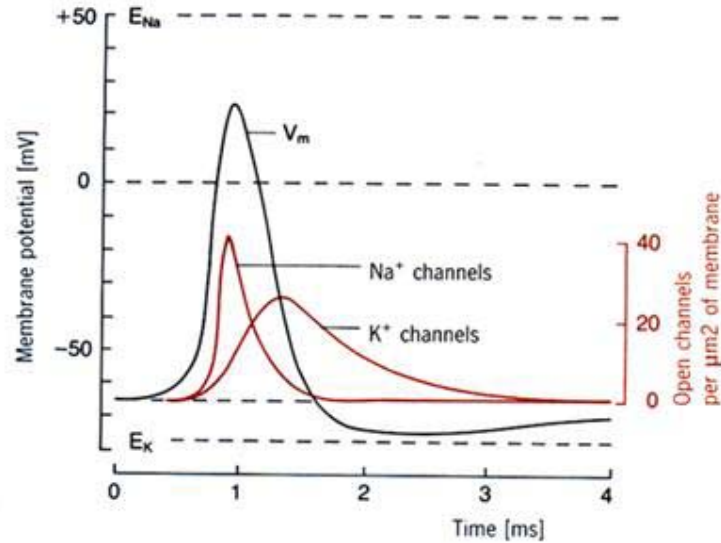


Circuito eléctrico equivalente a un sector de membrana de axón gigante de *Loligo* en el modelo H-H.

- La derivada temporal del potencial a través de tal membrana es proporcional a la suma de las corrientes en el circuito. Esto se representa como sigue,

$$\frac{dV_n}{dt} = -\frac{1}{C_n} \left(\sum_i I_i \right)$$

donde I_i denota cada corriente iónica diferente en el modelo.



Potencial de acción generado por dos diferentes corrientes iónicas, los canales Na^+ y K^+ . Se muestra la variación del potencial de membrana con el tiempo, así como el número de canales abiertos por mm^2 de superficie de la membrana para cierta región del axón.

- La técnica experimental que permitió un avance extraordinario en este campo de investigación fue una ingeniosa técnica experimental, conocida como "pinza de voltaje" ("*voltage clamp*"). Se detalla en todo libro de texto especializado, de modo que no nos extenderemos aquí en su descripción. Sólo diremos que la misma fue desarrollada por K. Cole [Cole, 1949] y permite medir selectivamente la corriente de cada uno de los tipos de iones (Na y K) que forman la corriente total a través de la membrana celular. Tanto Cole como Hodgkin habían reconocido rápidamente que el carácter "explosivo" del potencial de acción dificultaría el estudio experimental de la relación corriente-voltaje durante su ocurrencia. Fue el desafío de superar tal dificultad lo que les exigió desarrollar este instrumento.

Las ecuaciones

La conducción del potencial de acción en un axón está gobernada por la ecuación diferencial

$$\frac{-a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} + C \frac{\partial V}{\partial t} + G_l(V - V_l) + G_{Na}^0 m^3 h (V - V_{Na}) + G_K^0 n^4 (V - V_K) = 0 \quad (1)$$

en donde C es la capacidad por unidad de área del axón (de radio a y resistividad axoplasmática R). Las funciones m , h y n , son dependientes del tiempo y del valor del potencial de membrana, y están relacionadas con las conductancias del Na y del K por medio de las expresiones:

$$G_{Na} = G_{Na}^0 m^3 h \quad y \quad G_K = G_K^0 n^4 \quad (2).$$

A su vez, Hodgkin y Huxley modelaron la dinámica de las funciones n , h y m , por medio de las ecuaciones:

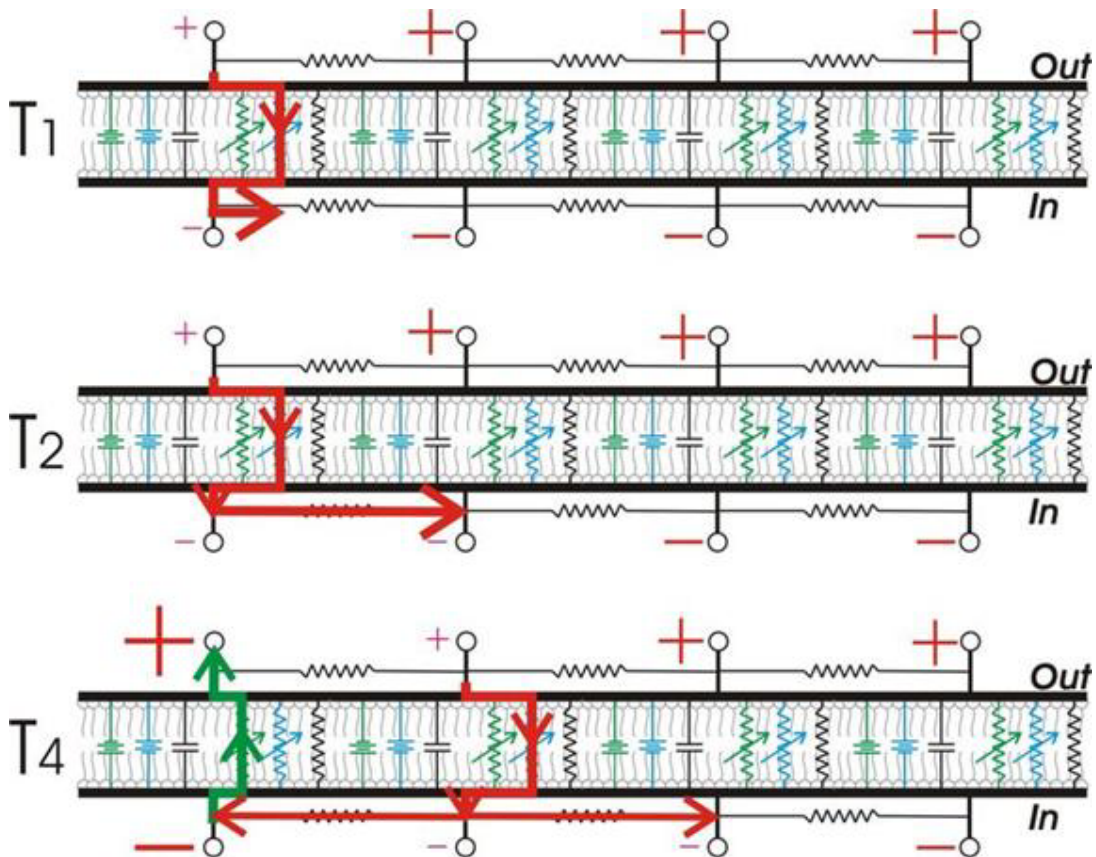
$$\frac{d\Theta}{dt} = \alpha[V](1-\Theta) - \beta[V]\Theta \quad (3),$$

en donde Θ representa a cualquiera de las funciones n , h o m , y los coeficientes α y β (dependientes del valor del potencial de membrana) son distintos para cada una de esas funciones. Es interesante destacar que Hodgkin y Huxley llegaron a esta dinámica por un cuidadoso análisis del comportamiento de las conductancias para los iones sodio y potasio, lo que fue posible gracias al desarrollo de la técnica de la pinza de voltaje.

Desde un punto de vista matemático el sistema de ecuaciones (1-3) constituye un sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, acopladas, no lineales, dependientes del espacio y del tiempo. En 1952, Hodgkin y Huxley [1952] realizaron una integración del sistema (1-3), logrando de manera destacada reproducir las principales características observadas para el potencial de acción. A modo de ejemplo indicamos que, por este procedimiento de integración, la velocidad de propagación del impulso nervioso hallado por HH fue $18,8 \text{ ms}^{-1}$, que en el axón real es de $\sim 21 \text{ ms}^{-1}$. Pero otras características no se modelaban tan bien. A pesar de los éxitos en la predicción del ritmo y las características cualitativas del potencial de acción, resultaba imposible predecir ciertas características esenciales tales como la adaptación y la derivación eléctrica. El modelo original de Hodgkin y Huxley empleaba únicamente dos corrientes sensibles al voltaje: el sodio de acción rápida y el potasio de rectificación interna. Hoy en día los científicos creen que existe una gama mayor de corrientes sensibles al voltaje, y que las implicaciones de las dinámicas diferenciales, las modulaciones y la sensibilidad de estas corrientes son importantes para el ajuste de los modelos que procuran descripciones tanto funcional como biológicamente realistas de neuronas (y sistemas neuronales), su fisiología y su dinámica.

Estos modelos captan las características esenciales del sistema biológico en múltiples escalas espacio-temporales, desde las corrientes de membranas, proteínas y acoplamiento químico hasta las oscilaciones de redes, la arquitectura topográfica y de columnas neuronales, y el aprendizaje automático y estadístico. Tales modelos son ante todo computacionales. Los mismos se emplean para confrontar aquellas hipótesis derivadas que sean directamente verificables mediante experimentos biológicos, realizables en la actualidad actuales o bien futuros. Se dispone de una variedad de programas, como el *GENESIS* o el *NEURON*, que permiten *in silico* un modelado sistemático y veloz de neuronas que, para ciertos aspectos relevantes, re-

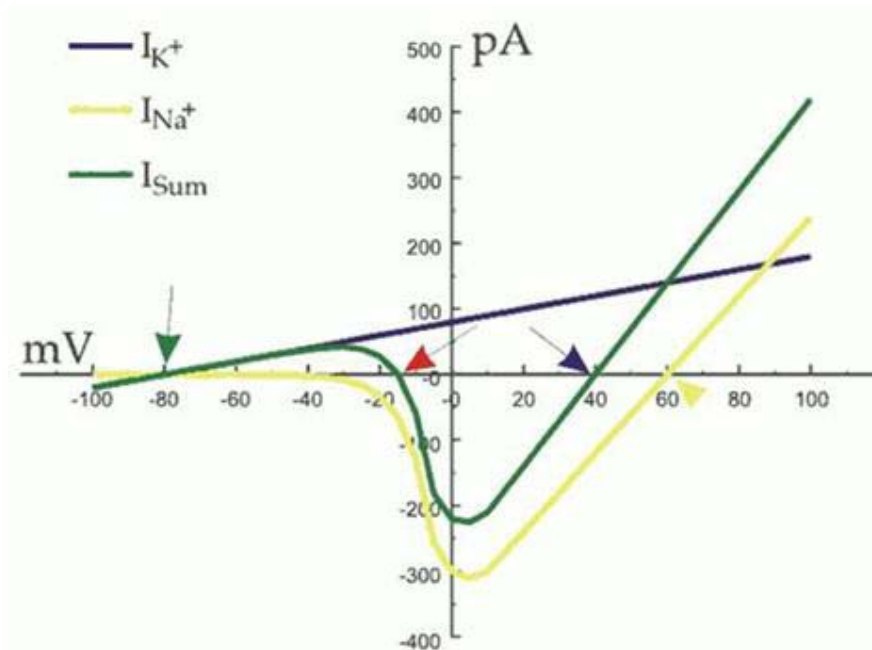
sultan realistas. *Blue Brain*, una colaboración entre IBM y la Escuela Politécnica Federal de Lausana (Suiza), pretende construir, en el superordenador *Blue Gene*, una simulación biofísica detallada de una columna cortical cerebral.



Los potenciales de acción en propagación pueden ser modelados combinando varios circuitos RC, cada uno de los cuales representa un anillo de membrana. Este diagrama en tres partes, que emplea como guía el modelo eléctrico de la membrana, muestra cómo un potencial de acción se propaga por esta. Una despolarización local abre canales de sodio locales. La corriente eléctrica consistente en el flujo de sodio causa la despolarización (T1) de la membrana, que se expande hacia sectores membranales adyacentes, despolarizándolos también (T2). Así los canales de sodio en este sector adyacente también se abren, y la despolarización se propaga a lo largo (T4). En tanto, la corriente retardada rectificadora de iones potasio fluye en el anillo o sector original de la membrana, causando la fase descendente del potencial de acción. No se muestra T3, pero puede imaginárselo por interpolación. En T4, la despolarización se propaga en ambas direcciones de la membrana: también hacia donde el potencial de acción se había originado. Esto no origina un segundo potencial de acción porque allí la membrana se ha tornado refractaria, lo que permite la conducción en una dirección sola.

El origen del umbral del potencial de acción puede visualizarse en la curva de intensidad contra voltaje (I/V). Esta representa las corrientes iónicas a través de los canales, frente al potencial de membrana. La curva I/V de la imagen siguiente es una relación instantánea entre corrientes. Se muestra el pico de corrientes a determinado voltaje, registrado antes de que ocurra ninguna inactivación (1 ms tras alcanzar ese voltaje para el sodio). También es importante comentar que la mayoría

de voltajes positivos del gráfico sólo pueden conseguirse por medios artificiales, mediante la aplicación de electrodos a las membranas.



Gráfica de corrientes (flujo iónico) frente a voltaje (potencial de membrana), ilustrando el umbral (flecha roja) del potencial de acción de una célula ideal.

En la curva I/V se destacan cuatro puntos, indicados por las flechas de la figura:

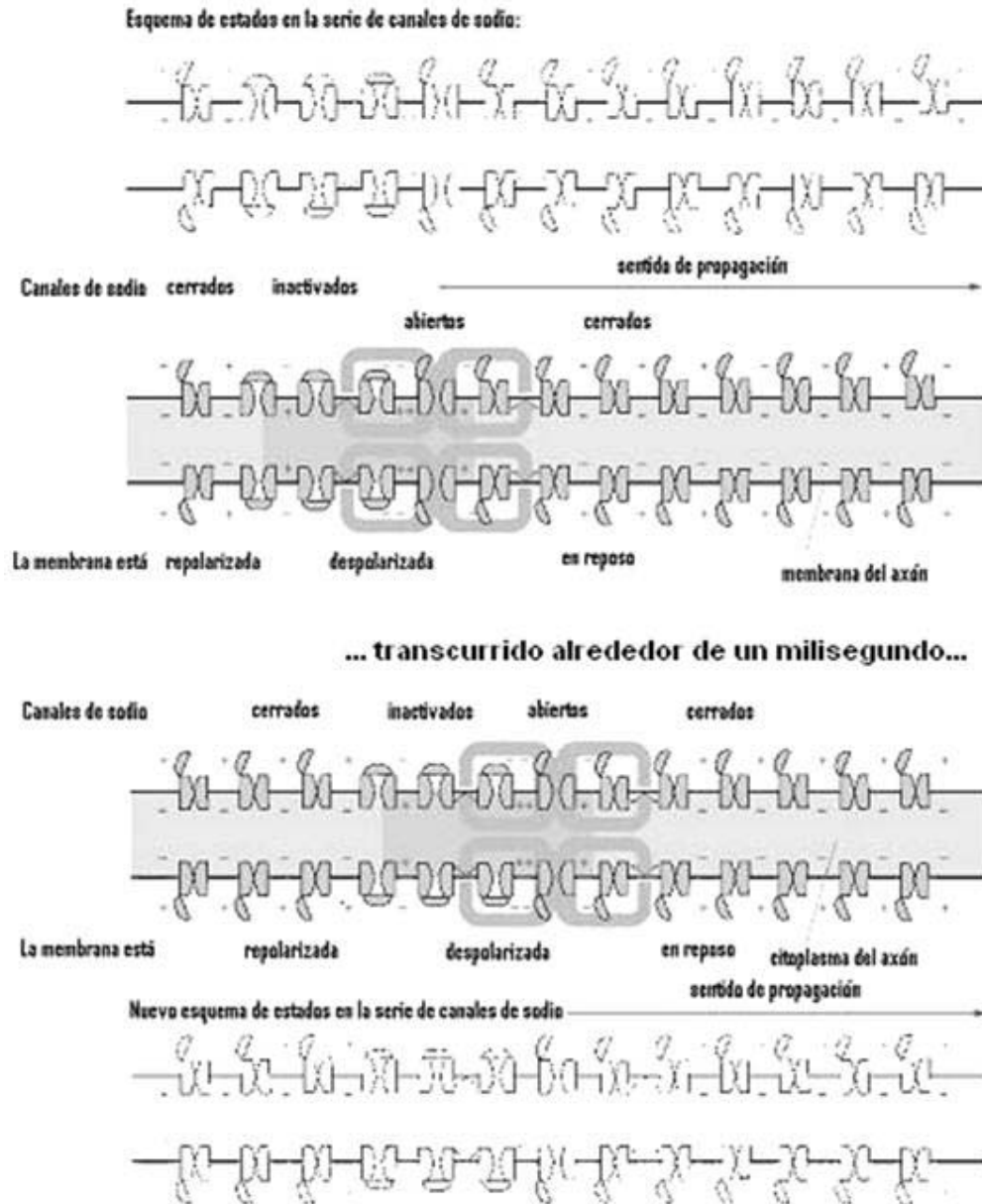
1. La flecha verde indica el potencial de reposo de la célula y el valor del potencial de equilibrio para el potasio (E_K). Debido a que el canal K^+ es el único abierto con esos valores de voltaje negativos, la célula se mantendrá en E_K . Aparecerá un potencial de reposo estable con cualquier voltaje en que la sumatoria I/V (línea verde) cruce el punto de corriente nula (eje x) con una pendiente positiva, como lo hace en la flecha verde. Esto se debe a que cualquier perturbación del potencial de membrana hacia valores negativos significará corrientes netas de entrada que despolarizarán la célula más allá del punto de cruce, mientras que cualquier perturbación hacia valores positivos significará corrientes netas de salida que hiperpolarizarán la célula. Así, *cualquier cambio del potencial de membrana de pendiente positiva tiende a devolver a la célula al valor de cruce con el eje.*
2. La flecha amarilla indica *el equilibrio del potencial Na^+* (E_{Na}). En este sistema de dos iones, el E_{Na} es el límite natural del potencial de membrana del que la célula no puede pasar. Los valores de corrientes en el gráfico que exceden este límite se han medido de forma artificial, obligando a la célula a sobrepasarlo. Aún así, el E_{Na} sólo podría alcanzarse si la corriente de potasio no existiese.

3. La flecha azul indica el *voltaje máximo* que puede alcanzar el pico del potencial de acción. Es el potencial de membrana máximo que puede alcanzar la célula en estado natural, y no puede llegar al E_{Na} debido a la acción contraria de los flujos de potasio.
4. La flecha roja indica el *umbral* del potencial de acción. Es el punto donde el I_{sum} se cambia a un flujo neto hacia el interior. Destaca que en este punto se atraviesa el punto de flujo neto cero, pero con pendiente negativa. Cualquier "punto de corte con pendiente negativa" del nivel de flujo cero en el gráfico I/V es un punto inestable. Si el voltaje en este punto es negativo, el flujo va hacia el exterior y la célula tiende a volver al potencial de reposo. Si el voltaje es positivo, el flujo va hacia el interior y tiende a despolarizar la célula. Esta despolarización implica mayor flujo hacia el interior, haciendo que los flujos de sodio se realimenten. El punto en el que la línea verde alcanza el valor más negativo es cuando todos los canales de sodio están abiertos. La despolarización más allá de este punto baja las corrientes de sodio ya que la fuerza eléctrica disminuye a medida que el potencial de membrana se acerca a E_{Na} .

El *umbral del potencial de acción* se confunde a veces con el *umbral de la apertura de canales de sodio*. Eso es incorrecto, ya que los canales de sodio carecen de umbral. Se abren aleatoriamente, en respuesta a la despolarización. La despolarización no implica tanto la apertura de los canales como el incremento de la probabilidad de que se abran. *Incluso en potenciales de hiperpolarización, algún canal de sodio puede abrirse esporádicamente*. Además, el umbral del potencial de acción no es el voltaje ante el cual el flujo de iones sodio se hace importante; es el punto en que excede el flujo de potasio.

Biológicamente, en las neuronas la despolarización se origina en las sinapsis dendríticas (la siguiente es una representación artística de dos de ellas, en una espina dendrítica bifurcada; la dendrita de la que emerge la espina aparece abajo, a la izquierda), aunque, en principio, los potenciales de acción podrían generarse en cualquier punto a lo largo de la fibra nerviosa.





Los potenciales de acción se propagan más rápido en axones de mayor diámetro, a igualdad de los otros parámetros. La principal razón es que la resistencia axial de la luz del axón se hace menor cuanto mayor sea el diámetro, debido a la mayor proporción de superficie de membrana respecto a la superficie de cada corte transversal. En otras palabras: con la misma fuerza de repulsión electrostática, los axones más gruesos tienen más membrana para difundir iones. Como la superficie de la membrana es el obstáculo principal para propagar el potencial en axones amielínicos, el incremento de esta proporción es una forma efectiva de incrementar la velocidad de transmisión. Un ejemplo notable de animal que utiliza el aumento de diámetro del axón como regulador de la velocidad de propagación del potencial de membrana, es el calamar. El axón del *Loligo*, que puede sobrepasar el diámetro

neuronalmente gigantesco de un milímetro, controla la contracción muscular que permite al animal su respuesta de evasión de los depredadores. Es una adaptación para permitir una activación muy rápida del mecanismo de escape. La velocidad de los impulsos nerviosos directamente conducidos por estas fibras es una de las más rápidas de la biósfera, cuyo valor ya mencionado ronda los $\sim 21 \text{ ms}^{-1}$ ($\sim 75 \text{ km/h}$).

Adaptaciones morfológicas

En cambio, los axones mielínicos emplean la conducción saltatoria. Los potenciales de acción parecen saltar a lo largo del axón, siendo regenerados sólo en unos anillos donde el axón no está aislado: los nodulos de Ranvier.



La conducción saltatoria aumenta la velocidad de conducción nerviosa sin tener que incrementar significativamente el diámetro del axón. Sin conducción saltatoria, una alta velocidad de conducción requeriría incrementos drásticos en el diámetro del axón, que podrían exigir la formación de sistemas nerviosos desproporcionadamente grandes para los cuerpos que han de asistir. El principal obstáculo para la velocidad de transmisión en axones amielínicos es la capacitancia de la membrana. Sabemos que la capacidad de un condensador puede disminuirse bajando el área de un corte transversal de sus placas, o incrementando la distancia entre las placas. El sistema nervioso, para reducir la capacitancia de la membrana, utiliza la mielinización. Separa las placas insertando una vaina protectora, la mielina. Esta es creada alrededor de los axones por las células de Schwann y los oligodendrocitos, células de la neuroglía que aplastan sus citoplasmas formando láminas de membrana y plasma. Tales láminas se arrollan al axón, alejando entre sí las "placas" conductoras (el plasma intra y extracelular), y disminuyen la capacitancia de la membrana: la presencia de mielina aumenta R_m y disminuye C_m . Por eso, si se inyecta la misma cantidad de corriente en axones mielinizados y amielínicos, el voltaje que se desarrolla a través de la membrana del axón mielinizado es mayor, debido al aumento de R_m . Además, la constante de tiempo (τ , $\tau = RC$) de la membrana se abrevia respecto a R_m debido a la disminución de C_m . Así, en la fibra mielinizada, el potencial de acción también se genera más rápido. El aislamiento resultante redundaría pues en una conducción muy veloz, mediada por el potencial electrostático a través de las secciones mielinizadas del axón; pero impide generar potenciales de acción en estos segmentos. Los potenciales de acción sólo se vuelven a producir en los nó-

dulos de Ranvier, anillos desmielinizados que se sitúan entre los segmentos mielinizados. En estos anillos hay gran número de canales de sodio dependientes de voltaje (su densidad supera en hasta cuatro órdenes de magnitud la de axones amielínicos), que permiten que los potenciales de acción se regeneren de forma eficaz en ellos. Debido a la mielinización, los segmentos aislados del axón actúan como un cable pasivo: conducen los potenciales de acción rápidamente porque la capacitancia de la membrana es muy baja, y minimizan la degradación de los potenciales de acción porque la resistencia de la membrana es alta. Cuando esta señal que se propaga de forma pasiva alcanza un nodo de Ranvier, inicia un potencial de acción. Este viaja de nuevo de forma pasiva hasta que alcanza el siguiente nodo, repitiendo el ciclo.

La longitud de los segmentos mielinizados de un axón es importante para la conducción saltatoria. Deben ser lo más largos que sea posible, para optimizar la distancia de la conducción pasiva, pero no tan largos como para provocar que la disminución, en la intensidad de la señal pasivamente propagada, no permita alcanzar el umbral del potencial de acción en el siguiente nodo de Ranvier. En realidad, los segmentos mielinizados son suficientemente largos para que la señal que se propaga pasivamente recorra al menos dos segmentos mientras aún mantiene bastante amplitud de señal para iniciar un potencial de acción en el segundo o tercer nodo. Así se eleva el factor de seguridad de la conducción saltatoria, permitiendo que la transmisión traspase nodos en caso de que estén dañados.

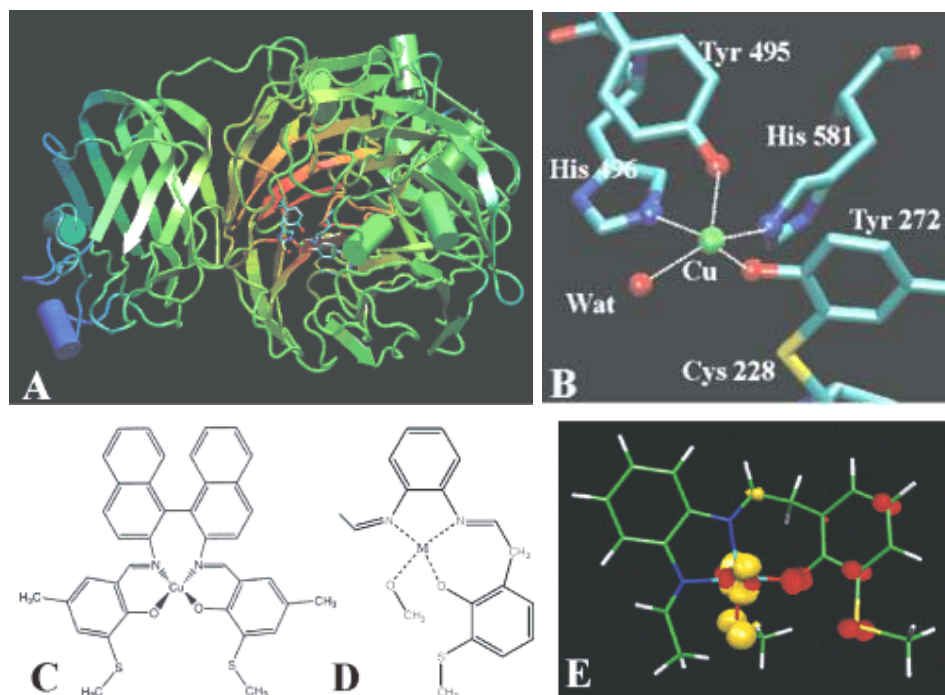
Conclusiones

Inmediatamente después de su publicación, el modelo H-H fue reconocido como un avance crucial para el entendimiento de la excitación nerviosa. El modelo no sólo introduce el concepto revolucionario de corrientes separadas, portadas por diferentes iones y por ende con diferentes comportamientos, sino también establece un modo de análisis considerado definitivo para la descripción de cualquier corriente iónica a través de las membranas celulares. Desde el punto de vista histórico, en lo referido al desarrollo del modelo, se observan nítidamente tres etapas: la identificación de las especies iónicas que portan la corriente; la obtención de las curvas de activación y desactivación (conductancias) de las corrientes, y finalmente la medición de la cinética del flujo iónico.

En este contexto, una de las conclusiones más sobresalientes del modelo H-H es que el impulso nervioso consiste en un rápido y coordinado flujo entrante y saliente de iones potasio y de iones sodio. Sin embargo el modelo no proponía ningún mecanismo específico para la variación de las conductividades de los distintos iones a través de la membrana celular. Al respecto, en un trabajo de suma importancia, Hodgkin y Keynes sugieren que

"los iones cruzan la membrana a través de cadenas de cargas negativas o a través de tubos delgados o canales... en los cuales los ellos están restringidos a moverse en una única fila [con] varios iones al mismo tiempo" [Hodgkin y Keynes,1955].

Junto a esta sugerencia, y precisamente sobre la base de las evidencias logradas durante el desarrollo del modelo H-H, fueron capaces de identificar las características básicas que esos canales deberían tener: por un lado, ser selectivos, es decir, previeron que debería haber canales específicos para el Na y otros para el K; y además, que deberían poder activarse en una fracción de milisegundo por cambios en el potencial de membrana. Pasaron más de veinte años antes de que la idea de la existencia de los canales iónicos fuese plenamente aceptada [Hille *et al.*, 1999]. La prueba final de la existencia de los canales estuvo fundamentada en las mediciones realizadas por Neher y Sakman sobre un único canal [Hamill *et al.*, 1981].



Modelos moleculares que exhiben diversos aspectos de la complejidad de un canal iónico.

Aunque las técnicas de registro en un único canal iónico y las mediciones precisas de la activación de los canales han mostrado que, desde un punto de vista conceptual, el modelo de puertas independientes sugerido por H-H es incorrecto, su modelización matemática, tanto en su versión original, como en algunas versiones más simples [Fitz-Hugh, 1961], sigue siendo utilizada para la descripción del fenómeno de excitación nerviosa en una escala macroscópica (es decir, a un nivel de una célula entera y no de un único canal) [Chik *et al.*, 2001; Schmid *et al.*, 2001].

Dada la brevedad de este trabajo, nos hemos concentrado en lo que consideramos los aspectos más relevantes del modelo y del proceso que llevó a su desarrollo. Una descripción detallada de cada paso obligaría a un tratamiento significativamente más extenso. Hemos realizado ese abordaje minucioso y lo que exponemos aquí es sólo una síntesis. Nuestra mayor motivación para estudiarlo con bastante detalle ha sido el maravilloso equilibrio que refleja entre aspectos matemáticos, conceptuales y experimentales, con destacados aciertos en cada uno de estos dominios.

Asimismo, plantea aún importantísimas cuestiones pendientes. Desde 1906, cuatro años después que Bernstein proclamara como verosímil que todas las corrientes bioeléctricas tuvieran un modo similar de generarse y que sus capacidades y potencia dependiesen de las condiciones estructurales y composición química de la células que forman cada órgano; y también cuatro años después que Overton propusiera explicar el sobrevoltaje del potencial de acción por un incremento en la permeabilidad del sodio, Christofredo Jakob [1906, 1907, 1908], en la tradición académica conocida como escuela neurobiológica argentino-germana, comenzó a desarrollar modelos de la *integración* de esos potenciales en el volumen del tejido gris cerebral, donde cada neurona recibe potenciales de miles de otras. Jakob, neuroanatomista y músico, legó a su escuela la concepción de una anatomía espaciotemporal, donde la diferencia entre un parpadeo y una costilla es sólo de escala, no intrínseca. Propuso pues la formación de un sistema de ondas estacionarias por integración de *ébranlements* o neuroactividad total en el volumen de la corteza cerebral, excluyendo el efecto de la actividad en las fibras mielinizadas. Pero los elementos de ese sistema, las ondas estacionarias *à la* Helmholtz, no eran el nivel más superior de integración "neuroanatómica". Su movilidad los llevaba a interferir, constituyendo un correlograma que establecía figuras de *moire*, como las definidas en lo que desde seis décadas después llamamos hologramas y holofonos. Esas figuras de *moire* son, a su vez, los elementos con relevancia psicológica del estado dieléctrico instantáneo del volumen de tejido cortical. Va sin decir que esos movilísimos elementos del sistema de integración de todos los potenciales nerviosos, axonales y dendríticos, derivados de las efímeras ondas estacionarias constituídas en el nivel integrativo inmediato inferior, excedían a la capacidad de modelación detallada de la electroneurobiología, no sólo de su época sino la de la nuestra. Quizás la presente reseña tiene a algun@ de nuestros estudios@s a proseguir esta línea de trabajo, que aún tiene tanto que ofrecer. Entendemos que el tratamiento integrado de tipo histórico del tema contribuye a una comprensión mucho más adecuada del lugar fundamental que tuvo y tiene el modelo H-H en las disciplinas vinculadas a las neurociencias, a la vez que refleja su estado de desarrollo altamente sofisticado, en el que los modelos cualitativos de corte naturalista van dejando lugar a versiones de considerable madurez matemática y experimental.



Andrew Huxley en el Trinity College, Cambridge, julio de 2005

Bibliografía

- Bernstein, J. (1902), *Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme* [Investigaciones sobre la termodinámica del tejido bioeléctrico]. *Pflügers Archiv ges. Physiol.* **92**, pag. 521-562.
- Bernstein, J. (1912): *Elektrobiologie. Die Lehre von den elektrischen Vorgängen im Organismus auf moderner Grundlage dargestellt*. [Electrobiología – la ciencia de los procesos eléctricos en el organismo, expuesta en base a sus fundamentos actuales]. Braunschweig: Vieweg und Sohn.
- Chik, D. T. W., Wang, Y. y Wang, Z. D. (2001), Stochastic resonance in a Hodgkin-Huxley neuron in the absence of external noise. *Z. Phys. Rev. D*, **64**, 021913.
- Clay J. R. (2005). Axonal excitability revisited. *Prog Biophys Mol Biol.* **88** (1), 59-90, May.
- Cole, K. S. y Curtis, H. (1939), Electric impedance of the squid giant axon during activity, *J. of General Physiology*, **22**, 649-670.
- Cole, K. S. (1949), Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane, *Archives des Sciences Physiologiques* **3**, 253-258.
- Du Bois-Reymond, E. (1843), *Vorläufiger abriß einer untersuchung über den sogenannten frochstrom und über die elektro-motorischen fische* [Sumario actual de una investigación sobre la llamada corriente de los anfibios y los peces electromotores]. *Poggendorffs Annalen der Physik und Chemie* **58**: 1-30.
- Du Bois-Reymond, E. (1848-1849), *Untersuchungen über thierische Electricität* [Investigaciones sobre electricidad animal], G.E. Reimer Vlg., Berlin.

- Fisher Weiss, T. (1997), *Cellular Biophysics*, Vol 2, The MIT Press, Massachusetts.
- FitzHugh, R. A. (1961), Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.* **1**, 445-466.
- Hamill, O. P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, F. y Sigworth, F. J. (1981), Improved patch clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches, *Pfluger Archiv: European Journal of Physiology* **391** (2), 85-100.
- Helmholtz, H. von. (1852), *Messungen über Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in Nerven* [Mediciones de la velocidad de propagación del estímulo en los nervios], *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Medizin.* 199-216
- Helmholtz, H. von (1889), *Popular Scientific Lectures*, Longmans, London.
- Hille, B., Armstrong, C. M. y MacKinnon, R. (1999), Ion channels: From idea to reality, *Nature Medicine* **5** (10) 1105 – 1109.
- Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1939), Action potentials recorded from inside a nerve fibre, *Nature* **144** (1939), 710-711 [primer registro publicado de un potencial de acción].
- Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1945), Resting and action potentials in single nerve fibres, *J. Physiology*, **104**, 176-195. [Agrega detalles e hipótesis tentativas, luego reveladas erróneas, al trabajo anterior].
- Hodgkin, A. L. y Katz, B. (1949), The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid, *J. Physiology*, **108**, 37-77.
- Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1952a), Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiology* **116** (4), 449-472, Apr.
- Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1952b), The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiology* **116** (4), 473-496, Apr.
- Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1952c), The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiology* **116** (4), 497-506; April.
- Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1952d), A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiology*, **117** (4), 500-544; Aug.
- Hodgkin, A. L. y Keynes, R. D. (1955), The potassium permeability of a giant nerve fibre, *J. Physiology*, **128**, 61-88.
- Huxley, A. F. (2002), Hodgkin and the action potential, 1935-1952, *J. Physiol.*, **538** (1), 2.
- Jakob, Christfried (1906, 1907, 1908), "Localización del alma y de la inteligencia," *El Libro* (Buenos Aires) **1** (1906), 151; y (1907), pp. 281, 433, 553; V. **2** (1908) pp. 3, 171, 293, 537 y 695 (publicado en nueve nros).
- Matteucci, C. (1842), Sur un phenomene physiologique produit par les muscles en contraction, *Ann. Chim. Phys.* **6**, 339-341.
- Matteucci, C. (1844), *Traité des phénomènes electro-physiologiques des animaux, suivi d'études anatomiques sur le système nerveux et sur l'organe électrique de la torpille*. Fortin et Masson, Paris.

- Nernst, W. (1888), *Zur Kinetik der losung befindlichen Körper* [Sobre la cinética de las sustancias disueltas] y *Theorie der Diffusion* [Teoría de la difusión], *Z. Physik Chem.* **2**, 613-622 y 634-637.
- Overton, E. (1902), *Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. II. Mittheilung. Ueber die Unentbehrlichkeit von Natrium- (oder Litium-) Ionen für den Contractionsact des Muskels* [Ensayo sobre fisiología general de músculos y nervios, 2da. Parte: Acerca de la indispensabilidad de los iones de sodio (o de litio) para el acto de contracción muscular], *Pflügers Archiv ges. Physiol.* **92**, 346-386.
- Schmid, G., Goychuk, I. y Hänggi, P (2001), Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies, *Europhys. Lett.* **56** (1), 22-28, [arXiv: physics/0106036](http://arxiv.org/abs/physics/0106036)
- Verkhatsky, A., Krishtal, O. A. y Petersen, O. H.(2006), From Galvani to patch clamp: the development of electrophysiology, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 453 (3), 233-247
- Young J. Z. (1936), The structure of nerve fibres in cephalopods and crustacea, *Proc Roy Soc London* **B 121**: 319-336.

En Internet:

The Hodgkin-Huxley Model, one cell - Interactive Java applet of the HH model.

Simulador virtual, en que los parámetros del modelo y de la excitación pueden variarse y es posible graficar todas las variables en un espacio de fase. URL: <http://thevirtualheart.org/HHindex.html>

Simulador de ecuaciones Nernst/Goldman

<http://www.nernstgoldman.physiology.arizona.edu/>

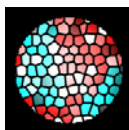
La ecuación de Nerst y los potenciales de acción en el sistema nervioso,

http://www.medicalcomputing.net/action_potentials.html



Copyright © September 2007 *Electroneurobiología*. Diese Forschungsarbeit ist öffentlich zugänglich. Die treue Reproduktion und die Verbreitung durch Medien ist nur unter folgenden Bedingungen gestattet: Wiedergabe dieses Absatzes sowie Angabe der kompletten Referenz bei Veröffentlichung, inklusive der originalen Internetadresse (URL, siehe oben). / Este texto es un artículo de acceso público; su copia exacta y redistribución por cualquier medio están permitidas bajo la condición de conservar esta noticia y la referencia completa a su publicación incluyendo la URL (ver arriba). / This is an Open Access article: verbatim copying and redistribution of this article are permitted in all media for any purpose, provided this notice is preserved along with the article's full citation and URL (above).

Accepted: September 28, 2007



revista

Electroneurobiología

ISSN: 0328-0446