

Trabajo Fin de Grado
Grado en Física

Caracterización de células nerviosas como sistemas dinámicos

Análisis del modelo unineuronal de Hodgkin-Huxley

Autor:
Kevin Medina Mares
Director:
Gotzon Madariaga Menendez

© 2023, "Kevin Medina Mares"

Leioa, 21 de julio de 2023

Índice

1. Introducción	1
2. Electrofisiología neuronal básica	2
2.1. Aspectos anatómicos de la neurona	2
2.2. El potencial de reposo	4
2.2.1. El potencial de Nernst	4
2.2.2. La ecuación de Goldman–Hodgkin–Katz	7
2.3. Propiedades pasivas de la membrana: la neurona como circuito eléctrico . .	8
2.4. Propiedades activas de la membrana: el potencial de acción	9
2.4.1. Fases del potencial de acción	10
2.5. El modelo unineuronal de Hodgkin-Huxley	11
3. Sistemas dinámicos bidimensionales	15
3.1. Equilibrio y estabilidad	15
3.2. Bifurcaciones	17
3.2.1. Puntos de equilibrio	18
3.2.2. Ciclos límite	21
4. Caso de estudio: Aumento de $[\text{K}^+]_{\text{ext}}$ como motivo de hiperexcitabilidad e hiperactividad neuronal	23
4.1. Reducción del modelo de Hodgkin-Huxley 4D a un modelo 2D	23
4.2. Análisis dinámico	25
4.3. Resultados y consecuencias fisiológicas	29
5. Conclusiones	34
A. Apéndice: Fracción de iones K^+ necesarios para establecer el potencial de equilibrio	35
Referencias	36

1. Introducción

El sistema nervioso puede definirse de forma simple como el conjunto de células de un ser vivo encargado tanto de recibir y procesar información sensorial como de controlar la conducta de dicho individuo a través de señales que viajan por todo el organismo.

Una de las principales áreas de interés en Neurociencia es el estudio estructural del sistema nervioso y las interacciones entre las diferentes partes que lo componen. En el año 1873 el neuropatólogo italiano Camillo Golgi describió el sistema nervioso como una única red *continua* conocida como retículo, punto de vista que se recogía en la teoría reticular. Sin embargo, unos años más tarde, el neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal, usando una versión modificada de un método de tinción desarrollada por el propio Golgi, determinó que el sistema nervioso estaba formado en realidad por células nerviosas *individuales*, las neuronas, en constante comunicación. La teoría que recoge esta descripción se conoce como doctrina de la neurona y supone el punto de partida de la neurociencia moderna [1]. Las neuronas por tanto constituyen el principio fundamental de procesamiento de información en el sistema nervioso; reciben señales, las integran y generan (o no) nuevas señales.

Los últimos años del siglo XIX también fueron bien aprovechados en el mundo de la Física y las Matemáticas en el ámbito de los sistemas dinámicos. Se define un sistema dinámico como el conjunto de ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal del estado del sistema. En este campo, el problema de los 3 cuerpos supuso durante generaciones un quebradero de cabeza. No fue hasta 1892 cuando el matemático francés Henri Poincaré publicó el texto *New Methods of Celestial Mechanics* donde, con argumentos geométricos, se centró en resolver el problema de los 3 cuerpos desde un punto de vista más cualitativo, impulsando el estudio de los sistemas dinámicos [2].

La motivación de este trabajo reside en encontrar el denominador común de estas dos materias aparentemente opuestas. En concreto, se busca entender cómo modelizar matemáticamente una neurona y cómo analizar su comportamiento desde una perspectiva dinámica.

Para ello, el trabajo se divide en tres partes. Primero estudiaremos los mecanismos electrofisiológicos y características biofísicas de la neurona responsables de generar las señales nerviosas, llegando así a un modelo matemático que describirá el comportamiento de la célula. En la siguiente sección se conforma el marco teórico de los sistemas dinámicos, necesario para extraer información de las soluciones del modelo matemático ya mencionado. Por último, como complemento práctico a la teoría presentada, se considera un caso de estudio en el que se examinan las consecuencias fisiológicas de un aumento en la concentración extracelular de potasio en una neurona.

Para el desarrollo de este trabajo se ha tomado como principal fuente de información las referencias [3], [4], [5], [6], [7] y [8].

2. Electrofisiología neuronal básica

2.1. Aspectos anatómicos de la neurona

Las neuronas pueden clasificarse siguiendo criterios diferentes (forma, polaridad, mediador químico, etc.) y cada una tendrá una serie de características concretas. Para el desarrollo de este trabajo partimos de una neurona prototipo, centrándonos únicamente en aquellas estructuras anatómicas que nos permitan entender la electrofisiología básica de los procesos que estudiaremos más adelante.

Vamos a describir primero las principales partes que se distinguen en el cuerpo de la neurona (ver Fig. 2.1):

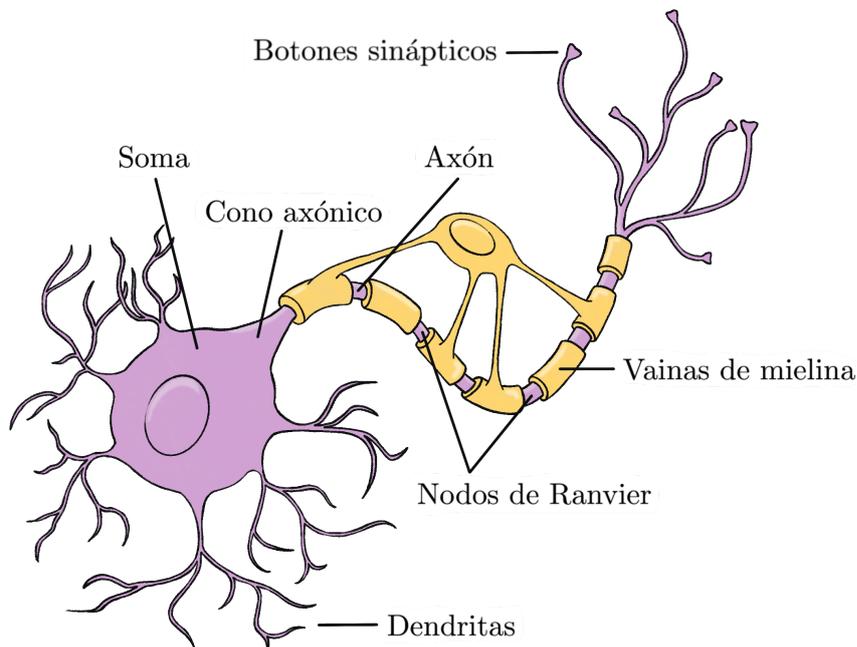


Figura 2.1: Estructuras anatómicas de una neurona multipolar del sistema nervioso central.

- **Soma.** Es el cuerpo celular de la neurona. En él podemos encontrar envueltas en el citosol¹ diversas estructuras celulares, orgánulos y el propio núcleo celular que mantienen funcionando a la neurona. Del soma surgen varias prolongaciones, o procesos neuronales, que recogen y envían las señales nerviosas.
- **Dendritas.** Son los procesos neuronales encargados principalmente de recibir estímulos y conducirlos al soma para poder integrarlos en la respuesta neuronal. Se caracterizan por el gran número de receptores postsinápticos y su alto grado de ramificación.
- **Axón.** Es un proceso neuronal, de mayor longitud y menos ramificado que las dendritas, que conduce los impulsos nerviosos desde el soma hasta la célula o estructura

¹Citosol, citoplasma (o axoplasma) y medio intracelular, aunque con ciertos matices, son conceptos que definen el interior celular. En concreto, el citosol es simplemente el fluido acuoso dentro de la célula, el citoplasma (o axoplasma) incluye los orgánulos y, por último, el medio intracelular abarca también al núcleo. Los objetivos de este trabajo no requieren la discriminación entre estos términos pero por comodidad nos limitaremos al uso de citosol.

diana *ad hoc*. Su extensión puede variar desde unos pocos milímetros hasta el metro de longitud.

- **Cono axónico.** Es el nombre que recibe la parte de unión del axón con el soma. Esta región es una zona fácilmente excitable y será de donde surgen los impulsos nerviosos.
- **Vainas de mielina.** Los oligodendrocitos son un tipo de célula glial, propios del sistema nervioso central, que depositan sobre los axones de algunas neuronas una envoltura laminada denominada mielina. Esta sustancia, aparte de proporcionar soporte en el sistema nervioso, actuará como aislante.
- **Nodos de Ranvier.** Son interrupciones periódicas en la cobertura de mielina a lo largo del axón. En estos puntos la membrana celular queda expuesta al líquido extracelular permitiendo el intercambio de iones. Las vainas de mielina junto con los nodos de Ranvier cambian las características físicas del axón permitiendo que el impulso nervioso se propague con más rapidez.
- **Botones sinápticos.** Son tumefacciones a lo largo de un axón o en sus terminaciones distales donde se transmite el estímulo nervioso a otra neurona.

Una vez contextualizada la estructura general de la neurona podemos centrarnos en la membrana que recubre el cuerpo celular (ver Fig. 2.2). Las características de esta membrana y los elementos en ella son los responsables de las propiedades físicas involucradas en la generación y propagación de los impulsos nerviosos.

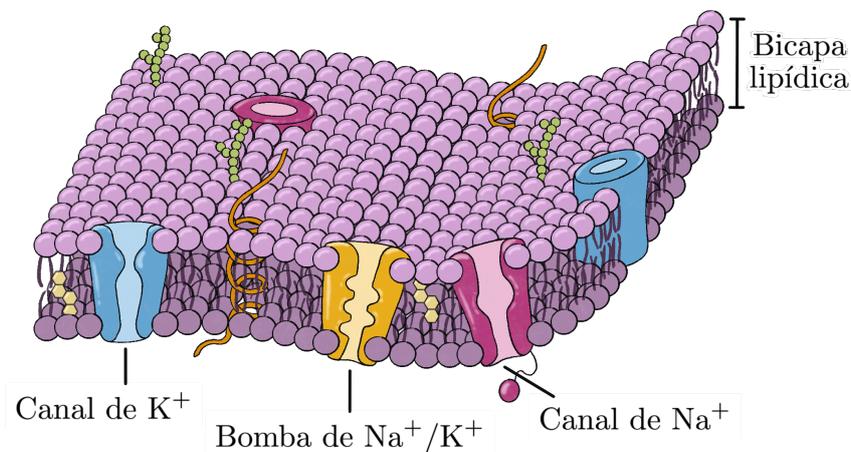


Figura 2.2: Representación de una sección de membrana plasmática y algunas de sus estructuras funcionales.

Las dos estructuras de interés para nuestro estudio son las siguientes:

- **Membrana plasmática.** Su estructura se basa en una bicapa lipídica que contiene múltiples biomoléculas y actúa de barrera entre el medio intracelular y extracelular. Es una membrana semipermeable, es decir, es capaz de regular las moléculas e iones que entran y salen de la célula.
- **Canal iónico.** Es un tipo de proteína de transporte que permite que iones determinados se difundan a través de la membrana; le otorga una permeabilidad selectiva. Diferenciaremos más adelante canales iónicos independientes del voltaje, o pasivos, y dependientes del voltaje, o activos.

2.2. El potencial de reposo

La membrana plasmática, aparte de delimitar la célula, le proporciona la habilidad de controlar las sustancias que interaccionan con su interior. En concreto, la bicapa lipídica impide el paso de iones (ver Fig. 2.3), resultando crucial que se incorpore en la membrana algún tipo de mecanismo que regule su permeabilidad frente a estos. Este papel es desempeñado principalmente por los canales iónicos selectivos, permitiendo que solo ciertos iones se difundan a través de la membrana.

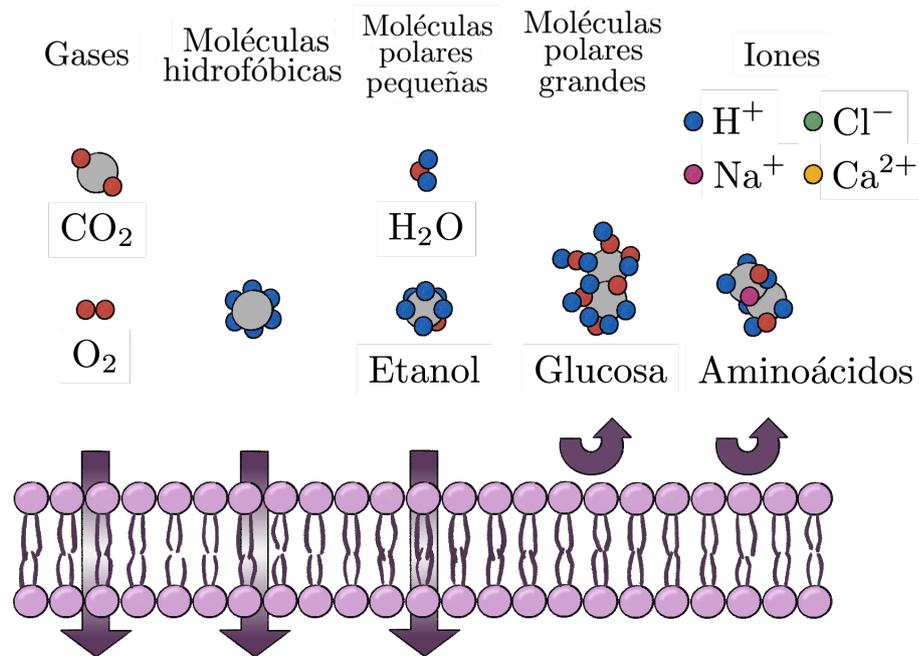


Figura 2.3: Las características físicas y químicas de la bicapa lipídica impiden que ciertas sustancias se difundan a través de ella. Moléculas no polares o gases serán capaces de traspasar la membrana con facilidad. Moléculas polares lo suficientemente pequeñas también se difundirán al interior de la célula, aunque con mayor dificultad. Sin embargo, moléculas de gran tamaño o iones no podrán traspasar la membrana y requerirán de ciertas proteínas para su transporte. Esquema basado en la referencia [3].

Generalmente, en el citosol existe un exceso de iones K^+ mientras que en el exterior predominan los iones Na^+ y Cl^- . Es importante además puntualizar la presencia de otros aniones A^- tanto dentro como fuera de la célula que aseguran la **electroneutralidad** de dicho citosol.

La difusión de iones va a dar lugar a un desequilibrio iónico y aparecerá una carga eléctrica neta a ambos lados de la membrana. En consecuencia surge un potencial eléctrico entre el interior y exterior de la neurona, conocido como **potencial de membrana**. En esta sección estudiaremos el **potencial de reposo**, nombre que recibe el potencial de membrana cuando la neurona se encuentra en reposo fisiológico.

2.2.1. El potencial de Nernst

Para entender cómo se establece el potencial de reposo asumimos primero que la membrana es permeable únicamente a una especie iónica, al potasio K^+ por ejemplo (ver Fig. 2.4).

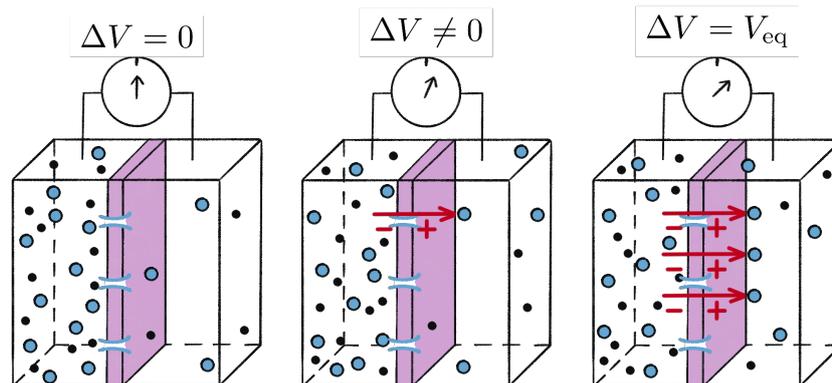


Figura 2.4: Proceso de creación del potencial de equilibrio considerando que la membrana es únicamente permeable a los iones K^+ (en azul). Los puntos negros representan los aniones A^- . En la generación de dicho potencial van a intervenir dos mecanismos antagónicos, la difusión y la fuerza electrostática, hasta alcanzar una situación de equilibrio electroquímico. Esquema basado en las referencias [1],[3],[7].

Partimos de una situación inicial tal que en el lado izquierdo de la membrana se tenga una mayor concentración de iones K^+ que en el lado derecho. Hay que recordar que inicialmente los medios intra y extracelulares son eléctricamente neutros por lo que no se va a detectar una diferencia de potencial.

La diferencia en las concentraciones implica la aparición de un gradiente de concentración que moverá a los iones de K^+ a través de la membrana hacia el lado derecho. La migración continua de iones K^+ genera un desequilibrio de carga que dará lugar a una diferencia de potencial y, por tanto, a un campo eléctrico que generará una fuerza opuesta a dicha migración.

La difusión de iones persistirá hasta que el gradiente de potencial sea tan grande que contrarreste al gradiente de concentración, alcanzando una situación de equilibrio electroquímico. La diferencia de potencial detectada se conoce como **potencial de equilibrio**².

Nos preguntamos ahora cómo podemos calcular el valor del potencial de equilibrio para un determinado ion. Partimos de que el flujo de iones a través de la membrana viene dado por la ley de Fick

$$\mathbf{J} = -D\nabla\phi, \quad (2.2.1)$$

donde \mathbf{J} es el flujo ($\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$), D es el coeficiente de difusión ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$) y ϕ es la concentración de la sustancia considerada (mol m^{-3}).

Asumimos ahora un modelo unidimensional, siendo x la coordenada espacial. Durante el proceso entran en juego el gradiente de concentración y el gradiente de potencial eléctrico, por lo que podemos distinguir dos flujos diferentes

$$J_{\text{dif}} = -\mu k_B T \frac{dn_v}{dx}, \quad (\text{Difusión}) \quad (2.2.2)$$

²Potencial de equilibrio no es sinónimo de potencial de reposo. El primero hace referencia al caso donde el movimiento a través de la membrana está limitado a una única especie iónica mientras que el segundo involucra a varias especies iónicas. Veremos más adelante que el potencial de equilibrio también se denomina potencial de Nernst.

$$J_{\text{el}} = -\mu z e n_v \frac{dV}{dx}, \quad (\text{Campo eléctrico}) \quad (2.2.3)$$

donde μ es la movilidad de los iones, n_v es la concentración de iones por unidad de volumen, k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura (en grados kelvin), z es la valencia del ion y e es la carga del electrón.

La condición de equilibrio nos dice que el flujo total de iones a través de la membrana se anula

$$J_{\text{tot}} = J_{\text{dif}} + J_{\text{el}} = 0. \quad (2.2.4)$$

Podemos sustituir los flujos ya conocidos y despejar el gradiente de potencial eléctrico

$$dV = -\frac{k_B T}{z e n_v} dn_v,$$

e integramos

$$\int_{V_{\text{ext}}}^{V_{\text{int}}} dV = -\frac{k_B T}{z e} \int_{n_{\text{ext}}}^{n_{\text{int}}} \frac{dn_v}{n_v} \Rightarrow V_{\text{int}} - V_{\text{ext}} = -\frac{k_B T}{z e} \ln \left(\frac{n_{\text{int}}}{n_{\text{ext}}} \right).$$

Como convenio, para el potencial de membrana siempre se coge como referencia el medio extracelular, $V_{\text{ext}} = 0$, por lo que nos queda

$$V_{\text{ion}} = \frac{k_B T}{z e} \ln \left(\frac{[\text{ion}]_{\text{extracelular}}}{[\text{ion}]_{\text{intracelular}}} \right), \quad (2.2.5)$$

donde los corchetes indican las concentraciones del ion. Esta expresión recibe el nombre de **ecuación de Nernst** y nos permitirá calcular el potencial de equilibrio (o **potencial de Nernst**) buscado para el cual los movimientos iónicos generados por difusión y por fuerzas electrostáticas se anulan. Este potencial será exclusivo para cada especie iónica y lo denotaremos como $E_{\text{ion}} \equiv V_{\text{ion}}$.

Otra forma más común de expresar el potencial de Nernst es en función de la constante de gases ideales R y de la constante de Faraday F

$$E_{\text{ion}} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[\text{ion}]_{\text{extracelular}}}{[\text{ion}]_{\text{intracelular}}} \right), \quad (2.2.6)$$

donde se han usado la relación $R = k_B N_A$ y la definición $F \equiv e N_A$, siendo N_A el número de Avogadro.

En principio, el comportamiento del potencial de Nernst dependerá de la temperatura y de las concentraciones iónicas (el resto de términos son constantes). Para ver el efecto de la temperatura consideramos la siguiente situación. Supongamos que trasladamos una neurona con una temperatura fisiológica de 37°C a un frigorífico a 4°C . El cambio en el potencial de Nernst será

$$\frac{E_{\text{ion}}(4^\circ\text{C})}{E_{\text{ion}}(37^\circ\text{C})} \approx 0.90.$$

El potencial de Nernst solo varía un 10%. Por tanto, se puede asumir que en rangos de temperatura cotidianos³ los cambios son despreciables.

Respecto a las concentraciones iónicas es evidente que el potencial de Nernst va a depender de las concentraciones relativas (la fracción en el logaritmo neperiano nos elimina la dependencia de los valores absolutos). Además, resulta que la fracción de iones que necesitan difundirse a través de la membrana para alcanzar la situación de equilibrio es 1/50000 (ver Apéndice A). Este número de iones es muy pequeño por lo que las concentraciones se consideran constantes.

En conclusión, el potencial de Nernst de una especie iónica permanece invariante en condiciones fisiológicas normales. Esta propiedad tiene gran importancia ya que cada especie iónica intentará acercar el potencial de membrana a su potencial de Nernst ajustando la dirección en la que se mueve a través de la membrana⁴.

2.2.2. La ecuación de Goldman–Hodgkin–Katz

El siguiente paso lógico en nuestro estudio es incluir el movimiento de varias especies iónicas a través de la bicapa lipídica. La incorporación de más clases de iones fuerza la necesidad de generalizar el concepto de potencial de Nernst, limitado al movimiento de un solo tipo de ion, pudiendo hablar ya del **potencial de reposo** de la neurona.

Una diferencia crucial con el potencial de Nernst es que el potencial de reposo no representa una situación de equilibrio; la difusión y la fuerza electrostática de cada especie iónica no se contrarrestan. En cambio, la aportación de todos los iones al potencial de membrana hace que se llegue a una situación estacionaria.

El potencial de reposo viene dado por la **ecuación de Goldman–Hodgkin–Katz** (GHK)

$$V_{\text{mem}} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum_i p_{X_i^+} [X_i^+]_{\text{extracelular}} + \sum_j p_{Y_j^-} [Y_j^-]_{\text{intracelular}}}{\sum_i p_{X_i^+} [X_i^+]_{\text{intracelular}} + \sum_j p_{Y_j^-} [Y_j^-]_{\text{extracelular}}} \right), \quad (2.2.7)$$

donde X^+ e Y^- representan las especies iónicas positivas y negativas respectivamente. La contribución de cada ion al potencial de reposo dependerá de la **permeabilidad** p de la membrana a cada uno de ellos. Esta cantidad se mide en m/s⁵.

Notar que la ecuación de GHK es consistente con lo explicado hasta ahora; si se limita la permeabilidad de la membrana a una sola clase de ion se recupera la ecuación de Nernst.

³La temperatura corporal en condiciones normales es de unos 37°C, oscilando en un rango de entre los 35°C y los 40°C. Temperaturas que excedan estos límites se consideran hipotermia e hipotermia respectivamente. [9]

⁴La diferencia entre el potencial de reposo y el potencial de Nernst de un ión dado se conoce como **fuerza impulsora** y determina el flujo de iones a través de la membrana. A mayor fuerza impulsora mayor capacidad tiene el ión dado de modificar el potencial de membrana.

⁵Para una membrana de espesor Δr el coeficiente de difusión es $D = p\Delta r$. Conocemos las unidades de D y de Δr luego

$$[p] = \frac{[D]}{[\Delta r]} = \frac{\text{m}^2 \text{ s}^{-1}}{\text{m}} = \text{m/s}.$$

2.3. Propiedades pasivas de la membrana: la neurona como circuito eléctrico

Para entender bien el potencial de membrana es necesario analizar las propiedades eléctricas del propio axón. Se suelen conocer como **propiedades pasivas** ya que son completamente independientes de las corrientes iónicas, solo dependen de las características físicas de la célula.

Teniendo en cuenta la fisiología estudiada hasta el momento, vamos a tratar de construir un modelo eléctrico equivalente a la neurona. Nos imaginamos un flujo de iones a lo largo del axón. Este flujo podrá propagarse a lo largo del axón o difundirse a través de la membrana. Ahora bien, tanto el citosol como la membrana opondrán cierta resistencia al paso de iones, por lo que el análogo eléctrico es directo con R_{axial} y R_{mem} respectivamente. Además, la acumulación de cargas a ambos lados de la membrana recuerda inevitablemente a un condensador al que asociaremos una capacitancia C_{mem} . El circuito equivalente puede verse representado en la Fig. 2.5.

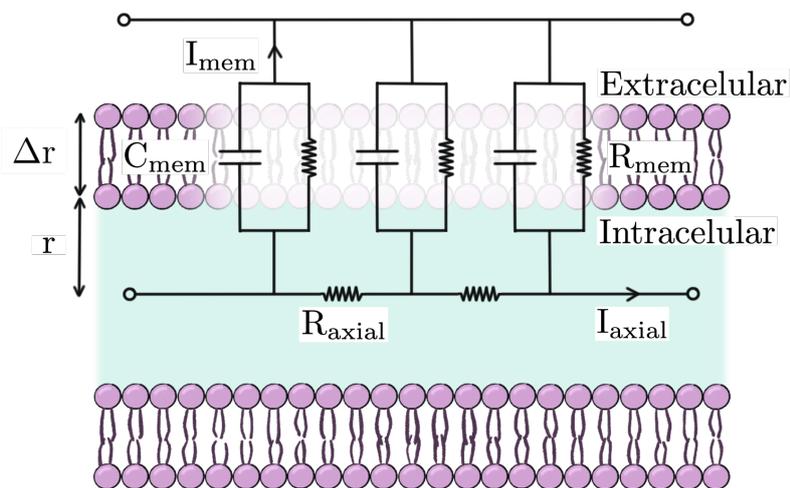


Figura 2.5: Analogía entre una célula nerviosa y un circuito eléctrico. Una sección de la propia bicapa lipídica se sustituye por una resistencia R_{mem} y un condensador C_{mem} en paralelo. La oposición del citosol a la corriente se representa con la resistencia R_{axial} . En teoría debería añadirse una resistencia R_{ext} correspondiente al líquido extracelular pero su bajo valor frente al resto de componentes supone que se desprecie directamente.

Para calcular las expresiones analíticas de las resistencias y la capacitancia vamos a asemejar el axón con un conductor cilíndrico de sección uniforme, longitud x y cuya membrana tiene un espesor Δr ⁶. Recordamos que la expresión de la resistencia para un conductor es

$$R = \rho \frac{\ell}{S},$$

donde ρ es la resistividad, S es la sección transversal y ℓ es la longitud del segmento considerado. Luego, las resistencias neuronales se definen tal que

$$R_{axial} = \rho_{axial} \frac{x}{S_{axial}} = \rho_{axial} \frac{x}{\pi r^2}, \quad (2.3.1)$$

⁶En este caso suponemos un axón sin mielina y podemos asumir $r \gg \Delta r$, siendo r el radio del axón.

$$\boxed{R_{\text{mem}} = \rho_{\text{mem}} \frac{\Delta r}{S_{\text{mem}}} = \rho_{\text{mem}} \frac{\Delta r}{2\pi r x}} \quad (2.3.2)$$

A su vez, la capacitancia C_{mem} se consigue asemejando la membrana a un condensador plano - paralelo

$$\boxed{C_{\text{mem}} = \epsilon_{\text{mem}} \frac{S_{\text{mem}}}{\Delta r} = \epsilon_{\text{mem}} \frac{2\pi r x}{\Delta r}} \quad (2.3.3)$$

con ϵ_{mem} representando la permitividad eléctrica de la membrana.

Se puede analizar ahora cómo varía el conocido como **flujo de corriente pasivo**, cuya propagación solo se ve afectada por las características eléctricas del axón. Una corriente iónica que viaja por el citosol sufrirá cierto decremento motivado por las pérdidas a través de la membrana

$$V_x = V_0 e^{-x/\lambda} ,$$

donde V_0 es el voltaje en el lugar de excitación y λ es la **constante de longitud** del axón. Esta última se define como la distancia a la que el potencial de membrana disminuye una cantidad $e^{-1} \approx 0.37$ de su valor inicial. La expresión analítica resulta

$$\boxed{\lambda = \sqrt{\frac{\rho_{\text{mem}}}{\rho_{\text{axial}}} \frac{r \Delta r}{2}}} \quad (2.3.4)$$

Otro aspecto importante es la capacidad de respuesta de la membrana ante un cambio en el potencial. Notar que dicha membrana se ha sustituido básicamente por un circuito RC (ver Fig. 2.5) por lo que podemos partir desde un punto de vista puramente eléctrico. El voltaje de un condensador en carga viene dado por la expresión

$$V(t) = V_0(1 - e^{-t/RC}) ,$$

donde precisamente se define la **constante de tiempo** como $\tau \equiv RC$. Esta indica el tiempo necesario para cargar el condensador hasta una cantidad $(1 - e^{-1}) \approx 0.63$ o, en nuestro análogo fisiológico, el tiempo que le supone a la corriente iónica modificar el potencial de membrana. La constante de tiempo en la neurona resulta entonces

$$\boxed{\tau = R_{\text{mem}} C_{\text{mem}}} \quad (2.3.5)$$

En vista de estos parámetros resulta evidente que el sistema nervioso, con el fin de propagar las señales eléctricas, intentará buscar formas en las que aumentar la constante de longitud λ y disminuir la constante de tiempo τ ⁷.

2.4. Propiedades activas de la membrana: el potencial de acción

En la mayoría de neuronas de mamíferos el potencial de reposo se sitúa alrededor de los -70 mV. Este valor proviene del alto número de canales iónicos pasivos de K^+ que residen en la membrana plasmática en comparación con el de Na^+ . La bicapa lipídica será por tanto más permeable a los iones K^+ y el potencial de reposo se acercará más a su

⁷Los resultados buscados en este trabajo no precisan entender los mecanismos de propagación por lo que no se comentará nada más al respecto. Aun así, si bien la constante de longitud no tendrá mayor relevancia, la constante de tiempo sí tendrá un papel importante más adelante.

potencial de Nernst, $E_{K^+} = -89 \text{ mV}$.

Sin embargo, este estado de reposo se ve alterado en una neurona por el **potencial de acción**, una fluctuación repentina del potencial de membrana que se propaga por la longitud de los axones, constituyendo el estímulo eléctrico. El potencial de membrana se ve desplazado hacia valores menos negativos, se **despolariza**, llegando a alcanzar alrededor de los $+55 \text{ mV}$ en el pico (se acerca a E_{Na^+}). El potencial de acción es un cambio súbito (del orden de milisegundos) pero transitorio por lo que al pico de potencial le sigue una **hiperpolarización** en la que el potencial de membrana adquiere valores más negativos.

El origen de este proceso estriba en la actuación de **canales iónicos dependientes de voltaje**, o **canales iónicos activos**. La importancia de estos está en la posibilidad de responder ante cambios del potencial de membrana y la rapidez, o cinética, de esta respuesta. En esencia, los canales iónicos activos son capaces de modificar su conductancia (a diferencia de los pasivos, cuya conductancia es constante), dejando o no pasar iones, en función del valor del potencial. Esto permite cambiar rápidamente la permeabilidad local de la membrana y que se genere el potencial de acción. A partir de ahora, y a no ser que se indique lo contrario, con canales iónicos haremos referencia a aquellos dependientes de voltaje.

En la generación del potencial de acción los iones principalmente involucrados son el Na^+ y el K^+ . Cabe destacar unas características clave de sus canales iónicos:

- Canal iónico de K^+ : Sus dos posibles estados son abierto y cerrado. Tiene una cinética lenta por lo que le costará cambiar entre estados.
- Canal iónico de Na^+ : Aparte de poder estar abierto o cerrado, el canal de Na^+ puede estar activado (deja pasar iones) o inactivado (no deja pasar iones). Además, tiene una cinética más rápida que los canales de K^+ .

2.4.1. Fases del potencial de acción

En la Fig. 2.6 se representa el perfil característico del potencial de acción de una neurona prototipo. Las fases en las que se divide son las siguientes:

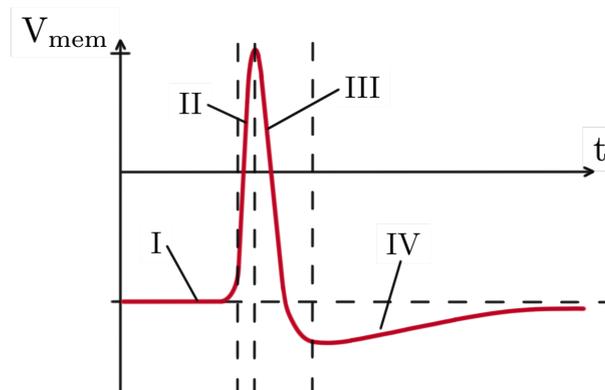


Figura 2.6: Fases características de un potencial de acción arquetipo. El potencial de membrana se mantiene en su valor de reposo hasta que un estímulo lo suficientemente grande es capaz de alterarlo y generar un impulso nervioso.

- I) **Inicio y estimulación.** Se parte del potencial de reposo de la neurona. Con valores de potencial muy negativos tanto los canales de Na^+ como los de K^+ permanecen cerrados. Consideramos entonces que la neurona recibe cierto estímulo eléctrico lo suficientemente grande como para superar el llamado **potencial umbral**⁸ y generar un potencial de acción. Los canales de Na^+ son muy sensibles a cambios de voltaje y su rápida apertura permite que estos cationes entren al medio intracelular.
- II) **Fase ascendente o despolarización.** Los iones de Na^+ se precipitan al interior de la célula provocando una despolarización brusca del potencial de membrana. Durante este periodo los canales de K^+ aún no se han abierto.
- III) **Fase descendente o hiperpolarización.** Cuando se alcanza el pico del potencial⁹ los canales de Na^+ entran en el estado de inactivación (**periodo refractario absoluto**¹⁰) impidiendo el flujo de iones Na^+ y los canales de K^+ se abren suscitando la salida de iones K^+ . Los canales de Na^+ volverán a su estado en reposo, cerrándose y activándose de nuevo, cuando el potencial haya disminuido lo suficiente.
- IV) **Periodo refractario y recuperación.** Durante la fase descendente es tal el flujo saliente de iones K^+ que la membrana se hiperpolariza hasta valores más negativos que el potencial de reposo dando lugar a un **periodo refractario relativo** en el que generar otro potencial de acción, aunque no imposible, requeriría de un estímulo muy grande. Con el potencial de nuevo en valores negativos los canales de K^+ empiezan a cerrarse y se restablece el potencial de reposo con la actuación de los canales iónicos pasivos.

Los cambios de estado de cada canal iónico durante el potencial de acción pueden verse resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Estado de los canales iónicos activos en cada fase del potencial de acción.

	I	II	III	IV
Na^+	Cerrado	Abierto y activado	Abierto e inactivado	Cerrado
K^+	Cerrado	Cerrado	Abierto	Cerrado

2.5. El modelo unineuronal de Hodgkin-Huxley

En este último apartado se tiene como objetivo la construcción de un modelo matemático que permita describir la generación de potenciales de acción, teniendo en cuenta la fisiología involucrada en el proceso.

⁸Se define como el valor límite del potencial de membrana a partir del cual se genera un potencial de acción. Este sutil concepto, aunque cómodo para fines explicativos, puede resultar en cierto modo perecedero al analizarlo dentro del marco de los sistemas dinámicos.

⁹La amplitud del potencial de acción es independiente de la magnitud del estímulo. Una consecuencia de esta propiedad es que la información en el sistema nervioso no puede codificarse a través de la intensidad de los impulsos sino que vendrá determinada por la frecuencia de estos.

¹⁰En este intervalo los canales de Na^+ son inutilizables y la neurona será incapaz de generar otro potencial de acción nuevo, independientemente de la magnitud del estímulo.

La deducción de las ecuaciones diferenciales fue llevada a cabo por Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley mediante una serie de experimentos en el axón gigante de calamar, una neurona que por su gran diámetro (hasta los 1.5 mm) facilita el estudio de los mecanismos iónicos subyacentes de los impulsos eléctricos. Esta investigación resultó en la publicación en 1952 del artículo en el que Hodgkin y Huxley describieron el modelo matemático, trabajo por el que 11 años más tarde recibirían el premio Nobel de Fisiología o Medicina [4].

A lo largo de este apartado seguiremos una línea de razonamiento basada en los conceptos vistos anteriormente. Resulta pues intuitivo pensar en el análogo eléctrico de la membrana neuronal como término medio entre la fisiología y las matemáticas, tomándolo como nuestro punto de partida. El modelo de Hodgkin-Huxley (HH) tiene en cuenta 3 corrientes iónicas:

- Corriente K^+ , I_K , dependiente de voltaje.
- Corriente Na^+ , I_{Na} , dependiente de voltaje.
- Corriente de fuga, I_L . Esta pequeña corriente surge del transporte de otros iones menos predominantes, principalmente Cl^- , a través de canales pasivos (el subíndice L viene del inglés *leakage current*).

Así, en el circuito RC equivalente, la rama resistiva se representa como tres ramas independientes para cada corriente iónica (ver Fig. 2.7).

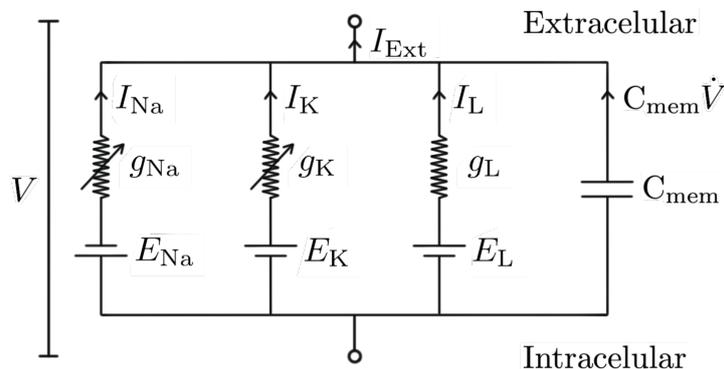


Figura 2.7: Circuito equivalente a una sección de membrana plasmática. La rama resistiva de la Fig. 2.5 se divide en 3 ramas para dar cuenta de las distintas corrientes iónicas. Las baterías representan el potencial de Nernst para cada ion y la corriente de fuga. Cuando $V = E_{ion}$ la corriente I_{ion} correspondiente se ve anulada.

Por la ley de nodos de Kirchhoff se deduce la primera ecuación diferencial del modelo de HH

$$I_{ext} = I_{Na} + I_K + I_L + C_{mem} \dot{V} , \quad (2.5.1)$$

que despejando la variable dinámica queda

$$\dot{V} = \frac{1}{C_{mem}} [I_{ext} - I_{Na} - I_K - I_L] . \quad (2.5.2)$$

Desarrollamos las corrientes iónicas. Para poner cada una de ellas en función del potencial de membrana V recurrimos simplemente a la ley de Ohm, luego

$$I_{ion} = g_{ion} V_{ion} = g_{ion} (V - E_{ion}) , \quad (2.5.3)$$

donde V_{ion} hace referencia a la diferencia de potencial de cada resistencia y g_{ion} es la conductancia (inverso de la resistencia). Para una población alta de canales, la corriente neta generada es

$$I_{\text{ion}} = \bar{g}_{\text{ion}} p(V - E_{\text{ion}}) , \quad (2.5.4)$$

con p siendo la proporción de canales abiertos y \bar{g}_{ion} la conductancia máxima de la población. Teniendo en cuenta los posibles estados de activación/inactivación, Hodgkin y Huxley describieron la proporción p como

$$p = m^a h^b , \quad 0 < m, h < 1 , \quad (2.5.5)$$

donde m (h) es la variable de activación (inactivación) y a (b) es el número de puertas de activación (inactivación) por canal iónico.

A través de datos experimentales Hodgkin y Huxley concluyeron que las corrientes iónicas se podían modular tal que¹¹

$$I_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h(V - E_{\text{Na}}) , \quad (2.5.6)$$

$$I_{\text{K}} = \bar{g}_{\text{K}} n^4(V - E_{\text{K}}) , \quad (2.5.7)$$

$$I_{\text{L}} = \bar{g}_{\text{L}}(V - E_{\text{L}}) . \quad (2.5.8)$$

Finalmente, la ecuación diferencial para el potencial de membrana queda

$$\dot{V} = \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h(V - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_{\text{K}} n^4(V - E_{\text{K}}) - \bar{g}_{\text{L}}(V - E_{\text{L}})] . \quad (2.5.9)$$

El modelo se completa con las ecuaciones que describen la dinámica de las variables adimensionales de activación/inactivación

$$\dot{z} = \frac{z_{\infty}(V) - z}{\tau_z(V)} , \quad z = m, h, n , \quad (2.5.10)$$

con $z_{\infty}(V)$ la función estacionaria de activación/inactivación y $\tau_z(V)$ la constante de tiempo. Estas dos funciones dependen de parámetros experimentales y pueden aproximarse por las distribuciones de Boltzmann y Gaussiana respectivamente (ver Fig. 2.8):

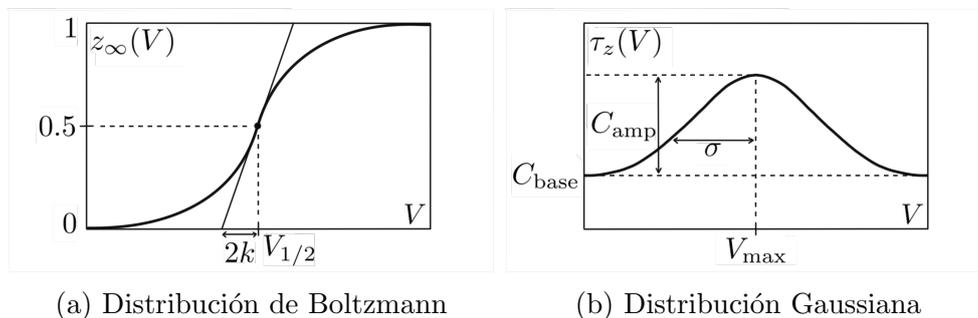


Figura 2.8: Esquema de los parámetros experimentales usados en el modelo de HH. Basado en la referencia [5].

¹¹Los canales activos de Na^+ tienen 3 puertas de activación y 1 de inactivación ($p = m^3 h$). A corrientes con $b \neq 0$ se las conoce como **transitorias**. Por otro lado, los canales activos de K^+ tienen 4 puertas de activación ($p = n^4$, usándose para K^+ la letra n) y estas corrientes reciben el nombre de **persistentes**.

$$z_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\{(V_{1/2} - V)/k\}} \quad (2.5.11)$$

$$\tau_z(V) = C_{\text{base}} + C_{\text{amp}} \exp\{-(V_{\text{max}} - V)^2/\sigma^2\} \quad (2.5.12)$$

Así, el modelo de HH cuadrimensional que describe el potencial de membrana de células excitables es

$$\begin{cases} \dot{V} = \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V - E_{\text{K}}) - \bar{g}_{\text{L}} (V - E_{\text{L}})] \\ \dot{m} = \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)} \\ \dot{h} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)} \\ \dot{n} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)} \end{cases} \quad (2.5.13)$$

3. Sistemas dinámicos bidimensionales

Si aspiramos a entender el comportamiento neuronal a través de las ecuaciones diferenciales (2.5.13) que describen a la neurona será necesario primero establecer un marco teórico que permita analizar la dinámica de las soluciones, proporcionando información tanto cualitativa como cuantitativa del sistema. Así pues, en esta sección del trabajo se tratará de dar la base matemática necesaria para estudiar el modelo de HH desde el punto de vista de los sistemas dinámicos. Nos limitaremos a estudiar sistemas dinámicos bidimensionales¹² no lineales, con especial enfoque en modelos neuronales.

Se define un **sistema dinámico** como el conjunto de ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de sus variables dinámicas, siendo el tiempo t la variable independiente. Consideremos el conjunto de ecuaciones n -dimensional

$$\dot{x}_i = F_i(x_1, \dots, x_n), \quad i = 1, \dots, n. \quad (3.0.1)$$

Se conocerá como **sistema autónomo** aquel en el que la variable independiente t no aparezca explícitamente. Para estos sistemas se puede definir fácilmente el **espacio de fases** como el espacio n -dimensional formado por las variables dependientes (x_1, \dots, x_n) . Además, podemos representar el sistema (3.0.1) como un **campo vectorial** sobre el espacio de fases, ya que asigna un vector $(\dot{x}_1, \dots, \dot{x}_n) = (F_1, \dots, F_n)$ a cada punto (x_1, \dots, x_n) . Cada una de las soluciones $x_i = \phi_i(t)$ será representada por una curva, una **trayectoria**, en el espacio de fases. Es más, como consecuencia directa de la existencia y unicidad de las soluciones, las trayectorias no podrán cruzarse.

Gran parte del interés de los sistemas dinámicos recae en el estudio del espacio de fases ya que su representación da inmediatamente información cualitativa del comportamiento del sistema. El análisis dinámico puede descomponerse en 2 pasos fundamentales:

1. Búsqueda de equilibrios y estabilidad. El comportamiento del sistema viene condicionado en gran medida por la existencia de puntos de equilibrio en el espacio de fases y la forma en la que el campo vectorial se comporta alrededor de ellos.
2. Bifurcaciones. Cuando se hace variar un parámetro puede que el sistema sufra una **bifurcación**; un cambio cualitativo del espacio de fases y, por tanto, un posible cambio en la conducta del sistema.

3.1. Equilibrio y estabilidad

El primer paso es localizar y analizar los puntos de equilibrio del sistema dinámico. Esbozaremos un proceso analítico con el que encontrar dichos puntos y poder clasificarlos según el comportamiento de las soluciones en sus proximidades. En nuestro análisis neuronal el estudio de los puntos de equilibrio nos permitirá conocer las condiciones para las cuales la neurona se encontraría en reposo. Además, la representación de los puntos de equilibrio en el espacio de fases dará directamente información cualitativa sobre posibles modos de conducta de la neurona.

¹²El estudio de sistemas 2D frente a sistemas de mayor dimensión reduce considerablemente la complejidad de los criterios matemáticos a seguir. En la última sección del trabajo se explicará cómo simplificar el modelo de HH 4D original a un modelo 2D reducido.

Sea un sistema bidimensional no lineal

$$\begin{cases} \dot{x} = F(x, y) \\ \dot{y} = G(x, y) \end{cases} \quad (3.1.1)$$

El conjunto de puntos (x^*, y^*) que cumple $F(x^*, y^*) = 0$ (equivalente a decir que $\dot{x} = 0$) se denomina **isoclina cero de la variable x** . Análogamente, el conjunto de puntos que cumple $G(x^*, y^*) = 0$ (o $\dot{y} = 0$) se conoce como **isoclina cero de la variable y** . En esencia, las isoclinas cero representan el lugar geométrico en el que cada una de las variables del sistema no evoluciona en el tiempo. Por tanto, los **puntos de equilibrio** (x^*, y^*) del sistema serán los puntos de corte de todas las isoclinas cero¹³ tal que $F(x^*, y^*) = G(x^*, y^*) = 0$, o $\dot{x} = \dot{y} = 0$.

Antes de continuar con los puntos de equilibrio, atendamos el problema de la no linealidad del sistema. Resulta que un sistema no lineal como (3.1.1) puede linealizarse considerando el desarrollo de Taylor de las funciones F y G cerca del equilibrio (x^*, y^*)

$$F(x, y) = F_x \cdot (x - x^*) + F_y \cdot (y - y^*) + \mathcal{O}^2, \quad (3.1.2)$$

$$G(x, y) = G_x \cdot (x - x^*) + G_y \cdot (y - y^*) + \mathcal{O}^2, \quad (3.1.3)$$

y despreciando términos de orden mayor. Las derivadas $F_i = \partial F(x^*, y^*)/\partial i$, $G_i = \partial G(x^*, y^*)/\partial i$, con $i = x, y$, forman el jacobiano del sistema evaluado en el punto de equilibrio

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} F_x & F_y \\ G_x & G_y \end{pmatrix}, \quad (3.1.4)$$

y así, el sistema linealizado vendrá dado por

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_x & F_y \\ G_x & G_y \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}, \quad (3.1.5)$$

donde $u \equiv (x - x^*)$ y $v \equiv (y - y^*)$.

La determinación de los valores propios λ_i ($i = 1, 2$) de $J(x^*, y^*)$ será una herramienta fundamental para estudiar los puntos de equilibrio. Respecto a la linealización, estos pueden englobarse en 2 tipos de equilibrio:

- **Hiperbólico.** Todos los valores propios de la linealización cumplen $\text{Re}[\lambda_i] \neq 0$.
- **No hiperbólico:** Alguno de los valores propios de la linealización se encuentra en el eje imaginario, $\text{Re}[\lambda_i] = 0$.

En vista de esta clasificación podemos enunciar el siguiente teorema:

Teorema de Hartman-Grobman: El espacio de fases de un sistema no lineal cerca de un equilibrio hiperbólico es topológicamente equivalente al de su sistema linealizado.

¹³Este constituye un cómodo método para obtener una primera aproximación geométrica de los puntos de equilibrio. En la última sección se utilizará el método de Newton-Raphson para la resolución numérica del sistema de ecuaciones, tomando como primera aproximación el corte de isoclinas cero.

El concepto de **equivalencia topológica** indica simplemente la existencia de un homeomorfismo¹⁴ entre el espacio de fases del sistema no lineal y el espacio de fases del sistema linealizado. Es decir, el teorema de Hartman-Grobman será la base de cualquier cálculo que se haga sobre el sistema lineal (3.1.5); nos asegura que el sistema no lineal y el linealizado tienen el mismo comportamiento en las cercanías de los puntos de equilibrio.

Examinamos ahora la estabilidad de los puntos de equilibrio. Estos se dividen en **estables** (soluciones suficientemente cercanas convergen en el punto) o **inestables** (soluciones suficientemente cercanas divergen del punto). El comportamiento del campo vectorial en un punto de equilibrio (x^*, y^*) vendrá determinado por los valores propios del jacobiano evaluado en dicho punto. La ecuación característica de $J(x^*, y^*)$ es

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0, \quad (3.1.6)$$

donde $\tau = F_x + G_y$ es la traza y $\Delta = F_x G_y - F_y G_x$ es el determinante. Esta ecuación dará lugar a dos valores propios

$$\lambda_1 = \frac{\tau + \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2}, \quad \lambda_2 = \frac{\tau - \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2}. \quad (3.1.7)$$

Los valores de λ_1, λ_2 discriminan 3 tipos de equilibrio:

- **Nodo.** λ_1, λ_2 reales y de mismo signo.
 - $\lambda_1, \lambda_2 < 0 \Rightarrow$ Nodo estable
 - $\lambda_1, \lambda_2 > 0 \Rightarrow$ Nodo inestable
- **Punto de silla.** λ_1, λ_2 reales y de signo contrario. El punto de silla siempre es inestable debido a existencia de un valor propio positivo.
- **Foco.** λ_1, λ_2 complejos conjugados.
 - $\text{Re}[\lambda] < 0 \Rightarrow$ Foco estable
 - $\text{Re}[\lambda] > 0 \Rightarrow$ Foco inestable

Las partes imaginarias indican la frecuencia de rotación de las soluciones alrededor del foco.

Por último, otra forma frecuente de clasificar los puntos de equilibrio es directamente con los valores de τ y Δ mediante el diagrama de Poincaré (ver Fig. 3.1).

3.2. Bifurcaciones

Una vez estudiados los equilibrios y la estabilidad, el siguiente paso lógico en el estudio dinámico es preguntarnos cómo afecta al sistema la variación de un **parámetro de bifurcación** b . Cuando la estructura del campo vectorial cambia ante variaciones de dicho parámetro b se dice que el sistema ha sufrido una **bifurcación**, suscitando posibles cambios en la dinámica del sistema. En nuestro caso supondrá variaciones de la actividad

¹⁴Se dice homeomorfismo a la función biyectiva continua y con inversa continua que conecta dos espacios topológicos.

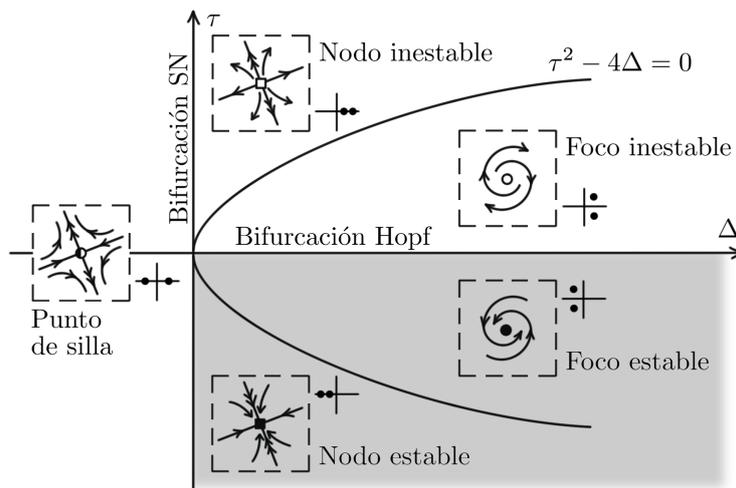


Figura 3.1: Diagrama de Poincaré de estabilidad. El área sombreada indica la zona de equilibrios estables. Junto a cada caso se representa el plano complejo con los valores propios correspondientes. Además, cada eje representará un tipo de bifurcación (explicadas en el siguiente apartado).

neuronal entre periodos de inactividad y periodos de continuo disparo de potenciales.

La definición presentada de bifurcación asume que solo se varía el valor de un único parámetro; la bifurcación es de **codimensión 1**. Aunque la teoría de bifurcaciones también engloba codimensiones superiores, durante este trabajo nos limitaremos al estudio de bifurcaciones de codimensión 1. Además, solo se enumerarán las bifurcaciones más recurrentes en este tipo de modelos neuronales.

Hasta ahora solo se han señalado los puntos de equilibrio como los elementos geométricos característicos de un sistema dinámico. Consideramos ahora también el caso donde una solución forma una trayectoria cerrada en el espacio de fases conocida como trayectoria periódica. En concreto, durante el trabajo será recurrente el estudio de trayectorias periódicas aisladas conocidas como **ciclos límite**. De manera análoga con los puntos de equilibrio, existirán ciclos límite estables e inestables.

En lo que sigue estudiaremos primero aquellas bifurcaciones en las que participan los puntos de equilibrio y después se explicarán las bifurcaciones cuyo resultado sea la creación o aniquilación de ciclos límite.

3.2.1. Puntos de equilibrio

Las bifurcaciones que involucran a los puntos de equilibrio pueden ser estudiadas mediante un análisis local; el tipo de bifurcación vendrá marcada por el comportamiento de los valores propios de cada punto. Para poder caracterizar cada tipo de bifurcación será necesario que el punto de equilibrio cumpla 3 condiciones en el momento de la bifurcación; **no hiperbolicidad**, **no degeneración** y **transversalidad**. Por simplicidad, obviaremos el significado geométrico de cada condición y nos centraremos en la ligadura matemática que imponen. Además, que las bifurcaciones estudiadas sean de codimensión 1 supone que solo una de estas tres condiciones contiene una igualdad estricta (la no hiperbolicidad).

Este tipo de bifurcaciones esencialmente perturban (o estabilizan) el potencial de reposo de la neurona, siendo a veces el fin (u origen) de periodos de inactividad neuronal.

Antes de estudiar cada bifurcación y con el objetivo del trabajo en mente, cabe introducir el sistema neuronal bidimensional

$$\begin{cases} \dot{V} = \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - I(V, z)] \\ \dot{z} = \frac{z_{\infty}(V) - z}{\tau_z(V)} \end{cases} \quad (3.2.1)$$

Partiendo de esta estructura típica de modelos neuronales los cálculos se simplificarán considerablemente a la hora de describir cada una de las bifurcaciones.

■ Bifurcación Silla - Nodo (SN)

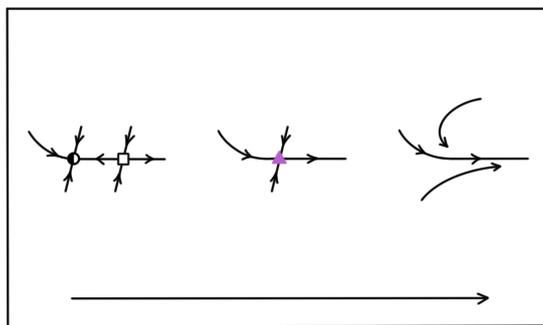


Figura 3.2: Bifurcación Silla - Nodo. El triángulo indica que el punto de equilibrio está bifurcando. Esquema basado en la referencia [5].

La bifurcación SN consiste en la colisión de un punto de silla con un nodo y la consecuente aniquilación de ambos puntos de equilibrio (ver Fig. 3.2). Justo en el momento de bifurcación, uno de los valores propios del punto de equilibrio remanente es nulo y el restante es distinto de cero, es decir, el determinante del jacobiano evaluado en el punto de equilibrio será nulo. Esta es precisamente la condición de no hiperbolicidad de la bifurcación SN para sistemas 2D. Las otras dos condiciones restantes, sin embargo, no resultan tan intuitivas como esta primera.

Recurrimos entonces al sistema neuronal (3.2.1). Con un rápido estudio de sus isoclinas cero vemos que la isoclina cero de la variable z será simplemente la función estacionaria de activación $z_{\infty}(V)$,

$$z = z_{\infty}(V) . \quad (3.2.2)$$

Esto permite reducir el sistema bidimensional a uno unidimensional completamente equivalente de la forma

$$\dot{V} = \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - I_{\infty}(V)] \equiv \mathbf{I}(V, b) . \quad (3.2.3)$$

donde se ha sustituido la dependencia de z en $I(V, z)$ con su isoclina cero (3.2.2), resultando $I_{\infty}(V)$. Además, por comodidad se define la función $\mathbf{I}(V, b)$, donde b indica la dependencia con el parámetro de bifurcación considerado.

Podemos entonces enunciar las condiciones que caracterizan la bifurcación SN en este sistema 1D y aplicarlas en el sistema 2D, gracias a la equivalencia entre ambos:

1. *No hiperbolicidad.* Sea V^* un punto de equilibrio para un cierto valor b^* del parámetro de bifurcación tal que $\mathbf{I}(V^*, b^*) = 0$. El punto de equilibrio será no hiperbólico si se cumple

$$\left. \frac{\partial I(V, b^*)}{\partial V} \right|_{V=V^*} = 0 . \quad (3.2.4)$$

2. *No degeneración.* El parámetro

$$a \equiv \frac{1}{2} \left. \frac{\partial^2 I(V, b^*)}{\partial V^2} \right|_{V=V^*} \neq 0 . \quad (3.2.5)$$

3. *Transversalidad.* El parámetro

$$c \equiv \left. \frac{\partial I(V^*, b)}{\partial b} \right|_{b=b^*} \neq 0 . \quad (3.2.6)$$

■ Bifurcación de Hopf

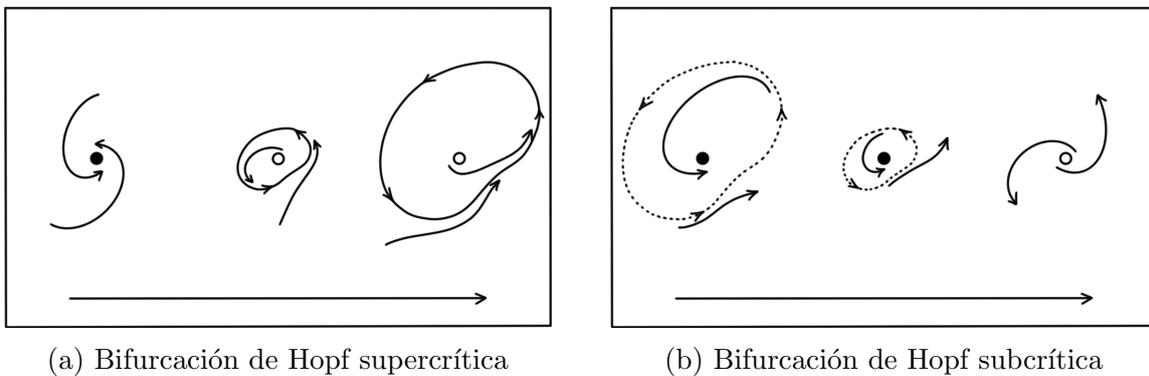


Figura 3.3: Bifurcación de Hopf. Esquemas basados en la referencia [5].

Consideramos el sistema neuronal (3.2.1)

$$\begin{cases} \dot{V} = F(V, z, b) \\ \dot{z} = G(V, z, b) \end{cases} \quad (3.2.7)$$

Se puede definir el cambio de variable

$$\begin{aligned} z &= x \\ F_z z &= -F_V x - wy \end{aligned} \quad (3.2.8)$$

tal que resulte el sistema lineal

$$\begin{cases} \dot{x} = -wy + f(x, y) \\ \dot{y} = wx + g(x, y) \end{cases} \quad (3.2.9)$$

donde

$$\begin{aligned} f(x, y) &= F(V, z) + wy \\ g(x, y) &= -[F_V F(V, z) + F_z G(V, z)]/w - wx \end{aligned} \quad (3.2.10)$$

Los términos F_V y F_z son los elementos de matriz del jacobiano de (3.2.7) evaluado en el punto de bifurcación.

La bifurcación de Hopf puede dividirse en dos tipos:

- **Bifurcación de Hopf supercrítica.** Un punto de equilibrio pierde su estabilidad mediante la creación de un ciclo límite estable (ver Fig. 3.3a).
- **Bifurcación de Hopf subcrítica.** Un punto de equilibrio pierde su estabilidad como consecuencia de la contracción de un ciclo límite inestable sobre él (ver Fig. 3.3b).

Una bifurcación de Hopf implica las 3 condiciones siguientes:

1. *No hiperbolicidad.* El jacobiano 2×2 evaluado en el equilibrio (V^*, b^*) tendrá dos valores propios imaginarios puros, $\lambda = \pm iw$, con $w \neq 0$. Según (3.1.7), es equivalente a tener

$$\begin{aligned} \tau &= 0, \\ \Delta &= w^2 > 0. \end{aligned} \tag{3.2.11}$$

2. *No degeneración.* El parámetro

$$\begin{aligned} a &\equiv \frac{1}{16}(f_{xxx} + f_{xyy} + g_{xxy} + g_{yyy}) \\ &+ \frac{1}{16w}[f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy}] \neq 0. \end{aligned} \tag{3.2.12}$$

El signo de a determinará el tipo de bifurcación de Hopf, con $a < 0$ para la supercrítica y $a > 0$ para la subcrítica.

3. *Transversalidad.* Sean $\lambda = c(b) \pm iw(b)$ los valores propios del sistema no lineal (3.2.7), cerca del punto de bifurcación $b = b^*$. La condición de transversalidad se cumple cuando $c'(b^*) \neq 0$.

3.2.2. Ciclos límite

Las bifurcaciones que involucran los ciclos límite no pueden ser estudiadas con argumentos locales. Aun así, normalmente son relativamente fáciles de detectar analizando el comportamiento del sistema. Este tipo de bifurcaciones resultan en la aparición o desaparición de los ciclos límite, justificando la posible generación continua de potenciales de acción en una neurona.

■ Bifurcación Silla - Nodo de ciclos límite (SNCL)

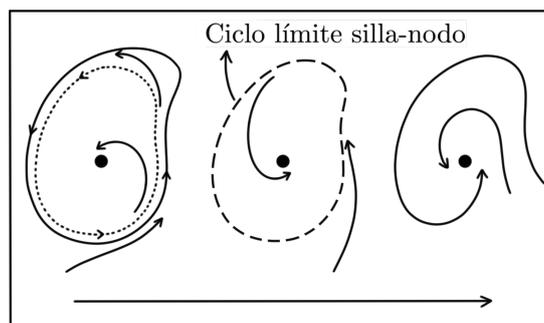


Figura 3.4: Bifurcación SNCL. Esquema basado en la referencia [5].

El concepto se basa en la bifurcación SN ya vista; en este caso la colisión será entre un ciclo límite estable y otro inestable. En el momento de bifurcación se tendrá un único ciclo límite conocido como ciclo límite silla - nodo, siendo estable por el lado del (ya inexistente) ciclo límite estable e inestable por el otro lado. Esta bifurcación por tanto es capaz de explicar la aparición de dos ciclos límite, aparentemente de la nada (ver Fig. 3.4).

■ Bifurcación de órbita homoclínica en punto de silla (OHS)

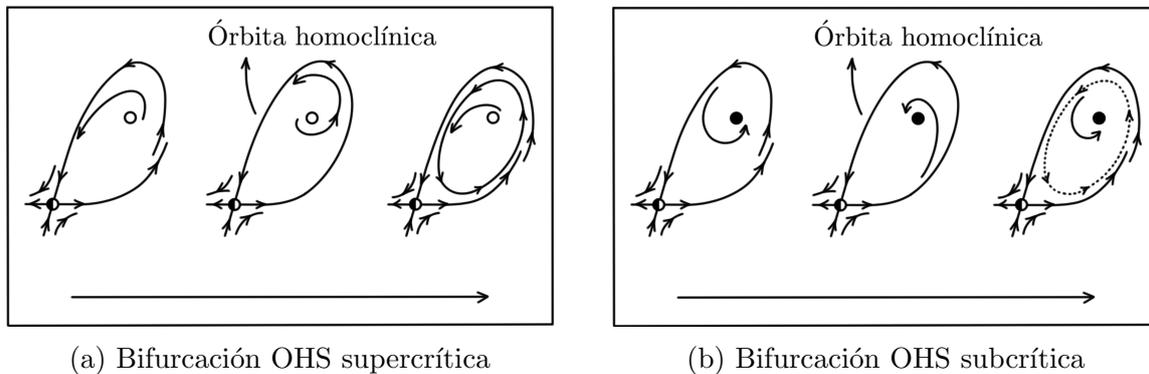


Figura 3.5: Bifurcación OHS. Esquemas basados en la referencia [5].

Una órbita homoclínica se define como aquella trayectoria que se origina y termina en el mismo punto de equilibrio. Este tipo de trayectoria es muy poco común y requiere que el punto de equilibrio sea inestable. Un candidato razonable es el punto de silla, que con valores propios λ_1 y λ_2 reales y de signos opuestos, hace posible que las trayectorias principales (cuyas direcciones vienen marcadas por los vectores propios respectivos) coincidan dando lugar a una trayectoria homoclínica.

En una bifurcación OHS, según el parámetro de bifurcación varía, la aparición y desaparición de esta órbita homoclínica puede dar lugar a un ciclo límite estable o inestable. Según el signo de la suma $\lambda_1 + \lambda_2$ se pueden tener 2 tipos de bifurcación OHS:

- **Bifurcación OHS supercrítica** ($\lambda_1 + \lambda_2 < 0$). El cambio en el parámetro de bifurcación implica la aparición de un ciclo límite estable (ver Fig. 3.5a).
- **Bifurcación OHS subcrítica** ($\lambda_1 + \lambda_2 > 0$). El cambio en el parámetro de bifurcación implica la aparición de un ciclo límite inestable (ver Fig. 3.5b).

4. Caso de estudio: Aumento de $[K^+]_{\text{ext}}$ como motivo de hiperexcitabilidad e hiperactividad neuronal

La base de un correcto funcionamiento del sistema nervioso es la **excitabilidad** de sus células nerviosas, es decir, la capacidad de estas de abolir el potencial de reposo negativo y dar paso a un potencial de acción positivo. En estados patológicos este proceso se puede ver afectado dando lugar, entre otras cosas, a un aumento de la probabilidad de disparo de impulsos nerviosos, conocido como **hiperexcitabilidad neuronal**.

Múltiples trastornos neurológicos se fundamentan en la hiperexcitabilidad neuronal, y en la, a veces, consecuente **hiperactividad neuronal** (disparo continuado de potenciales de acción). Algunos ejemplos son el síndrome del cromosoma X frágil, el alzhéimer o ciertos trastornos psiquiátricos ([10],[11],[12]). Quizás una de las enfermedades que fácilmente se asocia a una hiperexcitabilidad/hiperactividad de las neuronas es la epilepsia, provocando pérdida de consciencia, convulsiones involuntarias y demás síntomas. Sobre esta última patología en concreto existen numerosos estudios que señalan un aumento en la concentración extracelular de potasio como principal causa de la hiperexcitabilidad ([13],[14]), arrojando un poco de luz sobre los mecanismos intrínsecos de esta afección.

Así pues, en esta última sección del trabajo nos centraremos en estudiar los resultados sujetos a un aumento de $[K^+]_{\text{ext}}$ en ausencia de estímulos externos. Partiendo del modelo de HH para el axón gigante de calamar¹⁵, realizaremos un primer análisis dinámico de las ecuaciones y finalmente se presentarán las consecuencias fisiológicas derivadas del proceso.

Los resultados numéricos y todas las gráficas de esta sección (exceptuando la Fig. 4.2, la cual se ha hecho usando el software KaleidaGraph) se han generado usando el lenguaje de programación Fortran. En concreto, para la resolución numérica del modelo de Hodgkin-Huxley se ha empleado el algoritmo de Runge-Kutta de cuarto orden, con un paso fijo $\Delta t = 0.001$ ms. En el material extra del trabajo puede encontrarse todo el código necesario para la reproducción de los resultados presentados más adelante. La ejecución de los programas se ha pensado para que, con suerte, sea una experiencia de usuario relativamente intuitiva.

4.1. Reducción del modelo de Hodgkin-Huxley 4D a un modelo 2D

Para poder aplicar los argumentos matemáticos bidimensionales propuestos en la sección anterior será preciso simplificar el modelo original de HH 4D; reducir su número de ecuaciones diferenciales hasta llegar a un sistema dinámico 2D que presente el mismo comportamiento que el original. Recordamos el modelo de HH original (2.5.13):

$$\begin{aligned} \dot{V}_{\text{mem}} &= \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V_{\text{mem}} - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V_{\text{mem}} - E_{\text{K}}) - \bar{g}_{\text{L}} (V_{\text{mem}} - E_{\text{L}})] \\ \dot{m} &= \frac{m_{\infty}(V_{\text{mem}}) - m}{\tau_m(V_{\text{mem}})} \end{aligned}$$

¹⁵Consideramos el axón gigante de calamar ya que gracias a la forma arquetipo de su potencial de acción podemos estudiarlo con los conceptos expresados en este trabajo. Las condiciones estudiadas son las del experimento original de Hodgkin y Huxley; $T = 6.7^\circ\text{C}$, $[K^+]_{\text{ext}} = 10$ mM, $[K^+]_{\text{int}} = 244$ mM.

$$\dot{h} = \frac{h_{\infty}(V_{\text{mem}}) - h}{\tau_h(V_{\text{mem}})}$$

$$\dot{n} = \frac{n_{\infty}(V_{\text{mem}}) - n}{\tau_n(V_{\text{mem}})}$$

Un primer argumento se basa en la dinámica de las variables de activación / inactivación m , h y n . Recordamos que la capacidad de reacción de cada puerta de voltaje ante cambios en el potencial de membrana viene determinada por el valor de su constante de tiempo $\tau(V_{\text{mem}})$; un valor bajo indica una cinética más rápida mientras que un valor alto caracteriza una cinética lenta. Así pues, basta con representar las constantes de tiempo en función del potencial de membrana (ver Fig. 4.1) para ver que $\tau_m(V_{\text{mem}})$ alcanza valores despreciables frente a las otras variables. Esto muestra la rápida apertura de los canales dependientes de voltaje de Na^+ , permitiéndonos asumir que su variable de activación es instantánea; $m = m_{\infty}(V_{\text{mem}})$.

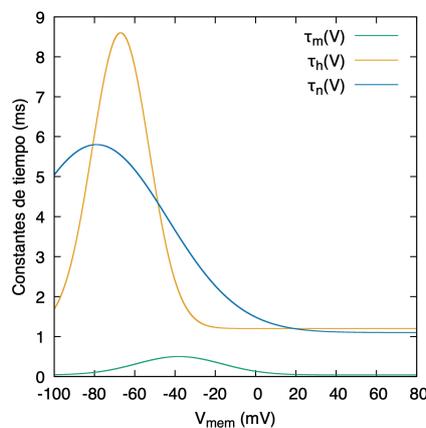


Figura 4.1: Constantes de tiempo para cada variable de activación/inactivación.

Un segundo argumento en la reducción del modelo de HH se establece a partir de la relación entre la inactivación $h(t)$ del canal de Na^+ y la activación $n(t)$ del canal de K^+ durante el potencial de acción; resulta que la representación de h frente a n delata cierto comportamiento lineal entre ambas variables (ver Fig. 4.2). Podemos entonces explotar esta relación y conseguir a través de una regresión lineal la siguiente expresión matemática:

$$h = 0.9088 - 1.0096n .$$

Juntando estas dos consideraciones se llega finalmente a un modelo reducido de HH bidimensional

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{V}_{\text{mem}} = \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - \bar{g}_{\text{Na}} m_{\infty}^3(V_{\text{mem}})(0.9088 - 1.0096n)(V_{\text{mem}} - E_{\text{Na}}) \\ \quad - \bar{g}_{\text{K}} n^4(V_{\text{mem}} - E_{\text{K}}) - \bar{g}_{\text{L}}(V_{\text{mem}} - E_{\text{L}})] \\ \dot{n} = \frac{n_{\infty}(V_{\text{mem}}) - n}{\tau_n(V_{\text{mem}})} \end{array} \right. \quad (4.1.1)$$

Este modelo reducido preservará cualitativamente¹⁶ en sus soluciones las características dinámicas del modelo original de HH (ver Fig. 4.3) permitiéndonos llegar a conclusiones consistentes con cálculos más simples.

¹⁶Pequeñas diferencias entre amplitudes hacen que aparezcan ciertas disparidades cuantitativas entre modelos que, por los objetivos del trabajo, no tendremos en cuenta.

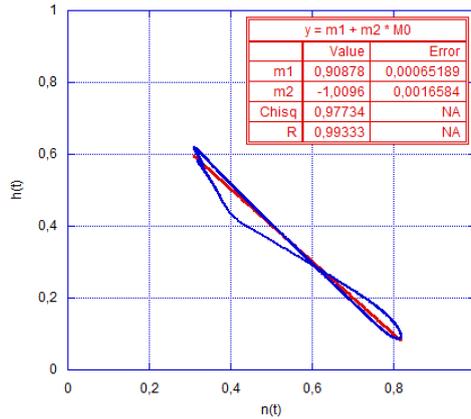


Figura 4.2: Regresión lineal entre la variable de inactivación $h(t)$ de Na^+ y la variable de activación $n(t)$ de K^+ durante el potencial de acción.

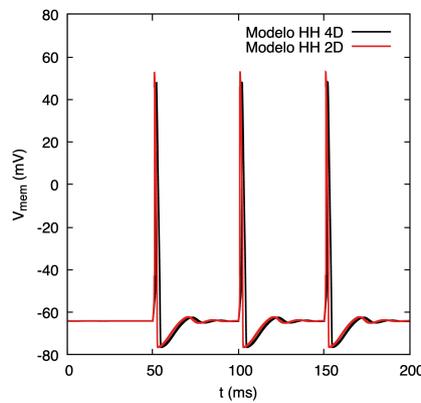


Figura 4.3: Comparación del modelo de HH original 4D frente al modelo reducido 2D.

4.2. Análisis dinámico

Procedemos a estudiar el comportamiento del modelo de HH reducido (4.1.1) ante un aumento de $[\text{K}^+]_{\text{ext}}$. Esta concentración no aparece de forma explícita en las ecuaciones diferenciales por lo que nos hará falta recurrir al potencial de Nernst del K^+ para poder modular en el sistema estos cambios de concentración extracelulares:

$$E_{\text{K}^+} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[\text{K}^+]_{\text{extracelular}}}{[\text{K}^+]_{\text{intracelular}}} \right) \quad (4.2.1)$$

Por tanto, nuestro parámetro de bifurcación será el potencial de Nernst del K^+ , E_{K^+} , pudiendo siempre recuperar el valor de interés $[\text{K}^+]_{\text{ext}}$ a través de la ecuación (4.2.1).

Antes de empezar con el estudio vamos a ver cómo se comporta el sistema en condiciones fisiológicas normales ($E_{\text{K}^+} = -77 \text{ mV}$). Las características de la neurona suponen que su potencial de reposo se encuentre en $V_{\text{mem}} \approx -64 \text{ mV}$. Su respuesta ante un estímulo en forma de corriente de $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ durante 1 ms será disparar un potencial de acción para luego volver a su estado en reposo (ver Fig. 4.4a).

El mecanismo intrínseco de la neurona queda quizás más claro observando el espacio de fases (ver Fig. 4.4b). El potencial de reposo resulta ser un foco estable por lo que, para estímulos pequeños, el estado del sistema oscila brevemente en torno al punto de equilibrio

y finalmente cae de nuevo en él mientras que, para estímulos mayores, el sistema sigue una trayectoria más amplia, dando forma al potencial de acción. Esta situación constituye nuestro punto de partida para el estudio del aumento de $[K^+]_{\text{ext}}$ en el modelo de HH reducido.

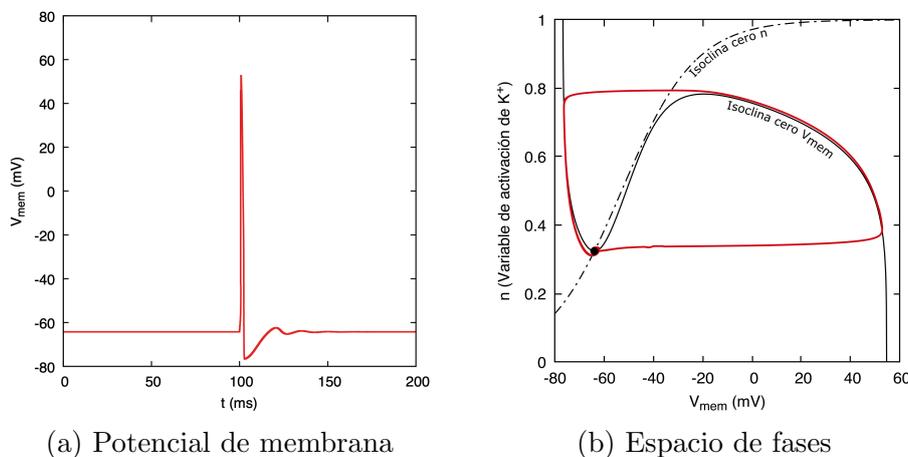


Figura 4.4: Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo.

Para un valor dado de E_{K^+} , los puntos de equilibrio existentes en el espacio de fases gobiernan parte del comportamiento neuronal. Así pues, un primer paso en el análisis dinámico es la búsqueda de los puntos de equilibrio. Se usarán implementaciones propias de los algoritmos de Newton-Raphson [15] y Gauss-Jordan para la resolución numérica del sistema de ecuaciones (4.1.1). Además, para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio se utilizará la clasificación dada en la Fig. 3.1.

Una vez determinada la metodología para estudiar los puntos de equilibrio podemos centrarnos en analizar los cambios de comportamiento de la neurona, reflejados en posibles bifurcaciones del sistema al variar nuestro parámetro de bifurcación E_{K^+} . Un primer criterio para la búsqueda de bifurcaciones se basa en utilizar la única igualdad estricta (bifurcaciones de codimensión 1) encontrada en la condición de no hiperbolicidad. Los valores numéricos se conseguirán con el método de la bisección.

Partimos examinando primero las bifurcaciones SN. Recordamos que podíamos definir un sistema neuronal 1D reducido,

$$\dot{V}_{\text{mem}} = \frac{1}{C_{\text{mem}}} [I_{\text{ext}} - I_{\infty}(V)] \equiv \mathbf{I}(V_{\text{mem}}, E_{K^+}) ,$$

completamente equivalente al sistema bidimensional. Aprovechando la condición necesaria para el equilibrio, $\mathbf{I}(V_{\text{mem}}, E_{K^+}) = 0$, llegamos a una expresión para E_{K^+} en función de V_{mem} (ver Fig. 4.5).

Ahora bien, esta ecuación $E_{K^+}(V_{\text{mem}})$ nos define una curva donde cualquier valor de V_{mem} y E_{K^+} especifica un punto de equilibrio del sistema. Nos interesa, sin embargo, el par de valores $(V_{\text{mem}}^*, E_{K^+}^*)$ para los cuales el sistema bifurca por lo que además nos debemos acoger a la condición de no hiperbolicidad

$$\left. \frac{\partial \mathbf{I}(V_{\text{mem}}, E_{K^+}^*)}{\partial V_{\text{mem}}} \right|_{V_{\text{mem}}^*} = 0 ,$$

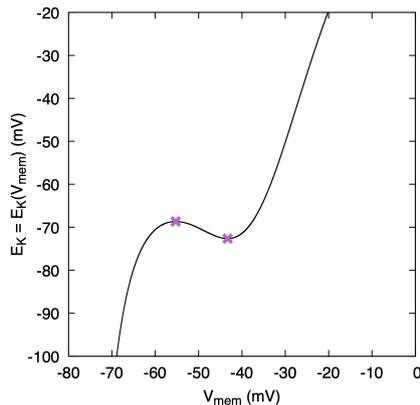


Figura 4.5: Parámetro de bifurcación en función del potencial de membrana. Las bifurcaciones SN vienen señaladas con una X en el gráfico.

de donde se deduce que la bifurcación ocurrirá en los máximos y mínimos locales de $E_{K+}(V_{mem})$ (ver Fig. 4.5).

Podemos ver que el sistema sufre dos posibles bifurcaciones SN en el intervalo de E_{K+} representado. Finalmente, para verificar que son bifurcaciones SN válidas debemos ver si se cumplen las condiciones de no degeneración y transversalidad. Efectivamente, los resultados numéricos son compatibles con las restricciones ligadas a las bifurcaciones SN (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados numéricos para las bifurcaciones SN.

E_{K+}^* (mV)	No hiperbolicidad ($= 0$)	No degeneración ($\neq 0$)	Transversalidad ($\neq 0$)
-72.6390	$\partial I / \partial V_{mem} = 0.0000$	$a = -4.0960$	$c = 6.6676$
-68.6593	$\partial I / \partial V_{mem} = 0.0000$	$a = -0.0082$	$c = 1.6371$

Proseguimos el análisis dinámico buscando ahora posibles bifurcaciones de Hopf. En este caso la condición de no hiperbolicidad supone que

$$\text{Tr}[J(V_{mem}^*, n^*, E_{K+}^*)] = 0 .$$

Representando la traza para un intervalo de valores de E_{K+} vemos que de nuevo se tienen dos posibles bifurcaciones de Hopf (ver Fig. 4.6). Análogo a la bifurcación SN, deberemos examinar las condiciones de no degeneración y transversalidad para poder asegurar de que se trata de una bifurcación de Hopf.

Los parámetros característicos obtenidos de los cálculos numéricos pueden verse en la Tabla 3. Cabe destacar los valores conseguidos para la condición de no degeneración, ya que su signo indica el tipo de bifurcación de Hopf que se da. Así pues, vemos que la primera bifurcación de Hopf se clasifica como subcrítica ($a > 0$) y la segunda como supercrítica ($a < 0$). Para la transversalidad recordamos que implicaba $c'(b^*) \neq 0$, donde $\lambda = c(b) \pm iw(b)$ son los valores propios del punto de equilibrio y $b = E_{K+}$. Esto es fácil de comprobar gráficamente; a través del cálculo de los valores propios por el método de descomposición QR [15], se puede verificar que la pendiente de la parte real $c(b)$ en el momento de bifurcación no se anula (ver Fig. 4.7).

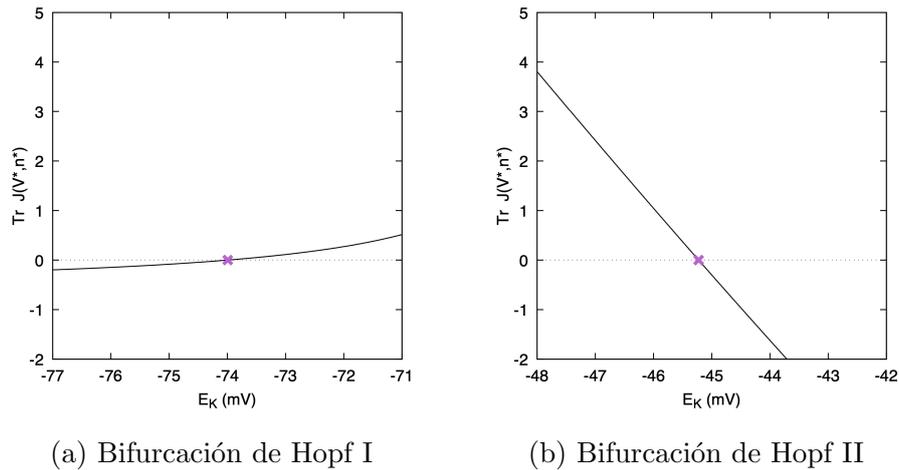


Figura 4.6: Traza del punto de equilibrio en función del parámetro de bifurcación. Las bifurcaciones de Hopf vienen señaladas con una X en los gráficos.

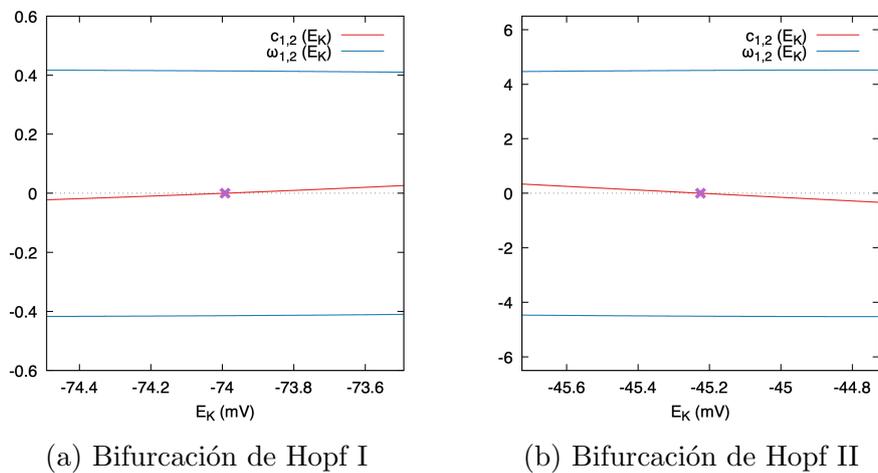


Figura 4.7: Evolución de los valores propios cerca de la bifurcación. Los dos valores propios obtenidos serán complejos conjugados; en rojo se representa la parte real y en azul las partes imaginarias conjugadas. La bifurcación se indica con una X en los gráficos.

Tabla 3: Resultados numéricos para las bifurcaciones de Hopf.

$E_{K^+}^*$ (mV)	No hiperbolicidad ($= 0$)	No degeneración ($\neq 0$)	Transversalidad ($\neq 0$)
-73.9924	$\tau = 0.0000$	$a = 0.0229$	--
-45.2252	$\tau = 0.0000$	$a = -0.5279$	--

En este punto podemos dar por finalizada la búsqueda de bifurcaciones de los puntos de equilibrio. Surge ahora la duda de dónde vienen los ciclos límite involucrados en las bifurcaciones de Hopf. En esta situación, un análisis rápido del comportamiento de la neurona para los diferentes valores de E_{K^+} nos puede ayudar a aclarar qué ocurre en el sistema. Es decir, mediante la simulación numérica del potencial de membrana, observamos si existen valores de E_{K^+} para los cuales la neurona dispara (o no) potenciales de

acción espontáneamente.

Por un lado, gracias a que la primera bifurcación de Hopf es subcrítica, podemos asegurar directamente la existencia de un ciclo límite inestable en el sistema antes de dicha bifurcación. Por otro lado, partimos de un estado inicial donde la neurona está en reposo pero una vez el sistema supera la primera bifurcación de Hopf la neurona salta a un estado de hiperactividad. Esta generación continua de potenciales de acción sugiere la existencia de un ciclo límite estable.

En consecuencia, cabe pensar en una bifurcación SNCL como posible origen de los ciclos límite encontrados. El ciclo límite inestable existirá para valores de $E_{K^+} < -73.9924$ mV (desaparece tras la primera bifurcación de Hopf) por lo que, partiendo de dicho valor de E_{K^+} , basta con disminuir nuestro parámetro de bifurcación y observar cómo se comportan los ciclos límite. Tal y como era de esperar, ambas estructuras finalmente acaban colisionando y aniquilándose mutuamente (ver Fig. 4.8). La bifurcación SNCL ocurre para el valor del parámetro de bifurcación

$$E_{K^+}^* = -75.9494 \text{ mV} .$$

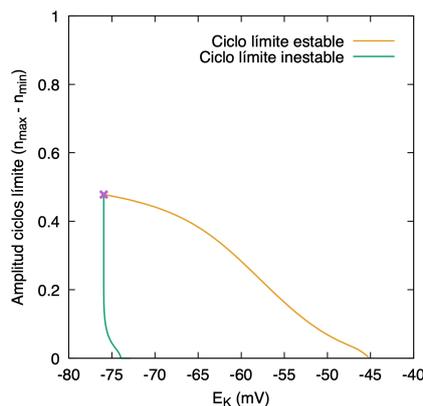


Figura 4.8: Evolución de la amplitud de los ciclos límite en función del parámetro de bifurcación. La X marca el momento de colisión entre ambos ciclos límite (Bif. SNCL).

4.3. Resultados y consecuencias fisiológicas

En este último apartado, una vez reconocidas las diferentes bifurcaciones en el modelo de HH reducido, expondremos los resultados y las consecuentes propiedades fisiológicas del axón gigante de calamar. Cabe añadir que múltiples estudios señalan una variación pequeña de $[K^+]_{\text{ext}}$ durante la fase ictal¹⁷ en la epilepsia ([16],[17],[18]), reconociendo un aumento máximo de unos 10 mM. Por tanto, en las siguientes páginas omitiremos del análisis valores de $[K^+]_{\text{ext}}$ que sobrepasen este límite por falta de significado fisiológico.

Ante un aumento de E_{K^+} , y el acorde aumento de $[K^+]_{\text{ext}}$, nuestro modelo neuronal sufre un total de 5 bifurcaciones en el intervalo $E_{K^+} = [-77, -40]$ mV. La última bifurcación supone un aumento de casi 30 mM respecto al valor inicial de $[K^+]_{\text{ext}}$ por lo que

¹⁷Una crisis epiléptica puede dividirse en las fases ictal, postictal e interictal, siendo la fase ictal el periodo de convulsiones *per se*.

no se tendrá en cuenta. En la Fig. 4.9 se sitúa esquemáticamente cada bifurcación dentro del intervalo y se dan los valores equivalentes de $[K^+]_{ext}$.



Figura 4.9: Bifurcaciones (en rojo) del sistema a lo largo del intervalo estudiado. Cada etiqueta corresponde a un posible estado del sistema; I. Reposo, II. Hiperexcitabilidad, III. Hiperactividad.

La variación del parámetro de bifurcación E_{K+} supone la aparición de tres distintos modos de comportamiento en el sistema dinámico; neurona en reposo, neurona hiperexcitable o hiperactiva y neurona en hiperactividad. En última instancia, los elementos geométricos presentes en el espacio de fases (ver Fig 4.10) determinarán, en definitiva, en cuál de estos tres modos se encuentra la neurona.

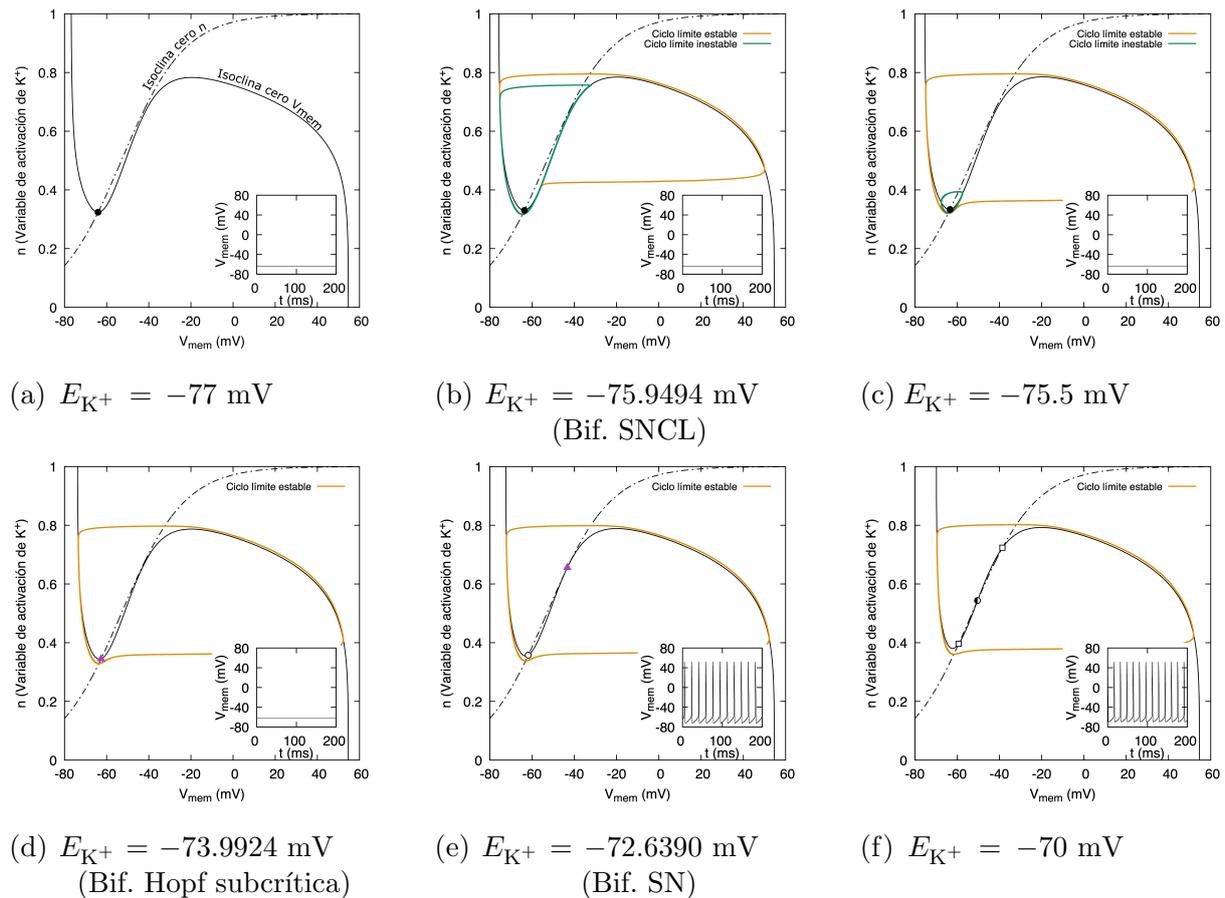


Figura 4.10: Evolución del sistema para diferentes valores de E_{K+} . Gráfica principal: espacio de fases, muestra la transformación de los diferentes elementos geométricos. Gráfica secundaria: potencial de membrana, muestra el comportamiento de la neurona en cada momento (reposo/hiperactividad). Por comodidad, el material extra del trabajo incluye un documento PDF con cada figura a página completa.

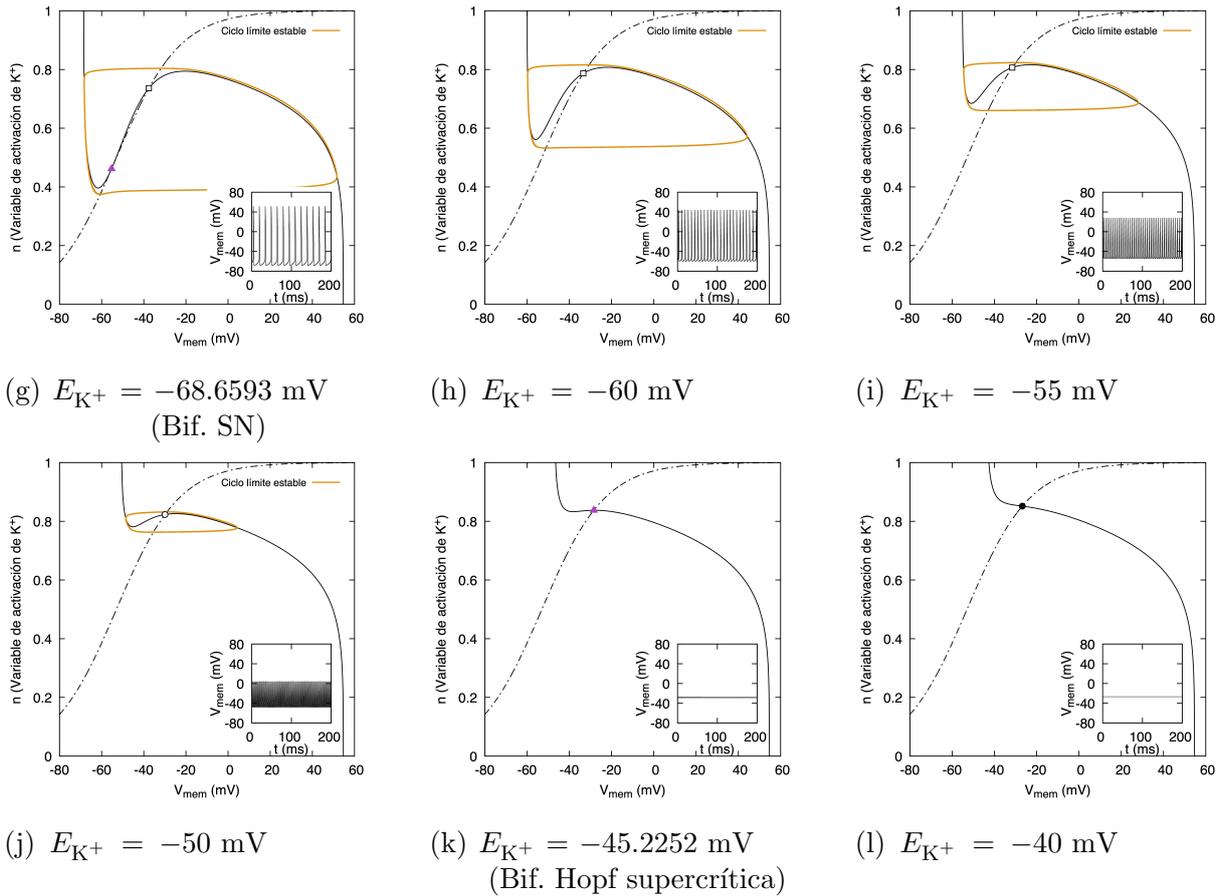


Figura 4.10: (cont.) Evolución del sistema para diferentes valores de E_{K^+} . Gráfica principal: espacio de fases, muestra la transformación de los diferentes elementos geométricos. Gráfica secundaria: potencial de membrana, muestra el comportamiento de la neurona en cada momento (reposo/hiperactividad). Por comodidad, el material extra del trabajo incluye un documento PDF con cada figura a página completa.

■ 1. Un único equilibrio estable / Neurona en reposo (I)

En este intervalo, el único objeto geométrico en el espacio de fases es el foco estable. La neurona por tanto disparará potenciales de acción ante estímulos adecuados y permanecerá en reposo el resto del tiempo.

Una propiedad distintiva en estos casos es la existencia de oscilaciones subumbrales del potencial de membrana tras una perturbación de la misma¹⁸. Así, las neuronas pueden clasificarse como **resonadoras** o **integradoras**, dependiendo de si presentan o no este comportamiento. En concreto, las neuronas resonadoras serán más propensas a disparar potenciales de acción cuando la frecuencia del estímulo dado coincida con su frecuencia natural.

Nuestro modelo neuronal presenta dichas oscilaciones subumbrales (recordar Fig. 4.4a), cayendo en la categoría de neurona resonadora. Un proceso relativamente simple para

¹⁸Generalmente, la aparición de este tipo de oscilaciones se debe a la presencia de una corriente persistente de K^+ (presente en el modelo de HH). En neuronas de mamíferos estas oscilaciones alcanzan hasta los 200 Hz. [5]

buscar su frecuencia natural consiste en estimular la neurona con una corriente ZAP, una función sinusoidal que aumenta gradualmente su frecuencia, y observar cómo responde el potencial de membrana. Aplicamos un estímulo subumbral a nuestra neurona de la forma

$$I(t) = 0.2 \sin(\alpha t^\beta),$$

en unidades de $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ y con $\alpha = 2\pi \cdot 10^{-7}$ y $\beta = 3$ [19]. Calculando la transformada discreta de Fourier [20],[21] (DFT, *Discrete Fourier Transform*) del potencial de membrana encontramos que su frecuencia natural se sitúa en 66.4 Hz (ver Fig. 4.11).

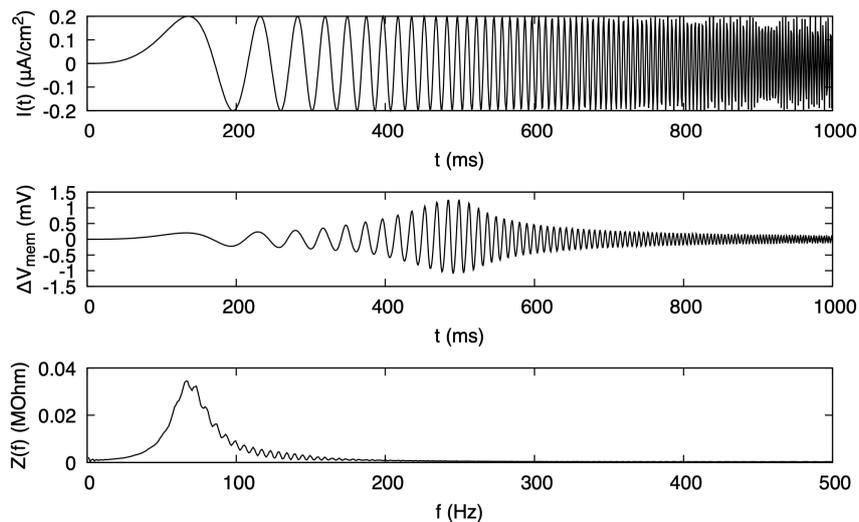


Figura 4.11: De arriba a abajo: Corriente ZAP subumbral aplicada, variación de V_{mem} respecto a su posición de reposo, impedancia de entrada $Z(f) = \text{DFT}(V_{\text{mem}}) / \text{DFT}(I)$.

■ 2. Sistema biestable / Hiperexcitabilidad e hiperactividad neuronal (II/III)

En sistemas excitables, cuando en el espacio de fases coexisten dos objetos geométricos estables se dice que el sistema es **biestable**. En nuestro modelo neuronal el intervalo biestable está acotado por la bifurcación SNCL y la primera bifurcación de Hopf y se tiene un equilibrio estable (neurona en reposo) y un ciclo límite estable (constante disparo de potenciales de acción; hiperactividad neuronal). Así, la neurona podrá encontrarse en cualquiera de estos dos estados, dependiendo de las condiciones iniciales y de posibles estímulos aplicados.

La naturaleza subcrítica de la bifurcación de Hopf mencionada supone la existencia de un ciclo límite adicional inestable que separa el espacio de fases en 2 regiones. Este ciclo límite inestable juega un papel importante en el comportamiento de la neurona; traza la frontera que discrimina entre estímulos pequeños y estímulos generadores de potenciales de acción. Por tanto, esta configuración del sistema permite definir una especie de potencial umbral. Aun así, es necesario puntualizar que este umbral no es un simple valor límite del potencial de membrana, sino una variedad en el espacio de fases (una curva en sistemas 2D) conocida en el marco de los sistemas dinámicos como **separatriz**.

Neuronas integradoras siempre tienen umbrales bien definidos gracias a la geometría del espacio de fases y las bifurcaciones involucradas. Neuronas resonadoras, al contrario,

no siempre tendrán definido un umbral. Su existencia dependerá de si el estado de reposo pierde la estabilidad a través de una bifurcación de Hopf subcrítica, pudiéndose definir una separatriz, o a través de otro tipo de bifurcación, siendo imposible identificar un umbral.

La neurona de calamar estudiada, debido a que partimos del reposo, permanecerá en el punto de equilibrio estable durante todo el intervalo de biestabilidad pero en un estado de hiperexcitabilidad. Esto se debe esencialmente a la rápida disminución del ciclo límite inestable con el aumento de E_{K^+} , haciendo que el sistema pueda disparar potenciales de acción con estímulos cada vez más pequeños. Además, valores más altos de E_{K^+} implican una despolarización del potencial de membrana y, consecuentemente, del potencial de reposo¹⁹, motivando aún más el estado de hiperexcitabilidad de la neurona.

■ 3. Ciclo límite estable / Hiperactividad neuronal (III)

Ahora el único elemento geométrico estable en el espacio de fases es el ciclo límite remanente. En teoría, la neurona podría situarse en alguno de los estados correspondientes a los puntos de equilibrio inestables que surgen de las bifurcaciones SN pero pequeñas perturbaciones forzarían al sistema a un estado de hiperactividad inevitable. Esto pone de manifiesto un punto importante: una bifurcación del sistema no siempre implica un cambio en el comportamiento de la neurona.

En nuestro caso, teniendo en cuenta las condiciones iniciales, la hiperactividad neuronal que se observa en estos rangos de $[K^+]_{ext}$ se explica con la existencia del ciclo límite estable originado en la bifurcación SNCL. Sin embargo, el salto del sistema de un estado de reposo al régimen tónico observado tiene como origen la primera bifurcación de Hopf, donde se pierde la estabilidad del punto de reposo empujando al sistema al dominio de atracción del ciclo límite estable.

¹⁹En condiciones normales, $E_{K^+} = -77 \text{ mV} < V_{reposo} = -65 \text{ mV}$. Es decir, las corrientes iónicas de K^+ disminuyen la carga positiva dentro de la neurona e hiperpolarizan el potencial de membrana. Sin embargo, en condiciones de $[K^+]_{ext}$ alto, la fuerza impulsora de K^+ disminuye drásticamente afectando a los mecanismos de hiperpolarización y provocando que la membrana se despolarice.

5. Conclusiones

El sistema nervioso se encuentra sometido constantemente a estímulos eléctricos que alteran su estado de reposo y fundamentan las conexiones neuronales. La tarea de interpretar dichos estímulos recae en todas y cada una de las neuronas que lo componen. Por tanto, entender los mecanismos celulares involucrados en esta red interconectada supone un primer paso para construir una base robusta de conocimiento.

La generación de potenciales de acción viene, ante todo, gobernada por la existencia de un potencial de reposo, dotando a cada neurona con un valor base que poder convertir en dicha señal nerviosa. En los medios intra y extracelular encontramos variedad de especies iónicas en diferentes concentraciones. Precisamente, será el movimiento de estas iones a través de la membrana plasmática lo que generará cambios en el potencial de membrana. Así pues, es crucial capturar la esencia de estos movimientos si se aspira a modelar matemáticamente una célula nerviosa.

En última instancia, la conexión entre la electrofisiología y las matemáticas se establece gracias a las propiedades biofísicas de la membrana y del axón, resultando en un circuito eléctrico equivalente a la neurona. La ecuación diferencial del circuito junto con la modelización experimental del resto de variables involucradas da lugar al modelo de Hodgkin-Huxley, un conjunto de ecuaciones diferenciales que simulan el comportamiento celular y definen finalmente el simil entre neurona y sistema dinámico.

Es en este punto donde la teoría en sistemas dinámicos toma las riendas del estudio. El comportamiento de la neurona residirá en qué elementos geométricos están presentes en el espacio de fases. Además, la búsqueda de posibles bifurcaciones que sufre el sistema nos ayuda a entender cómo estos elementos geométricos se transforman, modificando la conducta de la neurona.

Para exponer todos los conceptos presentados en este trabajo se propone el estudio del axón gigante de calamar. Así pues, con el marco teórico de los sistemas dinámicos y el apoyo de los métodos numéricos desarrollados se consigue demostrar la correlación entre un aumento de $[K^+]_{ext}$ y la hiperexcitabilidad e hiperactividad neuronal observadas en episodios epilépticos.

El trabajo apenas llega a arañar la superficie de los conceptos tratados por lo que los temas a desarrollar más profundamente son prácticamente infinitos. Puede ser interesante estudiar el salto de una neurona con un comportamiento integrador a uno resonador y viceversa; estas transiciones están gobernadas por bifurcaciones de codimensiones mayores (la bifurcación de Bogdanov-Takens de codimensión 2, por ejemplo). Queda también en el aire el análisis dinámico del modelo original de HH 4D así como otros modelos neuronales no considerados (Integrate-and-Fire, Morris-Lecar, etc.). El potencial de los sistemas dinámicos en neurociencia es evidente y es un campo de estudio con un futuro prometedor.

A. Apéndice: Fracción de iones K^+ necesarios para establecer el potencial de equilibrio

Para una neurona de mamíferos típica, a $T = 37^\circ\text{C}$, el potencial de equilibrio de K^+ es $E_{K^+} = -89 \text{ mV}$ [5]. Primero necesitamos calcular la cantidad de carga que debe acumularse en la membrana para generar esta diferencia de potencial. El análogo eléctrico de la membrana es el condensador luego la carga buscada cumple

$$Q_{\text{mem}} = C_{\text{mem}} \cdot E_{K^+} .$$

La capacitancia específica (capacitancia por unidad de superficie) de una célula típica es $c_{\text{mem}} = 0.9 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ [22] y, aproximando su morfología a una esfera, el radio es $r \approx 10 \mu\text{m}$ [3]. De estos datos se puede deducir directamente la capacitancia

$$C_{\text{mem}} = c_{\text{mem}} \cdot S_{\text{mem}} = 1.13 \cdot 10^{-11} \text{ F} ,$$

luego la carga buscada es

$$Q_{\text{mem}} = -1.01 \cdot 10^{-12} \text{ C} .$$

Ahora bien, el signo negativo indica que cierta carga ha tenido que abandonar el interior de la célula. En concreto, el número ΔN de iones K^+ perdidos es

$$\Delta N = \frac{|Q_{\text{mem}}|}{e} = 6.28 \cdot 10^6 \text{ iones } K^+ .$$

Por otro lado, los iones K^+ iniciales eran

$$N = [K^+]_{\text{intracelular}} \cdot N_A \cdot V_{\text{célula}} = 3.53 \cdot 10^{11} \text{ iones } K^+ \text{ iniciales} ,$$

donde $[K^+]_{\text{intracelular}} = 140 \text{ mM}$ [5] y $V_{\text{célula}}$ es el volumen de la célula, teniendo en cuenta el radio dado.

Luego, la fracción de iones K^+ necesarios para generar el potencial de equilibrio $E_{K^+} = -89 \text{ mV}$ es

$$\frac{\Delta N}{N} = \frac{6.28 \cdot 10^6}{3.53 \cdot 10^{11}} \approx \boxed{\frac{1}{50000}} .$$

Referencias

- [1] Mark F. Bear, Barry W. Connors y Michael A. Paradiso: *Neuroscience: Exploring the brain*. páginas 23–108. Wolters Kluwer Health, 4^a edición, 2020.
- [2] Steven H. Strogatz: *Nonlinear dynamics and chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. capítulo 1, páginas 14–27. Westview Press, 2^a edición, 2015.
- [3] Raúl Villar, Cayetano López y Fernando Cussó: *Fundamentos Físicos de los Procesos Biológicos*. Volumen 3, páginas 71–152. Editorial Club Universitario, 1^a edición, 2013.
- [4] Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley: *A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve*. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- [5] Eugene M. Izhikevich: *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, 1^a edición, 2007.
- [6] David Cox: *Fundamentals of Neuroscience, Part 1: The Electrical Properties of the Neuron [MOOC]*. edX, 2019. <https://www.edx.org/course/fundamentals-of-neuroscience-part-1-the-electrical>.
- [7] Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia y Leonard E. White: *Neurociencia*. páginas 25–76. Editorial Médica Panamericana, 5^a edición, 2015.
- [8] Juan M. Aguirregabiria: *Ecuaciones Diferenciales Ordinarias para Estudiantes de Física*. capítulo 8, páginas 167–218. Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea argitalpen zerbitzua, 2009.
- [9] Gillian Pocock y Christopher D. Richards: *Fisiología humana: La base de la medicina*. capítulo 26, páginas 599–600. Masson, 2^a edición, 2005.
- [10] M. Teliás, M. Segal y A. Galazyuk: *Pathological Hyperactivity and Hyperexcitability in the Central Nervous System*. Lausanne: Frontiers Media SA, 2022.
- [11] Michael Raymond Binder: *Neuronal Hyperexcitability: Significance, Cause, and Diversity of Clinical Expression*. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(5):157–167, 2021.
- [12] Helena Targa Dias Anastacio, Natalie Matosin y Lezanne Ooi: *Neuronal hyperexcitability in Alzheimer's disease: what are the drivers behind this aberrant phenotype?* *Translational Psychiatry*, 12(1):1–14, 2022.
- [13] Philip J. Hahn y Dominique M. Durand: *Bistability dynamics in simulations of neural activity in high-extracellular-potassium conditions*. *Journal of computational neuroscience*, 11(1):5–18, 2001.
- [14] Gerson Florence, Tiago Pereira y Jürgen Kurths: *Extracellular potassium dynamics in the hyperexcitable state of the neuronal ictal activity*. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 17(12):4700–4706, 2012.

- [15] William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling y Brian P. Flannery: *Numerical recipes 3rd edition: The art of scientific computing*. capítulo 9, páginas 473–476. Cambridge University Press, 3^a edición, 2007.
- [16] Brian Roland Larsen, Anca Stoica y Nanna Macaulay: *Managing brain extracellular K⁺ during neuronal activity: the physiological role of the Na⁺/K⁺-ATPase subunit isoforms*. *Frontiers in physiology*, 7:141, 2016.
- [17] Damiano Gentiletti, Priotr Suffczynski, Vadym Gnatkovsky y Marco de Curtis: *Changes of Ionic Concentrations During Seizure Transitions - A Modeling Study*. *International Journal of Neural Systems*, 27(4):1750004, 2017.
- [18] Joseph V. Raimondo, Richard J. Burman, Arieh A. Katz y Colin J. Akerman: *Ion dynamics during seizures*. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9:419, 2015.
- [19] Raul C. Muresan y Cristina Savin: *Resonance or integration? Self-sustained dynamics and excitability of neural microcircuits*. *Journal of neurophysiology*, 97(3):1911–1930, 2007.
- [20] Steven L. Brunton y J. Nathan Kutz: *Data-driven science and engineering: Machine learning, dynamical systems, and control*. capítulo 2, páginas 65–73. Cambridge University Press, 2017.
- [21] Erik Demaine, Srini Devadas y Nancy Lynch: *Design And Analysis Of Algorithms*. Massachusetts Institute of Technology: MIT OpenCourseWare, Spring 2015. <https://ocw.mit.edu/courses/6-046j-design-and-analysis-of-algorithms-spring-2015/>, License: Creative Commons BY-NC-SA.
- [22] Luc J. Gentet, Greg J. Stuart y John D. Clements: *Direct Measurement of Specific Membrane Capacitance in Neurons*. *Biophysical Journal*, 79:314–320, 2000.