

Relación entre conductancias de sodio y potasio al estilo Hodgkin y Huxley y su efecto en la propagación de potenciales de acción a 40°C

Relationship between Hodgkin and Huxley style sodium and potassium conductances and their effect on the propagation of action potentials at 40°C

Oscar Emilio Hernández Bustos¹, Lilibeth Hernández Bustos²

Resumen

Objetivo: Determinar, a partir de simulación computacional, la respuesta de un axón no mielinado a un estímulo de corriente, para diferentes valores de G_{Na} y G_K tales que $0S/cm^2 < G_{Na} \leq 6.4S/cm^2$ y $0S/cm^2 < G_K \leq 2S/cm^2$ y a 40°C

Metodología: Se simuló con el software NEURON la propagación de potenciales de acción a través de un modelo neuronal llamado neurox. A este se le insertaron propiedades pasivas y canales de sodio y potasio al estilo HH, cuyas tasas de apertura y cierre fueron corregidas con el coeficiente térmico κ .

Resultados: Existe una región de puntos en el espacio G_{Na} vs G_K , limitada por las rectas $G_{Na} = 12G_K + 1.4$ y $G_{Na} = 2.9 G_K + 0.73$, y , en la cual se propaga un potencial de acción a través de neurox a 40°C.

Conclusión: Las conductancias de sodio y potasio al estilo HH pueden existir en neuronas que funcionan a 40°C con múltiples posibilidades de combinaciones (G_{Na} , G_K) que permiten superar las limitaciones impuestas por el aumento en la velocidad de apertura y cierre de los canales correspondientes. Este trabajo estableció un referente metodológico para la exploración de otros espacios de combinaciones de conductancias.

Palabras clave: Conductancias de sodio y potasio al estilo HH, temperatura, simulación, propagación, potencial de acción.

Abstract

Objective: To determine from computational simulation, the response of an unmyelinated axon to a constant current stimulus for different HH style maximum sodium (G_{Na}) and potassium (G_K) conductance in the space G_{Na} vs. G_K such that $0S/cm^2 < G_{Na} \leq 6.4S/cm^2$ and $0S/cm^2 < G_K \leq 2S/cm^2$ at 40°C.

¹ Docente del Departamento de Química y Biología, Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia). oherandezb@uninorte.edu.co.

² Estudiante de Física, Universidad del Atlántico. Barranquilla (Colombia). mitalily@gmail.com.

Correspondencia: Oscar Emilio Hernández Bustos. Universidad del Norte, km 5, antigua vía a Puerto Colombia. Barranquilla (Colombia). oherandezb@uninorte.edu.co, oscaremilio.hernandez@gmail.com.

Fecha de recepción: 9 de julio 2011
Fecha de aceptación: 2 de octubre de 2011

Methodology: The propagation of action potentials along a neuronal structure called neurox was simulated using the software NEURON. Passive properties and HH style sodium and potassium channels whose opening and closing rates were corrected with the thermic coefficient, were inserted in neurox.

Results: There is a region of dots in the space G_{Na} vs. G_K that are limited by the lines and on which one unique action potential is spread along the neurox at 40°C.

Conclusion: HH style sodium and potassium conductance can exist in neurons that work at 40°C, with diverse possibilities of combinations of G_{Na} and G_K that overcome the restrictions imposed by increment of speed in the opening and closing of the corresponding channels. This work established a methodological reference for exploring other areas of combinations of conductances.

Keywords: HH style sodium and potassium conductance, temperature, simulation, propagation, action potential.

INTRODUCCIÓN

En 1952, los científicos ingleses Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley descubrieron varios de los mecanismos que subyacen en la formación y propagación de potenciales de acción (PA) a través de una neurona. Para sus experimentos utilizaron el axón gigante de calamar cuyo diámetro mide alrededor de 1mm; descubrieron dos tipos de canales de sodio y potasio voltaje-dependientes como los principales responsables de la formación del potencial de acción (1 - 5) y a los cuales nos referiremos en este artículo como “canales al estilo Hodgkin y Huxley”, o simplemente, “HH”. La cinética de apertura y cierre de estos canales depende de la temperatura (T) (6 - 10), la cual posibilita o no el ingreso y salida, respectivamente, de la cantidad necesaria de cationes para la formación del potencial de acción. Esto es, a mayor temperatura, mayor rapidez de apertura y cierre, y a mayor rapidez de apertura y cierre, menor es el número de iones que pueden pasar a través de ellos hacia el interior o exterior celular.

En ese mismo orden de ideas, las neuronas del sistema nervioso de humanos funcionan a 37°C (11) y las de aves a 40°C (12, 13), lo cual implica que los canales de sodio y

potasio al estilo HH que podrían encontrarse en la membrana de estas neuronas deben tener una densidad que permita, en el corto tiempo que permanecen abiertos, la entrada y salida del número suficiente de iones para la formación de la espiga de PA; es decir, la densidad de canales de sodio debe posibilitar la entrada del número necesario de cationes para que se produzca la fase de aumento del PA y la densidad de canales de potasio debe permitir evacuar de la célula el número suficiente de cationes para llevarla nuevamente al potencial de reposo durante la fase de repolarización (14, 15).

De especial interés resulta para los autores de este trabajo el sistema nervioso de aves, y como parte de él, los canales iónicos al estilo HH que pudieran estar insertos en sus membranas neuronales. Estos funcionan a la temperatura interna del calamar gigante, $T = 6.3^\circ\text{C}$; no obstante, sus cinéticas pueden ser adaptadas para funcionar a 40°C (temperatura interna de las aves) multiplicando las tasas de apertura (α) y cierre (β) por el coeficiente térmico (7, 9):

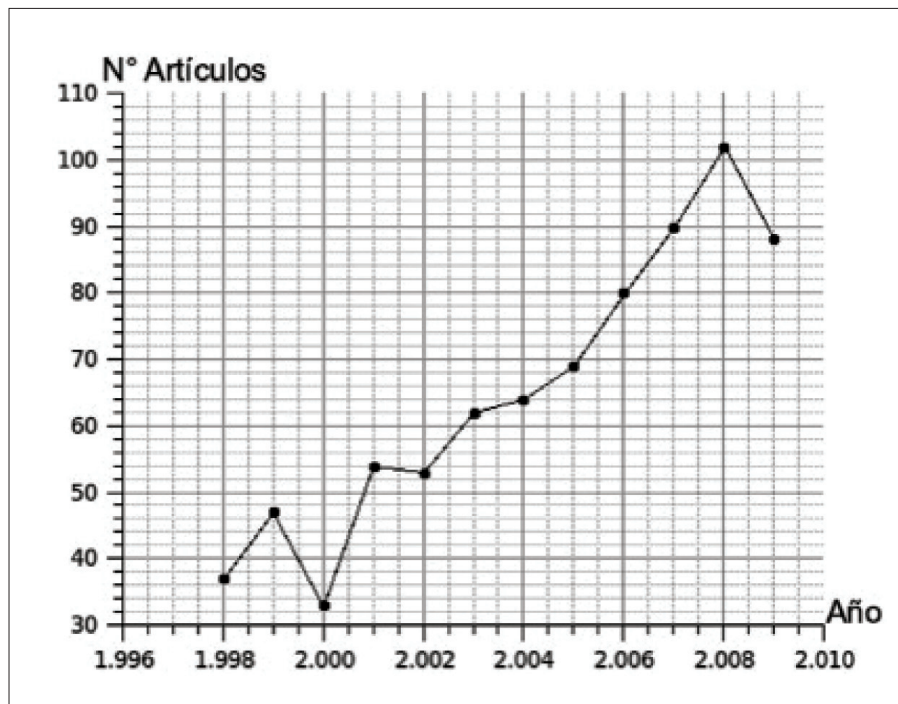
$$k = Q_{10}^{\frac{T-6.3}{10}} \quad (1)$$

donde $T = 40$ y $Q_{10} = 3$.

Este último es una medida del incremento de la velocidad de apertura y cierre de un canal iónico cuando la temperatura aumenta en 10°C respecto de la temperatura de laboratorio $T_0 = 6.3^\circ\text{C}$.

Una buena alternativa para estudiar el funcionamiento de los canales iónicos es la realización de simulaciones computacionales. Para esto existen varias herramientas, entre las cuales se puede destacar al *software* libre

NEURON (16 - 19), que a diferencia de otros simuladores neuronales, como NEST (20) y GENESIS (21), entre otros, tiene la capacidad de simular fenómenos asociados a una sola neurona con total control sobre sus características biofísicas y morfológicas individuales; esto se ve reflejado en la tendencia hacia el crecimiento del número de publicaciones (en revistas de reconocido prestigio en neurociencias) que usan esta plataforma (22) (ver figura 1).



Fuente: Diseñada por los autores a partir de datos obtenidos de la página web <http://www.neuron.yale.edu/neuron/static/bib/usednrm.html>.

Figura 1.

Tendencia de publicaciones que han usado el software NEURON desde 1998 hasta 2009 (22)

Cabe agregar que NEURON, por un lado, tiene incorporado, por defecto en su código raíz, la cinética de los canales de sodio y potasio al estilo HH y la correspondiente corrección de las tasas de apertura y cierre ($\kappa\alpha$ y $\kappa\beta$ respectivamente) para adaptarlas a temperaturas diferentes de 6.3°C ; entre estas, $T = 40^\circ\text{C}$; por otro lado, facilita la manipulación de los valores máximos de estas conductancias, es decir, conductancia específica máxima de sodio (G_{Na}) y conductancia específica máxima de potasio (G_{K}).

Por lo anterior, el propósito de este trabajo es *Determinar, a partir de simulación computacional con el software NEURON, la respuesta de un axón no mielinado a un estímulo de corriente para diferentes valores de conductancias específicas máximas de sodio y potasio al estilo HH en el espacio G_{Na} vs. G_{K} tal que $0\text{S}/\text{cm}^2 < G_{\text{Na}} \leq 6.4\text{S}/\text{cm}^2$ y $0\text{S}/\text{cm}^2 < G_{\text{K}} \leq 2\text{S}/\text{cm}^2$ y en un ambiente a 40°C . Los límites 0, 6.4 y 2 en los intervalos de valores de G_{K} y G_{Na} fueron tomados en forma arbitraria. Es importante resaltar que el anterior objetivo se enfoca solo en explorar las diferentes respuestas eléctricas de un axón para diferentes combinaciones de valores (G_{K} , G_{Na}), y no en la realización de un modelo biofísico y morfológico funcional de una neurona real.*

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo fue desarrollado de manera escalonada, es decir, se dio cada uno de los pasos buscando la obtención y posterior introducción de resultados en una forma secuencial. En general, el proceso consistió en la realización de diversas simulaciones usando el *software* libre NEURON, a saber:

Una estructura neuronal formada por tres secciones: un soma, un cuello axonal y un axón con las dimensiones mostradas en la Figura 2. Este

modelo se realizó con el propósito de probar los algoritmos y métodos desarrollados para explorar la diversidad de perfiles de descarga asociados a un espacio de valores G_{Na} vs. G_{K} . En adelante nos referiremos a esta estructura neuronal como *neurox*.

Biofísica. Se insertan en el modelo neuronal, con las mismas magnitudes para todas las secciones (soma, cuello axonal y axón en la figura 2), conductancias de sodio y potasio dependientes de voltaje al estilo HH (propiedades de conducción activas) y las propiedades de conducción pasivas: conductancia específica máxima de fuga (G_{fuga}), resistencia interna o axial (R_i) y capacitancia específica de membrana (c_m).

Simulaciones de la propagación de un potencial de acción a través de neurox. Se aplicó al soma un estímulo de corriente de 7nA de amplitud y se registró la respuesta neuronal en un punto cercano al extremo distal del axón (ver figura 2), manteniendo constantes e iguales a las del axón gigante de calamar: la conductancia específica máxima de fuga ($G_{\text{fuga}} = 0.0003\text{S}/\text{cm}^2$) y la resistencia axial o interna ($R_i = 35.4\Omega\text{cm}$). Además del parámetro de discretización *nseg* para el soma, el cuello axonal y el axón ($n\text{seg}_{\text{soma}} = 1$, $n\text{seg}_{\text{cuello}} = 1$ y $n\text{seg}_{\text{axón}} = 250$, respectivamente), el instante de tiempo al cual se aplicó el estímulo de corriente ($t_{\text{del}} = 5\text{ms}$) y el intervalo de tiempo para la realización del muestreo virtual ($dt = 0.0065\text{ms}$). Otros parámetros, como la duración del estímulo (t_{dur}), T , G_{Na} y G_{K} , dependieron de cada simulación en la forma descrita a continuación:

Para $t_{\text{dur}} = 1\text{ms}$, se realizaron dos grupos de 8 simulaciones, correspondientes a $T = 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35$ y 40°C respectivamente. Para el primer grupo se mantuvieron G_{Na} y G_{K} con valores fijos a $0.12\text{S}/\text{cm}^2$ y $0.036\text{S}/\text{cm}^2$ respectivamente. Para el segundo grupo, estas conductancias se variaron, por ensayo y

error, con el propósito de mantener aproximadamente constante para cada T (ver tabla

1) la amplitud (A) del PA, al valor obtenido a $T = 5^\circ\text{C}$ (44.732mV).

Tabla 1.

Conductancias específicas máximas de sodio y potasio obtenidos por ensayo y error e incluidas en las propiedades de conducción activas de neurox con miras a mantener la amplitud del PA aproximadamente constante a 44.732mV para cada una de las 8 temperaturas: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40°C (ver línea 2 del gráfico 1). 44.732mV corresponde al valor de A para $T=5^\circ\text{C}$ ($G_{\text{Na}}=0.12\text{S/cm}^2$ y $G_{\text{K}} = 0.036\text{S/cm}^2$). Nótese que para cada T se realiza una simulación correspondiente a un par de valores ($G_{\text{Na}}, G_{\text{K}}$).

T(°C)	5	10	15	20	25	30	35	40
$G_{\text{Na}}(\text{S/cm}^2)$	0.120	0.131	0.161	0.230	0.385	0.693	7.800	7.924
$G_{\text{K}}(\text{S/cm}^2)$	0.036	0.037	0.038	0.042	0.052	0.055	1.442	1.600

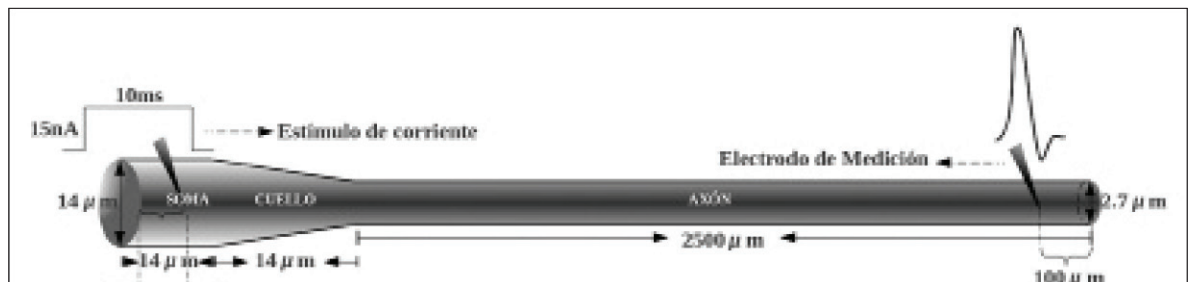
Fuente: Datos arrojados por simulaciones con NEURON.

Para $T = 40^\circ\text{C}$, se varió en tres ocasiones G_{Na} en búsqueda de la observación de los cambios en la amplitud de la espiga para mostrar que ésta aumenta en forma proporcional a G_{Na} . G_{K} y t_{dur} se mantuvieron constantes a 0.5S/cm^2 y 1 ms respectivamente.

$\text{cm}^2 < G_{\text{Na}} \leq 6.4\text{S/cm}^2$ y $0\text{S/cm}^2 < G_{\text{K}} \leq 2\text{S/cm}^2$. Es decir, se registraron las respuestas en el extremo distal del axón para diferentes combinaciones de conductancias en el espacio G_{Na} vs. G_{K} , a intervalos $\Delta G_{\text{Na}} = 0.2\text{S/cm}^2$ y $\Delta G_{\text{K}} = 0.1\text{S/cm}^2$.

Para $t_{\text{dur}} = 0.2$ ms y a $T = 40^\circ\text{C}$, se exploraron las respuestas de *neurox* a diferentes combinaciones de conductancias específicas máximas de sodio y potasio tales que 0S/

Los gráficos 1 y 3 fueron realizados con el software QtiPlot (23) a partir de datos arrojados con NEURON; los gráficos 2 y 4, directamente a partir de NEURON.



Fuente: Elaborada por los autores.

Figura 2.

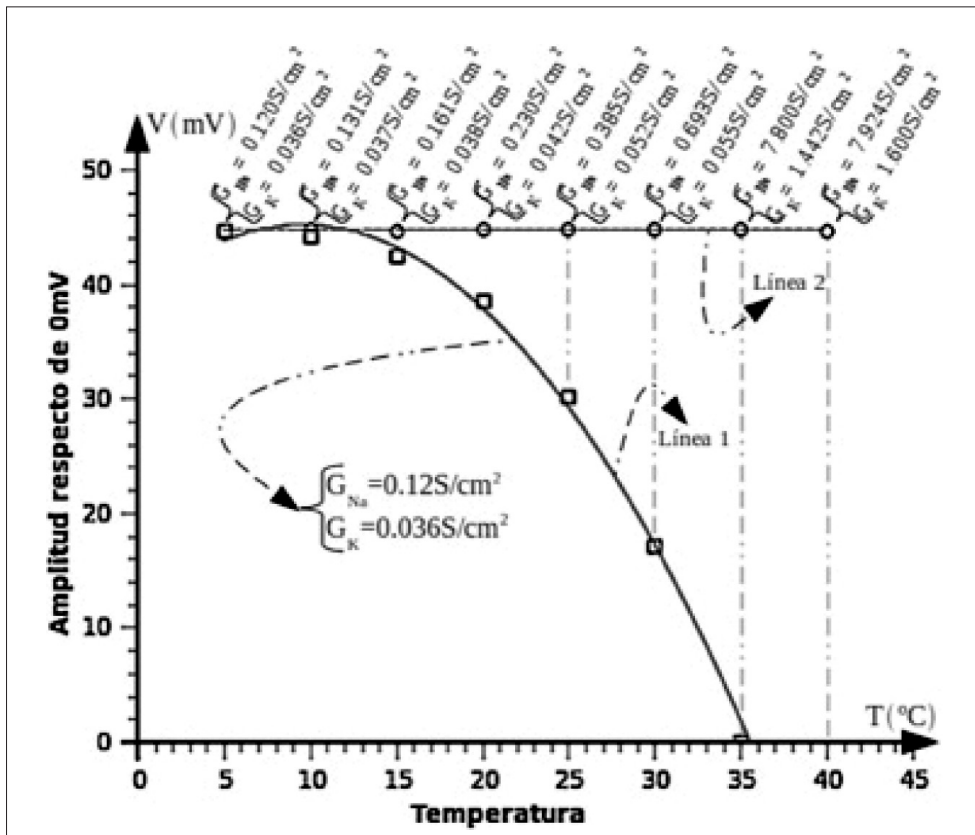
Neurox: Estructura neuronal formada por tres secciones (soma, cuello y axón) con la misma biofísica. Obsérvese, a la izquierda, el punto de aplicación del estímulo de corriente de 7nA de amplitud (en el centro del soma) y, a la derecha, el punto de registro.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En primer lugar exploramos la respuesta de *neurox* a diferentes temperaturas (línea 1 en el gráfico 1) y para $G_{Na} = 0.12S/cm^2$ y $G_K = 0.036S/cm^2$ (conductancias promedios de un axón gigante de calamar). De este modo, se encontró, en forma correspondiente a resultados experimentales previos

(8), que la amplitud de la espiga, para G_{Na} y G_K constantes, disminuye con el aumento de T . Esto se esperaba teniendo en cuenta que, como se mencionó arriba, la velocidad de apertura y cierre de los canales de sodio aumenta en forma proporcional a T .

En ese mismo orden de ideas y para cada uno de los puntos anteriores (línea 2 del



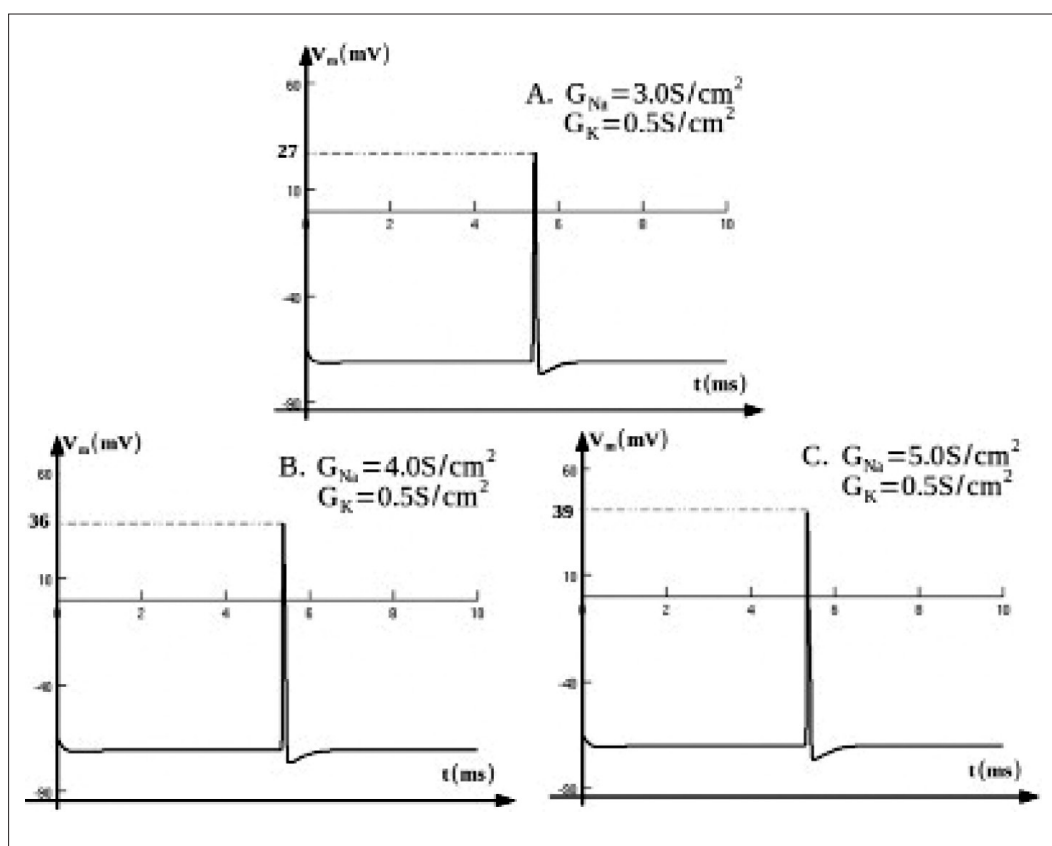
Fuente: Datos arrojados por simulaciones con NEURON.

Gráfico 1.

Variación de la amplitud de una espiga de PA (respecto de 0mV) con el aumento de la temperatura. Se simuló la propagación de un potencial de acción a través de *neurox* para diferentes valores de T (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40°C). En el primer caso (puntos cuadrados de la línea 1), G_{Na} y G_K se mantuvieron constantes a los valores promedios correspondientes al axón gigante de calamar (0.12S/cm² y 0.036S/cm², respectivamente). Obsérvese que la amplitud del PA disminuye con el aumento de temperatura. En el segundo caso (puntos circulares de la línea 2) se ajustaron, por ensayo y error, los valores de G_{Na} y G_K (ver valores en la parte superior) de modo que la amplitud del PA se mantuviera aproximadamente constante a 44.732mV (amplitud del PA a $T=5^{\circ}C$) con los cambios de temperatura. Obsérvese que las conductancias de sodio y potasio al estilo HH pueden funcionar para T mayor a 6.3°C siempre y cuando las conductancias correspondientes sean lo suficientemente grandes (ver línea 2); además, que $G_{Na} > G_K$ ($G_{Na}/G_K > 1$).

gráfico 1), se variaron, por ensayo y error, las conductancias máximas de sodio y potasio con el propósito de mantener aproximadamente constante a 44.732mV (amplitud del PA para $T=5^{\circ}\text{C}$) la amplitud de la espiga de potencial de acción. Los valores en la parte superior del gráfico 1 demuestran que para lograrlo se requiere aumentar G_{Na} y G_{K} , de tal modo que $G_{\text{Na}}/G_{\text{K}} > 1$; es decir, para que se forme un potencial de acción en una estructura neuronal con características similares a *neurox*, la conductancia máxima de sodio debe ser $G_{\text{Na}}/G_{\text{K}} > 1$ veces

mayor que la conductancia máxima de potasio. Esto solo significa que se requiere la proporción $G_{\text{Na}}/G_{\text{K}} > 1$, pero no como condición única y suficiente, ya que, por un lado, el valor de la conductancia de potasio debe ser tal que permita, durante un potencial de acción, retornar el potencial de membrana al potencial de reposo y, por otro lado, valores superiores o menores de G_{Na} conllevan a la formación de potenciales de acción de mayor o menor amplitud respectivamente (ver gráfico 2).



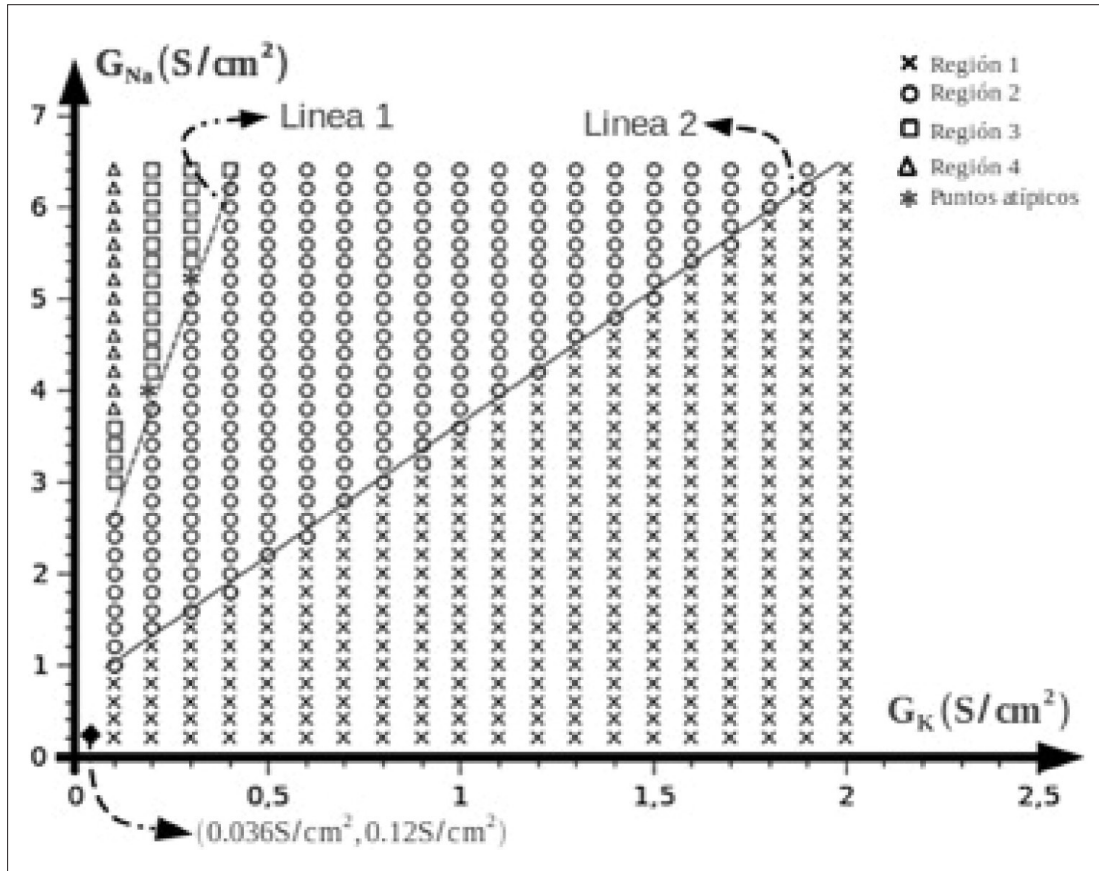
Fuente: Datos arrojados por simulaciones con NEURON.

Gráfico 2.

Variación de la amplitud de la espiga de PA con el aumento de G_{Na} . Se simuló la propagación de un potencial de acción a través de *neurox* para: A. $G_{\text{Na}} = 3 \text{ S/cm}^2$, B. $G_{\text{Na}} = 4 \text{ S/cm}^2$ y C. $G_{\text{Na}} = 5 \text{ S/cm}^2$. La conductancia específica máxima de potasio se mantuvo constante a 0.5 S/cm^2 . Obsérvese que la amplitud de la espiga aumenta en forma proporcional a G_{Na} . Esto debido a que en la fase de despolarización del PA ingresan mayor número de cationes al axón.

Las anteriores observaciones orientaron este trabajo a la exploración de las diferentes respuestas de *neurox* a $T = 40^{\circ}\text{C}$ y para diferentes valores de G_{Na} y G_{K} al estilo HH, lo cual genera varias regiones de puntos en el espacio G_{Na} vs. G_{K} (ver gráfico 3), cada una de las

cuales representa un tipo de respuesta (ver gráfico 4) al mismo estímulo de corriente (ver Materiales y métodos). A continuación se describe y se explica brevemente lo observado en cada región del gráfico 3:



Fuente: Datos arrojados por simulaciones con NEURON

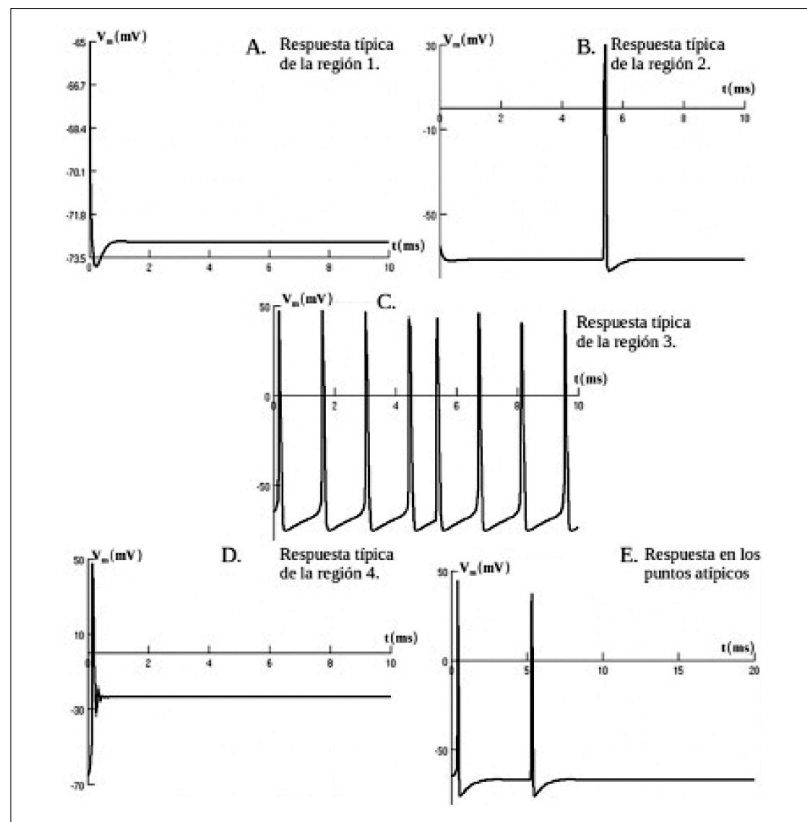
Gráfico 3.

Espacio de conductancias específicas máximas de sodio y potasio (G_{Na} vs. G_{K}). Para $T=40^{\circ}\text{C}$, se exploraron las diferentes respuestas de *neurox* a un mismo estímulo de corriente aplicado en su extremo proximal (ver figura 2 y materiales y métodos). Según el tipo de respuesta (ver figura 4), se dividió el espacio G_{Na} vs. G_{K} en 4 regiones: 1, 2, 3 y 4. También se pueden observar dos puntos en forma de asterisco, que no siguen la tendencia de ninguna de las regiones (ver figura 4E). Nótese, además, que el punto en forma de rombo en la parte inferior izquierda de la región 1 corresponde a las conductancias específicas máximas de sodio y potasio de un axón gigante de calamar estudiadas por A.L. Hodgkin y A.F. Huxley en 1952, esto es: $G_{\text{Na}} = 0.036\text{S}/\text{cm}^2$ y $G_{\text{K}}=0.12\text{S}/\text{cm}^2$. A 40°C no se propagaría ningún potencial de acción a través de un axón gigante de calamar.

Región 1: No se forma ni se propaga potencial de acción alguno (ver gráfico 4A). Hacia la izquierda, la conductancia específica máxima, y por tanto la densidad de canales de sodio, es tan baja que durante la despolarización de la membrana no ingresa a la célula el número suficiente de cationes para cambiar de manera apreciable el potencial de membrana en reposo (V_r). Hacia la derecha, la conductancia específica máxima de potasio es tan alta que la célula se encuentra hiperpolarizada al potencial de reposo (V_r

<-71mV), y la conductancia de sodio no es suficiente para sacarla de este estado (despolarizar), lo cual impide la formación y, por tanto, la propagación de potenciales de acción.

En esta región se encuentran las conductancias promedio de un axón gigante de calamar (rombo negro). Esto se debe a que la cinética de los canales de sodio y potasio al estilo HH es adecuada para funcionar a 6,3°C.



Fuente: Datos arrojados por simulaciones con NEURON.

Gráfico 4.

Respuestas típicas de cada región del gráfico 2. A. *Región 1*: No se forma potencial de acción alguno. B. *Región 2*: Se propaga una espiga de potencial de acción. C. *Región 3*: Se disparan potenciales de acción en forma espontánea y de manera periódica. D. *Región 4*: Se dispara un potencial de acción y luego la célula permanece despolarizada ($V_r > -71\text{mV}$), esto es, aumenta el potencial de reposo. E. *Puntos atípicos* (asteriscos en el gráfico 3): Se disparan solo dos potenciales de acción y luego se retorna al potencial de reposo. Obsérvese que solo en la región 2 un corto estímulo (0.2 ms de duración) de corriente aplicado al soma (ver figura 4B) genera la formación y propagación de un potencial de acción a través de *neurox*.

Región 2: Se propaga una espiga de potencial de acción con amplitud mayor o igual a 0mV (ver gráfico 4B). La magnitud de G_{Na} es tal que una vez realizado el estímulo de corriente, ingresa a la célula la cantidad necesaria de cationes para dar paso a la fase de despolarización del potencial de acción y G_K de magnitud suficiente para evacuar la cantidad de carga positiva que ingresó, repolarizando la membrana y, por tanto, llevándola nuevamente al potencial de reposo. Esta es la respuesta común y esperada, dada la corta duración del estímulo de corriente, 0.2 ms (ver Materiales y métodos).

La región 2 está limitada por dos rectas (líneas 1 y 2), representadas, respectivamente, por las ecuaciones:

$$G_{Na} = 12G_K + 1.4 \quad (2)$$

$$G_{Na} = 2.9G_K + 0.73 \quad (3)$$

A partir de estas se pueden extrapolar otras combinaciones de conductancias o puntos del espacio G_{Na} vs. G_K para las cuales se propaga una espiga de potencial de acción a través de la estructura neuronal *neurox*.

Es importante resaltar también que las rectas correspondientes a las ecuaciones 2 y 3 (líneas 1 y 2 en el gráfico 3) divergen a medida que aumentan G_{Na} y G_K , incrementando el área de puntos (G_{Na} , G_K), para los que se propaga un potencial de acción, y manteniendo en forma similar los resultados del gráfico 1 (ver línea 2), la relación $G_{Na}/G_K > 1$ entre conductancias específicas máximas de sodio y potasio.

Región 3: Se disparan potenciales de acción de manera espontánea y en forma periódica (ver gráfico 4C). Los valores de conductancias específicas máximas de sodio son muy altos ($G_{Na} > 3S/cm^2$) y la probabilidad

de encontrar canales de sodio abiertos al potencial de reposo es proporcional a G_{Na} . De este modo, al voltaje de reposo entra, sin necesidad de aplicar un estímulo de corriente, la suficiente cantidad de cationes para la formación de una espiga de potencial de acción y la densidad de canales de potasio es apenas suficiente ($G_K < 0.4S/cm^2$ para valores mayores de G_{Na} aumenta este límite) para repolarizarla, retornando el voltaje de membrana al potencial de reposo. Por lo anterior, el potencial de reposo no es estable, y continuamente y de manera espontánea se disparan PA; situación similar a la de las células cardiacas marcapasos del nodo sinusal (24, 25).

Región 4: En esta región (ver gráfico 4D), la densidad de canales de sodio es muy alta respecto a la de potasio ($G_{Na} > 3.6S/cm^2$ y $G_K = 0.1S/cm^2$, esta última para los datos evaluados). En forma similar al caso del ítem anterior, la probabilidad de encontrar canales de sodio abiertos al potencial de reposo es muy alta, por lo cual, para $V_m = V_r$ entra a la célula la cantidad suficiente de carga positiva para la formación de una espiga de potencial de acción. La conductancia, y por tanto la densidad de canales de potasio, es tan baja que no se alcanza a evacuar de la célula la cantidad suficiente de cationes para el retorno de la membrana a V_r . En su lugar, la célula se mantiene despolarizada ($V_r > -71mV$), es decir, aumenta el potencial de reposo.

También se observan dos puntos (asteriscos en el gráfico 3) o combinaciones de conductancias para las cuales se disparan dos potenciales de acción espontáneos sucesivos y luego se vuelve al potencial de reposo (ver gráfico 4E). Estos son puntos límite entre las regiones 2 y 3, y por lo tanto la tendencia es similar a la observada en la región 3, excepto que en este caso la conductancia de

potasio es suficiente para volver la célula a un potencial de reposo estable después de disparada la segunda espiga.

En general, los resultados observados en el gráfico 3 demuestran que los canales de sodio y potasio al estilo HH pueden existir en especies cuyos sistemas nerviosos funcionan a 40°C, con múltiples posibilidades de combinaciones de conductancias G_{Na} y G_K (ver región 2 del gráfico 3). Es importante resaltar esto último como un resultado novedoso, en el que se exploró el espacio de respuestas de un modelo de estructura neuronal particular (*neurox*) a un corto estímulo de corriente y para diferentes conductancias específicas máximas de sodio y potasio al estilo HH, lo cual constituye un valioso precedente metodológico para futuros trabajos en los que se necesite explorar no solo el espacio de conductancias G_{Na} vs. G_K sino también otros tipos y para las cuales se propaga un potencial de acción en un modelo neuronal que, a diferencia de este, puede ser real, como los obtenidos a partir de reconstrucciones neuronales a través de sistemas microscopia computacional similares al sistema NEUROLUCIDA.

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo ponen de relieve, por un lado, que la magnitud y proporción de conductancias de sodio y potasio al estilo HH que pudieran existir en las membranas de neuronas que funcionan a temperaturas mayores de 6.3°C deben ser tales que permitan superar las limitaciones que impone su cinética de apertura y cierre.

Por otro lado, los gráficos 1 al 4 ponen en evidencia algunos aspectos muy importantes que se deben tener en cuenta al realizar simulaciones de neuronas y circuitos neu-

ronales que involucran canales de sodio y potasio al estilo HH, en estrecha relación con los resultados experimentales. Esto es:

En primer lugar un investigador, como resultado de simular la propagación de potenciales de acción a través de un modelo neuronal virtual, podría obtener resultados diferentes de los observados en forma experimental, debido, posiblemente, al desconocimiento de todos los tipos de canales iónicos insertos en la membranas de dichos tipos neuronales. Una alternativa para superar esta situación es presuponer la existencia de algún o algunos tipos específicos de canales de sodio y potasio voltaje-dependientes que posiblemente existan en estas membranas y que permitan reproducir los registros reales.

En segundo lugar los canales de sodio y potasio al estilo HH fueron observados y descritos en 1952 en axones de calamar funcionando a 6.3°C. No obstante, esto no descarta la posibilidad de que existan en neuronas de otras especies que funcionan a mayores temperaturas (37°C, 40°C...) siempre y cuando su densidad sea lo suficientemente alta para que (ver línea 2 del gráfico 1 y región 2 del gráfico 3), en el corto tiempo que tardan abiertos, dejen entrar el número suficiente de cationes, dando paso a la formación de una espiga de potencial de acción. No obstante, escoger los valores de G_{Na} y G_K no es tarea fácil, dado que las posibilidades son múltiples (ver región 2 del gráfico 3).

En tercer lugar los resultados del gráfico 3 son un referente metodológico para determinar los valores máximos de conductancias específicas al estilo HH (u otros tipos) que posibiliten la propagación de potenciales de acción a cualquier temperatura. Otros valores G_{Na} y G_K pueden ser extrapolados a partir de ecuaciones ajustadas, en forma

similar a las ecuaciones 2 y 3 correspondientes a las líneas que limitan la región de conducción del gráfico 3 (región 2) para el caso estudiado en este trabajo.

Otro aspecto relevante de los resultados aquí obtenidos consiste en que no se conocen trabajos previos en los que, al igual que en este, se explore el espacio de combinaciones de conductancias de sodio y potasio al estilo HH que permitan la propagación de potenciales de acción a través de una neurona. Esto podría ser ampliado en futuros proyectos, al explorar el área de regiones similares a la 2 del gráfico 3, para diferentes temperaturas y diámetros axonales. Con esto se podría encontrar el tipo de relación existente entre el tamaño (área) del espacio de puntos (G_{Na} , G_K) al estilo HH, u otros tipos, con la geometría axonal (diámetro y longitud) a temperatura ambiente.

CONCLUSIÓN

Por lo anterior, podemos concluir, en primer lugar, que los canales de sodio y potasio al estilo HH pueden existir en neuronas de especies animales con una temperatura interna de 40°C como las aves y con múltiples posibilidades de combinaciones de conductancias específicas máximas (G_{Na} , G_K) que permiten superar las limitaciones impuestas por el aumento en las velocidades de apertura y cierre. En una estructura neuronal con las características geométricas y de conducción pasivas similares a *neurox*, los valores de G_{Na} y G_K para cada punto de una región del espacio G_{Na} vs. G_K en el que se propaga un potencial de acción están en relación $G_{Na} / G_K > 1$; además está limitada por las rectas divergentes $G_{Na} = 12G_K + 1.4$ y $G_{Na} = 2.9G_K + 0.73$. En segundo lugar, este trabajo estableció un referente metodológico para que otros investigadores exploren el espacio de

dos o más combinaciones de conductancias específicas máximas presentes en una membrana neuronal, con miras a determinar su relación con diferentes perfiles de descarga.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Financiación: Universidad del Norte.

REFERENCIAS

- (1) Hodgkin A, Huxley A, Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 1952; 116: 424-48.
- (2) Hodgkin A, Huxley A. Currents carried by sodium and potassium ions. *Journal of Physiology* 1952; 116: 449-72.
- (3) Hodgkin A, Huxley A. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 1952; 116: 473-96.
- (4) Hodgkin A, Huxley A. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 1952; 116: 497-506.
- (5) Hodgkin A, Huxley A, Katz B. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology* 1952; 117: 500-44.
- (6) Thompson S, Masukawa L, Prince D. Temperature dependence of intrinsic membrane properties and synaptic potential in hippocampal CA1 neurons in vitro. *The Journal of Neuroscience* 1985; 5(3): 817-24.
- (7) Fitzhugh R. Theoretical effect of temperature on threshold in the Hodgkin-Huxley nerve model. *The Journal of General Physiology* 1966; 49: 989-1005.
- (8) Hodgkin A, Katz B. The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. *Journal of Physiology* 1949; 109: 240-9.
- (9) Rattay F, Aberham M. Modeling Axon Membranes for Functional Electrical Stimulation.

- IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1993; 40(12): 1201-9.
- (10) Somero G. Temperature Adaptation of Enzymes: Biological Optimization Through Structure-Function Compromises. *Annual Review of Ecology and Systematics* 1978; 9: 1- 29.
- (11) Tortora G., Derrickson B. *Anatomía y Fisiología. Metabolismo y Nutrición*. 11ª ed. Santa Fe de Bogotá, D.C.: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 950-98.
- (12) Marin G., Mpodozis J, Sentis E, Ossandon T, Letelier J C. Oscillatory bursts in the optic tectum of birds represent re-entrant signals from the nucleus isthmi pars parvocellularis. *Journal of Neuroscience* 2005; 25(30): 7081-89.
- (13) Hernández O. Simulación de la propagación del potencial de acción en geometrías complejas: Aplicación al circuito atencional istmo - tectal de aves. [Tesis]. Santiago de Chile; 2009.
- (14) Bean B. The action potential in mammalian central neurons. *Nature* 2007; 8: 451-65.
- (15) Lamas J. Evolución del concepto de potencial de reposo neuronal. Aspectos básicos y clínicos. *Revista de Neurología* 2005; 41 (9): 538-49.
- (16) Hines M, Carnevale N. NEURON: a Tool for Neuroscientists. *The Neuroscientist* 2001; 7: 123-35.
- (17) Hines M, Carnevale N. Discrete event simulation in the NEURON environment. *Neurocomputing* 2004; 58-60: 1117 - 22.
- (18) Hines M, Carnevale N. *The NEURON Book*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- (19) NEURON for empirically-based simulations of neurons and networks of neurons. Disponible en: <http://www.neuron.yale.edu/neuron/>. [Consultado el 10 de mayo de 2011].
- (20) NEST initiative. Disponible en: <http://www.nest-initiative.org/index.php/>. [Consultado el 10 de Mayo de 2011].
- (21) GENESIS Sim.org. Disponible en: <http://genesis-sim.org/>. [Consultado el 10 de mayo de 2011].
- (22) Research reports that have used NEURON. Disponible en: <http://www.neuron.yale.edu/neuron/static/bib/usednrrn.html>. [Consultado el 10 de mayo de 2011].
- (23) QtiPlot - Data Analysis and Scientific Visualisation. Disponible en: <http://soft.proindependent.com/qtiplot.html>. [Consultado el 10 de mayo de 2011].
- (24) Irisawa H, Brown H.F, Giles W. Cardiac Pacemaking in the Sinoatrial Node. *Physiological Reviews* 1993; 73: 197-227.
- (25) Bouman LN, Jongsma HJ. Structure and function of the sino-atrial node: A review. *European Heart Journal* 1986; 7: 94 - 104.