



FACULTADE DE MATEMÁTICAS

Traballo Fin de Grao

Análisis numérico del modelo de Hodgkin-Huxley

Alba Rois González

2020/2021

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

GRAO DE MATEMÁTICAS

Traballo Fin de Grao

Análisis numérico del modelo de Hodgkin-Huxley

Autora: Alba Rois González

Tutores: Óscar López Pouso y Carmen Rodríguez Iglesias

Julio, 2021

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Trabajo propuesto

| |
|--|
| Área de Conocimiento: Matemática Aplicada |
| Título: Análisis numérico del modelo de Hodgkin-Huxley |
| Breve descripción del contenido |
| <p>Este modelo, propuesto por Hodgkin y Huxley en 1952, consiste en un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales que describen la iniciación y transmisión del potencial de acción en células excitables, como las neuronas o los miocitos cardíacos.</p> <p>El objetivo de este trabajo es resolver las ecuaciones que componen el modelo mediante distintos métodos numéricos e implementarlos en MATLAB[®]. Se prestará también atención a las propiedades numéricas de los distintos esquemas.</p> |
| Recomendaciones |
| |
| Otras observaciones |
| |

Índice general

| | |
|---|-------------|
| Resumen | VIII |
| Introducción | XI |
| 1. Descripción del modelo de Hodgkin-Huxley | 1 |
| 1.1. Fisiología de la neurona. Potencial de acción | 1 |
| 1.2. Modelo matemático | 8 |
| 1.2.1. Circuito eléctrico equivalente | 9 |
| 1.2.2. Modelo completo | 13 |
| 1.2.3. Consideraciones acerca del modelo | 14 |
| 2. Resolución del modelo bajo hipótesis de homogeneidad en espacio | 17 |
| 2.1. Existencia y unicidad de solución del PVI | 18 |
| 2.2. Métodos numéricos de resolución de EDO | 22 |
| 2.2.1. Euler explícito | 22 |
| 2.2.2. Runge-Kutta | 23 |
| 2.3. Análisis comparativo de los métodos numéricos | 25 |
| 2.4. Análisis de los resultados de la simulación numérica | 30 |
| 3. Resolución del modelo sin hipótesis de homogeneidad en espacio | 37 |
| 3.1. Métodos numéricos de resolución de EDP | 40 |
| 3.1.1. Implícito estándar | 41 |
| 3.1.2. Crank-Nicolson | 46 |
| 3.2. Consideraciones acerca de los métodos numéricos | 48 |
| 3.3. Análisis de los resultados de la simulación numérica | 49 |
| 4. Conclusiones y nuevas líneas de trabajo | 53 |
| Índice de parámetros del modelo | 57 |

| | |
|---|-----------|
| Apéndice I: Códigos de MATLAB® | 59 |
| I.I. Modelo bajo hipótesis de homogeneidad en espacio | 59 |
| I.I.I. Entrada de datos | 59 |
| I.I.II. Euler explícito | 60 |
| I.I.III. Función intrínseca ode23 | 62 |
| I.I.IV. Runge-Kutta clásico de 4 etapas | 64 |
| I.I.V. Función F | 66 |
| I.I.VI. Función corriente externa | 67 |
| I.I.VII. Funciones Alpha y Beta | 67 |
| I.II. Modelos sin hipótesis de homogeneidad en espacio | 69 |
| I.II.I. Entrada de datos | 69 |
| I.II.II. Implícito estándar | 70 |
| I.II.III. Crank-Nicolson | 72 |
| Apéndice II: Sobre los parámetros de activación e inactivación de Na y K | 77 |
| Apéndice III: Efecto de la temperatura | 81 |
| Bibliografía | 83 |

Resumen

A mediados del siglo XX, Hodgkin y Huxley presentaron un modelo que explica el inicio y propagación del potencial de acción en una neurona. En términos cuantitativos, condensa la dinámica de la membrana celular y de los canales iónicos implicados en la transmisión del impulso nervioso en un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales. El objetivo del presente trabajo es resolver numéricamente el modelo de Hodgkin y Huxley para simular la respuesta de un axón no mielinizado a un estímulo externo. El modelo se resuelve bajo dos supuestos: homogeneidad espacial y no homogeneidad, empleando métodos clásicos para EDO y funciones intrínsecas de MATLAB[®] en el primer caso y métodos de diferencias finitas para EDP en el segundo. Se comienza exponiendo las implicaciones del modelo desde el punto de vista de la fisiología de una neurona, para proseguir obteniendo y presentando las ecuaciones que lo conforman, en analogía con las ecuaciones de un circuito eléctrico. A continuación, se detallan los métodos numéricos que se emplean para su resolución y se presentan los resultados de la simulación numérica. Por medio de la simulación numérica, se observó que el modelo reproduce las características básicas de una neurona. Además, se puso de manifiesto el problema de inestabilidad numérica que surge cuando se desarrollan potenciales de acción y se mostró el efecto determinante de la magnitud y frecuencia de los estímulos en el desarrollo de potenciales de acción.

Palabras clave: neurociencia, análisis numérico, ecuaciones diferenciales, potencial de acción, Hodgkin-Huxley.

Abstract

In the middle of the 20th century, a model explaining the initiation and propagation of action potential across a neuron was presented by Hodgkin and Huxley. In quantitative terms, it condenses the dynamics of cellular membrane and ion channels involved in nerve impulse transmission into a system of four non-linear differential equations. The aim of the present work is to numerically solve Hodgkin-Huxley model in order to simulate the response of an unmyelinated axon to an external stimulus. The model is solved under two criterion: space-clamped and non-space-clamped, by employing classical methods for ODEs and MATLAB[®] intrinsic functions for the first criterion and finite-difference methods for PDEs for the second. Firstly, implications of the model in terms of neuronal physiology are exposed and model's equations are established, in analogy with equations of an electrical circuit. Then, the numerical methods which are to be employed are detailed and numerical results are presented.

Through numerical simulation, it was noted that the model was able to replicate basic features of a neuron. Moreover, it was revealed that numerical instability occurs when action potentials are generated and it was shown that size and frequency of stimulus have a decisive effect on the generation of action potentials.

Keywords: neuroscience, numerical analysis, differential equations, action potential, Hodgkin-Huxley.

Introducción

En todas las células existe una diferencia de potencial entre el medio intracelular y el extracelular que se conoce como potencial de membrana. Sin embargo, solo ciertas células, las llamadas excitables, como los miocitos o las neuronas, son capaces de, como respuesta a estímulos eléctricos de una cierta magnitud, generar cambios en su potencial de membrana que se transmiten a lo largo de la célula. Esta respuesta se denomina potencial de acción y constituye el mecanismo fundamental para transmitir información entre células.

En 1952, los fisiólogos Alan Hodgkin y Andrew Huxley realizaron varios experimentos con el objetivo de describir cómo se propaga el potencial de acción en las células nerviosas. En estos experimentos emplearon el axón de calamar gigante, sobre el que aplicaron una corriente externa desencadenando el potencial de acción. Como resultado del estudio, presentaron el conocido como modelo de Hodgkin-Huxley, un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales que describen con gran exactitud la transmisión del impulso nervioso.

La importancia de este modelo, por el cual sus autores recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1963, radica en el hecho de que logra describir no solo cualitativamente, sino también cuantitativamente, la transmisión del potencial de acción.

En este trabajo, se presentarán las ecuaciones que componen dicho modelo y se resolverán numéricamente. Con el objetivo de entender las variables que intervienen en las ecuaciones, se explicará previamente y de forma breve la fisiología de una neurona. A continuación se presentará el modelo y se resolverá bajo dos hipótesis: homogeneidad en el espacio y no homogeneidad. En el primero de los casos, resultará un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para cuya resolución se emplearán los métodos de Euler explícito, el Runge-Kutta clásico de cuarto orden y funciones intrínsecas de MATLAB® ; mientras que, en el segundo, resultará un sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales y se resolverá empleando métodos de diferencias finitas. Se compararán las propiedades de

los distintos métodos utilizados y, en el caso del modelo bajo hipótesis de homogeneidad, se comprobará, además, su exactitud aplicándolos a un caso sencillo en el que la solución exacta del problema es conocida. Finalmente, se expondrán las conclusiones que se extraen del trabajo realizado y se propondrán nuevas líneas de trabajo.

Capítulo 1

Descripción del modelo de Hodgkin-Huxley

1.1. Fisiología de la neurona. Potencial de acción

La **neurona** es la unidad funcional básica del sistema nervioso y su función es recibir estímulos y transmitirlos a otras células. Morfológicamente, una neurona consta de tres partes: un cuerpo celular o soma, unas ramificaciones cortas llamadas dendritas y una prolongación principal llamada axón.

Las **dendritas** reciben señales químicas de otras neuronas que convierten en señales eléctricas y las transmiten al **cono axónico**, que es la zona de unión entre el soma y el axón. En caso de que el estímulo eléctrico supere un cierto umbral, en esta zona se desencadena el conocido como **potencial de acción**, que es conducido a través del axón hasta el extremo más distal de la neurona, donde están las terminaciones sinápticas. Estas terminaciones sinápticas, al recibir el potencial de acción, liberan unas sustancias químicas, llamadas neurotransmisores, que se unen a receptores de otra neurona o célula, de manera que se transmite el estímulo nervioso.

Diversos estudios anteriores a los experimentos de Hodgkin y Huxley ya habían mostrado que la transmisión del impulso nervioso estaba relacionada con el movimiento de partículas cargadas, iones, a través de la membrana celular. Sin embargo, fueron Hodgkin y Huxley los que determinaron las leyes que gobiernan este movimiento iónico y, en última instancia, las formalizaron en términos matemáticos.

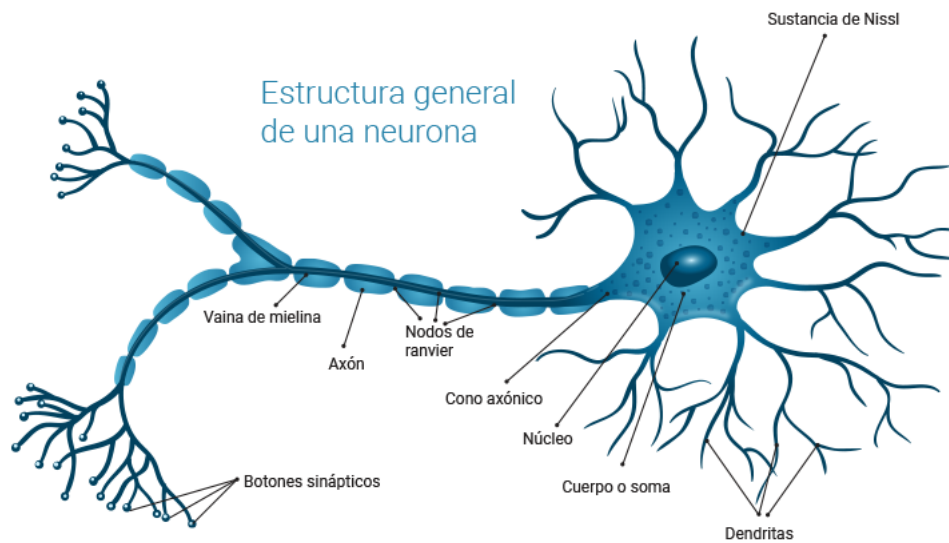


Figura 1.1: Estructura de una neurona. Recuperado de <https://medium.com/soldai/inspiracion-biologica-de-las-redes-neuronales-artificiales-9af7d7b906a>

Antes de presentar el modelo propuesto por Hodgkin y Huxley, es necesario, no obstante, entender qué iones son los que se mueven a través de la membrana celular y cómo es este movimiento.

En una célula, las especies iónicas más frecuentes son el ion sodio (Na^+), el ion potasio (K^+) y, en menor medida, aniones orgánicos. El movimiento de estos iones a través de la membrana celular es la base del inicio y propagación del potencial de acción, pero este movimiento no es arbitrario, sino que obedece a las características estructurales de la membrana celular.

Generalidades acerca de la membrana celular

La **membrana celular** es una bicapa lipídica que aísla el medio intracelular del medio extracelular, y una de sus funciones es regular el paso de sustancias que entran y salen de la célula. Se compone fundamentalmente de fosfolípidos, que son altamente hidrofóbicos, junto con otros tipos de lípidos, proteínas y carbohidratos.

Su composición determina que actúe como una **barrera selectiva** que permite el paso de algunas moléculas pequeñas y no cargadas eléctricamente, pero impide el paso de moléculas hidrosolubles y cargadas eléctricamente (iones). Para permitir el paso de estas últimas, existen unas estructuras proteicas transmembrana, esto es, que atraviesan la membrana

celular, y que son los **canales** y **bombas iónicas**. Ambos son selectivos para uno o varios tipos de iones, de manera que, a través de mecanismos físico-químicos, son capaces de discriminar las distintas especies iónicas y dejar pasar solo algunas de ellas [19].

Se distinguen dos tipos de **canales** iónicos: los canales de fuga, que están siempre abiertos, y otros que se abren o se cierran en respuesta a estímulos químicos (canales regulados por ligandos) o a cambios en el voltaje transmembrana (**canales regulados por voltaje**). Tal y como se comentó anteriormente, los canales son selectivos para ciertos tipos de iones, de tal forma que se hablará de canales de una cierta especie iónica, tales como canales de sodio o potasio, para referirse a canales altamente selectivos (permeables) para esa especie.

Los **canales**, a diferencia de las bombas, no utilizan energía para el movimiento de los iones, sino que, cuando están abiertos, los iones fluyen a través de ellos en el sentido que determina su gradiente electroquímico. El gradiente electroquímico de un cierto ion es el resultado de la suma de dos tipos de fuerzas: la **fuerza electrostática**, que tiende a impulsar al ion hacia el medio donde predominan las partículas de carga contraria, y el **gradiente de difusión** o concentración, que determina el movimiento de un ion desde un lugar donde hay más concentración a otro donde hay menos.

Por otra parte, las **bombas iónicas** utilizan energía para transportar iones a través de la membrana celular en contra de su gradiente electroquímico. Especialmente importante es la llamada bomba de sodio-potasio, que transporta 3 iones de sodio al exterior por cada 2 iones de potasio que bombea al interior de la célula, lo que determina que el medio extracelular sea más rico en Na^+ .

Las diferentes concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula determinan que exista una diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular que se denomina **potencial de membrana**.

El **estado de equilibrio** para un ion es aquel en el que el flujo neto de ese ion a través de la membrana es nulo. Esto sucede cuando existe un flujo debido al gradiente de difusión y otro flujo debido a la fuerza electrostática de sentido contrario y ambos son de la misma magnitud. Para cada especie iónica existe un valor del potencial de membrana en el que dicha especie se encuentra en estado de equilibrio. Este valor se conoce como **potencial de equilibrio** del ion.

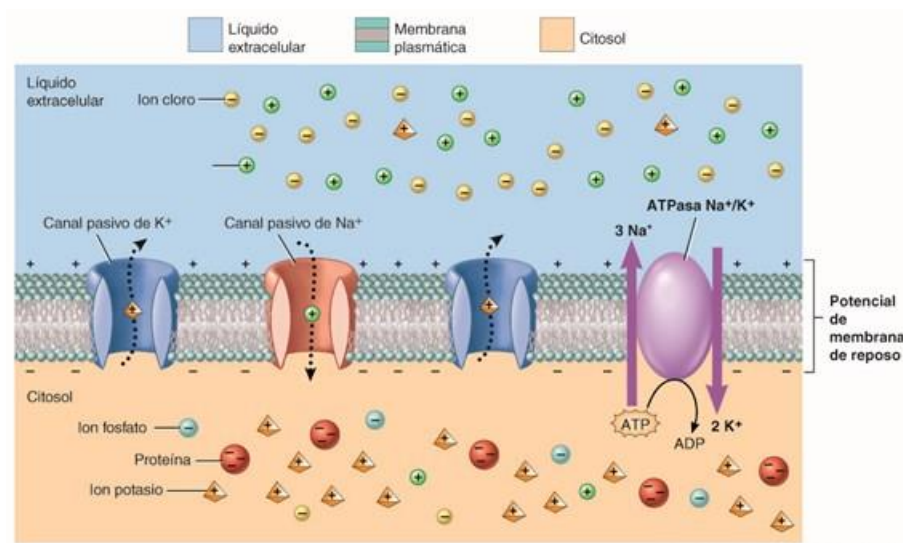


Figura 1.2: Gráfico que muestra la membrana celular en estado de reposo. Los canales de fuga (canales pasivos) permanecen abiertos, permitiendo el flujo de iones K^+ y, en menor medida, Na^+ a través de la membrana celular, y la bomba de sodio-potasio también regula el paso de iones. Recuperado de <http://www.isipedia.com/enfermeria/fisiologia-humana/propiedades-de-la-membrana-en-reposo>

Potencial de membrana en reposo

En ausencia de un estímulo nervioso, es decir, en una neurona en reposo, el medio extracelular es rico en sodio (Na^+), mientras que en el medio intracelular se encuentran fundamentalmente potasio (K^+) y aniones orgánicos. Esta distribución asimétrica de los iones determina que exista una diferencia de carga entre el interior y exterior celular, que, en el caso de las neuronas, es del orden de -70 mV . A esta diferencia de potencial se le llama potencial de membrana en reposo o, de forma abreviada, **potencial de reposo**, y se dice que la membrana está **polarizada**.

Existe una serie de factores que determinan que, en reposo, el potencial de membrana sea negativo:

- Los canales de fuga, que son los que están abiertos en reposo, son mucho más permeables al ion K^+ que al ion Na^+ , lo que favorece la salida de K^+ del interior celular, donde es más abundante, provocando que el interior celular sea más negativo.
- Los aniones orgánicos presentes en el interior de la neurona, que tienen carga negativa, suelen estar unidos a proteínas, constituyendo moléculas voluminosas que no pueden atravesar la membrana celular.

- La bomba de sodio-potasio también contribuye a hacer el interior celular más negativo, ya que extrae 3 cargas positivas por cada 2 que bombea al interior.

Todo ello determina que el potencial de reposo de una neurona sea negativo y, además, debido a la mayor permeabilidad al K^+ , este potencial de reposo, -70 mV , es similar al potencial de equilibrio del K^+ , -82 mV . De hecho, si la membrana resultase permeable a un único ion, el potencial de membrana en reposo coincidiría con el potencial de equilibrio de ese ion.

El potencial de reposo se mantiene constante, ya que el flujo neto de iones a través de la membrana es nulo cuando la neurona está en reposo, esto es, cuando no emite señal eléctrica. Esto se debe, por una parte, a la fuerza electrostática y al gradiente de difusión y, por otra, a la acción de la bomba de sodio-potasio. Así, se tiene lo siguiente:

- **Ion potasio:** Dado que en el interior hay una mayor concentración de K^+ , el gradiente de difusión determina que los iones de K^+ se muevan hacia el exterior de la célula. Por otra parte, como el interior de la célula está cargado negativamente respecto al exterior, la acción de la fuerza electrostática determina que los iones se muevan hacia el interior. De esta forma, las fuerzas se compensan y el flujo neto de K^+ a través de la membrana celular es nulo.
- **Ion sodio:** La concentración de Na^+ es mayor en el exterior que en el interior, por lo que los iones de Na^+ se mueven hacia el interior de la célula por acción del gradiente de difusión. Además, la fuerza electrostática determina, también, que los iones de Na^+ se muevan hacia el interior. De esta manera, existe un flujo neto no nulo de Na^+ hacia el interior celular y este flujo provocaría que el potencial de membrana se desplazase del potencial de reposo. Sin embargo, la actividad de la bomba de sodio-potasio evita que esto suceda, ya que esta proteína emplea energía para, en contra de su gradiente de concentración, transportar 3 iones de sodio al exterior por cada 2 iones de potasio que bombea al interior de la célula, compensando, así, el flujo de Na^+ que existe hacia el interior celular.

De esta manera, cuando la neurona está en reposo, el flujo neto de iones a través de la membrana celular es nulo.

Recordemos que la diferencia de cargas entre el interior y el exterior celular se llama potencial de membrana y que, en caso de reposo, se dice que la membrana está polarizada. Diremos que la membrana se **despolariza** cuando el potencial de membrana se vuelve más

positivo y que la membrana se **repolariza** cuando el potencial de membrana se vuelve más negativo. La despolarización y repolarización de la membrana celular vienen determinadas por el flujo de iones a través de dicha membrana. En este sentido, uno de los descubrimientos más importantes de Hodgkin y Huxley fue el hecho de que existen canales independientes para los distintos iones, por los cuales estos atraviesan la membrana celular. De esta forma, en un momento dado, la membrana puede ser más permeable a un determinado ion y menos permeable a otro en función del número de canales de cada ion que se encuentren abiertos. Así, por ejemplo, si la membrana aumenta su permeabilidad al Na^+ y mantiene la permeabilidad al K^+ , entrarán más iones sodio al interior, de manera que el potencial de membrana será más positivo; la membrana se despolariza.

Transmisión del potencial de acción

El **potencial de acción** constituye la forma de transmisión de un estímulo nervioso y se desencadena como respuesta a una despolarización de la membrana celular que provoca que el potencial de membrana alcance un **umbral de voltaje** [12] determinado, que, en el caso de las neuronas, es de aproximadamente -55 mV . En este sentido, el potencial de acción responde, de acuerdo a Hodgkin y Huxley, a la *ley del todo o nada*: si el estímulo eléctrico no es suficiente para que el potencial de membrana rebase el umbral, la respuesta no se genera y, si llega al umbral, el potencial de acción se desarrolla completamente. De esta forma, siempre que se supere el umbral, la amplitud y duración del potencial de acción es la misma, independientemente de la magnitud del estímulo aplicado.

Por otra parte, si la magnitud del estímulo es lo suficientemente grande, en lugar de un único potencial de acción puede producirse una secuencia de varios potenciales de acción (disparos neuronales) separados por períodos de inactividad. Así, aunque la intensidad del estímulo no afecta a la forma y velocidad del potencial de acción, produce un aumento proporcional de la frecuencia de disparos neuronales [19]. De esta manera, el sistema nervioso utiliza la frecuencia de los impulsos para codificar la intensidad del estímulo.

De acuerdo a los estudios de Hodgkin y Huxley, la transmisión del potencial de acción se puede describir cualitativamente como sigue:

1. Un estímulo eléctrico de suficiente magnitud, procedente de otra neurona u otro tipo de célula, despolariza la membrana, de manera que el potencial de membrana alcanza el umbral de voltaje.

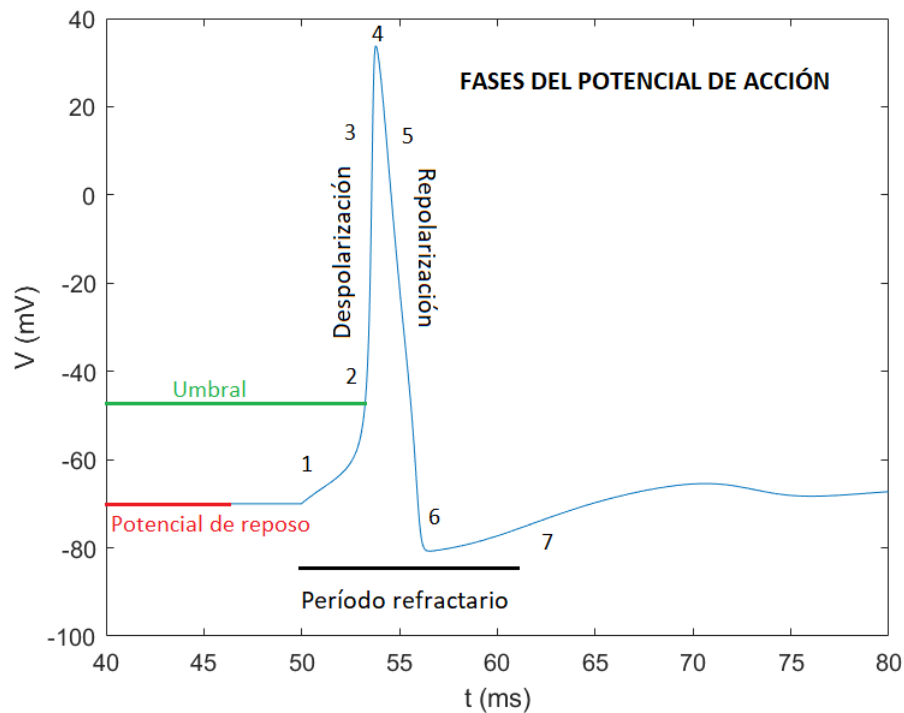


Figura 1.3: Gráfica potencial de membrana frente a tiempo, obtenida al resolver numéricamente el modelo de Hodgkin-Huxley con MATLAB®.

- Una vez alcanzado el umbral, la membrana aumenta su permeabilidad al Na^+ , esto es, se abren canales de sodio regulados por voltaje. Dado que la concentración de Na^+ es mayor en el exterior que en el interior de la célula y debido, también, a las fuerzas electrostáticas, el Na^+ entra en la neurona y esto provoca que la membrana se despolarice aún más. De esta manera, el interior de la célula pasa a tener más carga que el exterior y el potencial de membrana se vuelve positivo.
- A medida que avanza la despolarización de la membrana se van abriendo canales de potasio regulados por voltaje. Debido a su gradiente de difusión y a las fuerzas electrostáticas, el K^+ se mueve del interior al exterior celular.
- La despolarización continúa hasta que el potencial de membrana se aproxima al potencial de equilibrio del Na^+ , $+40 \text{ mV}$, el potencial de membrana que hace que el flujo neto de Na^+ sea nulo. En ese momento, se cierran los canales de sodio y comienza la repolarización de la membrana.
- Los canales de potasio están abiertos y, por tanto, el K^+ continúa saliendo de la célula. Esto provoca que disminuya la carga en el interior, de manera que el potencial de

membrana va disminuyendo hasta volverse negativo.

6. La repolarización continúa hasta que el potencial de membrana alcanza el potencial de equilibrio del K^+ , que es ligeramente más negativo que el potencial de reposo. En esta situación, se dice que la membrana está hiperpolarizada.
7. Finalmente, la bomba de sodio-potasio y los canales de fuga (que son más permeables al K^+) equilibran la concentración de iones, llevando nuevamente el potencial de membrana al potencial de reposo.

Durante la transmisión de un potencial de acción, existe un intervalo de tiempo conocido como **período refractario**, en el cual los canales regulados por voltaje aún no han recobrado su estado original y la neurona no responde de la misma forma a un estímulo. Comprende dos fases:

- El **período refractario absoluto**, que coincide con la fase de despolarización y parte de la fase de repolarización y en el cual los canales de Na^+ regulados por voltajes están inactivados. En este período no puede generarse un nuevo potencial de acción, independientemente de la intensidad del estímulo aplicado. Esto se debe a que, a diferencia de los canales en estado cerrado, los canales inactivados no pueden abrirse aunque reciban estímulos. Para permitir su apertura, los canales de sodio tienen que reactivarse, esto es, pasar de estado inactivado a estado cerrado y este hecho sucede durante la repolarización.
- El **período refractario relativo**, que coincide con la fase en que la membrana está hiperpolarizada. En este período los canales de Na^+ regulados por voltaje ya están cerrados y puede generarse un nuevo potencial de acción. Sin embargo, para generar este segundo potencial de acción es necesario que se aplique un estímulo de gran magnitud, ya que la despolarización necesaria para alcanzar el umbral es mayor que en el caso del primer potencial de acción.

1.2. Modelo matemático

Como ya se comentó en la sección anterior, a través de sus experimentos con el axón de calamar gigante, Hodgkin y Huxley lograron mostrar que las corrientes iónicas a través de la membrana neuronal son las responsables de la transmisión del impulso nervioso. Además, observaron que el comportamiento de la membrana celular puede ser descrito en términos de un circuito eléctrico. De esta manera, a través de las ecuaciones que modelan dicho circuito, lograron formalizar la transmisión del potencial de acción en un sistema de

ecuaciones diferenciales.

Antes de presentar el modelo, hay algunas consideraciones que cabe tener en cuenta:

- Para poder medir las corrientes iónicas, Hodgkin y Huxley emplearon una técnica conocida como **voltage clamp** (fijación de voltaje), introducida por Kenneth Cole y George Marmont en 1947. Mediante el uso de dos electrodos y un circuito de retroalimentación, esta técnica permite mantener fijo el potencial de membrana. De esta forma, se puede estudiar el comportamiento de los canales iónicos para distintos potenciales de membrana, previamente fijados.
- Las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley fueron derivadas del axón de calamar gigante, un axón no mielinizado. Un **axón mielinizado** está recubierto por una capa proteica conocida como vaina de mielina, que actúa como un aislante eléctrico. Debido a la presencia de canales en la membrana celular, en la transmisión del impulso nervioso hay una fuga de corriente hacia el medio circundante y esto provoca que la amplitud de la señal se disipe. Para evitar esto, algunas neuronas presentan axones recubiertos con mielina. Este recubrimiento no es continuo, sino que hay segmentos mielinizados intercalados con otros no mielinizados. Estos últimos se llaman **nodos de Ranvier** (ver figura 1.1) y es donde están concentrados los canales iónicos, de tal forma que, debido a la gran resistencia que ofrece la membrana en los segmentos mielinizados, la transmisión del potencial de acción tiene lugar en estos nodos. Se dice, en este caso, que la conducción del impulso nervioso es saltatoria y la velocidad de transmisión es mayor que en el caso no mielinizado [5].

El modelo de Hodgkin-Huxley se puede adaptar para el caso de axones mielinizados, pero en este trabajo nos centraremos en el caso de axones no mielinizados, siguiendo lo estudiado por Hodgkin y Huxley.

1.2.1. Circuito eléctrico equivalente

Las propiedades eléctricas de una neurona pueden representarse mediante un circuito eléctrico simple formado por un condensador, resistores y baterías [12].

La **membrana celular**, que separa el interior y el exterior celular, actúa como un **condensador**. Un condensador está formado por dos placas conductoras y un medio aislante que las separa, de tal manera que, cuando se someten a una diferencia de potencial, una de las placas adquiere carga positiva y la otra negativa. Así, se dice que un condensador

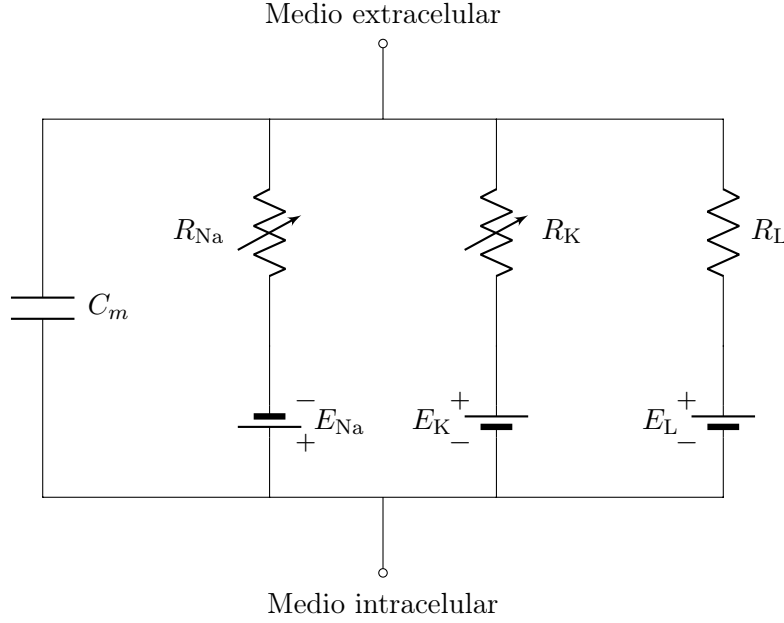


Figura 1.4: Adaptación del circuito original propuesto por Hodgkin y Huxley [12] para representar el comportamiento eléctrico de la membrana del axón de calamar gigante.

almacena cargas eléctricas y está caracterizado por su capacitancia, que se mide en faradios (F). La carga en un condensador se calcula como $q = CV$ donde C es la capacitancia y V la diferencia de potencial entre las placas. Se considera la membrana celular, pues, como un condensador de capacitancia C_m^a . Su carga será $q = C_m V_m$, en donde V_m es el potencial de membrana.

Los distintos tipos de **canales iónicos** que se encuentran en la membrana actúan como **resistores** caracterizados por su resistencia, que se mide en ohmios (Ω). Hay un resistor para cada tipo de canal iónico: uno para el sodio, de resistencia R_{Na} ; otro para el potasio, de resistencia R_K y otro de escape para el resto de iones (fundamentalmente Cl^-), con resistencia R_L . Los canales de escape se suponen constantes; sin embargo, el número de canales abiertos para el sodio y el potasio depende del potencial de membrana. Esto se traduce en que R_{Na} y R_K son funciones dependientes del tiempo y del potencial de membrana, V_m , lo que se indica en el circuito con una flecha transversal sobre los resistores.

La inversa de la resistencia es la conductancia, $g_{ion} = \frac{1}{R_{ion}}$, que es una medida de la permeabilidad de la membrana a un determinado ion. Denotaremos por $g_{Na} = g_{Na}(t, V_m)$,

^a C_m denota la capacitancia específica, es decir, el valor por unidad de área, y se mide en $\mu F/cm^2$.

$g_K = g_K(t, V_m)$ y g_L las conductancias para el sodio, el potasio y de escape, respectivamente, donde la última se supone constante.

Por otra parte, la diferencia de potencial entre el potencial de membrana y el potencial de equilibrio para cada ion induce una fuerza electromotriz, que se representa por una **batería** en el circuito. Así, se tienen baterías distintas para el sodio, el potasio y el resto de iones, con voltajes respectivos E_{Na} , E_K y E_L .

Cuando una corriente $I(x, t)$ se inyecta en la célula, esta puede aumentar la carga en la membrana (condensador) o bien fluir a través de los canales iónicos (resistencias). De esta forma, la corriente total a través de la membrana, $I(x, t)^b$, tiene dos componentes: la corriente capacitiva, $I_C(x, t)$, que se almacena en la membrana, y la corriente iónica, $I_{ion}(x, t)$, asociada al flujo de iones a través de los resistores:

$$I(x, t) = I_C(x, t) + I_{ion}(x, t) = I_C(x, t) + I_{Na}(x, t) + I_K(x, t) + I_L(x, t). \quad (1.1)$$

La corriente capacitiva, $I_C(x, t)$, se define como la tasa de cambio de la carga almacenada en la membrana, $I_C = \frac{\partial q}{\partial t}$. Además, teníamos que la carga en la membrana se calculaba como $q = C_m V_m$. Por tanto, reescribimos la corriente capacitiva como $I_C(x, t) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t}$.

Por otra parte, por la *ley de Ohm*, $I = \frac{V}{R}$, lo que, en términos de conductancia, sería $I = Vg$.

Ahora, como V_m es el voltaje total a través de la membrana celular y E_k es el voltaje de la batería correspondiente al ion k , el voltaje a través del resistor correspondiente será $V_m - E_k$, donde E_k es el potencial de equilibrio para el ion k . Así, aplicando la ley de Ohm, tenemos:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na}(V_m - E_{Na}), \\ I_K &= g_K(V_m - E_K), \\ I_L &= g_L(V_m - E_L). \end{aligned} \quad (1.2)$$

Sustituyendo en (1.1) las expresiones anteriores y la expresión para la corriente capa-

^b $I(x, t)$ denota la densidad de corriente total a través de la membrana y se mide en $\mu A/cm^2$.

citiva obtenemos:

$$I(x, t) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + g_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}}) + g_{\text{K}}(V_m - E_{\text{K}}) + g_{\text{L}}(V_m - E_{\text{L}}), \quad (1.3)$$

donde la corriente de fuga se supone constante, por lo que g_{L} es constante y g_{Na} y g_{K} son funciones dependientes del tiempo y del potencial de membrana.

Finalmente, despejando $C_m \frac{\partial V_m}{\partial t}$ tenemos la ecuación

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \underbrace{I(x, t)}_{\text{corriente externa}} - \underbrace{g_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}})}_{\text{corriente Na}^+} - \underbrace{g_{\text{K}}(V_m - E_{\text{K}})}_{\text{corriente K}^+} - \underbrace{g_{\text{L}}(V_m - E_{\text{L}})}_{\text{corriente de fuga}}, \quad (1.4)$$

que describe la variación del potencial de membrana en función de la corriente externa aplicada y de la dinámica de las distintas corrientes iónicas.

Conductancia de sodio y potasio

Como ya se comentó anteriormente, Hodgkin y Huxley postularon que las conductancias del sodio y del potasio dependían del tiempo y del potencial de membrana [11], pero, además, fueron capaces de expresar matemáticamente este hecho [12]. Para ello, introdujeron unas variables adimensionales, m , h y n , que toman valores entre 0 y 1 y que modelan la probabilidad de que un canal para una determinada especie iónica esté abierto o cerrado.

Las variables m y h son los parámetros de activación e inactivación para el Na^+ , respectivamente; mientras que la variable n es el parámetro de activación para el K^+ . Si $\overline{g_{\text{Na}}}$ y $\overline{g_{\text{K}}}$ denotan las conductancias máximas para Na^+ y K^+ , es decir, las conductancias para cada ion si todos los canales para ese determinado ion estuviesen abiertos, se tiene que:

$$g_{\text{Na}} = \overline{g_{\text{Na}}} m^3 h, \quad (1.5)$$

$$g_{\text{K}} = \overline{g_{\text{K}}} n^4. \quad (1.6)$$

Además, la variación de los parámetros m , h y n con respecto al tiempo viene dada por

^c $\overline{g_{\text{Na}}}$ y $\overline{g_{\text{K}}}$ se miden en mS/cm^2 , mS : milisiemens.

las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\frac{\partial m(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_m(V_m)(1 - m(t, V_m)) - \beta_m(V_m)m(t, V_m), \\ \frac{\partial h(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_h(V_m)(1 - h(t, V_m)) - \beta_h(V_m)h(t, V_m), \\ \frac{\partial n(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_n(V_m)(1 - n(t, V_m)) - \beta_n(V_m)n(t, V_m),\end{aligned}\tag{1.7}$$

donde α_k y β_k con $k \in \{m, h, n\}$ son las constantes de velocidad de cambio de canales abiertos a cerrados y de cerrados a abiertos, respectivamente. Hodgkin y Huxley encontraron, a través de la experimentación, que las constantes de velocidad se ajustan a las siguientes expresiones [12]:

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{0,1 (V_m - V_r - 25)}{1 - \exp\left(-\frac{V_m - V_r - 25}{10}\right)}, & \beta_m &= 4 \exp\left(-\frac{V_m - V_r}{18}\right), \\ \alpha_h &= 0,07 \exp\left(-\frac{V_m - V_r}{20}\right), & \beta_h &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{-30 + V_m - V_r}{10}\right)}, \\ \alpha_n &= 0,01 \frac{V_m - V_r - 10}{1 - \exp\left(-\frac{V_m - V_r - 10}{10}\right)}, & \beta_n &= 0,125 \exp\left(-\frac{V_m - V_r}{80}\right),\end{aligned}$$

donde V_r denota el potencial de membrana en reposo, que, en el caso de las neuronas, es de -70 mV .

Observación 1. Las expresiones anteriores fueron halladas experimentalmente a una temperatura de $6,3^\circ\text{C}$. Si la temperatura de la neurona de interés fuese otra, sería necesario escalar las expresiones, tal y como puede verse en el Apéndice III.

1.2.2. Modelo completo

Sustituyendo las expresiones (1.5) y (1.6) en la ecuación (1.4) tenemos:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = I(x, t) - \overline{g_{\text{Na}}} m^3 h (V_m - E_{\text{Na}}) - \overline{g_{\text{K}}} n^4 (V_m - E_{\text{K}}) - \overline{g_{\text{L}}} (V_m - E_{\text{L}}),\tag{1.8}$$

donde

$$\begin{aligned}\frac{\partial m(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_m(V_m)(1 - m(t, V_m)) - \beta_m(V_m)m(t, V_m), \\ \frac{\partial h(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_h(V_m)(1 - h(t, V_m)) - \beta_h(V_m)h(t, V_m), \\ \frac{\partial n(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_n(V_m)(1 - n(t, V_m)) - \beta_n(V_m)n(t, V_m),\end{aligned}\tag{1.9}$$

con

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{0,1 (V_m + 45)}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 45}{10}\right)}, & \beta_m &= 4 \exp\left(-\frac{V_m + 70}{18}\right), \\ \alpha_h &= 0,07 \exp\left(-\frac{V_m + 70}{20}\right), & \beta_h &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 40}{10}\right)}, \\ \alpha_n &= 0,01 \frac{V_m + 60}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 60}{10}\right)}, & \beta_n &= 0,125 \exp\left(-\frac{V_m + 70}{80}\right).\end{aligned}$$

Además, los valores de los parámetros que intervienen en este modelo fueron obtenidos experimentalmente por Hodgkin y Huxley y son los siguientes [12]:

$$\begin{aligned}C_m &= 1 \text{ } \mu F/cm^2, \\ E_{Na} &= 45 \text{ mV}, \\ E_K &= -82 \text{ mV}, \\ E_L &= -59,4 \text{ mV}, \\ \overline{g_{Na}} &= 120 \text{ mS/cm}^2, \\ \overline{g_K} &= 36 \text{ mS/cm}^2, \\ \overline{g_L} &= 0,3 \text{ mS/cm}^2.\end{aligned}$$

1.2.3. Consideraciones acerca del modelo

El sistema anterior se simplifica notablemente si se considera el uso de una técnica conocida como *space clamp* o fijación del espacio, que permite eliminar los gradientes de voltaje a lo largo de una región de estudio del axón. De esta forma, se puede considerar que la región es isopotencial, esto es, el potencial de membrana varía con el tiempo, t , pero

no con el espacio, x .

Bajo esta **hipótesis de homogeneidad en espacio**, $V_m = V_m(t)$, con lo que la ecuación (1.8) es una ecuación diferencial ordinaria:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I(t) - \overline{g_{Na}} m^3 h (V_m - E_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V_m - E_K) - \overline{g_L} (V_m - E_L). \quad (1.11)$$

En el capítulo 2, se abordará la resolución del modelo considerando esta hipótesis de homogeneidad en espacio.

Sin embargo, esta suposición no permite conocer cómo se propaga el potencial de acción a lo largo del axón. Por ello, en el capítulo 3 se considerará la resolución del modelo eliminando el supuesto de fijación espacial. En este caso, se tiene que el potencial de membrana varía con el tiempo y con el espacio, $V_m = V_m(x, t)$.

Para formular el modelo sin considerar fijación espacial, Hodgkin y Huxley emplearon la conocida como *teoría del cable* [12], resultando la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} = \frac{2R}{a} I(x, t), \quad (1.12)$$

donde a es el radio del axón, que se supone constante y se mide en cm , y R es la resistividad axial específica, que se mide en $\Omega \cdot cm$.

Así, despejando $I(x, t)$ en (1.12) y sustituyendo en (1.8), se tiene la siguiente ecuación en derivadas parciales:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - \overline{g_{Na}} m^3 h (V_m - E_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V_m - E_K) - \overline{g_L} (V_m - E_L). \quad (1.13)$$

Para resolver la ecuación anterior, debido a las limitaciones computacionales de la época, Hodgkin y Huxley supusieron que la propagación del potencial de acción sucedía de acuerdo a la ecuación de ondas:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial t^2} = \sigma^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2}, \quad (1.14)$$

donde σ es la velocidad de conducción, que se supone constante.

De esta forma, la ecuación en derivadas parciales (1.13) se reduce a una ecuación diferencial ordinaria. Sin embargo, dicha simplificación se obviará en este trabajo, ya que resta información acerca de la propagación del potencial de acción.

Capítulo 2

Resolución del modelo bajo hipótesis de homogeneidad en espacio

En el capítulo anterior vimos que, bajo hipótesis de homogeneidad en espacio, el modelo de Hodgkin-Huxley es un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, que puede escribirse como una *ecuación diferencial ordinaria vectorial* [4]:

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(t, \vec{X}), \quad (2.1)$$

donde

$$\vec{X} = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ X_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} V_m \\ m \\ h \\ n \end{pmatrix}, \quad (2.2)$$

$$\vec{F}(t, \vec{X}) = \begin{pmatrix} I(t)/C_m - 1/C_m (\overline{g_{Na}} X_2^3 X_3 (X_1 - E_{Na}) + \overline{g_K} X_4^4 (X_1 - E_K) + \overline{g_L} (X_1 - E_L)) \\ \alpha_m(X_1)(1 - X_2) - \beta_m(X_1)X_2 \\ \alpha_h(X_1)(1 - X_3) - \beta_h(X_1)X_3 \\ \alpha_n(X_1)(1 - X_4) - \beta_n(X_1)X_4 \end{pmatrix}. \quad (2.3)$$

Si a esta ecuación diferencial se le añade la *condición inicial*

$$\vec{X}(0) = \vec{x}_0 = \begin{pmatrix} X_1(0) \\ X_2(0) \\ X_3(0) \\ X_4(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} V_m(0) \\ m(0) \\ h(0) \\ n(0) \end{pmatrix}, \quad (2.4)$$

tenemos el siguiente **problema de valor inicial** (PVI):

Hallar $\vec{X}(t)$, $0 \leq t \leq T$, para algún T , donde

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(t, \vec{X}) \text{ con } \vec{X}(0) = \vec{X}_0.$$

En relación a la *condición inicial*, en tiempo $t = 0$ suponemos que la neurona no está sometida a ningún estímulo y, por tanto, el potencial de membrana coincide con el potencial de reposo; $V_m(0) = V_r = -70$. Además, los parámetros $m(0)$, $h(0)$ y $n(0)$ pueden aproximarse por sus valores en estado estacionario $m_\infty(V_m(0))$, $h_\infty(V_m(0))$ y $n_\infty(V_m(0))$, tal y como puede verse en el Apéndice II.

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) anterior es un sistema complejo y no lineal, por lo que no puede resolverse de forma analítica. Por tanto, es necesario considerar métodos numéricos de resolución de EDO para obtener soluciones aproximadas.

2.1. Existencia y unicidad de solución del PVI

Antes de abordar la resolución numérica de un PVI es conveniente plantearse si dicho problema tiene solución y, en caso de que la tenga, si esta es única. Con este objetivo presentaremos un teorema que, bajo ciertas hipótesis, proporciona existencia y unicidad de solución de un PVI.

Teorema 2.1 (de Picard-Lindelöf). Sean $I = [t_0, T]$ y $\vec{f}: I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ una función continua. Consideremos el PVI:

$$\begin{cases} \frac{d\vec{x}(t)}{dt} = \vec{f}(t, \vec{x}(t)) & t \in I \\ \vec{x}(t_0) = \vec{x}_0 \end{cases}$$

Si \vec{f} es lipschitziana respecto de la segunda variable, esto es, $\exists L > 0$ tal que $\|\vec{f}(t, \vec{x}_1) - \vec{f}(t, \vec{x}_2)\| \leq L\|\vec{x}_1 - \vec{x}_2\| \quad \forall \vec{x}_1, \vec{x}_2 \in \mathbb{R}^n$ y $\forall t \in I$, entonces **existe solución única**, $\vec{x}(t)$, del PVI en el intervalo I . Además, $\vec{x}(t) \in C^1(I)$.

Observación 2. Si $\vec{f}: I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, con $I = [t_0, T]$, es continua y todas las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ con $1 \leq i, j \leq n$ existen y están acotadas en $\Omega = \overset{\circ}{I} \times \mathbb{R}^n$, entonces, por el *Teorema del Valor Medio*, \vec{f} es lipschitziana respecto de la segunda variable con constante

de Lipschitz:

$$L = \sup_{(t, \vec{x}) \in \Omega} \left\| \frac{\partial \vec{f}(t, \vec{x})}{\partial \vec{x}} \right\| < +\infty$$

Nótese que la derivada parcial $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ es la entrada (i, j) de la matriz jacobiana $\frac{\partial \vec{f}}{\partial \vec{x}}$ y que la norma considerada, $\|\cdot\|$, es la norma matricial subordinada a la norma $\|\cdot\|$ de \mathbb{R}^n .

Corolario 2.2. Sea $I = [t_0, T]$ y sea $\vec{f}: I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que $\vec{f} \in \mathcal{C}^1(I \times \mathbb{R}^n)$. Entonces el PVI:

$$\begin{cases} \frac{d\vec{x}(t)}{dt} = \vec{f}(t, \vec{x}(t)) & t \in I \\ \vec{x}(t_0) = \vec{x}_0 \end{cases}$$

tiene solución única $\vec{x} \in \mathcal{C}^1(I)$.

A continuación, se discutirá si el PVI que define el modelo de Hodgkin-Huxley en hipótesis de homogeneidad en espacio admite solución única. Para ello, se comprobará que se satisfacen las hipótesis del corolario anterior.

En primer lugar, veamos que $\vec{F}(t, \vec{X})$ es continua en todo punto $(t, \vec{X}) \in [0, T] \times \mathbb{R}^4$, ya que cada una de sus componentes es continua:

- $F_1(t, \vec{X}) = I(t)/C_m - 1/C_m (\overline{g_{Na}} X_2^3 X_3 (X_1 - E_{Na}) + \overline{g_K} X_4^4 (X_1 - E_K) + \overline{g_L} (X_1 - E_L))$ es claramente continua en todo $(t, \vec{X}) \in [0, T] \times \mathbb{R}^4$.
- $F_2(t, \vec{X}) = \alpha_m(X_1)(1 - X_2) - \beta_m(X_1)X_2$, $F_3(t, \vec{X}) = \alpha_h(X_1)(1 - X_3) - \beta_h(X_1)X_3$ y $F_4(t, \vec{X}) = \alpha_n(X_1)(1 - X_4) - \beta_n(X_1)X_4$ son claramente continuas en todo $(t, \vec{X}) \in [0, T] \times \mathbb{R}^4$ si $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h, \alpha_n$ y β_n son continuas en la variable $X_1 = V_m$. En efecto, $\beta_m, \alpha_h, \beta_h$ y β_n son continuas, pero α_m y α_n presentan una discontinuidad evitable en $V_m = -45$ y $V_m = -60$, respectivamente. Podemos, no obstante, para garantizar la continuidad, considerar, en lugar de las expresiones propuestas por Hodgkin y Huxley, sus extensiones continuas:

$$\alpha_m(V_m) = \begin{cases} \frac{0,1 (V_m + 45)}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 45}{10}\right)} & \text{si } V_m \neq -45 \\ 1 & \text{si } V_m = -45 \end{cases} \quad (2.5)$$

$$\alpha_n(V_m) = \begin{cases} 0,01 \frac{V_m + 60}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 60}{10}\right)} & \text{si } V_m \neq -60 \\ 0,1 & \text{si } V_m = -60 \end{cases} \quad (2.6)$$

A continuación, se debe comprobar que se satisface la segunda hipótesis del corolario (2.2), esto es, que las derivadas parciales existen y están acotadas. Para ello, se verá que las derivadas parciales son continuas en cualquier compacto conteniendo a la condición inicial y, por el *Teorema de Weierstrass*, se concluirá que están acotadas.

De acuerdo a (2.1) el sistema de ecuaciones diferenciales acopladas que define el modelo puede escribirse como una ecuación diferencial vectorial:

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(t, \vec{X}),$$

donde

$$\vec{X} = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ X_4 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \vec{F}(t, \vec{X}) = \begin{pmatrix} F_1(t, \vec{X}) \\ F_2(t, \vec{X}) \\ F_3(t, \vec{X}) \\ F_4(t, \vec{X}) \end{pmatrix}.$$

La **matriz jacobiana** asociada al campo vectorial \vec{F} es:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_1} & \frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_2} & \frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_3} & \frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_4} \\ \frac{\partial F_2(t, \vec{X})}{\partial X_1} & \frac{\partial F_2(t, \vec{X})}{\partial X_2} & 0 & 0 \\ \frac{\partial F_3(t, \vec{X})}{\partial X_1} & 0 & \frac{\partial F_3(t, \vec{X})}{\partial X_3} & 0 \\ \frac{\partial F_4(t, \vec{X})}{\partial X_1} & 0 & 0 & \frac{\partial F_4(t, \vec{X})}{\partial X_4} \end{pmatrix},$$

con

$$\frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_1} = -\frac{1}{C_m} \left(\overline{g_{Na}} X_2^3 X_3 + \overline{g_K} X_4^4 + \overline{g_L} \right),$$

$$\frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_2} = -\frac{3}{C_m} \overline{g_{Na}} X_2^2 X_3 (X_1 - E_{Na}),$$

$$\frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_3} = -\frac{1}{C_m} \overline{g_{Na}} X_2^3 (X_1 - E_{Na}),$$

$$\frac{\partial F_1(t, \vec{X})}{\partial X_4} = -\frac{4}{C_m} \bar{g}_K X_4^3 (X_1 - E_K),$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_2(t, \vec{X})}{\partial X_1} &= \alpha'_m(X_1)(1 - X_2) - \beta'_m(X_1)X_2 = \\ &= \begin{cases} \frac{2}{9} \exp\left(-\frac{X_1 + 70}{18}\right) + \frac{0.1(1 - X_2)}{1 - \exp\left(-\frac{X_1 + 45}{10}\right)} - \frac{0.01(X_1 + 45) \exp\left(-\frac{X_1 + 45}{10}\right)(1 - X_2)}{\left(1 - \exp\left(-\frac{X_1 + 45}{10}\right)\right)^2} & \text{si } X_1 \neq -45 \\ 0.05(1 - X_2) + \frac{4}{18} \exp\left(-\frac{25}{18}\right) & \text{si } X_1 = -45 \end{cases} \\ \frac{\partial F_2(t, \vec{X})}{\partial X_2} &= -\alpha_m(X_1) - \beta_m(X_1) = \begin{cases} -\frac{0.1(X_1 + 45)}{1 - \exp\left(-\frac{X_1 + 45}{10}\right)} - 4 \exp\left(-\frac{X_1 + 70}{18}\right) & \text{si } X_1 \neq -45 \\ -1 - 4 \exp\left(-\frac{25}{18}\right) & \text{si } X_1 = -45 \end{cases} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial F_3(t, \vec{X})}{\partial X_1} = \alpha'_h(X_1)(1 - X_3) - \beta'_h(X_1)X_3 = -0.0035 \exp\left(-\frac{X_1 + 70}{20}\right)(1 - X_3) - \frac{0.1 \exp\left(-\frac{X_1 + 40}{10}\right) X_3}{\left(1 + \exp\left(-\frac{X_1 + 40}{10}\right)\right)^2},$$

$$\frac{\partial F_3(t, \vec{X})}{\partial X_3} = -\alpha_h(X_1) - \beta_h(X_1) = -0.07 \exp\left(-\frac{X_1 + 70}{20}\right) - \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{X_1 + 40}{10}\right)},$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_4(t, \vec{X})}{\partial X_1} &= \alpha'_n(X_1)(1 - X_4) - \beta'_n(X_1)X_4 = \\ &= \begin{cases} 0.016 \exp\left(-\frac{X_1 + 70}{80}\right) X_4 + \frac{0.01(1 - X_4)}{1 - \exp\left(-\frac{X_1 + 60}{10}\right)} - \frac{0.001(X_1 + 60) \exp\left(-\frac{X_1 + 60}{10}\right)(1 - X_4)}{\left(1 - \exp\left(-\frac{X_1 + 60}{10}\right)\right)^2} & \text{si } X_1 \neq -60 \\ 0.005(1 - X_4) + 0.016 \exp\left(-\frac{10}{80}\right) & \text{si } X_1 = -60 \end{cases} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_4(t, \vec{X})}{\partial X_4} &= -\alpha_n(X_1) - \beta_n(X_1) = \\ &= \begin{cases} -0.01 \frac{X_1 + 60}{1 - \exp\left(-\frac{X_1 + 60}{10}\right)} - 0.125 \exp\left(-\frac{X_1 + 70}{80}\right) & \text{si } V_m \neq -60 \\ -0.1 - 0.125 \exp\left(-\frac{10}{80}\right) & \text{si } V_m = -60 \end{cases} \end{aligned}$$

Resulta sencillo comprobar que las derivadas parciales anteriores son continuas en $I \times \mathbb{R}^4$, por lo que, en particular, son continuas en cualquier entorno compacto $K \subset I \times \mathbb{R}^4$

de (t_0, \vec{x}_0) .

Por tanto, se tiene que $\vec{F} \in \mathcal{C}^1(K)$, con K un compacto conteniendo a la condición inicial, y, por el corolario (2.2), se concluye que el PVI considerado admite solución única.

2.2. Métodos numéricos de resolución de EDO

A continuación se presentarán distintos métodos numéricos para resolver EDO aplicándolos a las ecuaciones del modelo.

2.2.1. Euler explícito

Es el método más sencillo de implementar. Geométricamente, se basa en aproximar la curva solución por una poligonal que se construye a través de rectas tangentes.

Sea el PVI:

$$\begin{cases} \frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(t, \vec{X}) & t \in [0, T] \times \mathbb{R}^n, \\ \vec{X}(0) = \vec{x}_0. \end{cases}$$

Comenzamos considerando una discretización del intervalo $[0, T]$ con $N + 1$ puntos equiespaciados: $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{N-1} < t_N = T$. Denotamos por $h = \frac{T - 0}{N}$ el paso de discretización, esto es, la distancia entre dos nodos consecutivos de la discretización.

Supongamos que $\vec{X} \in \mathcal{C}^2([0, T])$ y consideremos el polinomio de Taylor centrado en t_n con la expresión integral del resto:

$$\vec{X}(t_{n+1}) = \vec{X}(t_n) + \vec{X}'(t_n)(t_{n+1} - t_n) + \int_{t_n}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - s) \vec{X}''(s) ds$$

Observación 3. Se tiene la siguiente acotación:

$$\left\| \int_{t_n}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - s) \vec{X}''(s) ds \right\| \leq \left\| \vec{X}'' \right\|_{\mathcal{C}^0} \int_{t_n}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - s) ds = \frac{1}{2} \left\| \vec{X}'' \right\|_{\mathcal{C}^0} (t_{n+1} - t_n)^2$$

Ahora, dado que $h = t_{n+1} - t_n$ y que tiene que satisfacerse la EDO $\vec{X}' = \vec{F}(t, \vec{X})$ en todos los puntos de la discretización, tenemos:

$$\vec{X}(t_{n+1}) = \vec{X}(t_n) + h\vec{F}(t_n, \vec{X}(t_n)) + \mathcal{O}(h^2)$$

lo que sugiere el esquema numérico:

$$\begin{cases} \vec{X}_0 = \vec{x}_0, \\ \vec{X}_{n+1} = \vec{X}_n + h\vec{F}(t_n, \vec{X}_n) & n = 0, 1, \dots, N-1, \end{cases}$$

donde \vec{X}_n es la aproximación de la solución exacta en el nodo n -ésimo, $\vec{X}_n \approx \vec{X}(t_n)$.

Observación 4. Este método numérico es explícito y converge con orden 1. Además, es un esquema de 1 paso, ya que, para hallar la aproximación en tiempo t_{n+1} , basta conocer la aproximación en tiempo t_n .

2.2.2. Runge-Kutta

Sea el PVI:

$$\begin{cases} \frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(t, \vec{X}) & t \in [0, T], \\ \vec{X}(0) = \vec{x}_0. \end{cases}$$

Este problema se puede reescribir en términos de una ecuación integral como:

$$\vec{X}(t) - \vec{x}_0 = \int_0^t \vec{X}'(s) ds \Leftrightarrow \vec{X}(t) - \vec{x}_0 = \int_0^t \vec{F}(s, \vec{X}(s)) ds$$

Consideramos una discretización del intervalo $[0, T]$ con $N + 1$ puntos equiespaciados $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{N-1} < t_N = T$ y $h = \frac{T - 0}{N}$ el paso de discretización.

Los métodos de Runge-Kutta son una familia de métodos de un paso que pueden ser implícitos o explícitos. En su formulación más general, un método de Runge-Kutta de s etapas se basa en, conocida \vec{X}_n , aproximación de la solución exacta en el nodo t_n , hallar \vec{X}_{n+1} con $t_{n+1} = t_n + h$ empleando una *fórmula de cuadratura* de s nodos para aproximar la solución de la ecuación integral $\vec{X}(t_{n+1}) - \vec{X}(t_n) = \int_{t_n}^{t_{n+1}} \vec{F}(t, \vec{X}(t)) dt$.

Así, dado \vec{X}_n , para calcular \vec{X}_{n+1} se emplean s puntos auxiliares $t_{n,1}, \dots, t_{n,s}$ con $t_{n,i} = t_n + hc_i$, $i = 1, \dots, s$ y se tiene que $\vec{X}_{n+1} = \vec{X}_n + h \sum_{i=1}^s b_i \vec{k}_{n,i}$ donde hb_i son los pesos de la fórmula de cuadratura y $\vec{k}_{n,i} = \vec{F}(t_{n,i}, \vec{X}_n + h \sum_{j=1}^s a_{ij} \vec{k}_{n,j})$, $i = 1, \dots, s$.

Los coeficientes a_{ij} , b_i y c_i con $i, j = 1, \dots, s$ que definen el esquema suelen presentarse en una tabla conocida como *tabla de Butcher*:

| | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| c_1 | a_{11} | a_{12} | \dots | a_{1s} |
| c_2 | a_{21} | a_{22} | \dots | a_{2s} |
| \vdots | \vdots | \vdots | \vdots | \vdots |
| c_s | a_{s1} | a_{s2} | \dots | a_{ss} |
| | b_1 | b_2 | \dots | b_s |

Finalmente, para un Runge-Kutta de s etapas se tiene el siguiente esquema:

$$\begin{cases} \vec{X}_0 = \vec{x}_0, \\ \vec{X}_{n+1} = \vec{X}_n + h \sum_{i=1}^s b_i \vec{k}_{n,i} & n = 0, 1, \dots, N-1, \\ \text{con } \vec{k}_{n,i} = \vec{F}(t_{n,i}, \vec{X}_n + h \sum_{j=1}^s a_{ij} \vec{k}_{n,j}), \quad t_{n,i} = t_n + hc_i, \quad i = 1, \dots, s. \end{cases}$$

Observación 5. Resulta sencillo comprobar que si la matriz $(a_{ij})_{i,j=1,\dots,s}$ es triangular inferior con todos los elementos de la diagonal principal iguales a cero, $a_{ij} = 0 \quad \forall j \geq i$, esto es, estrictamente triangular inferior, entonces el esquema de Runge-Kutta correspondiente es explícito.

Observación 6. Geométricamente, un método de Runge-Kutta de s etapas emplea como dirección de avance, para aproximar la solución en un nodo, la dada por una recta cuya pendiente es una ponderación de las pendientes calculadas mediante s puntos auxiliares.

Runge Kutta clásico de 4 etapas

Los coeficientes que definen este método vienen dados por la tabla de Butcher siguiente:

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1/2 | 1/2 | 0 | 0 | 0 |
| 1/2 | 0 | 1/2 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 1/6 | 1/3 | 1/3 | 1/6 |

Así, $\vec{X}_0 = \vec{x}_0$ y, para $0 < n < N-1$, se tiene que $\vec{X}_{n+1} = \vec{X}_n + h \sum_{i=1}^4 b_i \vec{k}_{n,i} = \vec{X}_n + \frac{h}{6}(\vec{k}_{n,1} + 2\vec{k}_{n,2} + 2\vec{k}_{n,3} + \vec{k}_{n,4})$, donde

$$\begin{cases} \vec{k}_{n,1} = \vec{F}(t_{n,1}, \vec{X}_n) = \vec{F}(t_n, \vec{X}_n), \\ \vec{k}_{n,2} = \vec{F}(t_{n,2}, \vec{X}_n + h\frac{1}{2}\vec{k}_{n,1}) = \vec{F}(t_n + h\frac{1}{2}, \vec{X}_n + h\frac{1}{2}\vec{k}_{n,1}), \\ \vec{k}_{n,3} = \vec{F}(t_{n,3}, \vec{X}_n + h\frac{1}{2}\vec{k}_{n,2}) = \vec{F}(t_n + h\frac{1}{2}, \vec{X}_n + h\frac{1}{2}\vec{k}_{n,2}), \\ \vec{k}_{n,4} = \vec{F}(t_{n,4}, \vec{X}_n + h\vec{k}_{n,3}) = \vec{F}(t_n + h, \vec{X}_n + h\vec{k}_{n,3}). \end{cases}$$

Observación 7. El método de Runge-Kutta clásico de 4 etapas es explícito y converge con orden 4.

2.3. Análisis comparativo de los métodos numéricos

Con el objetivo de evaluar la bondad de la aproximación que proporcionan los distintos métodos numéricos, resulta interesante aplicarlos a un caso particular más sencillo para el cual es posible obtener la solución exacta.

Si se consideran las conductancias para Na y K iguales a 0 y la intensidad de corriente externa, I , constante a lo largo del tiempo, la ecuación:

$$I(t) = C_m \frac{dV_m}{dt} + \overline{g_{Na}} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \overline{g_K} n^4 (V_m - E_K) + \overline{g_L} (V_m - E_L) \quad (2.7)$$

se reduce a

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \overline{g_L} (V_m - E_L) \quad (2.8)$$

Por tanto, se tendría el siguiente PVI:

$$\begin{cases} \frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} [I - \overline{g_L} (V_m - E_L)], \\ V_m(0) = -70, \end{cases}$$

donde la ecuación diferencial puede expresarse como una ecuación en variables separadas:

$$\frac{1}{I - \overline{g_L} (V_m - E_L)} dV_m - \frac{1}{C_m} dt = 0 \Leftrightarrow \frac{1}{I - \overline{g_L} (V_m - E_L)} dV_m = \frac{1}{C_m} dt$$

En primer lugar, se integran ambos lados de la ecuación:

$$\int \frac{1}{I - \overline{g_L} (V_m - E_L)} dV_m = \int \frac{1}{C_m} dt \Leftrightarrow -\frac{1}{\overline{g_L}} \ln |I - \overline{g_L} V_m + \overline{g_L} E_L| = \frac{1}{C_m} t + k$$

A continuación, se sustituye la condición inicial, $V_m(0) = -70$, obteniéndose el valor de la constante k :

$$-\frac{1}{\overline{g_L}} \ln |I + \overline{g_L} 70 + \overline{g_L} E_L| = k.$$

Finalmente, sustituyendo el valor de k , se tiene que:

$$\begin{aligned} -\frac{1}{\overline{g_L}} \ln |I - \overline{g_L} V_m + \overline{g_L} E_L| &= \frac{1}{C_m} t - \frac{1}{\overline{g_L}} \ln |I + \overline{g_L} 70 + \overline{g_L} E_L| \Leftrightarrow \\ \exp \left(-\frac{1}{C_m} t + \frac{1}{\overline{g_L}} \ln |I + \overline{g_L} 70 + \overline{g_L} E_L| \right) &= \exp \left(\frac{1}{\overline{g_L}} \ln |I - \overline{g_L} V_m + \overline{g_L} E_L| \right) \Leftrightarrow \\ \exp \left(-\frac{1}{C_m} t \right) (I + \overline{g_L} 70 + \overline{g_L} E_L)^{1/\overline{g_L}} &= (I - \overline{g_L} V_m + \overline{g_L} E_L)^{1/\overline{g_L}} \Leftrightarrow \\ \exp \left(-\frac{\overline{g_L}}{C_m} t \right) (I + \overline{g_L} 70 + \overline{g_L} E_L) &= I - \overline{g_L} V_m + \overline{g_L} E_L \Leftrightarrow \end{aligned}$$

$$V_m = \frac{1}{\bar{g}_L} \left[-\exp\left(-\frac{\bar{g}_L}{C_m} t\right) (I + \bar{g}_L 70 + \bar{g}_L E_L) + I + \bar{g}_L E_L \right]$$

Conocida la solución analítica para el problema particular planteado, se puede calcular el **error absoluto** para las aproximaciones que proporcionan los distintos métodos numéricos. Los errores máximos obtenidos se muestran en la siguiente tabla a modo de comparativa:

| Método | Error máximo | Orden de convergencia |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Euler explícito | 1.34×10^{-1} | 1 |
| Runge-Kutta clásico de 4 etapas | 5.93×10^{-12} | 4 |

Tabla 2.1: Comparación métodos numéricos aplicados al modelo de Hodgkin-Huxley en el intervalo $[0,150]$ con conductancias de Na y K nulas y corriente externa constante $I=4$. Se consideran 15000 pasos de tiempo.

A la vista de la tabla anterior, resulta claro que el método Runge-Kutta clásico de 4 etapas es más preciso que el Euler explícito. Además, en este caso particular, con conductancias de Na y K nulas y corriente externa constante, en el que no se desarrollan potenciales de acción (ver figura (2.1)), los métodos explícitos considerados resultan numéricamente estables para pasos de tiempo de tamaño considerable, del orden de 1 ms . En efecto, en la siguiente tabla se presentan, a modo de ejemplo, los errores máximos obtenidos aplicando el método Runge-Kutta clásico de 4 etapas para distintos pasos de tiempo:

| Runge-Kutta clásico de 4 etapas | |
|---------------------------------|------------------------|
| Paso de tiempo | Error máximo |
| 1 ms | 7.60×10^{-4} |
| $0,1 \text{ ms}$ | 6.09×10^{-8} |
| $0,01 \text{ ms}$ | 5.94×10^{-12} |

Se puede observar que el método es numéricamente estable para los pasos de tiempo considerados y que la reducción del error al disminuir el paso de tiempo es la esperada para un método con orden de convergencia 4.

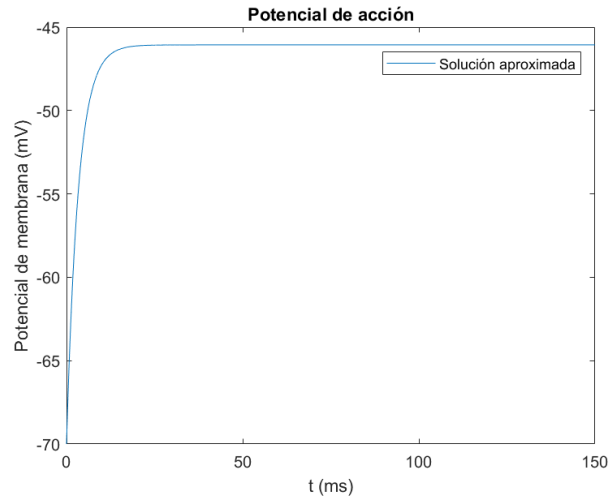


Figura 2.1: Respuesta neuronal para el caso particular con conductancias de Na y K nulas e intensidad constante $I = 4$. No se generan potenciales de acción.

Sin embargo, si se considera el PVI general (2.1), pueden ser necesarios pasos de tiempo pequeños para garantizar la estabilidad numérica de los métodos considerados, tal y como veremos a continuación.

Análisis de la rigidez para el PVI general

La gran velocidad con la que se desarrolla un potencial de acción determina que se produzca una rápida variación en el potencial de membrana, dando lugar a zonas de alto gradiente en la solución que coinciden con los intervalos de tiempo donde se producen disparos neuronales. Este hecho fuerza a tener que considerar pasos de tiempo muy pequeños para garantizar la estabilidad numérica de los métodos numéricos considerados, aumentando con ello el coste computacional. En este sentido, aun cuando no sea necesaria demasiada exactitud en la solución, métodos explícitos como los considerados precisan de pasos de tiempo pequeños, del orden de $0,01 \text{ ms}$, para que quede garantizada su estabilidad numérica. Se dice, en este caso, que el PVI presenta **rigidez**.

De esta forma, un problema rígido (en inglés, *stiff*) se puede definir como aquel para el cual determinados métodos numéricos resultan inestables a menos que se consideren pasos de tiempo muy pequeños.

A la vista de lo anterior, puede resultar de interés considerar **métodos de paso adaptativo** que permitan tomar pasos de tiempo más pequeños en las zonas donde se desarrollan potenciales de acción y más grandes en otras. Con este objetivo, se emplean las funcio-

nes intrínsecas de MATLAB® *ode23* y *ode45*, que son funciones de paso adaptativo que resuelven PVI basándose en métodos Runge-Kutta.

Observación 8. La función *ode23* emplea el conocido como método de Bogacki-Shampine, un método numérico para la resolución de EDO que combina dos métodos Runge-Kutta de órdenes consecutivos 2 y 3, tales que tienen los mismos coeficientes a_{ij} en sus respectivas tablas de Butcher. La idea de este método consiste en fijar, en cada nodo de la discretización temporal, un paso de tiempo y calcular el error local que supondría usar este paso de tiempo; si este error es menor que una cierta tolerancia prefijada se prosigue y, en caso contrario, se reduce el paso. El error en cada nodo se calcula como la diferencia entre las aproximaciones que proporcionan el Runge-Kutta de orden 3 y el de orden 2, que es el método que se emplea para avanzar en la discretización.

Observación 9. La función *ode45* emplea el llamado método de Dormand-Prince. De forma análoga al de Bogacki-Shampine, este método utiliza un Runge-Kutta de orden 4 para estimar el error en cada nodo y un Runge-Kutta de orden 5 para avanzar en la discretización.

Aunque sería esperable que las funciones de paso adaptativo proporcionasen buen resultado, ambas funciones emplean métodos Runge-Kutta explícitos, por lo que, al tratarse de un problema rígido, resultan ineficaces.

Para posibilitar que dichas funciones resuelvan el problema, limitamos el tamaño máximo de paso y ajustamos los parámetros de tolerancia. De esta forma, forzamos a que se detectasen los picos estrechos en la solución que se corresponden con las zonas donde se desarrollan potenciales de acción. Para ello, basta con modificar las opciones que toman por defecto incluyendo las siguientes líneas de código:

```
options = odeset('AbsTol',[1e-8 1e-8 1e-8 1e-8],'RelTol',1e-4, 'MaxStep',0.1);
[t,Xh]=ode23(@f,[0,T],X_0,options);
[t,Xh]=ode45(@f,[0,T],X_0,options);
```

Otra opción para resolver el PVI es considerar la función intrínseca de MATLAB® *ode15s*, que está especialmente diseñada para problemas rígidos. Esta función emplea un método de orden y paso variables basado en fórmulas de diferencias finitas regresivas (en inglés, *BDF*). A diferencia de las funciones *ode23* y *ode45*, esta resuelve con éxito el modelo

sin necesidad de modificar sus parámetros.

En la siguiente tabla se muestra una comparativa entre las tres funciones consideradas en términos de pasos utilizados, tiempo de ejecución y error en el último nodo de la discretización^a:

| Función | Pasos empleados | Tiempo de ejecución (en s) | Error |
|---------------|-----------------|----------------------------|--------------------------|
| <i>ode23</i> | 1586 | 1.777065 | 2.0698×10^{-10} |
| <i>ode45</i> | 6089 | 1.978118 | 1.0800×10^{-11} |
| <i>ode15s</i> | 1577 | 1.701519 | 1.6058×10^{-12} |

Tabla 2.2: Pasos, tiempos de ejecución y errores obtenidos para el modelo con conductancias de Na y K no nulas y corriente externa constante $I = 4$.

Se puede observar que los tiempos de ejecución son similares para las tres funciones, a pesar de que la función *ode45* emplea un número considerablemente mayor de pasos. En relación a la precisión, la más precisa es *ode15s*, aunque las diferencias no son muy notables.

Se concluye que, en términos generales, la función más conveniente es la *ode15s*, ya que es más precisa y su tiempo de ejecución es menor. Sin embargo, cuando se requiere mucha precisión en la solución, puede ser preferible utilizar *ode45* (con modificación de opciones), ya que, al emplear un método de orden 4, la reducción del error es más rápida que si se emplea *ode15s*, que utiliza métodos de orden 1.

Finalmente, comparamos la precisión del Runge-Kutta clásico de 4 etapas y la función intrínseca *ode45*. Para ello, se considera para el método Runge-Kutta clásico 6089 pasos de tiempo, que son los que emplea la función *ode45*.

A la vista de la siguiente tabla, se concluye que ambos métodos proporcionan buenas aproximaciones de la solución y que no presentan diferencias significativas en cuanto a precisión. Sin embargo, el tiempo de ejecución es menor para *ode45*, por lo que, dado que los dos son métodos de orden 4, *ode45* es preferible sobre el Runge-Kutta.

^aDado que en el caso general no se conoce la solución exacta, para calcular el error en el último nodo se emplea como solución de referencia la aproximación calculada empleando el Runge-Kutta clásico de orden 4 con una malla muy fina.

| Método | Error máximo | Tiempo de ejecución (en s) |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <i>ode45</i> | 1.0800×10^{-11} | 1.9781118 |
| Runge-Kutta clásico de 4 etapas | 1.2236×10^{-11} | 2.308860 |

2.4. Análisis de los resultados de la simulación numérica

Resulta de interés, una vez discutida la resolución numérica del modelo, comprobar si este refleja el comportamiento y las propiedades que se le suponen a una neurona. De esta forma, podemos valorar la **validez del modelo** y, también, las posibles **limitaciones**. Con este objetivo, se resolverá el modelo mediante la función *ode45* de MATLAB[®] para analizar, de forma gráfica, las características del potencial de acción.

Estímulo externo constante y continuo

En primer lugar, en la figura 2.2 se observa que, considerando un estímulo externo constante, variaciones en su intensidad dan lugar a distintos **patrones de excitación** en la neurona. Así, para una intensidad de corriente $I = 2$ se tiene que el potencial de membrana, V_m , retorna al valor de reposo sin desencadenar el potencial de acción. Este comportamiento concuerda con la idea de que el disparo neuronal es una respuesta de *todo o nada* que se produce solamente cuando el estímulo externo es suficiente para que el potencial de membrana supere un cierto umbral de voltaje (aproximadamente -55 mV). De acuerdo a los resultados obtenidos, la intensidad de estímulo necesaria para que se alcance dicho umbral es de aproximadamente $2.3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, por lo que, para una intensidad $I < 2.3$, no se produce disparo neuronal.

Por otra parte, si se aplica un estímulo externo de intensidad I con $2.3 < I < 6$ se observa que se desencadena un único potencial de acción, mientras que si $I > 6$ se produce lo que se conoce como una **ráfaga de potenciales de acción**, disparos neuronales periódicos separados por períodos de inactividad que coinciden con el período refractario que sucede a cada potencial de acción.

En la figura 2.2 también puede observarse que la forma y duración del potencial de acción no varían con la intensidad del estímulo. Por ello, el sistema nervioso recibe información de la magnitud del estímulo solamente a través del número de disparos neuronales que se generan.

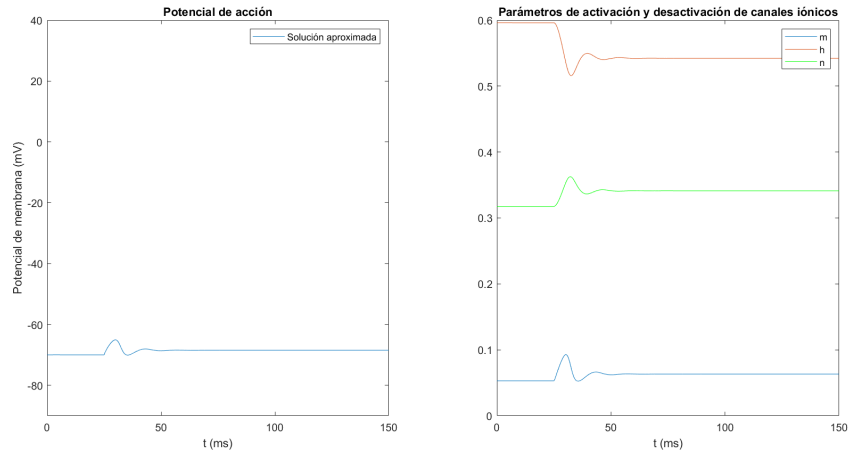
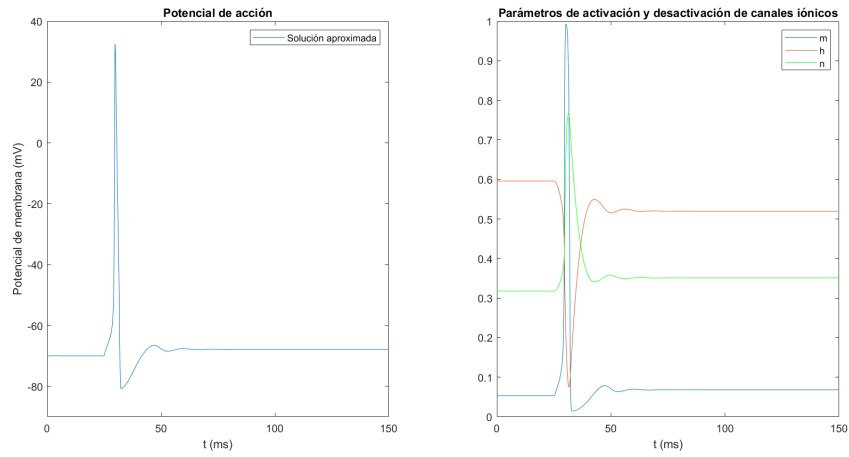
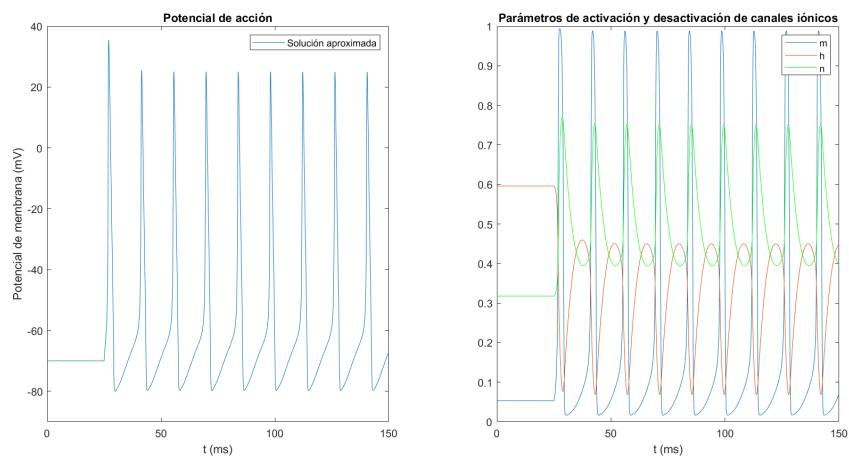
(a) $I = 2$ (b) $I = 3$ (c) $I = 11$

Figura 2.2: Gráficas obtenidas con MATLAB[®] que muestran los diferentes patrones de excitación neuronal que se dan en presencia de un estímulo constante (aplicado en el milisegundo 25), en función de la intensidad de dicho estímulo.

Estímulo externo discontinuo

Con el objetivo de mostrar otras propiedades del potencial de acción, en lugar de un estímulo continuo y constante, se considera un estímulo discontinuo. Este está formado por varios impulsos de magnitud y duración constantes separados por un tiempo determinado, que se conoce como período de los impulsos. En este caso, se verá que en el desarrollo del potencial de acción, además de la magnitud, también son determinantes la duración y período de los impulsos.

En la figura 2.3 se muestra el comportamiento del potencial de membrana cuando se aplica una corriente externa discontinua de intensidad $3 \mu A/cm^2$ con duración de los impulsos $10 ms$ y período $10 ms$, que admite la siguiente expresión:

$$I(t) = \begin{cases} 3 \mu A/cm^2 & t \in [10i, 10 + 10i), \quad i = 0, 2, 4, 6, \dots \\ 0 \mu A/cm^2 & t \in [10i, 10 + 10i], \quad i = 1, 3, 5, 7, \dots \end{cases} \quad (2.9)$$

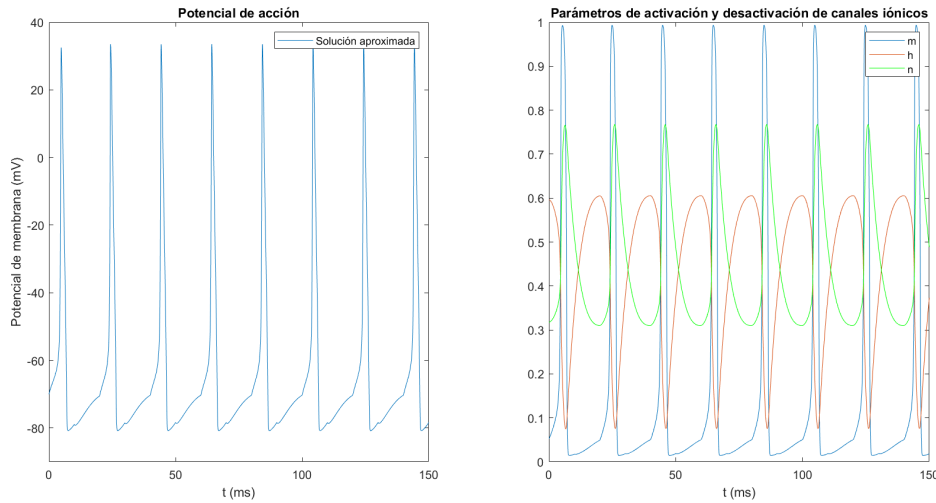


Figura 2.3: Respuesta neuronal a una corriente externa discontinua de intensidad $3 \mu A/cm^2$, duración de los impulsos $10 ms$ y período $10 ms$.

A la vista de esta figura, resulta evidente que el período entre impulsos también es relevante para el desarrollo del potencial de acción. Así, para una misma intensidad ($I = 3 \mu A/cm^2$), en el caso de un estímulo continuo se generaba un único potencial de acción, tal y como se ve en la figura 2.2b, mientras que, en este caso, se genera una ráfaga de potenciales de acción, separados por el período de los impulsos.

Este comportamiento es debido a que, tras un primer potencial de acción, se produce un aumento del umbral de voltaje para el disparo neuronal, que se refleja en la ligera oscilación tras el primer pico de potencial de acción en la figura 2.2b. Esta oscilación revela que el estímulo externo causa una despolarización de la membrana, pero esta no es suficiente para alcanzar el nuevo umbral de voltaje.

El aumento en el umbral de voltaje se debe a la hiperpolarización de la membrana, que se produce por el cierre de canales de Na^+ y la apertura de canales de K^+ . Además, el estímulo externo contribuye a hiperpolarizar aún más la membrana al inyectar cargas en la neurona. Como consecuencia de esta hiperpolarización y el consiguiente aumento del umbral, la intensidad del estímulo externo, $I = 3$, no es suficiente para generar un segundo potencial de acción.

Se concluye, por tanto, que el período entre los impulsos resulta determinante para que se genere un nuevo potencial de acción, ya que permite a la membrana celular despolarizarse y recuperar su configuración inicial, restaurándose así el umbral de voltaje original.

Período refractario

Finalmente, para analizar si el modelo refleja de forma adecuada el período refractario que sucede al potencial de acción, se aplica un estímulo discontinuo de intensidad constante y se comprueba el efecto que produce disminuir el período de los impulsos, esto es, el tiempo desde que acaba un impulso hasta que empieza el siguiente.

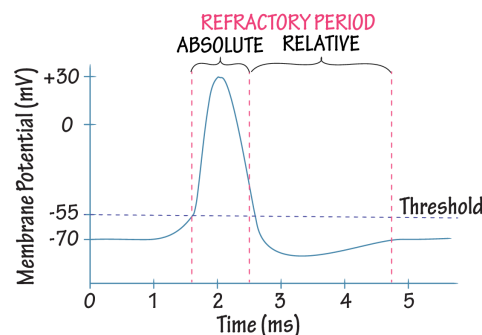


Figura 2.4: Gráfico que muestra la duración del período refractario absoluto y relativo. Recuperado de <https://slidesharetrick.blogspot.com/2019/11/refractory-period-action-potential.html>.

En la figura 2.5 se observa que, para un estímulo discontinuo de intensidad $3 \mu A/cm^2$ con período $10 ms$ y duración de los impulsos $10 ms^b$, se genera una ráfaga de potenciales de acción.

Sin embargo, si se disminuye el período de los impulsos hasta un valor inferior a $5 ms$, se tiene que, manteniendo la magnitud y duración de los impulsos, se desarrolla un único potencial de acción al inicio (ver figura 2.6). Esto se debe a que el tiempo entre impulsos, $3 ms^c$, es inferior a la duración del período refractario relativo (figura 2.4) que sucede a un potencial de acción. Durante este período, el umbral de voltaje necesario para que se desencadene un potencial de acción es mayor que en situación de reposo, por lo que para que se generen nuevos potenciales de acción es necesario aumentar la magnitud del estímulo. Este hecho se muestra en la figura 2.7 en la que se aplica un estímulo de intensidad $I = 4 \mu A/cm^2$, desencadenando, de esta forma, una ráfaga de potenciales de acción.

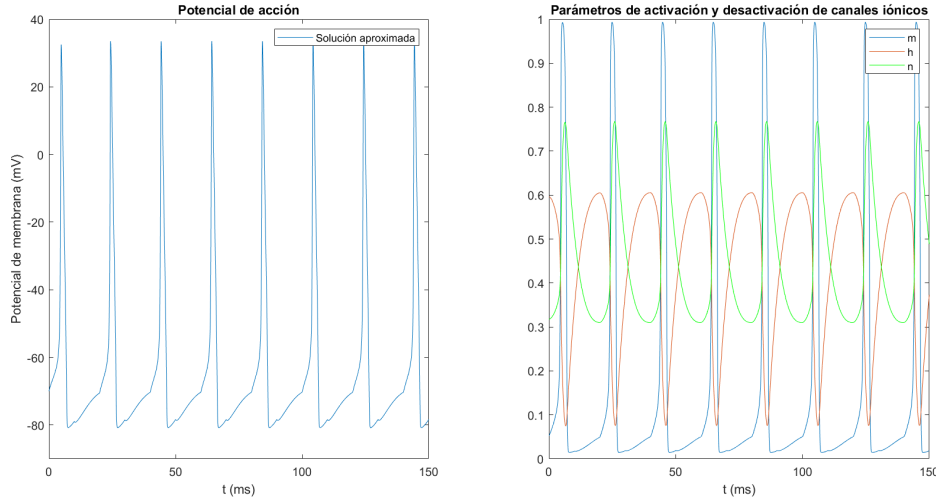


Figura 2.5: Respuesta neuronal a una corriente externa discontinua de intensidad $3 \mu A/cm^2$, duración de los impulsos $10 ms$ y período $10 ms$.

b

$$I(t) = \begin{cases} 3 \mu A/cm^2 & t \in [10i, 10 + 10i), \quad i = 0, 2, 4, 6, \dots \\ 0 \mu A/cm^2 & t \in [10i, 10 + 10i], \quad i = 1, 3, 5, 7, \dots \end{cases}$$

c

$$I(t) = \begin{cases} 3 \mu A/cm^2 & t \in [13i, 10 + 13i), \quad i = 0, 1, 2, 3, \dots \\ 0 \mu A/cm^2 & t \in [10 + 13i, 13 + 13i], \quad i = 0, 1, 2, 3, \dots \end{cases}$$

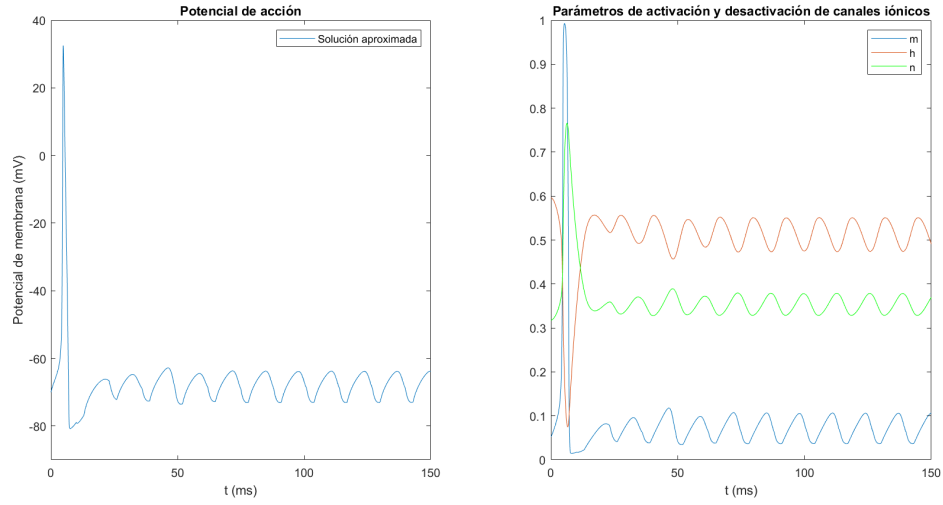


Figura 2.6: Respuesta neuronal a una corriente externa discontinua de intensidad $3 \mu A/cm^2$, duración de los impulsos $10 ms$ y período $3 ms$.

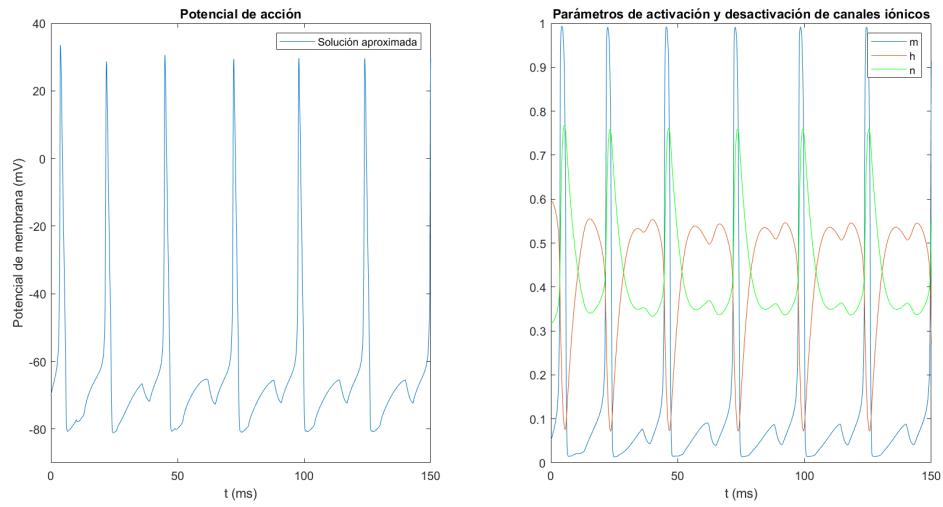


Figura 2.7: Respuesta neuronal a una corriente externa discontinua de intensidad $4 \mu A/cm^2$, duración de los impulsos $10 ms$ y período $3 ms$.

Capítulo 3

Resolución del modelo sin hipótesis de homogeneidad en espacio

Con el objetivo de estudiar cómo es la propagación del potencial de acción a lo largo del axón de una neurona, en este capítulo se considera el modelo de Hodgkin y Huxley sin el supuesto de fijación espacial. Si se supone que el axón es cilíndrico, puede hacerse uso de la llamada *ecuación del cable*, tal y como se vio en el capítulo 1, resultando el siguiente sistema de ecuaciones en derivadas parciales^a:

$$\begin{aligned} C_m \frac{\partial V}{\partial t} &= \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \overline{g_{Na}} m^3 h (V - E_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V - E_K) - \overline{g_L} (V - E_L), \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\ \frac{\partial n}{\partial t} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \end{aligned} \tag{3.1}$$

donde a es el radio del axón (en cm) y R la resistividad axial específica (en $\Omega \cdot cm$), que se consideran constantes a lo largo del axón. En concreto, se tomarán los valores que emplearon Hodgkin y Huxley [12]: $a = 0.0238 \text{ cm}$ y $R = 35.4 \text{ } \Omega \cdot cm$.

Por medio de este sistema es posible estudiar no solo la variación del potencial de membrana con respecto al tiempo, sino también cómo varía en función de la distancia longitudinal a lo largo del axón. Para ello, se considera una región de estudio de longitud

^aPara aligerar la notación, en este capítulo se denota el potencial de membrana por V , en lugar de V_m .

L y un intervalo temporal $[0, T]^b$.

Para que el sistema de EDP esté bien definido se debe proporcionar el valor de V , m , h y n en cada punto del axón en tiempo $t = 0$ (condición inicial) y especificar, también, cómo es el potencial de membrana en los extremos de la región de estudio del axón (condiciones de contorno).

Condición inicial

En el instante inicial, la neurona se encuentra en reposo, por lo que $V = V_r = -70$, y los parámetros de activación y desactivación se aproximan por los correspondientes al estado estacionario (ver Apéndice II). Así, se tiene que:

$$V(x, 0) = -70, \quad (3.2)$$

$$m(x, 0) = m_\infty(-70) = \frac{\alpha_m(-70)}{\alpha_m(-70) + \beta_m(-70)}, \quad (3.3)$$

$$h(x, 0) = h_\infty(-70) = \frac{\alpha_h(-70)}{\alpha_h(-70) + \beta_h(-70)}, \quad (3.4)$$

$$n(x, 0) = n_\infty(-70) = \frac{\alpha_n(-70)}{\alpha_n(-70) + \beta_n(-70)}, \quad (3.5)$$

con $x \in [0, L]$.

Condiciones de contorno

Dado que la primera ecuación del sistema es una EDP parabólica, que involucra a la segunda derivada espacial, es necesario proporcionar dos condiciones de contorno, una por cada extremo de la región de estudio del axón.

Una primera opción consiste en especificar el valor del potencial de membrana en los extremos del intervalo espacial, esto es, considerar condiciones de tipo Dirichlet:

$$V(0, t) = V_0(t), \quad (3.6)$$

$$V(L, t) = V_L(t). \quad (3.7)$$

^bEn caso de que se quiera estudiar solamente la variación espacial, se puede considerar la neurona en un estado estacionario. Así, la única variable independiente del sistema es x , por lo que se trata de un sistema de EDO, y las funciones m , h y n se reemplazan por las correspondientes al estado estacionario m_∞ , h_∞ y n_∞ .

Este tipo de condiciones de contorno son las más sencillas de implementar. Sin embargo, en este trabajo se considerarán condiciones de contorno de tipo Neumann, en las cuales se especifica el valor de la derivada espacial, ya que tienen una interpretación más natural desde el punto de vista de la fisiología de la neurona. En efecto, dado que $\frac{\partial V}{\partial x}$ es proporcional a la corriente longitudinal que circula a través del axón, imponer condiciones Neumann equivale a proporcionar el valor de la corriente longitudinal en los extremos de la región de estudio.

Si se supone que en $x = 0$ se inyectan $I_0 \mu A$ y en $x = L$ no hay salida de corriente (extremo aislado), se tienen las siguientes condiciones de contorno:

$$\frac{\partial V}{\partial x}(0, t) = -\frac{RI_0}{\pi a^2}, \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial V}{\partial x}(L, t) = 0. \quad (3.9)$$

Veamos cómo se obtiene la primera de estas condiciones de contorno [7].

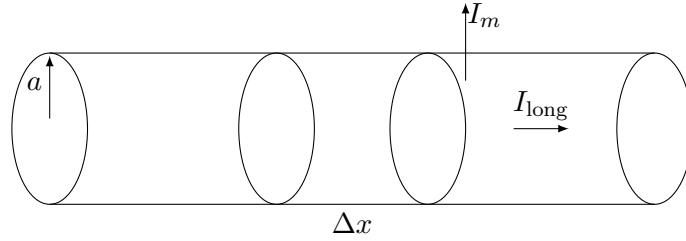


Figura 3.1: Representación del axón de una neurona donde a es el radio, I_{long} es la corriente que circula a través del axón e I_m es la corriente a través de la membrana.

Dada una sección del axón, la resistencia total que ejerce el axón en esa región es directamente proporcional a la longitud de la sección e inversamente proporcional al área transversal, siendo la resistividad axial específica, R , la constante de proporcionalidad. Así, para una sección de longitud Δx (ver figura 3.1), se tiene que:

$$R_T = R \frac{\Delta x}{\pi a^2}. \quad (3.10)$$

Ahora, por la *ley de Ohm*, la variación de potencial en la sección es igual al producto de la intensidad de corriente que atraviesa esa sección por la resistencia, esto es:

$$V(x + \Delta x, t) - V(x, t) = -I_{\text{long}} R_T = -I_{\text{long}} R \frac{\Delta x}{\pi a^2}, \quad (3.11)$$

donde el signo menos se debe al convenio de que el sentido positivo de la corriente es el dado por el flujo de cargas positivas.

Finalmente, cuando $\Delta x \rightarrow 0$, se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{\partial V}{\partial x}(x, t) = -\frac{I_{\text{long}} R}{\pi a^2}. \quad (3.12)$$

A la vista de la expresión (3.12), si en el extremo izquierdo de la región de estudio se inyecta una corriente de intensidad I_0 , como esta corriente es longitudinal se tiene:

$$\frac{\partial V}{\partial x}(0, t) = -\frac{RI_0}{\pi a^2}, \quad (3.13)$$

que es la condición de contorno que se considera en $x = 0$.

Se tiene, entonces, el siguiente **problema de contorno**:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V}{\partial t} - \frac{a}{2RC_m} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = -\frac{1}{C_m} g_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) - \frac{1}{C_m} \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V - E_{\text{K}}) - \frac{1}{C_m} \bar{g}_{\text{L}} (V - E_{\text{L}}), \\ V(x, 0) = -70, \quad x \in [0, L]; \\ \frac{\partial V}{\partial x}(0, t) = -\frac{RI_0}{\pi a^2}, \quad \frac{\partial V}{\partial x}(L, t) = 0, \quad t \in [0, T]. \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad m(x, 0) = m_{\infty}(-70), \quad x \in [0, L]; \\ \frac{\partial h}{\partial t} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \quad h(x, 0) = h_{\infty}(-70), \quad x \in [0, L]; \\ \frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad n(x, 0) = n_{\infty}(-70), \quad x \in [0, L]. \end{array} \right.$$

El sistema de EDP anterior es no lineal, por lo que, en general, no puede ser resuelto de forma analítica. Por ello, se buscará aproximar su solución empleando métodos numéricos de resolución de EDP.

3.1. Métodos numéricos de resolución de EDP

En la resolución de EDP se emplean fundamentalmente dos tipos de métodos: los métodos de diferencias finitas y los de elementos finitos. En este trabajo se emplearán métodos

de diferencias finitas debido a su mayor facilidad de implementación.

Los métodos de diferencias finitas se basan en la idea de transformar el problema de resolver una EDP en el de resolver un sistema de ecuaciones algebraicas. Para ello, se discretiza el intervalo temporal y el dominio espacial y se emplean fórmulas de derivación numérica de tipo interpolatorio polinómico para aproximar las derivadas.

Observación 10. Para hallar la solución discreta del sistema se emplearán las siguientes fórmulas de derivación numérica:

- Fórmula centrada para la derivada primera:

$$f'(\alpha) = \frac{f(\alpha + h) - f(\alpha - h)}{2h} + \mathcal{O}(h^2) \quad (3.14)$$

- Fórmula regresiva para la derivada primera:

$$f'(\alpha) = \frac{f(\alpha) - f(\alpha - h)}{h} + \mathcal{O}(h) \quad (3.15)$$

- Fórmula progresiva para la derivada primera:

$$f'(\alpha) = \frac{f(\alpha + h) - f(\alpha)}{h} + \mathcal{O}(h) \quad (3.16)$$

- Fórmula centrada para la derivada segunda:

$$f''(\alpha) = \frac{f(\alpha - h) - 2f(\alpha) + f(\alpha + h)}{h^2} + \mathcal{O}(h^2) \quad (3.17)$$

Consideremos una discretización del intervalo espacial $[0, L]$ con I nodos equiespaciados, $x_1 = 0 < x_2 < \dots < x_{I-1} < L = x_I$, y paso de discretización $\Delta x = \frac{L}{I-1}$. Consideremos, asimismo, $t_1 = 0 < t_2 < \dots < t_{N-1} < t_N = T$, discretización del intervalo espacial $[0, T]$ con N nodos equiespaciados y paso de discretización $\Delta t = \frac{T}{N-1}$.

A continuación, se presentan dos posibles esquemas en diferencias finitas para resolver el sistema.

3.1.1. Implícito estándar

En este método se emplea una fórmula regresiva de primer orden para aproximar la derivada temporal (3.15) y una fórmula centrada de segundo orden para aproximar la se-

gunda derivada espacial (3.17).

Considérese la ecuación que rige el comportamiento del potencial de membrana. Se trata de una EDP parabólica, que puede reescribirse como:

$$\frac{\partial V}{\partial t} - D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = F(x, t), \quad (3.18)$$

donde $D = \frac{a}{2RC_m}$ y $F = -\frac{1}{C_m} \overline{g_{Na}} m^3 h (V - E_{Na}) - \frac{1}{C_m} \overline{g_K} n^4 (V - E_K) - \frac{1}{C_m} \overline{g_L} (V - E_L)$.

Así, dicha ecuación se discretiza como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{V(x_i, t_{n+1}) - V(x_i, t_n)}{\Delta t} &\approx \frac{\partial V}{\partial t}(x_i, t_{n+1}) = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}(x_i, t_{n+1}) + F(x_i, t_{n+1}) \approx \\ &\approx D \frac{V(x_{i+1}, t_{n+1}) - 2V(x_i, t_{n+1}) + V(x_{i-1}, t_{n+1}))}{(\Delta x)^2} + F(x_i, t_{n+1}), \end{aligned}$$

lo que sugiere el esquema numérico:

$$\begin{aligned} \frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} - D \frac{V_{i+1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i-1}^{n+1}}{(\Delta x)^2} - F_i^{n+1} &= 0, & 1 \leq n \leq N-1, \\ & & 2 \leq i \leq I-1. \end{aligned} \quad (3.19)$$

Observación 11. Nótese que V_i^n es la aproximación de la solución exacta en el punto (x_i, t_n) de la malla, esto es, $V_i^n \approx V(x_i, t_n)$. Asimismo, F_i^n denota la aproximación del lado derecho de la ecuación, $F_i^n \approx F(x_i, t_n)$.

Observación 12. Este esquema converge incondicionalmente con orden 1 en tiempo, $\mathcal{O}(\Delta t)$, y orden 2 en espacio, $\mathcal{O}((\Delta x)^2)$.

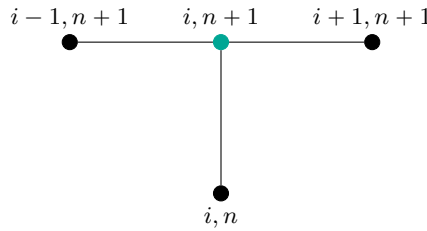


Figura 3.2: Molécula computacional para el esquema implícito estándar.

Implementación del método implícito estándar

A continuación veremos cómo se implementa el esquema anterior.

En primer lugar, empleando la condición inicial, se tiene que $V_i^1 = V_0(x_i) = -70$, $i = 1, \dots, I$.

Ahora, por tratarse de un esquema implícito, para cada $n \in \{1, \dots, N-1\}$ fijo, conocidos V_1^n, \dots, V_I^n , se obtienen las aproximaciones $V_1^{n+1}, \dots, V_I^{n+1}$ resolviendo un sistema de ecuaciones. Para hallar las ecuaciones que conforman dicho sistema, se reordenan términos en la ecuación (3.19), obteniéndose:

$$\begin{aligned} & \left(\frac{1}{\Delta t} + \frac{a}{RC_m(\Delta x)^2} + \frac{1}{C_m} \overline{g_{Na}} (m_i^{n+1})^3 h_i^{n+1} + \frac{1}{C_m} \overline{g_K} (n_i^{n+1})^4 + \frac{1}{C_m} \overline{g_L} \right) V_i^{n+1} + \\ & \quad \left(-\frac{a}{2RC_m(\Delta x)^2} \right) V_{i-1}^{n+1} + \left(-\frac{a}{2RC_m(\Delta x)^2} \right) V_{i+1}^{n+1} = \\ & = \frac{1}{\Delta t} V_i^n + \frac{1}{C_m} \overline{g_{Na}} (m_i^{n+1})^3 h_i^{n+1} E_{Na} + \frac{1}{C_m} \overline{g_K} (n_i^{n+1})^4 E_K + \frac{1}{C_m} \overline{g_L} E_L. \end{aligned}$$

De forma más reducida, la expresión anterior puede escribirse como:

$$-\alpha V_{i-1}^{n+1} + \left(\frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_i^{n+1} \right) V_i^{n+1} - \alpha V_{i+1}^{n+1} = \frac{1}{\Delta t} V_i^n + \Psi_i^{n+1}, \quad (3.20)$$

donde

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{a}{2RC_m(\Delta x)^2}, \\ \Phi_i^{n+1} &= \frac{1}{C_m} [\overline{g_{Na}} (m_i^{n+1})^3 h_i^{n+1} + \overline{g_K} (n_i^{n+1})^4 + \overline{g_L}], \\ \Psi_i^{n+1} &= \frac{1}{C_m} [\overline{g_{Na}} (m_i^{n+1})^3 h_i^{n+1} E_{Na} + \overline{g_K} (n_i^{n+1})^4 E_K + \overline{g_L} E_L]. \end{aligned}$$

Esta expresión solamente es válida para $i = 2, \dots, I-1$, pero se verá a continuación que, empleando las condiciones de contorno, se obtienen ecuaciones similares para $i = 1$ e $i = I$.

Comenzamos considerando la condición de contorno $\frac{\partial V}{\partial x}(0, t) = -\frac{RI_0}{\pi a^2}$ y la discretizamos espacialmente empleando una fórmula centrada para la primera derivada ((3.14)).

Así, se tiene:

$$\frac{V(x_2, t) - V(x_0, t)}{2\Delta x} \approx -\frac{RI_0}{\pi a^2}, \quad (3.21)$$

donde x_0 es un nodo auxiliar, que no pertenece a la discretización.

Despejando en la expresión anterior:

$$V(x_0, t) \approx 2\Delta x \frac{RI_0}{\pi a^2} + V(x_2, t). \quad (3.22)$$

Así, empleando (3.20), se obtiene la ecuación para $i = 1$ como sigue:

$$\begin{aligned} -\alpha V_0^{n+1} + \left(\frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_1^{n+1} \right) V_1^{n+1} - \alpha V_2^{n+1} &= \frac{1}{\Delta t} V_1^n + \Psi_1^{n+1} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \left(\frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_1^{n+1} \right) V_1^{n+1} - 2\alpha V_2^{n+1} &= \frac{1}{\Delta t} V_1^n + \Psi_1^{n+1} + \frac{I_0}{C_m \Delta x \pi a} \end{aligned} \quad (3.23)$$

Análogamente, consideramos la condición de contorno $\frac{\partial V}{\partial x}(L, t) = 0$ y la discretizamos espacialmente empleando una fórmula centrada de segundo orden para la primera derivada (3.14), obteniéndose:

$$\frac{V(x_{I+1}, t) - V(x_{I-1}, t)}{2\Delta x} \approx 0 \Leftrightarrow V(x_{I+1}, t) \approx V(x_{I-1}, t), \quad (3.24)$$

donde x_{I+1} es un nodo que no pertenece a la discretización.

Así, empleando (3.20) y (3.24) y reordenando términos, se tiene la ecuación para $i = I$:

$$(-2\alpha) V_{I-1}^{n+1} + \left(\frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_I^{n+1} \right) V_I^{n+1} = \frac{1}{\Delta t} V_I^n + \Psi_I^{n+1}. \quad (3.25)$$

Por tanto, se tiene que, dado un $n \in \{1, \dots, N-1\}$ fijo, para calcular las aproximaciones $V_1^{n+1}, \dots, V_I^{n+1}$ es preciso resolver el siguiente sistema tridiagonal de I ecuaciones e I incógnitas:

$$\begin{pmatrix} \frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_1^{n+1} & -2\alpha & 0 & \dots & 0 \\ -\alpha & \frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_2^{n+1} & -\alpha & \dots & 0 \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ 0 & 0 & 0 & -2\alpha & \frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \Phi_I^{n+1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_1^{n+1} \\ V_2^{n+1} \\ \vdots \\ V_I^{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\Delta t} V_1^n + \Psi_1^{n+1} + \frac{I_0}{C_m \Delta x \pi a} \\ \frac{1}{\Delta t} V_2^n + \Psi_2^{n+1} \\ \vdots \\ \frac{1}{\Delta t} V_I^n + \Psi_I^{n+1} \end{pmatrix}$$

Para resolver el sistema anterior se necesita conocer el valor aproximado de las funciones m , h y n en los puntos de la malla. Para ello se discretizan las restantes ecuaciones del modelo.

Consideramos, por ejemplo, la ecuación $\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$ y empleamos una fórmula regresiva de primer orden para aproximar la derivada temporal. Así, se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{m(x_i, t_{n+1}) - m(x_i, t_n)}{\Delta t} &\approx \frac{\partial m}{\partial t}(x_i, t_{n+1}) = \alpha_m(V(x_i, t_{n+1}))(1 - m(x_i, t_{n+1})) \\ &\quad - \beta_m(V(x_i, t_{n+1}))m(x_i, t_{n+1}), \end{aligned}$$

lo cual sugiere el siguiente esquema implícito:

$$\begin{aligned} \frac{m_i^{n+1} - m_i^n}{\Delta t} - \alpha_{m_i}^{n+1}(1 - m_i^{n+1}) + \beta_{m_i}^{n+1}m_i^{n+1} &= 0 & 1 \leq n \leq N - 1, \\ & & 1 \leq i \leq I. \end{aligned}$$

donde $m_i^1 = m_\infty(-70)$, $i = 1, \dots, I$, por la condición inicial.

Observación 13. Nótese que m_i^n denota la aproximación de la solución exacta en el punto (x_i, t_n) de la malla, $m_i^n \approx m(x_i, t_n)$. Además, $\alpha_{m_i}^{n+1} \approx \alpha_m(V(x_i, t_{n+1}))$ y $\beta_{m_i}^{n+1} \approx \beta_m(V(x_i, t_{n+1}))$.

Si en lugar de una fórmula regresiva se emplea una progresiva ((3.16)) para aproximar la derivada temporal, se obtiene el siguiente esquema explícito:

$$\begin{aligned} \frac{m_i^{n+1} - m_i^n}{\Delta t} - \alpha_{m_i}^n (1 - m_i^n) + \beta_{m_i}^n m_i^n &= 0 & 1 \leq n \leq N - 1, \\ & & 1 \leq i \leq I. \end{aligned}$$

Despejando m_i^{n+1} en el esquema anterior se tiene:

$$m_i^{n+1} = \Delta t (\alpha_{m_i}^n - m_i^n \alpha_{m_i}^n - \beta_{m_i}^n m_i^n) + m_i^n. \quad (3.26)$$

Observación 14. Nótese que si se emplea el esquema implícito para hallar los valores de m , h y n , es preciso resolver, en cada paso de tiempo, un sistema no lineal para aproximar el valor del potencial de membrana. Esto añade complejidad a la implementación del método y supone un incremento considerable del coste computacional. Por ello, en la simulación numérica, se considerará el esquema explícito, en lugar del implícito, y se verá que proporciona resultados aceptables.

3.1.2. Crank-Nicolson

En este método se emplean fórmulas centradas de segundo orden para aproximar la derivada temporal y la segunda derivada espacial.

Si se considera la ecuación $\frac{\partial V}{\partial t} - D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = F(x, t)$, se tiene la siguiente discretización:

$$\begin{aligned} \frac{V(x_i, t_{n+1}) - V(x_i, t_n)}{\Delta t} &\approx \frac{\partial V}{\partial t}(x_i, t_{n+1/2}) \approx \frac{1}{2} \frac{\partial V}{\partial t}(x_i, t_n) + \frac{1}{2} \frac{\partial V}{\partial t}(x_i, t_{n+1}) = \\ &= \frac{1}{2} D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}(x_i, t_n) + \frac{1}{2} F(x_i, t_n) + \frac{1}{2} D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}(x_i, t_{n+1}) + \frac{1}{2} F(x_i, t_{n+1}) \approx \\ &\approx \frac{1}{2} D \frac{V(x_{i-1}, t_n) - 2V(x_i, t_n) + V(x_{i+1}, t_n)}{(\Delta x)^2} + \frac{1}{2} F(x_i, t_n) + \\ &+ \frac{1}{2} D \frac{V(x_{i-1}, t_{n+1}) - 2V(x_i, t_{n+1}) + V(x_{i+1}, t_{n+1})}{(\Delta x)^2} + \frac{1}{2} F(x_i, t_{n+1}) \end{aligned}$$

lo cual sugiere el esquema numérico:

$$\frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} - \frac{1}{2}D \frac{V_{i+1}^n - 2V_i^n + V_{i-1}^n}{(\Delta x)^2} - \frac{1}{2}F_i^n - \frac{1}{2}D \frac{V_{i+1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i-1}^{n+1}}{(\Delta x)^2} - \frac{1}{2}F_i^{n+1} = 0,$$

$$1 \leq n \leq N-1, \quad 2 \leq i \leq I-1.$$

Observación 15. Este esquema converge con orden 2 en tiempo, $\mathcal{O}((\Delta t)^2)$, y orden 2 en espacio, $\mathcal{O}((\Delta x)^2)$.

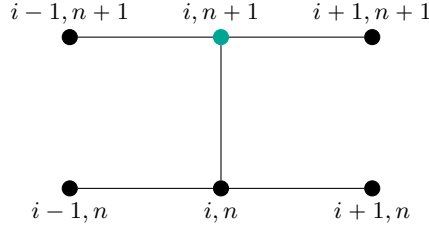


Figura 3.3: Molécula computacional para el esquema Crank-Nicolson.

Implementación de Crank-Nicolson

Procediendo de manera análoga al esquema implícito estándar, se tiene que en cada paso de tiempo es preciso resolver el siguiente sistema tridiagonal de ecuaciones algebraicas:

$$\begin{pmatrix} \frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \frac{1}{2}\Phi_1^{n+1} & -2\alpha & 0 & \dots & 0 \\ -\alpha & \frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \frac{1}{2}\Phi_2^{n+1} & -\alpha & \dots & 0 \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ 0 & 0 & 0 & -2\alpha & \frac{1}{\Delta t} + 2\alpha + \frac{1}{2}\Phi_I^{n+1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_1^{n+1} \\ V_2^{n+1} \\ \vdots \\ V_I^{n+1} \end{pmatrix} =$$

$$= \begin{pmatrix} \left(\frac{1}{\Delta t} - \alpha\right) V_1^n + \alpha V_2^n + \Psi_1^{n+1} + \frac{I_0}{C_m \Delta x \pi a} + F_1^n \\ \frac{\alpha}{2} V_1^n + \left(\frac{1}{\Delta t} - \alpha\right) V_2^n + \frac{\alpha}{2} V_3^n + \frac{1}{2} \Psi_2^{n+1} + \frac{1}{2} F_2^n \\ \vdots \\ \alpha V_{I-1}^n + \left(\frac{1}{\Delta t} - \alpha\right) V_I^n + \frac{1}{2} \Psi_I^{n+1} + \frac{1}{2} F_I^n \end{pmatrix}$$

donde:

$$\begin{aligned}\alpha &= \frac{a}{2RC_m(\Delta x)^2}, \\ \Phi_i^{n+1} &= \frac{1}{C_m} [\overline{g_{Na}}(m_i^{n+1})^3 h_i^{n+1} + \overline{g_K}(n_i^{n+1})^4 + \overline{g_L}], \\ \Psi_i^{n+1} &= \frac{1}{C_m} [\overline{g_{Na}}(m_i^{n+1})^3 h_i^{n+1} E_{Na} + \overline{g_K}(n_i^{n+1})^4 E_K + \overline{g_L} E_L], \\ F_i^n &= -\frac{1}{C_m} [\overline{g_{Na}}(m_i^n)^3 h_i^n (V_i^n - E_{Na}) + \overline{g_K}(n_i^n)^4 (V_i^n - E_K) + \overline{g_L} (V_i^n - E_L)].\end{aligned}$$

Asimismo, se empleará el esquema explícito (3.26) para hallar las aproximaciones de m , h y n en los puntos de la malla.

3.2. Consideraciones acerca de los métodos numéricos

Debido a la complejidad del modelo en ausencia de fijación espacial, no resulta sencillo encontrar un caso particular con solución exacta conocida que mantenga las propiedades del modelo. No obstante, el hecho de emplear dos métodos independientes de resolución permite solventar este inconveniente, ya que, si la solución proporcionada por ambos coincide y es consecuente con el comportamiento experimental del potencial de acción, se darán por validados los métodos.

Además, se consideran métodos implícitos, ya que, tal y como sucedía en el modelo con fijación espacial, cuando se desarrollan potenciales de acción el sistema presenta rigidez, por lo que los métodos explícitos resultan numéricamente inestables.

Aunque los métodos empleados resultan ser incondicionalmente numéricamente estables, en la simulación puede observarse que el tamaño máximo del paso de discretización temporal está limitado por el condicionamiento de las matrices de los sucesivos sistemas que han de resolverse. Así, para un paso de discretización mayor de 0.2 ms , se tiene que, en cada paso de tiempo, la matriz del sistema se encuentra próxima a ser singular, por lo que el sistema está mal condicionado y la solución aproximada no es buena.

Por otra parte, si se comparan los dos métodos implícitos empleados, se tiene que los tiempos de ejecución son similares para ambos esquemas y las aproximaciones que proporcionan coinciden para pasos de discretización temporal pequeños. Sin embargo, para pasos relativamente groseros, del orden de 0.2 ms , se observa que la solución proporcionada por Crank-Nicolson presenta algunas oscilaciones espurias, a pesar de tratarse de un méto-

do incondicionalmente estable. Por tanto, cuando se trabaja con pasos de discretización temporal más groseros, resulta recomendable emplear el esquema implícito estándar.

3.3. Análisis de los resultados de la simulación numérica

De acuerdo a lo visto en el capítulo 1, el potencial de acción se genera en el cono axónico y se propaga a lo largo del axón hasta los botones terminales, donde se liberan neurotransmisores que se unen a receptores de otras células, transmitiéndose, así, el impulso nervioso. La propagación del potencial de acción a lo largo del axón tiene lugar como consecuencia del movimiento iónico: cuando se genera un potencial de acción en un cierto lugar del axón, iones de Na^+ entran al interior celular y estos iones se mueven a regiones contiguas de la membrana provocando su despolarización y, como consecuencia, que se genere un nuevo potencial de acción. De esta forma, la propagación del potencial de acción puede verse como un proceso autorregenerativo que tiene lugar a lo largo del axón.

A continuación se analizan los resultados de la simulación numérica para comprobar que el modelo reproduce el comportamiento esperado en la propagación del potencial de acción. Con este objetivo, se presentan distintas gráficas, obtenidas al resolver el modelo empleando el esquema implícito estándar.

En la figura 3.4 se muestra la propagación del potencial de acción a lo largo del axón.

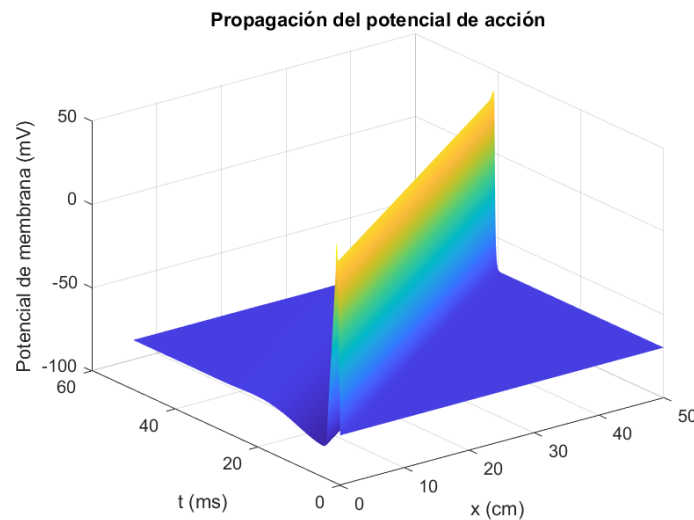


Figura 3.4: Propagación del potencial de acción a lo largo del axón para una corriente externa de intensidad $6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ aplicada durante el primer ms .

Para apreciar cómo sucede esta propagación, en la figura 3.5, obtenida tomando como referencia la figura 25 de [2], se representa el potencial de membrana en distintos puntos a lo largo del axón. Se puede observar que la forma y duración del potencial de acción permanecen invariables a lo largo del axón y, además, este viaja a una velocidad constante. En efecto, a la vista de la figura, para los datos considerados, el potencial de acción avanza a razón de 7 cm cada 5 ms , lo que, mediante unos sencillos cálculos, se traduce en una velocidad de propagación aproximada de 14 m/s .

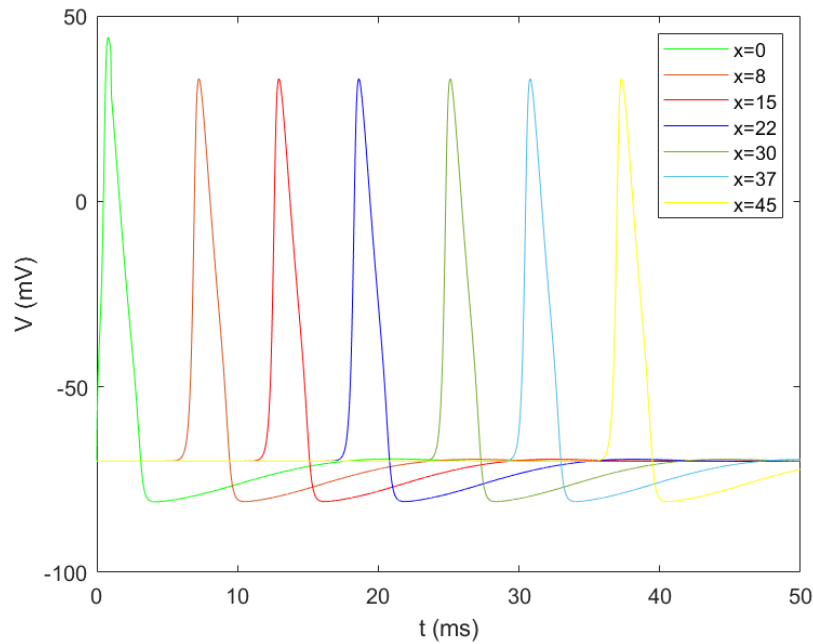


Figura 3.5: Propagación del potencial de acción a lo largo del axón para una corriente externa de intensidad $6\text{ }\mu\text{A/cm}^2$ aplicada durante el primer ms .

Por otra parte, una vez estudiada la propagación, resulta de interés comprobar que, para un punto fijo del axón, el comportamiento del potencial de membrana dado por este modelo es el mismo que el proporcionado por el modelo con fijación espacial. Para ello, en la figura 3.6, se considera el potencial de membrana en el cono axónico y se observa que la amplitud y duración del potencial de acción coincide con la dada por el modelo con fijación espacial.

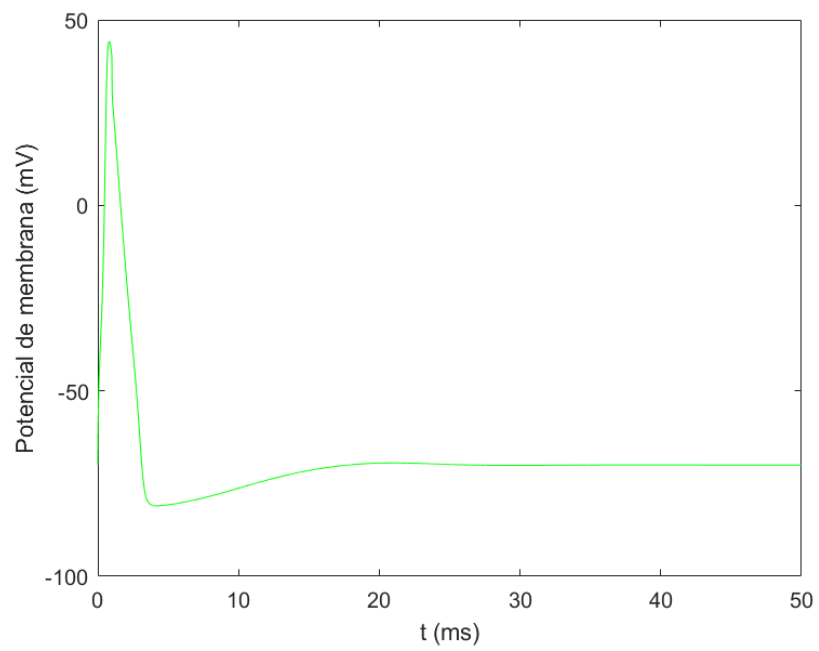


Figura 3.6: Potencial de acción en el cono axónico.

Capítulo 4

Conclusiones y nuevas líneas de trabajo

Conclusiones

En este trabajo se intentó dar respuesta a la cuestión de cómo sucede la propagación del potencial de acción en una neurona, a través de la resolución del modelo propuesto por Hodgkin y Huxley. Este modelo resulta fundamental, ya que plantea el nexo existente entre los canales iónicos y la transmisión del potencial de acción, sentando las bases de todos los estudios posteriores en relación a la dinámica neuronal. Además, introduce un enfoque novedoso, otorgando igual importancia a la descripción cualitativa y cuantitativa del fenómeno, que se intentó mantener a lo largo de este trabajo. Siguiendo esta idea, se comenzó describiendo las propiedades del potencial de acción, que después fueron observadas en la simulación numérica.

La simulación numérica realizada permite extraer algunas conclusiones generales en relación al modelo:

- A pesar de su relativa simplicidad, el modelo refleja de una manera bastante precisa la dinámica de los canales iónicos y del potencial de acción.
- El modelo muestra que el potencial de acción es un proceso de *todo o nada*, que se desarrolla solamente si el estímulo aplicado resulta suficiente para que el potencial de membrana supere el umbral de voltaje. Además, la intensidad y frecuencia de los estímulos son determinantes en su desarrollo.
- La simplificación realizada por Hodgkin y Huxley, al considerar que la propagación del potencial de acción ocurría de acuerdo a la ecuación de ondas, resulta ser acertada.

Aunque esta simplificación parece ser fruto de las limitaciones computacionales de la época, a través de la simulación se comprobó que, en efecto, el potencial de acción se propaga en forma de una onda que viaja a velocidad constante.

Por otra parte, el estudio realizado nos permitió alcanzar una mayor comprensión de los métodos numéricos en general, más allá de su aplicación particular en el modelo. Estas aportaciones pueden resumirse en los siguientes puntos:

- No existe un método universalmente mejor que otro en todas las situaciones y solo el conocimiento del problema a resolver puede llevarnos al método más adecuado. Además, en la elección del método, cabe tener en cuenta la precisión que se busca en la solución.
- Siempre resulta interesante emplear diferentes métodos para resolver un mismo problema, no solo con el objetivo de buscar el método más adecuado, sino también como una forma de validar los métodos, comparando las soluciones que proporcionan. Esto resulta especialmente relevante cuando no es posible construir soluciones manufacturadas con solución exacta no trivial que permitan validar el método.
- La rigidez es un fenómeno complejo y los métodos de paso adaptativo, aunque pueda esperarse lo contrario, no siempre permiten resolver problemas rígidos. En efecto, aunque estos métodos controlan el error local en cada paso, si las zonas de alto gradiente son estrechas, pasos grandes pueden dar lugar a un error pequeño, obviándose, por tanto, estas zonas de alto gradiente.
- El hecho de emplear métodos incondicionalmente numéricamente estables no siempre es garantía de obtener buenas aproximaciones, ya que se debe prestar también atención al condicionamiento del problema.

Más en particular, se pueden extraer algunas conclusiones acerca de los métodos empleados para resolver el modelo:

- En el modelo con fijación espacial, las funciones intrínsecas de MATLAB[®] *ode23* y *ode45* no permiten resolver el problema, ya que no detectan las zonas de alto gradiente que surgen cuando se desarrollan potenciales de acción. No obstante, limitando el tamaño máximo de paso posibilitamos que las funciones resolviesen el problema. Además, la solución proporcionada por estas no dista demasiado, en términos de precisión, de la dada por la función *ode15s*, que está diseñada específicamente para problemas rígidos.

- En la propagación del potencial de acción, el método de Crank-Nicolson presenta oscilaciones espurias para pasos de discretización temporal a partir de un cierto tamaño. Este hecho determina que, aun cuando Crank-Nicolson ofrece orden 2 en espacio frente al orden 1 del esquema implícito estándar, se prefiere este último cuando se precisa utilizar pasos de discretización temporal de tamaño considerable. En caso de necesitar mucha precisión en la solución, es preferible, sin embargo, emplear Crank-Nicolson, tomando un paso de discretización temporal pequeño para evitar posibles oscilaciones.

Nuevas líneas de trabajo

El trabajo realizado admite un análisis más profundo. En este sentido, puede resultar de interés modificar algunos de los parámetros del modelo, como las conductancias iónicas. Así, sería posible simular, por ejemplo, cómo afectan las canalopatías (trastornos que causan disfunción de cierto tipo de canales iónicos) o ciertas enfermedades que alteran la permeabilidad iónica, a la transmisión del impulso nervioso.

Por otra parte, puede llevarse a cabo un análisis similar al realizado en este trabajo para una posible generalización del modelo para axones mielinizados. En este caso, dado que la mielina actúa como un aislante eléctrico, la resistencia de la membrana aumenta con respecto al modelo original, mientras que la capacitancia disminuye; resultando en una mayor velocidad de transmisión del potencial de acción. Además, en lugar de estudiar la propagación del potencial de acción en una única neurona, el modelo puede generalizarse al estudio de una red neuronal, incorporando la sinapsis neuronal.

A través de estas generalizaciones, surge un nuevo horizonte de posibles aplicaciones, especialmente en el ámbito de la medicina, como, por ejemplo:

- El estudio del efecto de las enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple, en la transmisión del impulso nervioso.
- El estudio del efecto de la electroestimulación en determinadas deficiencias o trastornos, tales como la electroestimulación del nervio auditivo en personas sordas [16] o la estimulación de la corteza cerebral en personas que sufren de neuralgia del nervio trigémino [13].
- El estudio de la transmisión del impulso nervioso bajo el efecto de determinadas sustancias, como alcohol o sedantes [1].

Por último, cabe señalar que el modelo de Hodgkin y Huxley también es aplicable, con ligeras modificaciones, al estudio de la transmisión del potencial de acción en otras células excitables, como los miocitos cardíacos. No obstante, la transmisión del potencial de acción en estas células es ligeramente más compleja, pues están implicadas más especies iónicas.

Las numerosas aplicaciones e investigaciones que surgen alrededor del modelo nos dan una idea de su relevancia y vigencia. A través de este trabajo se quiso, precisamente, poner de manifiesto la importancia de este modelo que, aunque con ciertas limitaciones, especialmente en la descripción de la dinámica de los canales iónicos, consiguió dar una explicación satisfactoria en términos cuantitativos al fenómeno de la transmisión del potencial de acción.

Índice de parámetros del modelo

| Parámetro | Descripción | Valor | Unidades |
|-----------|--|--------|-------------------|
| E_{Na} | potencial de equilibrio Na^+ | 45 | mV |
| E_K | potencial de equilibrio K^+ | -82 | mV |
| E_L | potencial de equilibrio resto de iones | -59.4 | mV |
| g_{Na} | conductancia máxima Na^+ | 120 | mS/cm^2 |
| g_K | conductancia máxima K^+ | 36 | mS/cm^2 |
| g_L | conductancia máxima resto de iones | 0.3 | mS/cm^2 |
| C_m | capacitancia de la membrana | 1 | $\mu A/cm^2$ |
| V_r | potencial de membrana en reposo | -70 | mV |
| a | radio del axón | 0.0238 | cm |
| R | resistividad axial específica | 35.4 | $\Omega \cdot cm$ |

Apéndice I: Códigos de MATLAB®

I.I. Modelo bajo hipótesis de homogeneidad en espacio

I.I.I. Entrada de datos

```
fprintf(ofi, '\n***** DATOS ***** ');
%INTERVALO DE TIEMPO
fprintf(ofi, '\n* Extremo izquierdo: iT = %-.15E. ', 0)
T = 150; %EXTREMO DERECHO INTERVALO (en ms)
fprintf(ofi, '\n* Extremo derecho: T = %-.15E. ', T);
%NÚMERO DE NODOS DISCRETIZACION
N=15000;
fprintf(ofi, '\n\n* Número de pasos de tiempo: N = %i. ', N);
%CAPACITANCIA MEMBRANA
C=1; %muF/cm^2
fprintf(ofi, '\n* Capacitancia de la membrana : C = %-.15E. ', C)
;
%POTENCIALES DE EQUILIBRIO
ENa=45; %mV
fprintf(ofi, '\n* Potencial equilibrio Na: ENa = %-.15E. ', ENa);
EK=-82; %mV
fprintf(ofi, '\n* Potencial equilibrio K: EK = %-.15E. ', EK);
EL=-59.4; %mV
fprintf(ofi, '\n* Potencial equilibrio de fuga: EL = %-.15E. ',
EL);
%CONDUCTANCIAS IÓNICAS MÁXIMAS
gbarNa=120; %mS/cm^2
fprintf(ofi, '\n* Conductancia máxima Na: gNa = %-.15E. ', gbarNa
```

```

    );
    gbarK=36; %mS/cm^2
    fprintf(ofi, '\n* Conductancia máxima K: gK = %-.15E.', gbarK);
    gbarL=0.3; %mS/cm^2
    fprintf(ofi, '\n* Conductancia máxima resto de iones: gL = %-.15E.', gbarL);
    %isol=1 si hay solución exacta
    %isol=0 si no hay solución exacta
    isol=0;
    fprintf(ofi, '\n* Indicador para la solución exacta: isol = %-.15E.', isol);

```

datos.m

I.I.II. Euler explícito

```

clc
clear all
close all

ofi = fopen('output.txt', 'wt');
datos;
global gbarNa gbarK gbarL ENa EK EL C

ht=(T-0)/N;
fprintf(ofi, '\n* Paso de discretización: h = (T-0)/N = %-.15E.', ht);

t=linspace(0,T,N+1); %vector de nodos de la discretización
X=zeros(4,length(t)); %matriz para la que en cada columna i se
    almacenará
%la aproximación de V_m, m, h y n en el nodo i-ésimo de la
    discretización

%CONDICIÓN INICIAL
V_m(1)=-70;
m(1)=a_m(V_m(1))/(a_m(V_m(1))+b_m(V_m(1)));

```

```

h(1)=a_h(V_m(1))/(a_h(V_m(1))+b_h(V_m(1)));
n(1)=a_n(V_m(1))/(a_n(V_m(1))+b_n(V_m(1)));
X(:,1)=[V_m(1);m(1);h(1);n(1)]; % vector columna

% CÁLCULO APROXIMACIONES DE LA SOLUCIÓN EXACTA EN LOS NODOS DE
  LA DISCRETIZACIÓN
for i=1:length(t)-1
X(:,i+1)=X(:,i)+ht*f(t(i),X(:,i)); %X_n+1
end
V_m=X(1,:);
m=X(2,:);
h=X(3,:);
n=X(4,:);

% REPRESENTACIÓN GRÁFICA
figure(1)
plot(t,V_m); % Potencial de acción
title('Potencial de acción');
legend('Solución aproximada');
xlabel('t (ms)');
ylabel('Potencial de membrana (mV)');

figure(2)
plot(t,m);
hold on
plot(t,h);
plot(t,n,'g');
hold off
title('Parámetros de activación e inactivación de canales iónicos');
xlabel('t (ms)');
legend('m','n','h');

% CÁLCULO ERROR
if isol==1
for i=1:length(t)

```

```

err(i)=abs(V_m(i)-sol_ex(t(i),I(t(i))));
end
[max_err,pos]=max(err);
fprintf(ofi,['\n* Máximo error: max_err =', num2str(max_err), '
    en la posición ',num2str(pos)]);
figure(3)
plot(t,V_m,'r')
hold on
plot(t,sol_ex(t,I(t)),'g')
title('Solución exacta vs. aproximada')
legend('Sol.aprox','Sol.exacta')
hold off
end

```

eulEX.m

I.I.III. Función intrínseca ode23

```

clear all
close all
clc
ofi = fopen('output2.txt','wt');

%CONDICIÓN INICIAL
V_0=-70;
m_0=a_m(V_0)/(a_m(V_0)+b_m(V_0));
h_0=a_h(V_0)/(a_h(V_0)+b_h(V_0));
n_0=a_n(V_0)/(a_n(V_0)+b_n(V_0));
X_0=[V_0;m_0;h_0;n_0];

datos;
global C ENa EK EL gbarNa gbarK gbarL

%CORRIENTE EXTERNA
global I
I=4;

```

```

%INTERVALO DE TIEMPO
it=[0,T];
options = odeset('AbsTol',[1e-8 1e-8 1e-8 1e-8],'RelTol',1e-4,
    'MaxStep',0.1);
[t,Xh]=ode23(@f,it,X_0,options);
length(t);
V_m=Xh(:,1);

%REPRESENTACIÓN GRÁFICA
figure(1)
plot(t,Xh(:,1)); %Potencial de acción
title('Potencial de acción');
legend('Solución aproximada');
xlabel('t (ms)');
ylabel('Potencial de membrana (mV)');

figure(2)
plot(t,Xh(:,2));
hold on
plot(t,Xh(:,3));
plot(t,Xh(:,4),'g');
hold off
title('Parámetros de activación e inactivación de canales ió
    nicos');
xlabel('t (ms)');
legend('m','h','n');

%CÁLCULO ERROR
if isol==1
for i=1:length(t)
err(i)=abs(V_m(i)-sol_ex(t(i),I));
end
[max_err,pos]=max(err);
fprintf(ofi,['\n* Máximo error: max_err =', num2str(max_err), '
    en la posición ',num2str(pos)]);

```

```

figure(3)
plot(t,V_m,'r')
hold on
plot(t,sol_ex(t,I),'g')
title('Solución exacta vs. aproximada')
legend('Sol.aprox','Sol.exacta')
hold off
end

```

ode_23.m

Observación. El código para las funciones *ode45* y *ode15s* es análogo al anterior, cambiando la línea de código $[t, Xh] = \text{ode23}(@f, it, X_0, options)$ por $[t, Xh] = \text{ode45}(@f, it, X_0, options)$ y $[t, Xh] = \text{ode15s}(@f, it, X_0)$, respectivamente.

I.I.IV. Runge-Kutta clásico de 4 etapas

```

clc
clear all
close all

ofi = fopen('output3.txt','wt');
datos;
global gbarNa gbarK gbarL ENa EK EL C

ht=(T-0)/N;
t=linspace(0,T,N+1);
X=zeros(4,length(t)); %matriz para la que en cada columna i se
    almacenará la aproximación de V_m, m, h y n en el nodo i-ésimo de la discretización

%CONDICIÓN INICIAL
V_m(1)=-70;
m(1)=a_m(V_m(1))/(a_m(V_m(1))+b_m(V_m(1)));
h(1)=a_h(V_m(1))/(a_h(V_m(1))+b_h(V_m(1)));

```

```

n(1)=a_n(V_m(1))/(a_n(V_m(1))+b_n(V_m(1)));
X(:,1)=[V_m(1);m(1);h(1);n(1)]; %vector columna

%CÁLCULO APROXIMACIONES DE LA SOLUCIÓN EXACTA EN LOS NODOS DE
  LA
% DISCRETIZACIÓN
for i=1:length(t)-1
k1=f(t(i),X(:,i)); %k_n,1
k2=f(t(i)+ht/2,X(:,i)+(ht/2)*k1); %k_n,2
k3=f(t(i)+ht/2,X(:,i)+(ht/2)*k2); %k_n,3
k4=f(t(i)+ht,X(:,i)+ht*k3); %k_n,4
X(:,i+1)=X(:,i)+(ht/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4); %X_n+1
end
V_m=X(1,:);
m=X(2,:);
h=X(3,:);
n=X(4,:);

% REPRESENTACIÓN GRÁFICA
figure(1)
plot(t,V_m); % Potencial de acción
title('Potencial de acción');
legend('Solución aproximada');
xlabel('t (ms)');
ylabel('Potencial de membrana (mV)');
axis([0 150 -90 40]);

figure(2)
plot(t,m);
hold on
plot(t,h);
plot(t,n,'g');
hold off
title('Parámetros de activación e inactivación de canales iónicos');
xlabel('t (ms)');

```

```

legend('m','n','h');

% CÁLCULO ERROR
if isol==1
    for i=1:length(t)
        err(i)=abs(V_m(i)-sol_ex(t(i),I(t(i))));
    end
[max_err,pos]=max(err);
fprintf(ofi,['\n* Máximo error: max_err =', num2str(max_err), '
    en la posición ',num2str(pos)]);
figure(3)
plot(t,V_m,'r')
hold on
plot(t,sol_ex(t,I(t)),'g')
title('Solución exacta vs. aproximada')
legend('Sol.aprox','Sol.exacta')
hold off
end

```

rk_4.m

I.I.V. Función F

```

function z = f(t,X)
% dX/dt=F(t,X)
% Función que calcula el valor del campo vectorial F para un
    instante t y
% X=(Vm,m,h,n) dados.
global C ENa EK EL gbarNa gbarK gbarL
V_m = X(1,1);
m = X(2,1);
h = X(3,1);
n = X(4,1);
gNa=gbarNa*m^3*h;
gK=gbarK*n^4;
gL=gbarL;

```



```

INa=gNa*(V_m-ENa) ;
IK=gK*(V_m-EK) ;
IL=gL*(V_m-EL) ;

%Lado derecho ecuación diferencial
z = [(1/C)*(I(t)-(INa+IK+IL)) ; a_m(V_m)*(1-m)-b_m(V_m)*m ; a_h(
      V_m)*(1-h)-b_h(V_m)*h ; a_n(V_m)*(1-n)-b_n(V_m)*n] ;
end

```

Función f.m

I.I.VI. Función corriente externa

```

function y= I(t)
%CORRIENTE EXTERNA

% Constante
y=4;

% Pulso constante de intensidad 4  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  aplicado desde el
    milisegundo 50
% hasta el final.
% if t>=50
%     y=4;
% else
%     y=0;
% end

end

```

Función I.m

I.I.VII. Funciones Alpha y Beta

```

function a=a_m(V) % función alpha_m
a=0.1*(V+45)./(1-exp(-(V+45)/10)) ;

```

```
end
```

Función a_m.m

```
function b=b_m(V) % función beta_m  
    b=4.0*exp(-1/18*(V+70));  
end
```

Función b_m.m

```
function a=a_h(V) % función alpha_h  
    a=0.07*exp(-1/20*(V+70));  
end
```

Función a_h.m

```
function b =b_h(V) % función beta_h  
    b=1/(1+exp(-1/10*(V+40)));  
end
```

Función b_h.m

```
function a=a_n(V) % función alpha_n  
    a=0.01*(V+60)./(1-exp(-(V+60)/10));  
end
```

Función a_n.m

```
function b=b_n(V) % función beta_n  
    b=0.125*exp(-(V+70)/80);  
end
```

Función b_n.m

I.II. Modelos sin hipótesis de homogeneidad en espacio

I.II.I. Entrada de datos

```

fprintf(ofi, '\n***** DATOS ***** ');
%INTERVALO DE TIEMPO
fprintf(ofi, '\n* Tiempo inicial: iT = %-.15E.', 0)
T = 50; %ms
fprintf(ofi, '\n* Tiempo final: T = %-.15E.', T);
%PASO DE DISCRETIZACIÓN TEMPORAL
dt=0.005;
fprintf(ofi, '\n\n* Paso de discretización temporal: dt = %i.',
        dt);
%DOMINIO ESPACIAL
fprintf(ofi, '\n* Extremo izquierdo dominio espacial: a=%-.15E.
        ',0);
L=50; %cm
fprintf(ofi, '\n* Extremo derecho dominio espacial: b=%-.15E.',L
        );
%PASO DE DISCRETIZACIÓN ESPACIAL
dx=0.05;
%CAPACITANCIA MEMBRANA
C=1; %muF/cm^2
fprintf(ofi, '\n* Capacitancia de la membrana : C = %-.15E.', C)
        ;
%POTENCIALES DE EQUILIBRIO
ENa=45; %mV
fprintf(ofi, '\n* Potencial equilibrio Na: ENa = %-.15E.', ENa);
EK=-82; %mV
fprintf(ofi, '\n* Potencial equilibrio K: EK = %-.15E.', EK);
EL=-59.4; %mV
fprintf(ofi, '\n* Potencial equilibrio de fuga: EL = %-.15E.',
        EL);
%CONDUCTANCIAS IÓNICAS MÁXIMAS
gbarNa=120; %mS/cm^2
fprintf(ofi, '\n* Conductancia máxima Na: gNa = %-.15E.', gbarNa

```

```

    );
    gbarK=36; %mS/cm^2
    fprintf(ofi, '\n* Conductancia máxima K: gK = %-.15E.', gbarK);
    gbarL=0.3; %mS/cm^2
    fprintf(ofi, '\n* Conductancia máxima resto de iones: gL = %-.15
        E.', gbarL);
    %RADIO AXÓN
    a=0.0238; %cm
    fprintf(ofi, '\n* Radio del axón: a=%-.15E.', a);
    %RESISTIVIDAD AXIAL ESPECÍFICA
    R=35.4e-3; %ohmio*cm
    fprintf(ofi, '\n* Resistividad axial específica: R=%-.15E.', R);

```

datos.m

I.II.II. Implícito estándar

```

%Esquema implícito estándar para el modelo de Hodgkin y Huxley
sin
% fijación espacial

clear all
close all

ofi=fopen('output4.txt', 'wt');
datos;

% DISCRETIZACIÓN
N=T/dt+1;
t=0+dt*[0:N-1];
I=L/dx+1;
x=0+dx*[0:I-1];

% CONDICIÓN INICIAL
V_0=-70.*ones(1, length(x));
m_0=(a_m(V_0))/(a_m(V_0)+b_m(V_0));

```

```

h_0=(a_h(V_0))/(a_h(V_0)+b_h(V_0));
n_0=(a_n(V_0))/(a_n(V_0)+b_n(V_0));

alpha=a/(2*R*C*dx^2);
V=zeros(I,N); % matriz que en la columna j-ésima contiene las
% aproximaciones de V en los nodos de la discretización
% espacial
V(:,1)=V_0;
m=zeros(length(x),length(t));
h=zeros(length(x),length(t));
n=zeros(length(x),length(t));
m(:,1)=m_0; h(:,1)=h_0; n(:,1)=n_0;

% CÁLCULO APROXIMACIONES
for k=2:length(t)
m(:,k)=dt*((1-m(:,k-1)).*a_m(V(:,k-1))-m(:,k-1).*b_m(V(:,k-1)))
+m(:,k-1); % m_i^k
h(:,k)=dt*((1-h(:,k-1)).*a_h(V(:,k-1))-h(:,k-1).*b_h(V(:,k-1)))
+h(:,k-1); % h_i^k
n(:,k)=dt*((1-n(:,k-1)).*a_n(V(:,k-1))-n(:,k-1).*b_n(V(:,k-1)))
+n(:,k-1); % n_i^k
phi=(1/C)*(gbarNa*m(:,k).^3.*h(:,k)+gbarK*n(:,k).^4+gbarL);
psi=(1/C)*(gbarNa*m(:,k).^3.*h(:,k).*ENa+gbarK*n(:,k).^4.*EK+
gbarL*EL);
d=sparse(1:I,1:I,1/dt+2*alpha+phi,I,I); % diagonal principal
u=sparse(1:I-1,2:I,[-2*alpha -alpha*ones(1,I-2)],I,I); %
diagonal superior
l=sparse(2:I,1:I-1,[-alpha*ones(1,I-2) -2*alpha],I,I); %
diagonal inferior
A=full(d+u+l);
b=(1/dt)*V(:,k-1)+psi;
b(1)=b(1)+I_0(t(k))/(C*dx*pi*a);
V(:,k)=A\b;
end
% REPRESENTACIÓN GRÁFICA
% Representación 3D

```

```

figure(1)
[X,T]=meshgrid(x,t);
surf(X,T,V','edgecolor','none');
% las opciones 'edgecolor' 'none' son necesarias para que pueda
% verse el mapa de colores, ya que sino, al ser la malla muy
% fina, las líneas de malla (que son negras) no permiten ver
% los colores.
title('Propagación del potencial de acción');
xlabel('x (cm)'); ylabel('t (ms)'); zlabel('Potencial de
membrana (mV)');

figure(2)
x_0=find(x==8);
x_1=find(x==15);
x_2=find(x==22);
x_3=find(x==30);
x_4=find(x==37);
x_5=find(x==45);
plot(t,V(1,:), 'g');
hold on
plot(t,V(x_0,:));
plot(t,V(x_1,:), 'r');
plot(t,V(x_2,:), 'b');
plot(t,V(x_3,:));
plot(t,V(x_4,:));
plot(t,V(x_5,:), 'y');
legend('x=0', 'x=8', 'x=15', 'x=22', 'x=30', 'x=37', 'x=45');
xlabel('t (ms)');
ylabel('V (mV)');
hold off

```

implicito.m

I.II.III. Crank-Nicolson

```
% Esquema Crank-Nicolson para el modelo de Hodgkin y Huxley sin
```

```

% fijación espacial

clear all
close all

ofi=fopen('output5.txt','wt');
datos;

% DISCRETIZACIÓN
N=T/dt+1;
t=0+dt*[0:N-1];
I=L/dx+1;
x=0+dx*[0:I-1];

% CONDICIÓN INICIAL
V_0=-70.*ones(1,length(x));
m_0=(a_m(V_0))/(a_m(V_0)+b_m(V_0));
h_0=(a_h(V_0))/(a_h(V_0)+b_h(V_0));
n_0=(a_n(V_0))/(a_n(V_0)+b_n(V_0));

alpha=a/(2*R*C*dx^2);
V=zeros(I,N); % matriz que en la columna j-ésima contiene las
% aproximaciones de V en los nodos de la discretización
% espacial
V(:,1)=V_0;
m=zeros(length(x),length(t));
h=zeros(length(x),length(t));
n=zeros(length(x),length(t));
m(:,1)=m_0; h(:,1)=h_0; n(:,1)=n_0;

% CÁLCULO APROXIMACIONES
for k=2:length(t)
m(:,k)=dt*((1-m(:,k-1)).*a_m(V(:,k-1))-m(:,k-1).*b_m(V(:,k-1)))
+m(:,k-1); % m_i^k
h(:,k)=dt*((1-h(:,k-1)).*a_h(V(:,k-1))-h(:,k-1).*b_h(V(:,k-1)))
+h(:,k-1); % h_i^k

```

```

n(:,k)=dt*((1-n(:,k-1)).*a_n(V(:,k-1))-n(:,k-1).*b_n(V(:,k-1)))
+n(:,k-1); % n_i^k
phi=(1/C)*(gbarNa*m(:,k).^3.*h(:,k)+gbarK*n(:,k).^4+gbarL);
psi=(1/C)*(gbarNa*m(:,k).^3.*h(:,k).*ENa+gbarK*n(:,k).^4.*EK+
gbarL*EL);
f=-(1/C).*(gbarNa*m(:,k-1).^3.*h(:,k-1).*(V(:,k-1)-ENa)+gbarK.*
n(:,k-1).^4.*(V(:,k-1)-EK)+gbarL.*(V(:,k-1)-EL));
d=sparse(1:I,1:I,1/dt+2*alpha+1/2*phi,I,I); % diagonal
principal
u=sparse(1:I-1,2:I,[-2*alpha -alpha*ones(1,I-2)],I,I); %
diagonal superior
l=sparse(2:I,1:I-1,[-alpha*ones(1,I-2) -2*alpha],I,I); %
diagonal inferior
A=full(d+u+l);
b=zeros(length(x),1);
b(1)=(1/dt-alpha).*V(1,k-1)+alpha.*V(2,k-1)+psi(1)+I_0(t(k))/(C
*dx*pi*a)+f(1);
b(2:I-1)=alpha/2.*V(1:I-2,k-1)+(1/dt-alpha).*V(2:I-1,k-1)+alpha
/2.*V(3:I,k-1)+1/2*psi(2:I-1)+1/2*f(2:I-1);
b(I)=alpha.*V(I-1,k-1)+(1/dt-alpha).*V(I,k-1)+1/2*psi(I)+1/2*f(
I);
V(:,k)=A\b;
end
% REPRESENTACIÓN GRÁFICA
figure(1)
[X,T]=meshgrid(x,t);
surf(X,T,V','edgecolor','none');
% las opciones 'edgecolor' 'none' son necesarias para que pueda
% verse el mapa de colores, ya que sino, al ser una malla muy
% fina, las líneas de malla (que son negras) no permiten ver
% los colores.
title('Propagación del potencial de acción');
xlabel('x (cm)'); ylabel('t (ms)'); zlabel('Potencial de
membrana (mV)');

figure(2)

```



```
x_0=find (x==8);  
x_1=find (x==15);  
x_2=find (x==22);  
x_3=find (x==30);  
x_4=find (x==37);  
x_5=find (x==45);  
plot (t,V(1,:), 'g');  
hold on  
plot (t,V(x_0,:));  
plot (t,V(x_1,:), 'r');  
plot (t,V(x_2,:), 'b');  
plot (t,V(x_3,:));  
plot (t,V(x_4,:));  
plot (t,V(x_5,:), 'y');  
legend ( 'x=0' , 'x=8' , 'x=15' , 'x=22' , 'x=30' , 'x=37' , 'x=45' );  
xlabel ( 't (ms)' );  
ylabel ( 'V (mV)' );  
hold off
```


Apéndice II: Sobre los parámetros de activación e inactivación de Na y K

En la transmisión del potencial de acción resultan determinantes los cambios en las conductancias para las distintas especies iónicas, esto es, las sucesivas aperturas y cierres de canales iónicos.

Para modelar la proporción de canales abiertos o cerrados en un determinado instante, Hodgkin y Huxley emplearon los parámetros m , n y h . Los dos primeros, m y n , son los parámetros de activación para Na^+ y K^+ , respectivamente, y pueden verse como la probabilidad de que un canal del tipo iónico correspondiente^a esté abierto o, lo que es lo mismo, la proporción de canales abiertos sobre el total de canales para esa especie. La variable h es el parámetro de inactivación para el Na^+ y denota la proporción de canales de Na^+ cerrados sobre el total.

Las tasas de cambio para estos parámetros vienen dadas por las siguientes ecuaciones diferenciales de primer orden:

$$\begin{aligned}\frac{\partial m(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_m(V_m)(1 - m(t, V_m)) - \beta_m(V_m)m(t, V_m), \\ \frac{\partial h(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_h(V_m)(1 - h(t, V_m)) - \beta_h(V_m)h(t, V_m), \\ \frac{\partial n(t, V_m)}{\partial t} &= \alpha_n(V_m)(1 - n(t, V_m)) - \beta_n(V_m)n(t, V_m).\end{aligned}$$

Si se considera la primera de ellas, se tiene que representa la tasa de cambio de la proporción de canales abiertos para el Na^+ y, en caso de que V_m no dependa de x , puede verse como

^aPor simplicidad, se habla de canales de una especie iónica para referirse a canales altamente permeables para esa especie.

una EDO y resolverse como sigue [6]:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m \Leftrightarrow \frac{dm}{dt} = \alpha_m - \alpha_m m - \beta_m m \Leftrightarrow \int \frac{1}{\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m} dm = \int dt$$

Ahora se aplica el cambio de variable $u = \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m$. Tenemos, entonces, que $du = -(\alpha_m + \beta_m)dm$ y, así, la integral anterior resulta en:

$$-\frac{1}{\alpha_m + \beta_m} \int \frac{1}{u} du = t \Leftrightarrow -\frac{\ln |u|}{\alpha_m + \beta_m} = t + C \Leftrightarrow u = \exp(-(\alpha_m + \beta_m)(t + C)),$$

siendo C una constante de integración.

Deshaciendo el cambio de variable, se tiene que:

$$\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m = \exp(-(\alpha_m + \beta_m)(t + C)),$$

de donde se despeja m :

$$m = \frac{\alpha_m - \exp(-(\alpha_m + \beta_m)(t + C))}{\alpha_m + \beta_m}.$$

A continuación, si se denota por m_0 el valor que toma el parámetro m cuando $t = 0$, se calcula el valor de la constante de integración como sigue:

$$\begin{aligned} \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m_0 &= \exp(-(\alpha_m + \beta_m)C) \Leftrightarrow \ln(\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m_0) = -(\alpha_m + \beta_m)C \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow C = \frac{\ln |\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m_0|}{-(\alpha_m + \beta_m)} \end{aligned}$$

Sustituyendo el valor de C en la expresión de m , se tiene:

$$\begin{aligned} m &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - \frac{\exp(-(\alpha_m + \beta_m)t) \exp\left(-(\alpha_m + \beta_m) \frac{\ln |\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m_0|}{-(\alpha_m + \beta_m)}\right)}{\alpha_m + \beta_m} \\ m &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - \frac{\exp(-(\alpha_m + \beta_m)t) \exp(\ln |\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m_0|)}{\alpha_m + \beta_m} \\ m &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - \frac{\exp(-(\alpha_m + \beta_m)t)}{\alpha_m + \beta_m} (\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m_0) \end{aligned}$$

$$m = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - \left(\frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \right) \exp(-(\alpha_m + \beta_m)t) + m_0 \exp(-(\alpha_m + \beta_m)t)$$

$$m = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - \left(\frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} - m_0 \right) \exp(-(\alpha_m + \beta_m)t)$$

Finalmente, si se denota por $\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$ y $m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$, se tiene la siguiente expresión para m :

$$m = m_\infty - (m_\infty - m_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right)$$

Las ecuaciones correspondientes a los parámetros n y h se resuelven de forma análoga, obteniéndose las expresiones siguientes:

$$h = h_\infty - (h_\infty - h_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_h}\right)$$

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right)$$

Cabe señalar que en las expresiones anteriores el primer sumando es un término estacionario, mientras que el segundo es transitorio.

Para resolver el modelo de Hodgkin-Huxley se supone que en el instante inicial la neurona está en reposo, por lo que el potencial de membrana se mantiene constante en el valor de reposo, V_r . De esta forma, puede considerarse que la neurona se encuentra en estado estacionario y los valores de los parámetros de activación e inactivación pueden aproximarse por los correspondientes al estado estacionario:

$$m(0, V_r) = m_\infty(V_r) = \frac{\alpha_m(V_r)}{\alpha_m(V_r) + \beta_m(V_r)},$$

$$h(0, V_r) = h_\infty(V_r) = \frac{\alpha_h(V_r)}{\alpha_h(V_r) + \beta_h(V_r)},$$

$$n(0, V_r) = n_\infty(V_r) = \frac{\alpha_n(V_r)}{\alpha_n(V_r) + \beta_n(V_r)}.$$

Apéndice III: Efecto de la temperatura

Cuando se analizan los resultados de un experimento, es fundamental conocer las condiciones en las que fue realizado; entre ellas, la temperatura, ya que determinados parámetros varían en función de esta.

Los experimentos de Hodgkin y Huxley se realizaron a una temperatura de $6.3^{\circ}C$, que es la temperatura interna del axón de calamar gigante, pero el modelo debe de ser válido para otras neuronas, que pueden estar a temperaturas muy diversas. Por ello, resulta necesario incorporar el efecto de la temperatura. A través de sus experimentos, Hodgkin y Huxley observaron que, cuanto mayor es la temperatura, mayor es la velocidad con la que se abren y cierran los canales iónicos; lo que reflejaron en el modelo añadiendo un factor ϕ que multiplica a las ecuaciones para los parámetros m , h y n :

$$\begin{aligned}\frac{\partial m(t, V_m)}{\partial t} &= \phi (\alpha_m(V_m)(1 - m(t, V_m)) - \beta_m(V_m)m(t, V_m)), \\ \frac{\partial h(t, V_m)}{\partial t} &= \phi (\alpha_h(V_m)(1 - h(t, V_m)) - \beta_h(V_m)h(t, V_m)), \\ \frac{\partial n(t, V_m)}{\partial t} &= \phi (\alpha_n(V_m)(1 - n(t, V_m)) - \beta_n(V_m)n(t, V_m)).\end{aligned}$$

con

$$\phi = Q_{10}^{\frac{T-T_{base}}{10}},$$

$T_{base} = 6.3^{\circ}C$ y $Q_{10} = 3$.

Q_{10} es el coeficiente de temperatura y se define como la tasa de variación de un sistema

biológico como consecuencia de un incremento de $10^{\circ}C$ en la temperatura.

El resto de parámetros del modelo fueron escogidos independientes a la temperatura. De esta forma, el efecto en el potencial de acción es el siguiente: dado que la velocidad de apertura y cierre de los canales aumenta con la temperatura, la despolarización es más rápida y la repolarización se inicia antes, por lo que el máximo del potencial de membrana es menor. Así, conforme aumenta la temperatura, los potenciales de acción son más rápidos y, también, más débiles.

Bibliografía

- [1] Abiva, J.; Joseph, E.; Mikaelian, A. y Rogers, C., *Alcohol's effect on neuron firing*, Repositorio de la Universidad Estatal de Arizona, 2005.
- [2] Amin, M., *Action potential propagation in neurons* [Master Thesis, Utrech University], Repositorio Institucional, 2019.
- [3] Amsallem, D. y Nordström, J., *High-order accurate difference schemes for the Hodgkin-Huxley equations*, Journal of Computational Physics, **252** (2013), 573–590.
- [4] Börgers, C., *An Introduction to Modeling Neuronal Dynamics*, 23–29, Springer International Publishing AG, 2017.
- [5] Boron, W. F. y Boulpaep, E. L., *Fisiología médica*, 3^a ed., 173–182, Elsevier, 2017.
- [6] Calderón, J. S., *Análisis del modelo neuronal de Hodgkin-Huxley sobre la transmisión de potenciales de acción en las neuronas* [Monografía de Pregrado, Universidad de los Andes], Repositorio Institucional, 2016.
- [7] Ermentrout, G. B. y Terman, D. H., *Mathematical foundations of neuroscience*, 11–16, Springer, New York, 2010.
- [8] Gerstner, W.; Kistler, W. M.; Naud, R. y Paninski, L., *Neuronal Dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*, 28–57, Cambridge University Press, Cambridge, 2014.
- [9] Gopinathan, A. y Mathew, J., *Solving the Hodgkin-Huxley equations using the compact difference scheme somadendrite*, SCTIMST, Kerala, 2013.
- [10] Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. y Katz, B., *Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*, Journal of Physiology **116** (1952), 424–448.

- [11] Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F., *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*, Journal of Physiology **116** (1952), 449–472.
- [12] Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F., *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, Journal of Physiology **117** (1952), 500–544.
- [13] Khodashenas, M.; Baghdadi, G. y Towhidkhah, F., *A modified Hodgkin-Huxley model to show the effect of motor cortex stimulation on the trigeminal neuralgia network*, Journal of Mathematical Neuroscience **9** (2019).
- [14] Kristensen, T. y MacNearney, D., *Simulating spiking neurons by Hodgkin-Huxley model* [Sesión de conferencia], International Conference on Bioinformatics and Computational Biology (BIOCOMP), Las Vegas, EEUU, 22-25 julio 2013.
- [15] Mascagni, M. y Sherman, A., *Numerical methods for neuronal modeling*, Koch, C. y Segev, T. (Eds.), *Methods of neuronal modeling: from ions to networks*, 2ª ed., 569–606, MIT Press, Massachusetts, 1996.
- [16] Morton, J., *Numerical solution of Hodgkin-Huxley's partial differential system for nerve conduction* [Master of Science Thesis, Oregon State University], Repositorio Institucional, 1967.
- [17] Motz, H. y Rattay, F., *A study of the application of Hodgkin-Huxley and the Frankenhaeuser-Huxley model for electrostimulation of the acoustic nerve*, Journal of Neuroscience **18** (1986), 699–712.
- [18] Nelson, M. E., *Electrophysiological models*, Koslow, S. y Subramaniam, S. (Eds.), *Databasing the Brain: From Data to Knowledge*, 285–301, Wiley, New York, 2004.
- [19] Torres, M., *Modelos neuronales memresistivos* [Tesis de Maestría, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica (IPICYT)], Repositorio Institucional-IPICYT, 2016.