

Facultad de Ingeniería

Universidad Nacional de Colombia



PROYECTO

Implementación, análisis y evaluación cualitativa del modelo computacional de Hodgkin-Huxley como modelo general para el potencial de acción en las neuronas

Bioinformática

Dr. Prof. Emiliano Barreto Hernandez

de

Carlos Andres Rios Rojas

Bogotá, Colombia

Matrícula: 2020-1932265126

Grupo: 1

Introducción	3
1.1. Planteamiento del problema	3
1.2. Objetivos	4
1.3. Metodología	5
1.4. Marco teórico	6
1.4.1. Neurona de disparo ideal	6
1.4.2 Potencial de acción	7
1.4.3. Sinapsis	8
1.4.4. Potencial de Nernst	9
1.4.5. Potencial de reposo	11
1.4.6. Definición del modelo de Hodgkin-Huxley	11
1.4.7. Dinámica del potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley	15
1.5. Implementación Computacional	16
1.6. Análisis de Resultados	17
1.6. Comparación con Datos Reales	26
1.7. Conclusiones	27

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

A partir de los trabajos realizados por Santiago Ramón y Cajal fue posible caracterizar por primera vez la composición del sistema nervioso, identificando a las células nerviosas llamadas “neuronas” como las unidades funcionales, dando así paso a la “doctrina de la neurona” [1]. La pregunta que inmediatamente le siguió a este descubrimiento fue “¿Cómo interactúan entre sí las neuronas para que el sistema nervioso funcione?”.

Posteriormente se determinó la importancia del fenómeno bioeléctrico llamado “potencial de acción”, un breve pulso eléctrico que es la base del mecanismo por el cual una neurona es capaz de recibir un estímulo de otras neuronas (llamadas neuronas presinápticas) desde sus dendritas y transmitirlo a otras neuronas (llamadas neuronas postsinápticas) a través de su axón [2]. Por esta razón, para poder comprender cómo las neuronas propagan estos pulsos y estudiar la información subyacente, resulta necesaria la formulación de un modelo matemático que nos permita describir y predecir cuantitativamente la aparición de estos fenómenos en las neuronas.

Dicho modelo fue formulado por primera vez en 1952 con el trabajo de Alan Hodgkin y Andrew Huxley, en el cual a través de experimentos realizados sobre tejido extraído del axón gigante del calamar, infirieron un modelo matemático que describe cómo el comportamiento dinámico de los canales de iones en la membrana celular se encarga de regular el potencial de la membrana [3]. En su trabajo modelaron la membrana celular como un circuito eléctrico donde se observó que el potencial sufre un incremento brusco al recibir un estímulo de corriente externa, correspondiendo al potencial de acción de la neurona [4].

Sin embargo, los métodos experimentales son limitados para comprender con más profundidad cómo la variación de los distintos parámetros del modelo afectan su comportamiento, por lo que resulta pertinente la experimentación por medio de una simulación computacional.

1.2. Objetivos

Objetivo general

Formular, implementar y analizar computacionalmente el modelo de Hodgkin-Huxley para comprender la dinámica del potencial de acción y evaluar su capacidad para representar la actividad eléctrica de diferentes tipos de neuronas.

Objetivos específicos

- Formular el modelo matemático de Hodgkin-Huxley y comprender los principios biofísicos que lo sustentan.
- Implementar el modelo matemático de Hodgkin-Huxley en un entorno computacional.
- Simular el comportamiento del modelo bajo diferentes niveles de corriente inyectada para estudiar la respuesta excitatoria.
- Evaluar la generalidad y limitaciones del modelo mediante la comparación entre las simulaciones computacionales y registros electrofisiológicos reales de neuronas provenientes de distintos tejidos nerviosos y organismos.

1.3. Metodología

El presente trabajo se desarrolló a través de una aproximación computacional y teórica, basada en la formulación y simulación del modelo matemático de Hodgkin-Huxley para una neurona individual. La metodología se divide en las siguientes etapas:

- 1. Revisión teórica del modelo de Hodgkin-Huxley.**

Se realizó una revisión bibliográfica de las bases fisiológicas y matemáticas que sustentan el modelo, con el fin de sentar las bases necesarias para el desarrollo posterior del trabajo.

- 2. Formulación matemática del modelo de Hodgkin-Huxley.**

Se construyó y justificó cada parte del modelo de Hodgkin-Huxley, partiendo desde la representación de la membrana celular como un circuito eléctrico hasta la formulación de las ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento del modelo.

- 3. Implementación computacional**

Se implementó el modelo con el lenguaje de programación Python, utilizando librerías auxiliares para los cálculos matemáticos y la muestra de resultados.

- 4. Simulación del modelo**

Se simuló la respuesta del modelo ante diferentes intensidades de corriente de entrada, con el fin de observar la generación de potenciales de acción y su dependencia de los parámetros.

- 5. Comparación con datos reales**

Se simuló la respuesta del modelo con los parámetros propios de neuronas de tejidos nerviosos provenientes del ratón y el ser humano, comparando el comportamiento obtenido con los resultados electrofisiológicos reales correspondientes.

- 6. Análisis de resultados**

Se analizaron los datos obtenidos de las simulaciones, identificando cómo la variación de los parámetros afectan el comportamiento del modelo.

7. Conclusiones

Finalmente, se discutirán los hallazgos obtenidos a partir de las simulaciones, resaltando la utilidad del modelo de Hodgkin-Huxley como herramienta computacional para comprender la dinámica bioeléctrica neuronal.

1.4. Marco teórico

1.4.1. Neurona de disparo ideal

Una neurona típica se divide funcionalmente en tres partes principales: las dendritas, el soma y el axón. A grandes rasgos, las dendritas cumplen la función de recibir las señales provenientes de otras neuronas y transmitirlas hacia el soma. El soma puede verse como la unidad de procesamiento central de la neurona. En este lugar las señales recibidas por las dendritas son procesadas de manera no lineal, donde al superarse un umbral específico se genera una señal de salida. Esta señal de salida es transmitida a otras neuronas a través del axón. La unión entre dos neuronas es denominada sinapsis, donde la neurona que envía la señal se denomina neurona presináptica y la que recibe la señal se denomina neurona postsináptica [2].

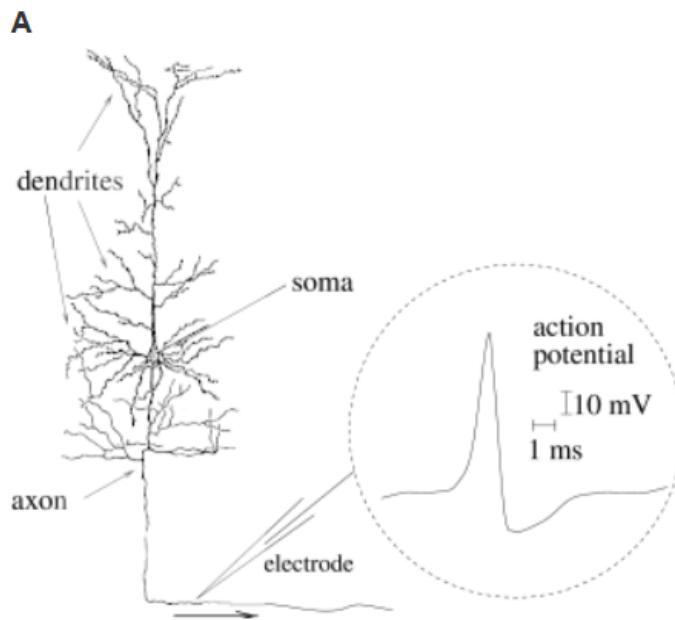


Figura 1. Ilustración de una neurona típica. Tomado de [2].

1.4.2 Potencial de acción

Las señales transmitidas por las neuronas consisten de impulsos eléctricos cortos denominados potenciales de acción o disparos. Estos impulsos tienen una amplitud de alrededor de 100 mV junto con una duración típica de 1 a 2 ms. Es importante destacar que la forma de los pulsos no cambia al propagarse por el axón de la neurona. Una cadena de potenciales de acción emitida por una misma neurona es denominada tren de disparos, esto es, una secuencia de eventos estereotípicos que ocurre en intervalos regulares o irregulares. Como ya se mencionó anteriormente, debido a que la forma de los disparos no varía, entonces la forma no contiene información, sino que es el número de disparos y el intervalo de tiempo en el que ocurren lo que contiene información [2].

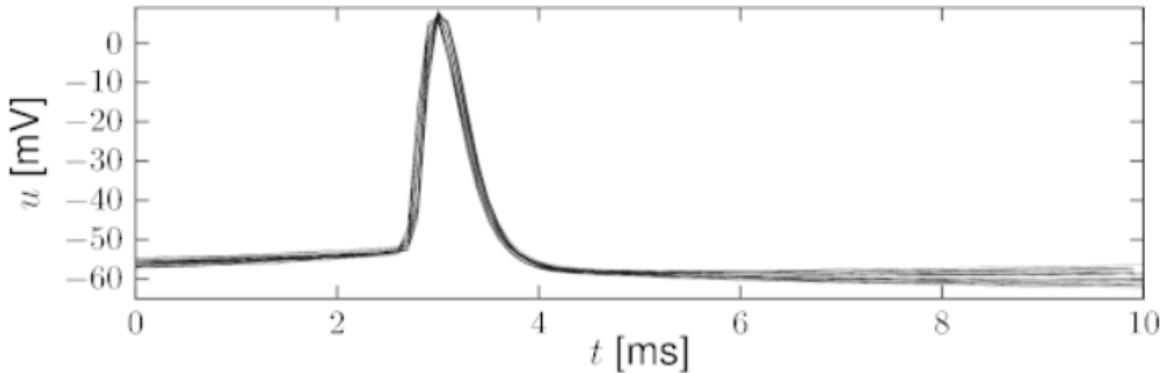


Figura 2. Este gráfico muestra la poca variedad en la forma de un disparo aislado de una neurona. Tomado de [2].

1.4.3. Sinapsis

El sitio donde el axón de una neurona presináptica hace contacto con la dendrita (o el soma) de una neurona postsináptica se denomina sinapsis. El tipo más común de sinapsis encontrado en el cerebro de vertebrados es la sinapsis química. En una sinapsis química el terminal del axón se acerca a la neurona postsináptica sin tocarse, dejando un espacio muy pequeño entre la membrana celular de ambas neuronas. Este espacio es denominado hendidura sináptica. Cuando un potencial de acción llega a la sinapsis, activa una compleja serie de pasos bioquímicos que conducen a la liberación de neurotransmisores desde el terminal de la neurona presináptica en la hendidura sináptica. Estos neurotransmisores son detectados por receptores especializados en la membrana de la neurona postsináptica, lo que conduce a la apertura de canales de iones específicos, causando a su vez un flujo de iones en la célula. Este flujo de iones altera el potencial de la membrana, por lo tanto, la señal química se traduce en una respuesta eléctrica de la neurona postsináptica. El voltaje de respuesta de una neurona postsináptica a un disparo presináptico es denominado potencial postsináptico [2].

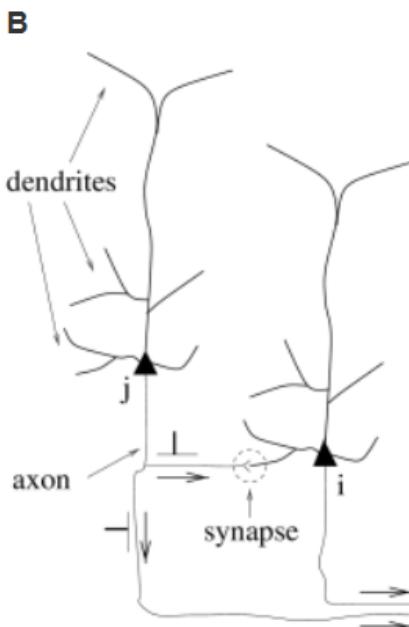


Figura 3. Ilustración de una sinapsis entre dos neuronas típicas. Tomado de [2].

1.4.4. Potencial de Nernst

La siguiente derivación se toma de [5]. Las neuronas están delimitadas por una membrana que separa el interior de la célula del exterior. Tanto dentro como fuera de la célula existen iones y la concentración de iones en ambos casos es distinta. A partir de la termodinámica se tiene que la densidad de iones positivos en una posición específica x dentro de un campo electroestático es proporcional a $\exp[-qu(x)/kT]$, donde q es la carga del ion, $u(x)$ es la energía potencial en esa posición, k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura. Suponiendo que la densidad de iones en x es $n(x)$, y considerando que $q > 0$, se obtiene que la relación entre dos posiciones x_1 y x_2 está dada por

$$\frac{n(x_1)}{n(x_2)} = \exp \left[-\frac{qu(x_1) - qu(x_2)}{kT} \right]$$

De esta manera una diferencia de potencial eléctrico (un voltaje) $\Delta u = u(x_1) - u(x_2)$ genera una diferencia en la densidad de iones de ambas posiciones. Puesto que se trata de un estado en equilibrio, se concluye también que una diferencia en la proporción de iones produce una diferencia de potencial eléctrico. Suponiendo que $n(x_1) = n_1$ y $n(x_2) = n_2$, y resolviendo para Δu , se tiene

$$\Delta u = \frac{kT}{q} \ln \frac{n_2}{n_1}$$

que corresponde a la diferencia de potencial cuando el sistema está en equilibrio, el cual se denomina potencial de Nernst.

Lo vital aquí es observar cómo una diferencia de potencial genera un gradiente en la concentración de iones del sistema.

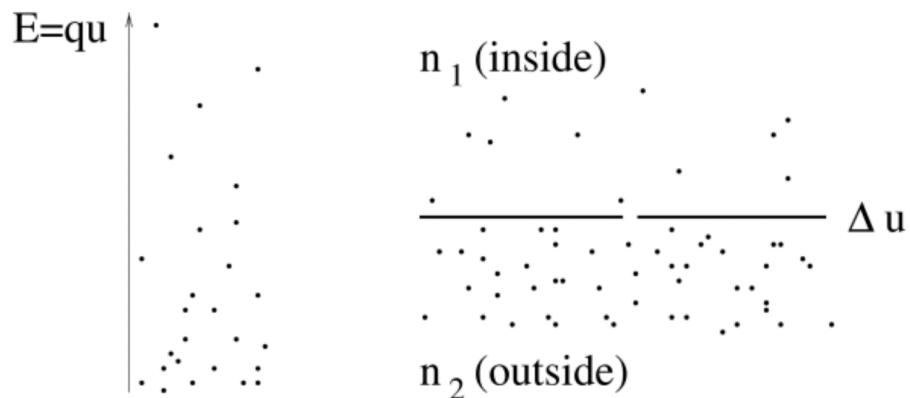


Figura 4. Ilustración potencial de Nernst. Tomado de [5].

En la membrana celular se encuentran unas proteínas especializadas que actúan como puertas para iones: los canales de iones (transporte pasivo) y las bombas de iones (transporte activo) [5].

Un potencial de Nernst para un solo tipo de ion (como el ion de sodio Na^+) puede ser entendido también como un potencial de reversión, puesto que la corriente (flujo de iones) a

través de la membrana cambia dependiendo de la diferencia de potencial actual con respecto al potencial de Nernst para mantener el equilibrio electroquímico [5].

1.4.5. Potencial de reposo

La siguiente derivación se toma de [5]. En células reales hay distintos tipos de iones que contribuyen de manera simultánea al voltaje de la membrana. Experimentalmente se determinó que el potencial de reposo de la membrana es $u_{\text{rest}} \approx -65 \text{ mV}$. Considerando que los potenciales de Nernst para los iones de sodio y potasio son respectivamente $E_{Na} \approx +67 \text{ mV}$ y $E_K \approx -83 \text{ mV}$, entonces $E_K < u_{\text{rest}} < E_{Na}$, por lo que se genera un flujo constante en la membrana a través de los canales de iones para mantener este potencial donde los iones de potasio salen mientras que los iones de sodio entran. Este flujo es balanceado y mantenido gracias a la acción de las bombas de iones. Por esta razón u_{rest} es determinado por el equilibrio dinámico entre el flujo a través de los canales de iones (permeabilidad de la membrana) y el transporte activo de iones (mantenimiento de la diferencia de concentraciones por acción de las bombas de iones).

1.4.6. Definición del modelo de Hodgkin-Huxley

La siguiente derivación se toma de [4]. El modelo de Hodgkin-Huxley se basa en los experimentos realizados sobre el axón gigante del calamar, donde se encontraron tres corrientes de iones distintas: sodio, potasio y una corriente fuga constituida principalmente por iones Cl^- . También se determinó que canales específicos (uno para el flujo de iones de sodio y otro para el flujo de iones de potasio, es decir, sin canales mixtos) controlan el flujo a través de la membrana, donde estos canales dependen del voltaje de la misma. La corriente de fuga ocupa otros tipos de canales que no son descritos explícitamente por el modelo.

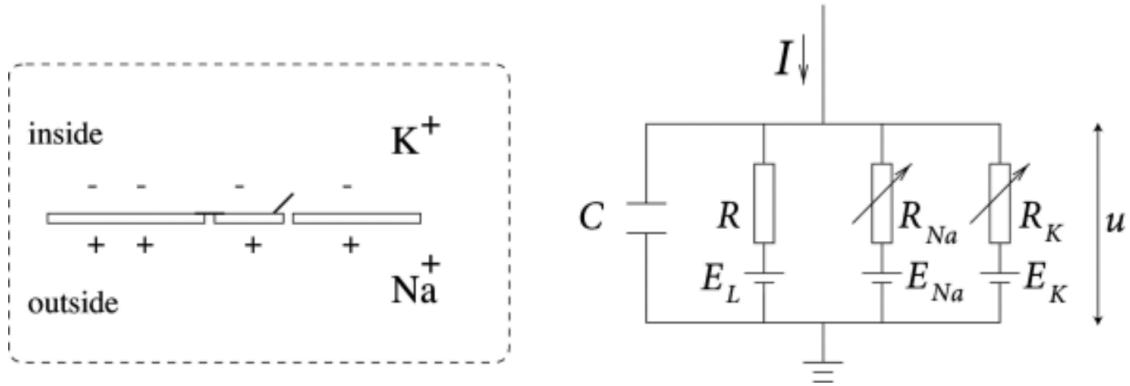


Figura 5. Diagrama esquemático del modelo de Hodgkin-Huxley. Tomado de [4].

El modelo representa la membrana celular como un condensador, de manera que al aplicarse una corriente externa I sobre la célula, la membrana puede cargarse o filtrar la corriente a través de los canales de iones. Cada tipo de canal de iones se representa como una resistencia, donde el canal no específico correspondiente a la corriente de fuga se representa como R , el canal de sodio como R_{Na} y el de potasio como R_K . Estas dos últimas son variables, representando así también la dinámica en la que estos canales pueden cerrarse o abrirse. La acción de las bombas de iones mantiene una diferencia en las concentraciones de iones dentro y fuera de la célula, generándose así un potencial de Nernst para cada tipo de ion, el cual se representa mediante una batería. De esta manera se tienen tres baterías distintas para los canales de fuga, sodio y potasio respectivamente: E_L , E_{Na} y E_K .

A partir de lo anterior se tiene que

$$I(t) = I_C(t) + \sum_k I_k(t)$$

De la definición de capacitancia $C = q/u$, donde q es una carga y u el voltaje a través del condensador, se deduce que $I_C = C du/dt$, por lo que

$$C \frac{du}{dt} = - \sum_k I_k + I(t)$$

El modelo describe los tres tipos de canales considerados al inicio mediante sus respectivas conductancias. Para el canal de fuga se utiliza una conductancia independiente del voltaje $g_L = 1/R$, y por la ley de Ohm $I_L = g_L(u - E_L)$. Para los otros dos tipos de canales la conductancia es dependiente del voltaje y del tiempo para representar su capacidad de cerrarse o abrirse. El modelo introduce tres variables que toman valores de 0 a 1 denominadas variables de puerta m , n y h donde m y n son variables de activación y h es una variable de inactivación. Con lo anterior se definen las conductancias efectivas para los canales de sodio y potasio respectivamente: $1/R_{Na} = g_{Na} m^3 h$ y $1/R_K = g_K n^4$, siendo g_{Na} y g_K las conductancias máximas correspondientes. De esta forma se tiene que

$$\sum_k I_k = g_{Na} m^3 h (u - E_{Na}) + g_K n^4 (u - E_K) + g_L (u - E_L) .$$

Las tres variables de puerta evolucionan de acuerdo a ecuaciones diferenciales de la forma

$$\dot{x} = -\frac{1}{\tau_x(u)}[x - x_0(u)]$$

donde $\dot{x} = dx/dt$ y x corresponde a la variable de puerta m , n o h . Estas ecuaciones se interpretan de la siguiente manera: para un voltaje fijo u la variable x se acerca al valor objetivo $x_0(u)$ con una constante de tiempo $\tau_x(u)$. Las curvas correspondientes a $x_0(u)$ y $\tau_x(u)$ para cada una de las variables de puerta fueron encontradas experimentalmente y se muestran en la figura 6.

Cabe aclarar que en el modelo original, tal y como se describe en [6], el sistema de ecuaciones que determina el comportamiento de las variables de puerta se describe en términos de tasas de transición dependientes de voltaje α y β de la siguiente manera

$$\dot{x} = \alpha_x(u) (1 - x) - \beta_x(u) x$$

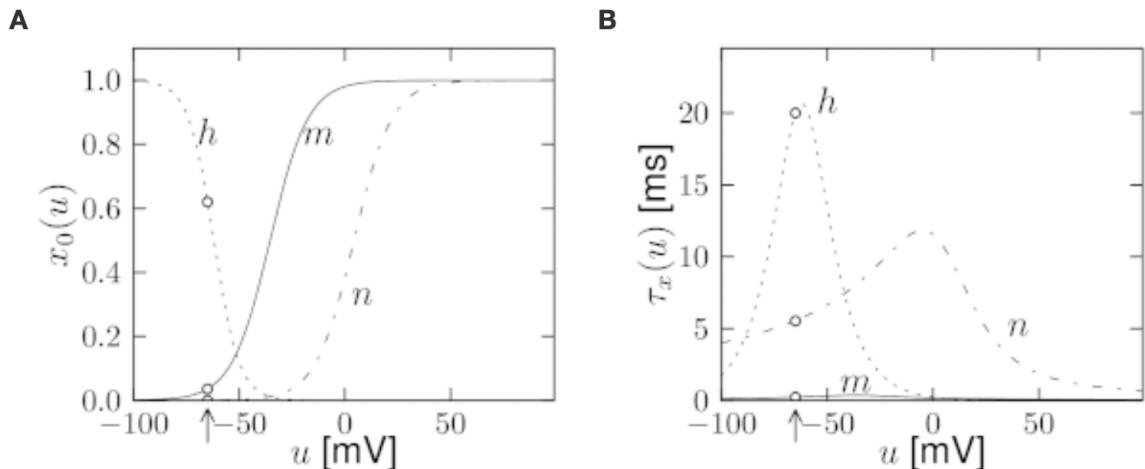


Figura 6. Gráficas de las curvas de $x_0(u)$ (A) y $\tau_x(u)$ (B) para las tres variables de puerta m , n y h . Tomado de [4].

que es equivalente al sistema previamente presentado. El valor asintótico $x_0(u)$ y la constante de tiempo $\tau_x(u)$ se hallan mediante las transformaciones

$$x_0(u) = \frac{\alpha_x(u)}{\alpha_x(u) + \beta_x(u)},$$

$$\tau_x(u) = \frac{1}{\alpha_x(u) + \beta_x(u)}.$$

Los parámetros ajustados para la simulación de una neurona piramidal de la corteza cerebral se presentan en las siguientes tablas:

x	E_x [mV]	g_x [mS/cm ²]
Na	55	40
K	-77	35
L	-65	0.3

Tabla 1. Parámetros de potencial de Nernst y conductancia de los canales de iones. Datos tomados de [4].

x	$\alpha_x (u / \text{mV}) [\text{ms}^{-1}]$	$\beta_x (u / \text{mV}) [\text{ms}^{-1}]$
n	$0.02 (u - 25) / [1 - e^{-(u-25)/9}]$	$-0.002 (u - 25) / [1 - e^{(u-25)/9}]$
m	$0.182 (u + 35) / [1 - e^{-(u+35)/9}]$	$-0.124 (u + 35) / [1 - e^{(u+35)/9}]$
h	$0.25 e^{-(u+90)/12}$	$0.25 e^{(u+62)/6} / e^{(u+90)/12}$

Tabla 2. Parámetros de las variables de puerta. Datos tomados de [4].

De igual forma, se obtiene experimentalmente que el valor de la capacitancia de la membrana es $C = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$.

1.4.7. Dinámica del potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley

La siguiente derivación se toma de [4]. A partir de las ecuaciones que describen el comportamiento de las variables de puerta, se observa que m_0 y n_0 crecen con u mientras que h_0 decrece. Esta dinámica incrementa la conductancia de los canales de sodio, incrementando aún más el voltaje de la membrana, lo cual a su vez aumenta de nuevo la conductancia. Este proceso de retroalimentación inicia el potencial de acción al superar cierto umbral. Sin embargo, este incremento explosivo se detiene al acercarse al potencial de reversión E_{Na} de la corriente de sodio.

Como se puede ver en la figura 6, τ_h es siempre mayor que τ_m , por lo que h tarda mucho más en alcanzar su valor objetivo que m . De esta manera, para altos valores de u los canales de sodio se van inactivando (cerrando) lentamente. En un periodo de tiempo similar la corriente de potasio se establece, y al tratarse de un flujo hacia fuera de la célula, hace que el voltaje de la membrana decrezca. La acción conjunta de las corrientes de sodio y potasio produce un potencial de acción corto seguido de un exceso negativo que se prolonga en el tiempo denominado potencial hiperpolarizante posterior al disparo. Este periodo de negatividad del

voltaje de la membrana es causado por la lentitud de h para volver a su valor inicial, ralentizando así la reactivación de los canales de sodio.

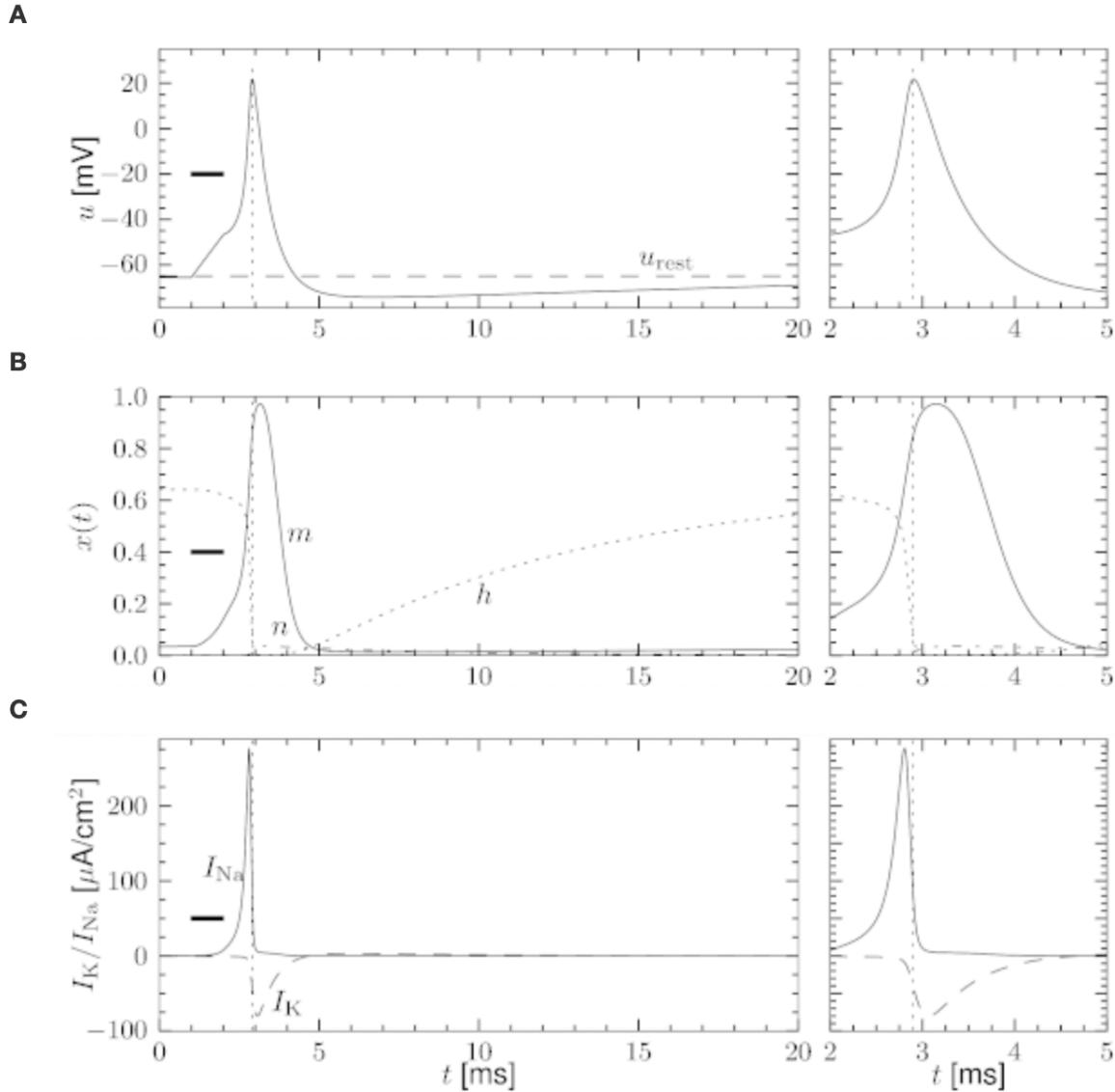


Figura 7. Gráficas que describen la dinámica general del potencial de acción en el modelo.

Tomado de [4].

1.5. Implementación Computacional

El modelo es implementado en el lenguaje de programación Python, utilizando únicamente dos librerías (Numpy y Matplotlib).

El programa consta de un conjunto de funciones que constituyen la simulación. El corazón de la simulación es la implementación de Runge-Kutta 4 para la solución del sistema de ecuaciones diferenciales acoplado. El programa permite realizar la simulación con distintos conjuntos de parámetros a través de los parámetros de la función de simulación del modelo, así como la construcción de un diccionario que contiene los parámetros propios de la célula que se pretenda simular. El programa también recibe una función como corriente de entrada, permitiendo así la realización de simulaciones donde la corriente varía con el tiempo. Los resultados se muestran en forma de gráficas que describen la evolución del potencial de la membrana, las variables de puerta y la corriente de entrada a lo largo de la simulación. El programa se añade como un anexo a este trabajo.

1.6. Análisis de Resultados

Se realiza la simulación del modelo utilizando los parámetros mostrados en la Tabla 1 y la Tabla 2 correspondientes a una neurona piramidal de corteza cerebral. El periodo de tiempo simulado es de 140 ms, donde en los primeros 120 ms se aplica una corriente constante que incrementa desde $0 \mu A$. Se utiliza un $dt = 1 \text{ ms}$.

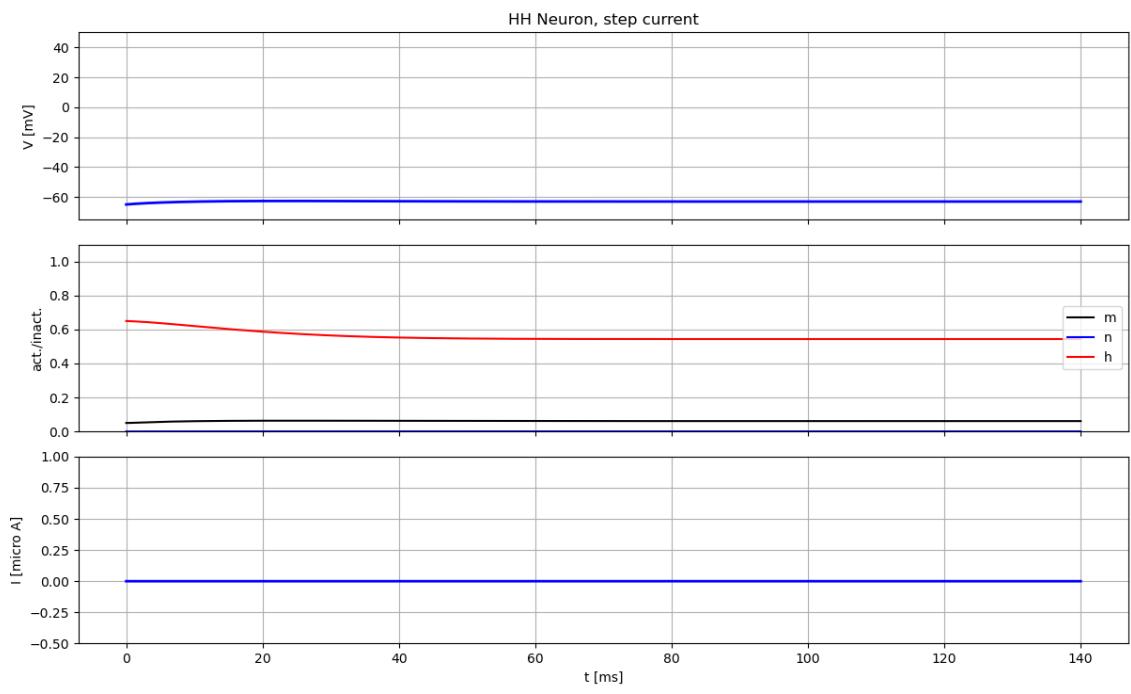


Figura 8. Resultados para $0.0 \mu A$. Autoría propia.

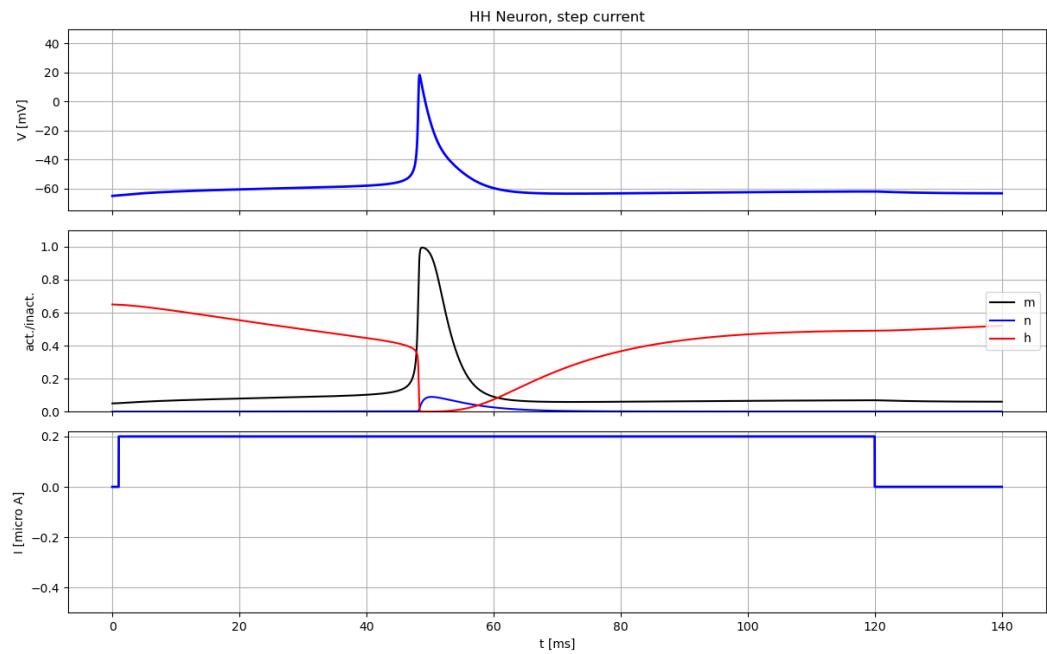


Figura 9. Resultados para $0.2 \mu A$. Autoría propia.

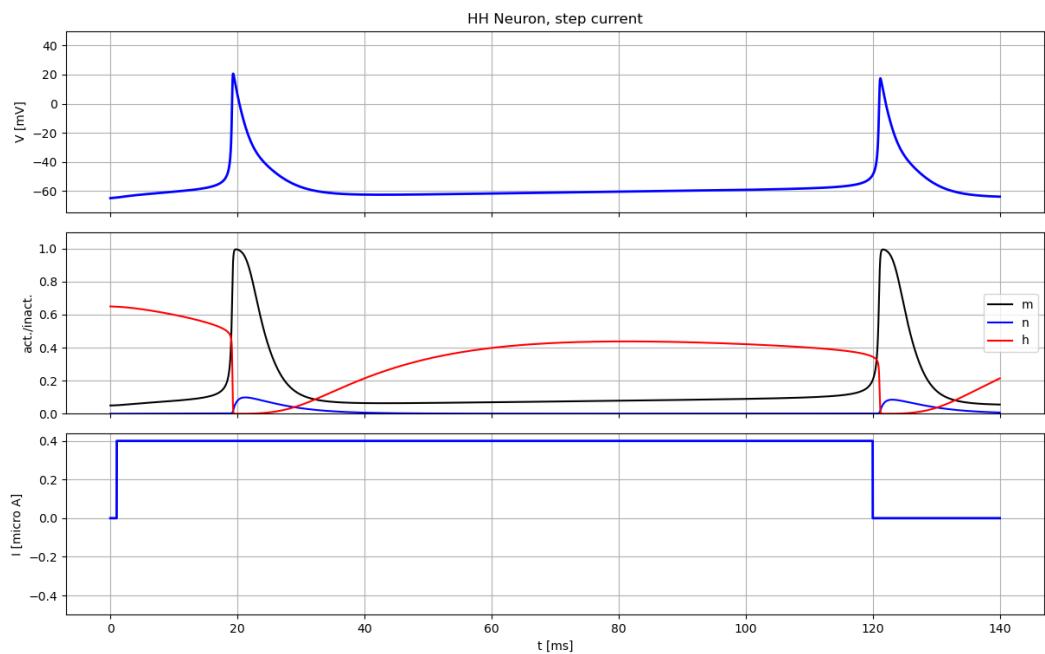


Figura 10. Resultados para $0.4 \mu A$. Autoría propia.

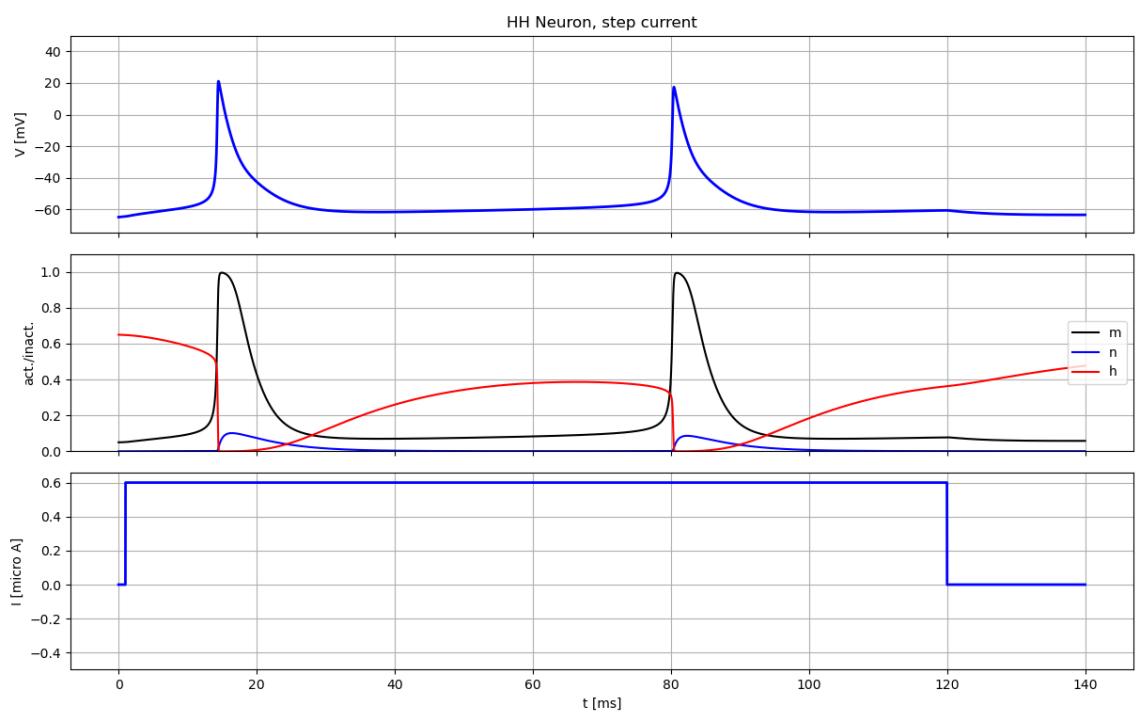


Figura 11. Resultados para $0.6 \mu A$. Autoría propia.

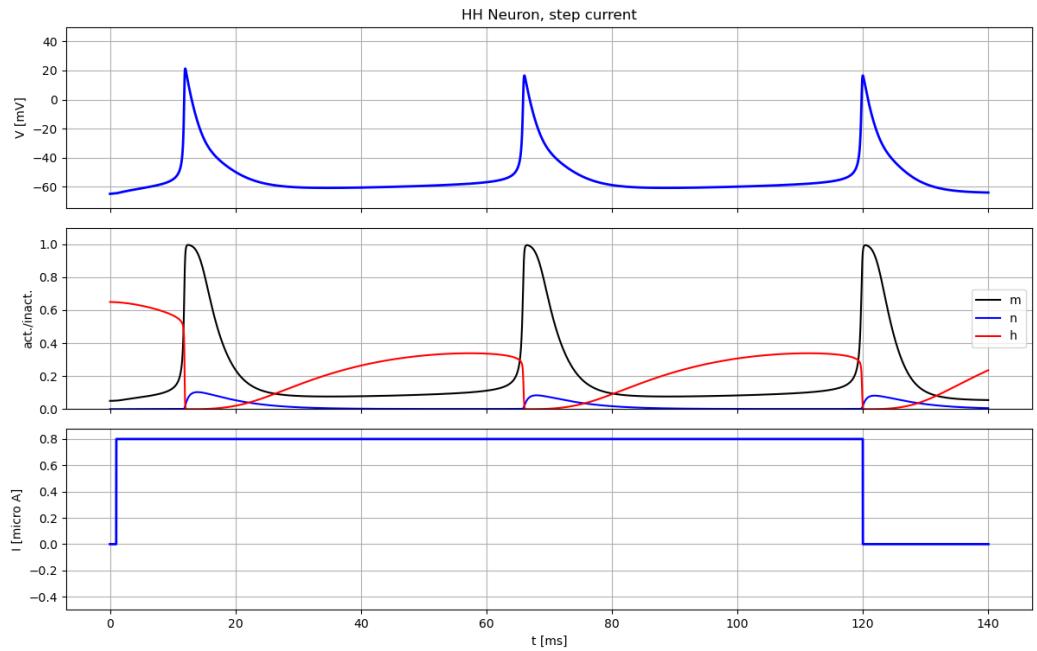


Figura 12. Resultados para $0.8 \mu\text{A}$. Autoría propia.

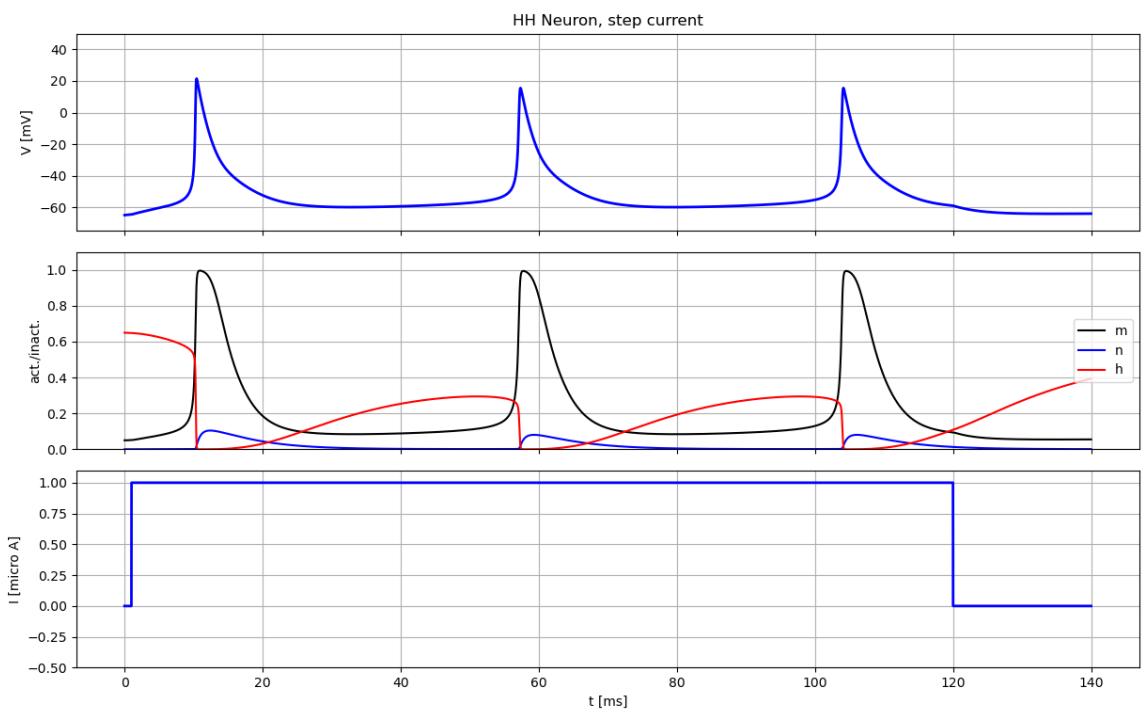


Figura 13. Resultados para $1.0 \mu\text{A}$. Autoría propia.

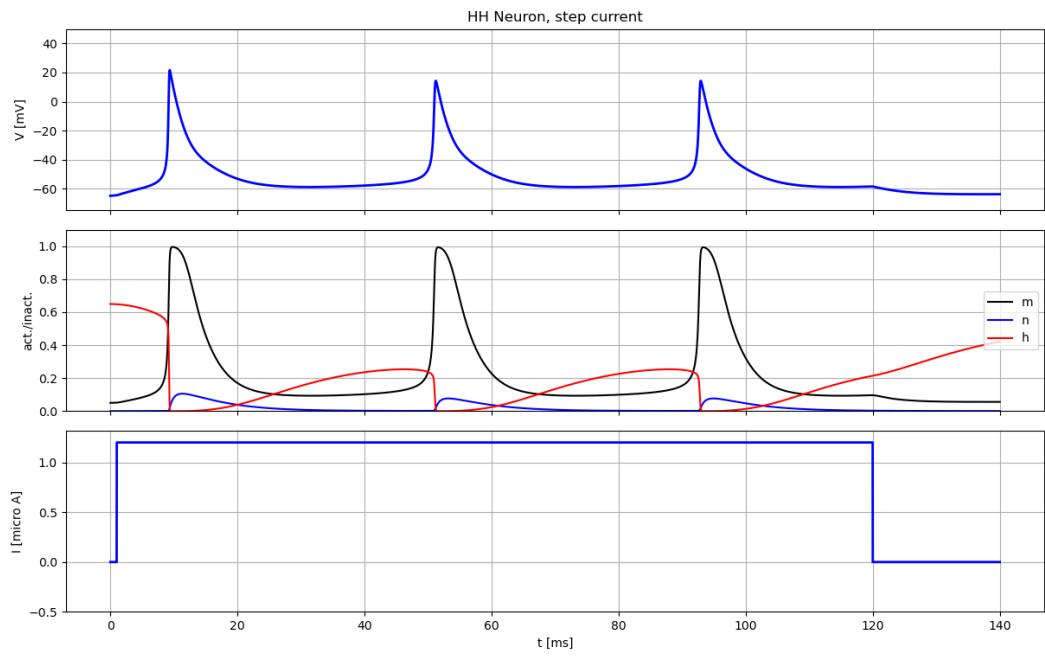


Figura 14. Resultados para $1.2 \mu A$. Autoría propia.

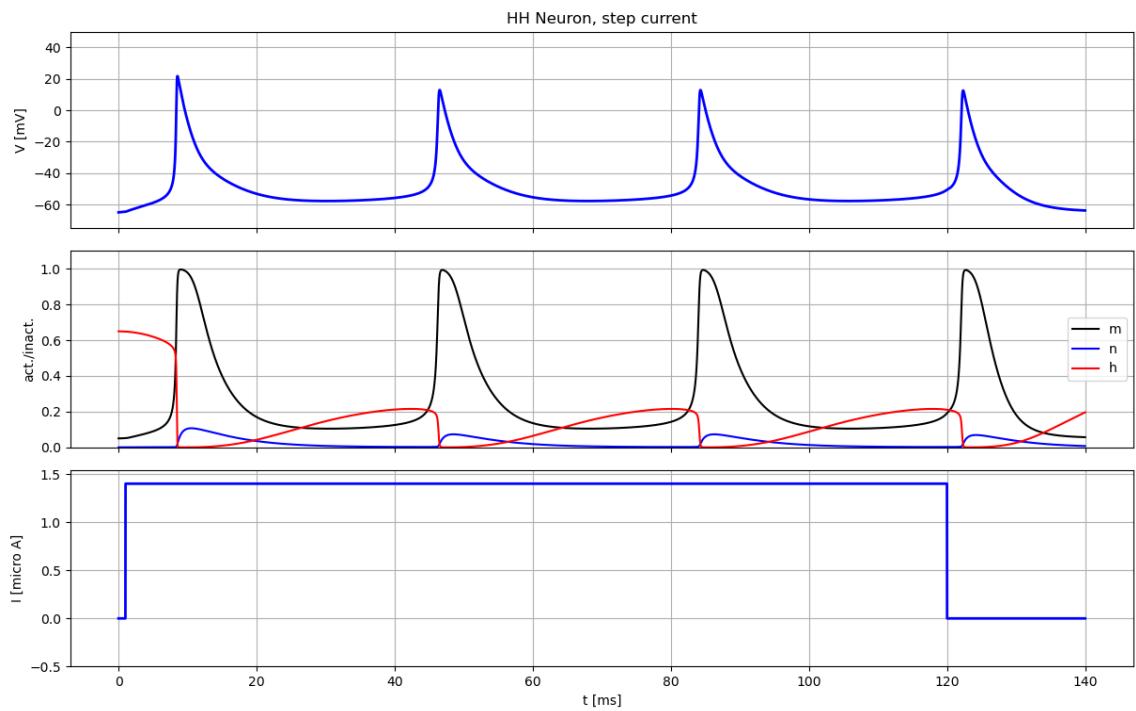


Figura 15. Resultados para $1.4 \mu A$. Autoría propia.

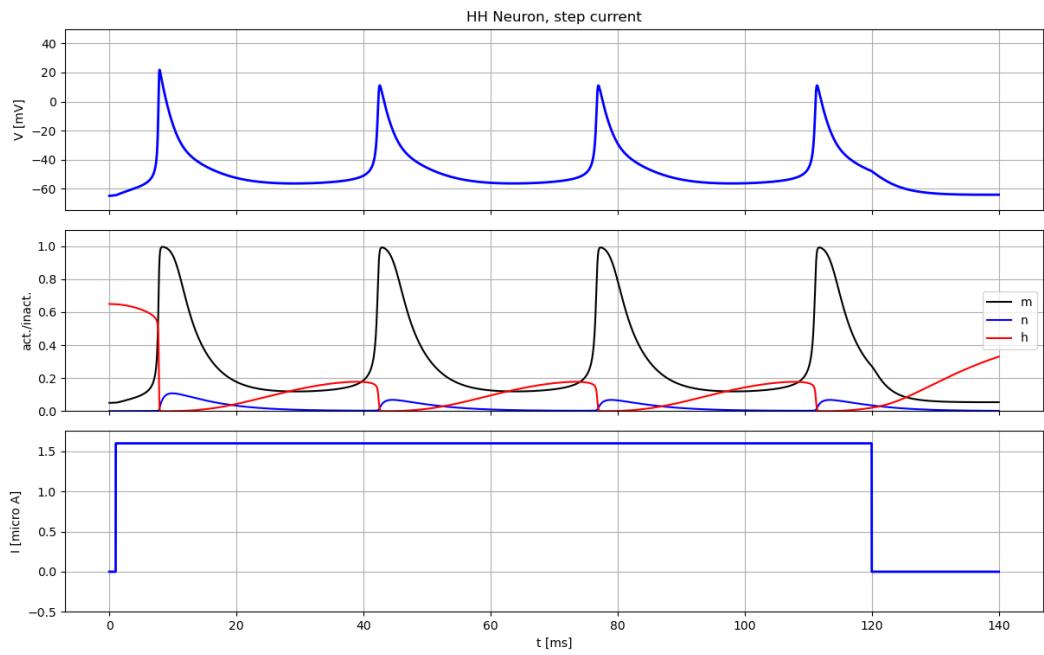


Figura 16. Resultados para $1.6 \mu A$. Autoría propia.

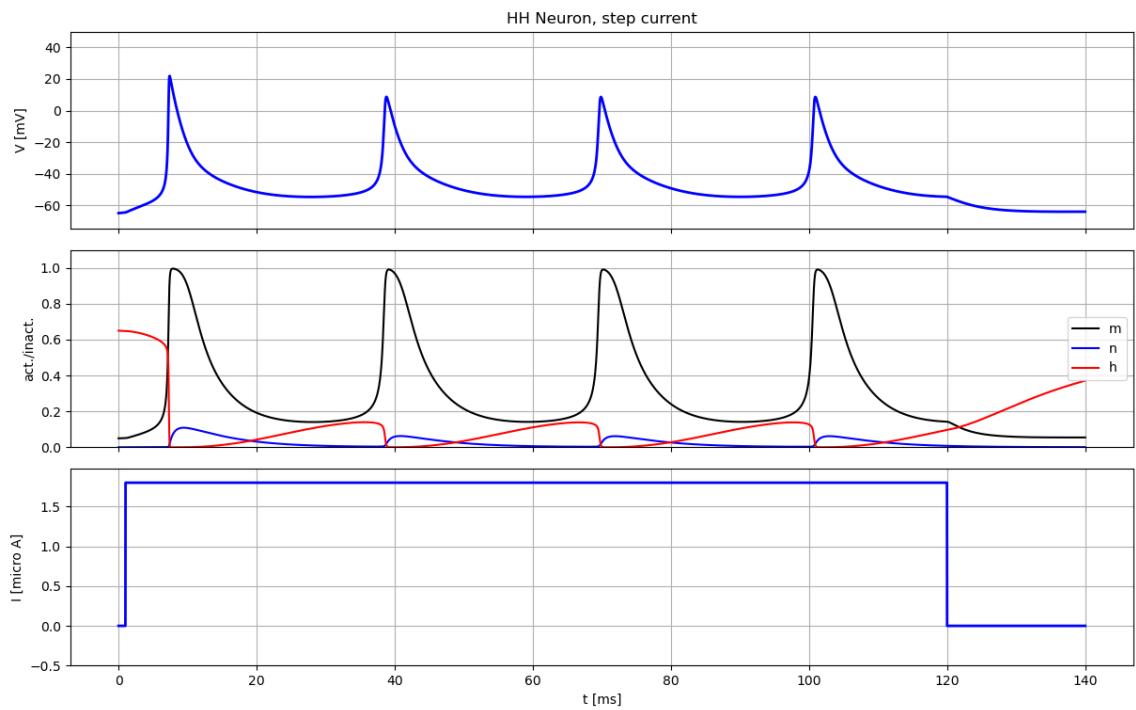


Figura 17. Resultados para $1.8 \mu A$. Autoría propia.

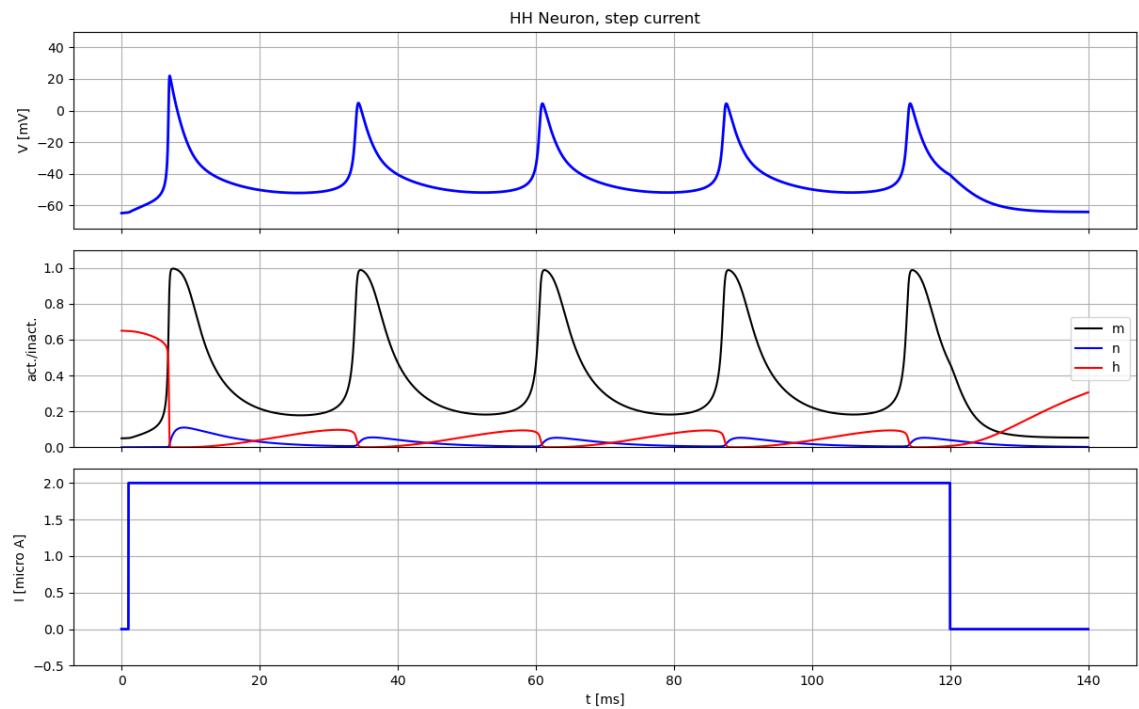


Figura 18. Resultados para $2.0 \mu\text{A}$. Autoría propia.

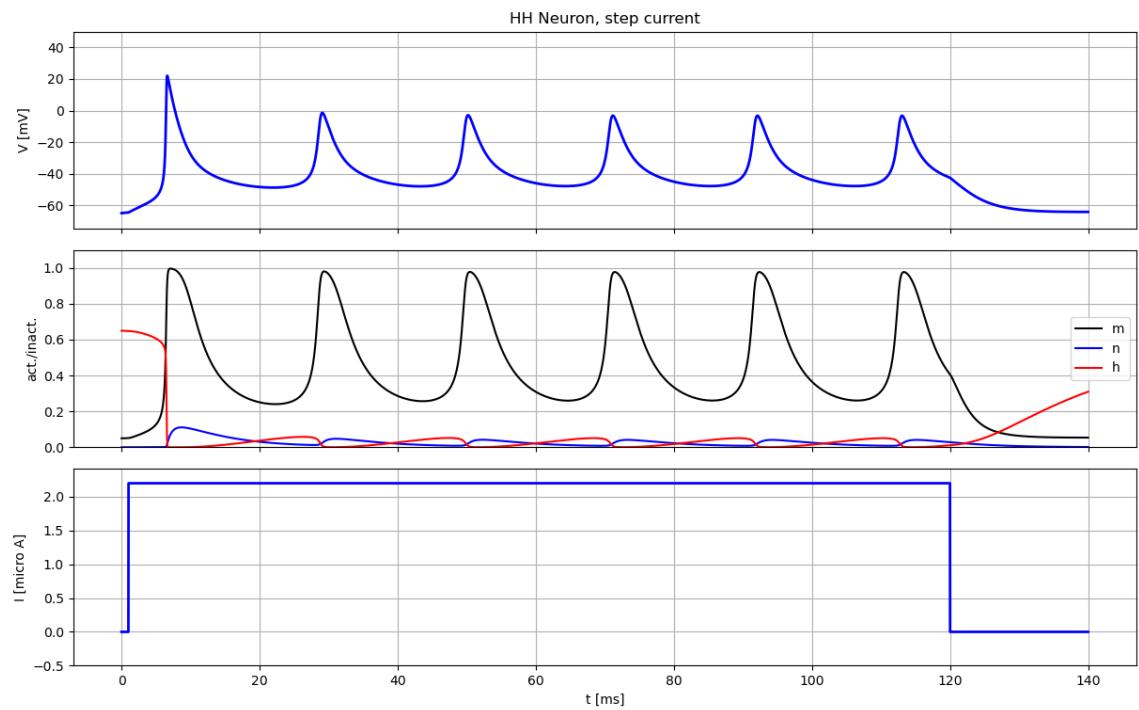


Figura 19. Resultados para $2.2 \mu\text{A}$. Autoría propia.

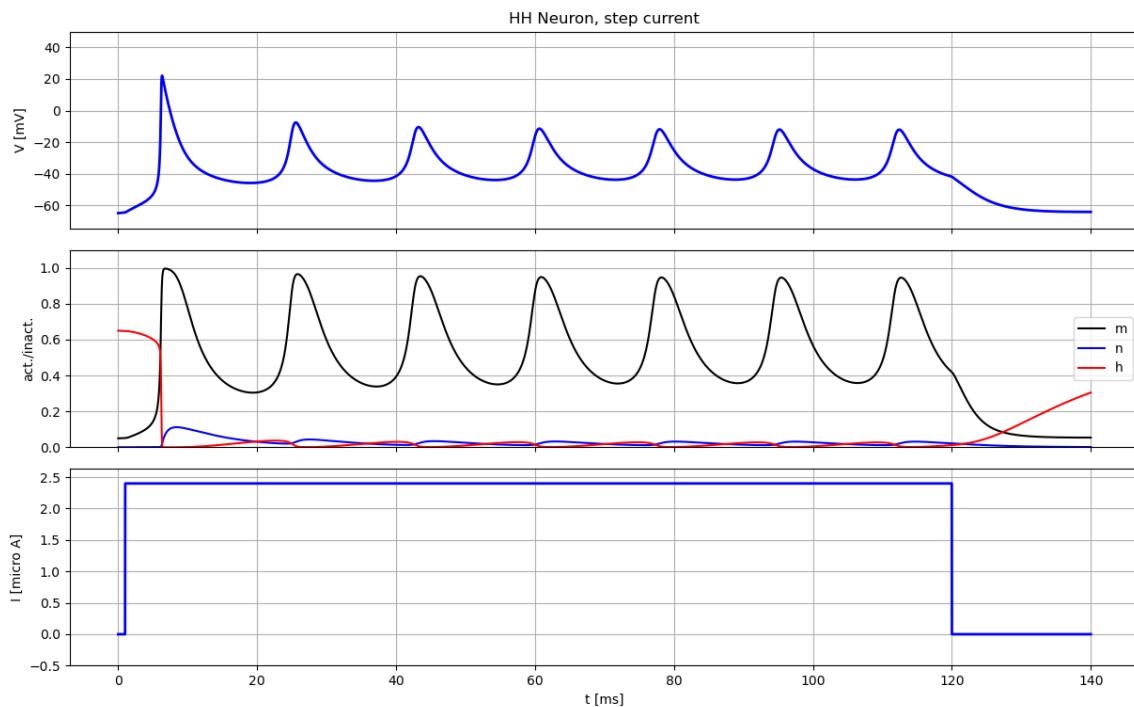


Figura 20. Resultados para $2.4 \mu\text{A}$. Autoría propia.

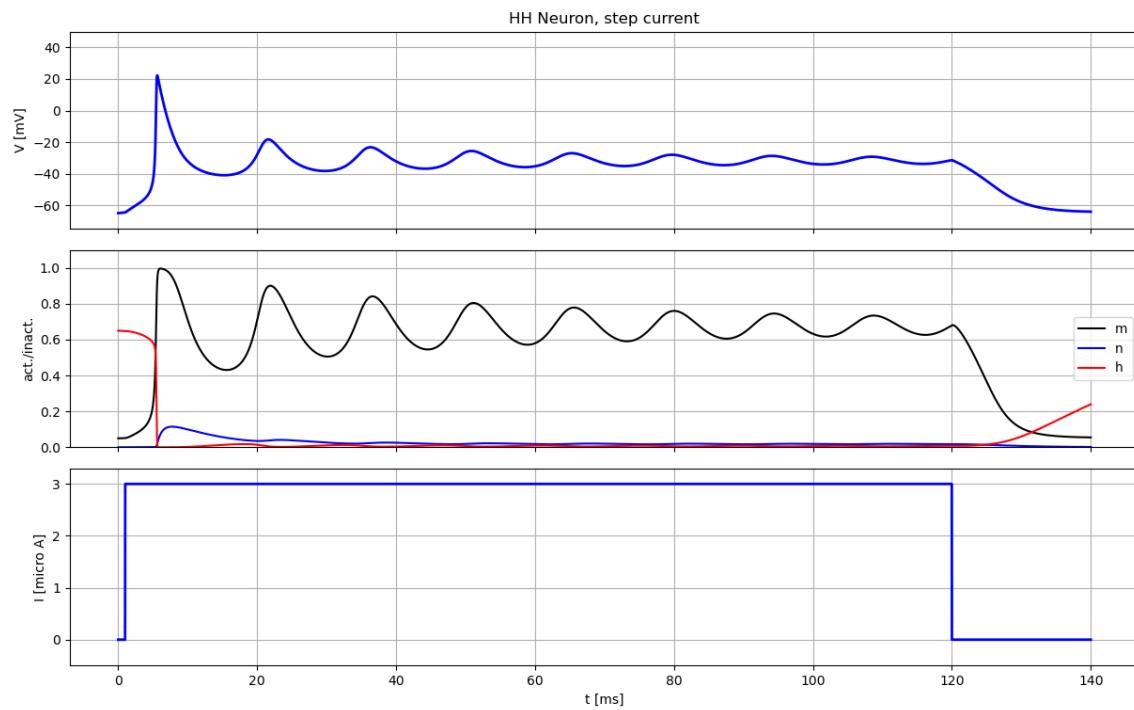


Figura 21. Resultados para $3.0 \mu\text{A}$. Autoría propia.

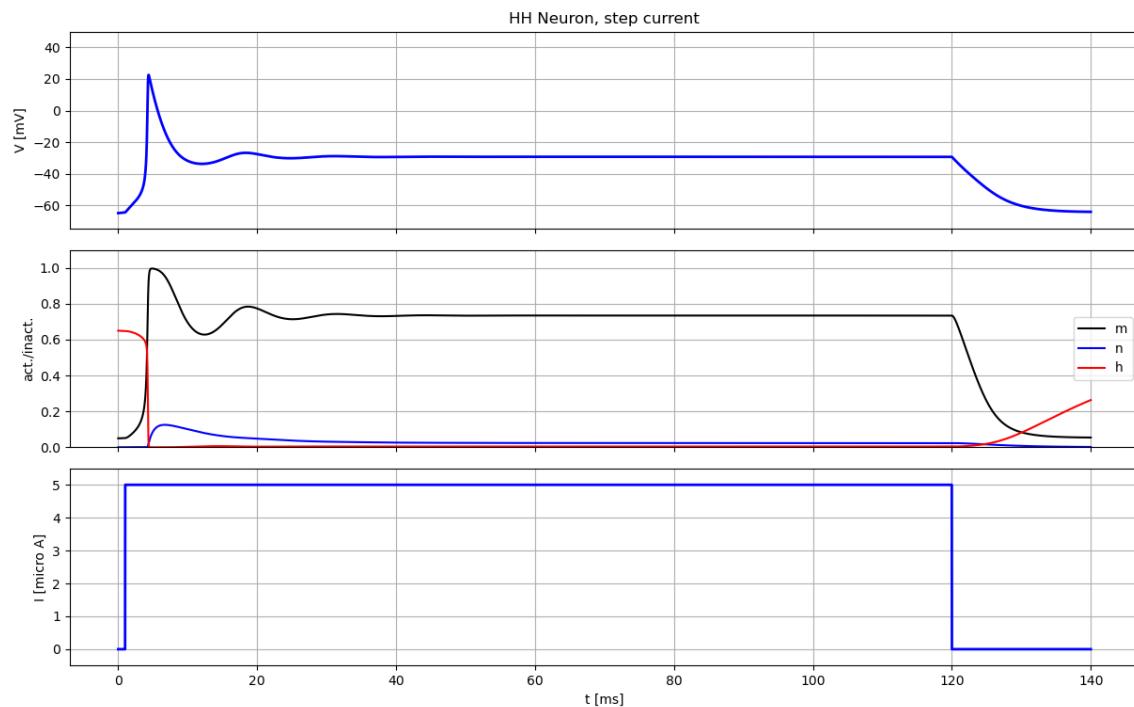


Figura 22. Resultados para $5.0 \mu A$. Autoría propia.

Los resultados indican que la implementación simula correctamente el comportamiento esperado observado en la Figura 7. Inicialmente se observa como en ausencia de corriente externa el modelo se mantiene en su potencial de equilibrio (Figura 8). Se observa un incremento en la frecuencia de disparo a medida que la corriente aumenta en el rango $0.0 \mu A$ - $2.0 \mu A$ (Figura 9 hasta Figura 18). Desde $2.0 \mu A$ se sigue observando un incremento en la frecuencia junto a un decremento en la amplitud de cada potencial de acción (Figura 19 hasta Figura 21). Finalmente en la Figura 22 vemos como se presenta el disparo inicial y posteriormente el modelo se mantiene en un voltaje mayor a su voltaje de equilibrio de alrededor de -35 V. El comportamiento anterior se explica porque a medida que la corriente se incrementa, el periodo de repolarización del modelo disminuye, incrementando la frecuencia de disparo. Sin embargo, cuando la corriente de entrada es muy alta, dados los parámetros específicos de la célula que está siendo simulada, la dinámica de los canales de

iones no alcanza a repolarizar efectivamente la célula, ocurriendo este bloqueo que se observa en los últimos resultados de la simulación.

1.6. Comparación con Datos Reales

Para probar la generalidad del modelo Hodgkin-Huxley, se revisa la literatura con respecto al potencial de Plateau, un tipo de potencial de acción encontrado en múltiples tipos de neuronas. A partir de la información encontrada en [7] se observa que para la descripción de este tipo de potencial en las neuronas de *Aplysia Californica*, es fundamental la inclusión de parámetros adicionales que el modelo original no incluye.

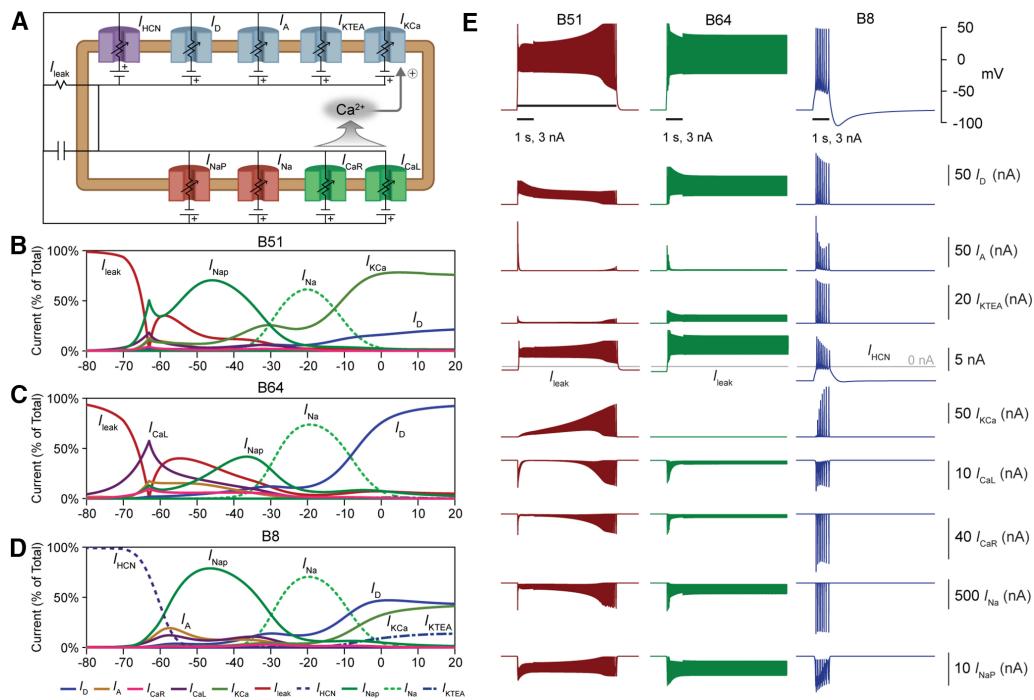


Figura 23. Resultados de simulaciones y diagrama del modelo. Tomado de

[7].

Como se puede observar en la Figura 23, el modelo utilizado en [7] incluye distintos canales de iones (como CaR y CaL) que el modelo original de Hudgkin-Huxley resultaría ineficaz para simular el funcionamiento de esta neurona, y más específicamente, para reproducir la

generación del potencial de Plateau observado en este tipo de neuronas. Lo anterior resulta suficiente para demostrar que el modelo implementado no es general y requiere de extensiones y un ajuste de los datos para poder ser utilizado adecuadamente.

1.7. Conclusiones

El modelo de Hodgkin-Huxley implementado reprodujo de manera precisa la dinámica fundamental del potencial de acción para los parámetros característicos de una neurona piramidal de corteza cerebral. Se observaron los fenómenos clásicos descritos por el modelo original: el umbral de disparo, la fase de despolarización dominada por la corriente de sodio, la repolarización mediada por potasio y el potencial hiperpolarizante posterior al disparo. Asimismo, la simulación mostró el aumento progresivo de la frecuencia de disparo frente al incremento de la corriente inyectada, así como el bloqueo por despolarización a corrientes elevadas, comportamiento consistente con reportes experimentales.

La comparación con datos reales permitió establecer que, aunque el modelo de Hodgkin-Huxley constituye una herramienta poderosa para describir la electrofisiología básica de una neurona típica, su capacidad de generalización es limitada. En particular, la aparición de fenómenos como los potenciales de Plateau en neuronas de Aplysia requiere la inclusión de canales adicionales que no están contemplados en el modelo original, como corrientes dependientes de calcio de tipo L y R. Esto demuestra que el modelo debe extenderse o reparametrizarse para capturar adecuadamente la diversidad funcional de distintos tipos neuronales.

En conjunto, este trabajo evidencia tanto la utilidad como las limitaciones del modelo de Hodgkin-Huxley. Su estructura matemática permite comprender de forma cuantitativa los mecanismos biofísicos que generan el potencial de acción, pero también muestra que la

complejidad de la actividad neuronal real exige modelos más detallados cuando se estudian células especializadas o comportamientos dinámicos no estándar. Con ello, el proyecto cumple el objetivo de analizar el modelo desde una perspectiva computacional y reflexionar críticamente sobre su aplicabilidad en neurociencia moderna.

Referencias bibliográficas

1. Mishqat I. *The Neuron Doctrine (1860-1895)*. Embryo Project Encyclopedia [Internet]. Arizona State University; 15 junio 2017 [citado 2025 Nov 22]. Disponible en: <https://embryo.asu.edu/pages/neuron-doctrine-1860-1895>
2. Gerstner W, Kistler WM, Naud R, Paninski L. *1.1 Elements of Neuronal Systems*. In: *Neuronal Dynamics – From Single Neurons to Networks and Models of Cognition* [Internet]. Lausanne: EPFL; c2014 [cited 2025 Nov 22]. Available from: <https://neuronaldynamics.epfl.ch/online/Ch1.S1.html>
3. Schwiening CJ. A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley. *J Physiol*. 2012 Jun 1;590(11):2571-5. doi:10.1113/jphysiol.2012.230458. PMID: 22787170. PMCID: PMC3424716.
4. Gerstner W, Kistler WM, Naud R, Paninski L. *2.2 Hodgkin-Huxley Model*. In: *Neuronal Dynamics – From Single Neurons to Networks and Models of Cognition* [Internet]. Lausanne: EPFL; c2014 [cited 2025 Nov 22]. Available from: <https://neuronaldynamics.epfl.ch/online/Ch2.S2.html>
5. Gerstner W, Kistler WM, Naud R, Paninski L. *2.1 Membrane Conductances and Channel Types*. In: *Neuronal Dynamics – From Single Neurons to Networks and Models of Cognition* [Internet]. Lausanne: EPFL; c2014 [citado 2025 Nov 22]. Disponible en: <https://neuronaldynamics.epfl.ch/online/Ch2.S1.html>
6. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*. 1952;117(4):500–544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764. PMCID: PMC1392413.
7. Neveu CL, Smolen P, Baxter DA, Byrne JH. Voltage- and calcium-gated membrane currents tune the plateau potential properties of multiple neuron types. *J Neurosci*.

2023 Nov 8;43(45):7601-7615. doi:10.1523/JNEUROSCI.0789-23.2023. PMCID:
PMC10634553.