

EPISTEMOLOGÍA E HISTORIA DE LA CIENCIA

SELECCIÓN DE TRABAJOS DE LAS XV JORNADAS

VOLUMEN 11 (2005)

TOMO II

Horacio Faas

Aarón Saal

Marisa Velasco

Editores



ÁREA LOGICO-EPISTEMOLÓGICA DE LA ESCUELA DE FILOSOFÍA
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LA FACULTAD DE FILOSOFÍA Y HUMANIDADES
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons atribución NoComercial-SinDerivadas 2.5 Argentina



Neuronas y conexiones: un enfoque histórico

Víctor Rodríguez / Pedro W. Lamberti*

Introducción:

El presente trabajo es continuación de otro anterior sobre el modelo de Hodgkin y Huxley (Modelo H-H) en neurociencias [1], en el que exploramos algunas facetas históricas que llevaron al desarrollo de dicho modelo. Como nexo para los fines de este trabajo, diremos solamente que se trata de un modelo que fue desarrollado entre fines de la década de 1930 y comienzos de la del '50, y describe y predice con gran precisión el modo en que se transmiten los impulsos nerviosos en el axón gigante de calamar, pero que se extrapola al comportamiento estándar de un conjunto extraordinariamente grande de neuronas de otros organismos. Puede decirse que este modelo sentó las bases y el estilo de investigación que predomina hoy en neurociencias, y aun cuando ha sido parcialmente mejorado y muchos de sus detalles ajustados para otras conexiones nerviosas, el mismo permite elaborar un marco global de análisis que puede servir como referencia para comparar el desarrollo de estas disciplinas -las neurociencias- con otros sectores de investigación contemporánea, fundamentalmente los vinculados a la transmisión nerviosa y al concepto de información asociados con ella, como es el caso del tratamiento de las redes neuronales artificiales, por citar un ejemplo. El interés por analizar los aspectos históricos de dicho modelo se debe fundamentalmente a: 1) la rica interacción existente durante su desarrollo entre cuestiones matemáticas de alta complejidad presentes en el mismo, como ecuaciones diferenciales no lineales, implementaciones experimentales y diseño de nuevos instrumentos específicos de alta eficacia, como la pinza de voltaje, y la génesis de nuevos conceptos, como el de canal iónico; y 2) la influencia del mismo en las neurociencias de las décadas siguientes, hasta la fecha. Hasta donde hemos podido apreciar, nuestro estudio de dicho modelo nos ha llevado a la conclusión de que se trata de uno de los más grandes logros de las neurociencias durante el siglo XX.

En este trabajo, nos interesa analizar desde una perspectiva histórica las razones de este éxito e insinuar algunas eventuales conexiones entre ámbitos disciplinares vinculados con las neurociencias y sectores de las ciencias cognitivas, sugeridas a partir de la evolución del modelo mencionado. Tomando como punto de partida al estado de fragmentación disciplinar en que se encuentran las investigaciones en torno de las bases biológicas y biofísicas de los procesos cognitivos, se argumenta que el aporte producido por esta línea de investigación biofísica condiciona de modo significativo la interacción y comprensión de estos campos disciplinares. Dada la complejidad de cada una de estas áreas temáticas, nuestra insinuación es sólo una hipótesis para futuros trabajos. El objetivo que se pretende alcanzar aquí es el de ilustrar a través de esta pequeña investigación histórica cómo un trabajo teórico-experimental puede conducir a resultados tan notables como inesperados, y contribuir así al desarrollo de una disciplina por senderos no triviales que pueden articular nexos con otros campos disciplinares. La impresión

* Universidad Nacional de Córdoba.

Epistemología e Historia de la Ciencia, Volumen 11 (2005)

obtenida luego de este estudio, especialmente desde la biofísica, es que aun cuando se está muy lejos de una concepción integrada de las neurociencias cognitivas, el tipo de aporte suministrado por modelos de este tipo constituye un paso irreversible en lo que hace a la comprensión de los fenómenos básicos que conectan las actividades nerviosas con las facultades cognitivas.

Comentarios sobre el Modelo H-H

Una primera impresión de este modelo podría ser la siguiente: los axones son los responsables de la transmisión de información entre diferentes puntos del sistema nervioso y su función es análoga a los conductores que conectan distintos puntos en un circuito eléctrico. Sin embargo, esta analogía no puede ser llevada muy lejos. En un circuito, los conductores mantienen ambos extremos al mismo potencial eléctrico cuando se trata de un conductor perfecto, o permite el pasaje de una corriente eléctrica cuando el conductor tiene cierta resistencia eléctrica. El axón, como parte de una célula, separa su medio interno (citoplasma) del medio externo con una membrana y la señal conducida a lo largo del axón es una diferencia de potencial transitoria que se origina a través de esa membrana. Esta diferencia de potencial, o *potencial de membrana*, es el resultado de gradientes iónicos debidos a diferencias de concentración a través de la membrana y es modificado por corrientes iónicas perpendiculares a la membrana. Esas corrientes iónicas dan origen a su vez a corrientes longitudinales que activan localmente a las corrientes iónicas, permitiendo así la regeneración de los cambios en el potencial de membrana en diferentes puntos del axón. Este proceso es una verdadera propagación en lugar de los fenómenos de conducción que ocurren en un conductor. El potencial de membrana que se propaga se conoce como *potencial de acción*.

El entendimiento de los mecanismos iónicos responsables para la iniciación y propagación del potencial de acción constituye uno de los capítulos más ricos de la historia de la modelización matemática de sistemas biológicos y resultó ser la culminación de los trabajos que por más de quince años llevaron adelante Hodgkin y Huxley. Se podrían indicar dos hitos en ese desarrollo: uno marcado en 1939 [2], al lograr estos dos investigadores el primer registro de un potencial de acción y el segundo en 1952 [3], al presentar una formulación auto-contenida y cerrada del sistema de ecuaciones verificadas por el potencial de acción. El desarrollo de lo que hoy se conoce como el Modelo H-H incluyó el desarrollo de técnicas experimentales, la obtención de una gran cantidad de datos y su interpretación, y finalmente una modelización matemática que acordase con los datos experimentales y que describiese las principales propiedades observadas para el potencial de acción. Estos investigadores realizaron sus experiencias con el axón gigante de calamar, ya que se trata de una célula de un tamaño extraordinario (0,5 mm. de diámetro) que permite la introducción de electrodos, como así también la modificación de su medio interno. Los resultados que lograron tienen una relevancia general debido a que las propiedades del axón gigante de calamar son muy similares a los nervios en otros invertebrados y, con algunas limitaciones, a fibras nerviosas de vertebrados, incluyendo a los del hombre.

Tal como ya es expuesto en libros de texto usuales, a través de la extraordinaria investigación realizada por estos autores, hemos entendido la naturaleza de las unidades básicas de la "tormenta eléctrica" que fluye en nuestros circuitos ce-

rebrales. El intento de comprender nuestra conexión con el mundo externo ya no puede desligarse de estos aportes que vinculan a las neurociencias con la biofísica, las matemáticas y las fronteras de la investigación experimental. Entendemos que los fenómenos descritos abajo son elementos esenciales que permiten aclarar el protagonismo de este enfoque en el ámbito de las ciencias cognitivas. Intentaremos señalar los aspectos históricos más significativos que llevaron a estos resultados como explicación eventual del rol prioritario que ha llegado a tener este tipo de investigación en dichas disciplinas. Por razones de espacio, haremos una breve descripción de ciertos episodios históricamente significativos.

En 1939, en "Fibre Action Potentials Recorded from Inside a Nerve", Hodgkin y Huxley [2] concluyeron que los mensajes nerviosos están invariablemente asociados con un cambio eléctrico conocido como el potencial de acción. Se creyó que este potencial aparece en una membrana que está situada entre el axoplasma y el medio externo. Si este modelo fuera correcto, sería posible registrar el potencial de acción entre un electrodo dentro de una fibra nerviosa y en el fluido conductor fuera de ella. A tal efecto, insertaron microelectrodos en el axón del calamar (*Loligo forbesi*). Estos resultados fueron importantes por dos razones. En primer lugar, probaron que el potencial de acción aparece en la superficie. En segundo lugar, dieron la magnitud absoluta del potencial de acción como de 90 mv a 20 grados C. Esto marcó la declinación de la hipótesis de Bernstein [4], según la cual no se aceptaba ningún potencial de membrana por encima de cero, hecho que quedó descartado tras el registro logrado por HH.

Posteriormente, ambos autores conjuntamente con Bernard Katz, llevaron a cabo una serie de notables investigaciones que culminaron con los trabajos de 1952 que muestran al modelo en toda su plenitud. El modelo explica la excitación y la conducción nerviosa sobre la base de mecanismos que han sido largamente apoyados por la investigación posterior. Por otra parte, el mismo da cuenta de los eventos eléctricos de la membrana por el flujo de iones a través de estructuras específicas de la membrana, conocidos posteriormente como canales iónicos. Este modelo se formuló por medio de una serie de ecuaciones que son un paradigma de la modelización matemática en biología y todavía mantiene un fuerte impacto en la biofísica de membranas. El modelo H-H conduce a un complejo sistema de ecuaciones diferenciales no lineales, en donde las variables independientes son el espacio (coordinada a lo largo del eje del axón) y el tiempo, y una de las funciones a determinar es el potencial de membrana. Las otras funciones incógnitas son las conductancias iónicas de los iones Na^+ y K^+ , las cuales a su vez dependen del valor del potencial de membrana.

Por el lado experimental, haremos un pequeño comentario sobre la importancia de la técnica de la pinza de voltaje. Ella fue desarrollada por Kenneth Cole en 1949 para estabilizar el potencial de membrana del axón en niveles predeterminados. Así, esta técnica permite medir la conductancia de la membrana para distintas clases de iones individuales para distintos valores del potencial. Consta de una fuente de corriente conectada a dos electrodos, uno dentro y otro fuera de la célula. Al atravesar una corriente por la membrana celular, el potencial de membrana puede llevarse rápidamente a un nivel de despolarización predeterminado. Estas despolarizaciones abren los canales de sodio y potasio sensibles al voltaje.

Estos movimientos de ordinario cambiarían el potencial de membrana, pero la pinza de voltaje lo mantiene en su nivel previsto. Cuando los canales de sodio se abren en respuesta a un voltaje despolarizante moderado, se desarrolla una corriente iónica hacia adentro, debido a que los iones fluyen a través de esos canales como resultado de su fuerza de tracción electroquímica. Este flujo hacia adentro normalmente despolariza la membrana al aumentar la carga positiva en la cara interior de ésta y reducir la carga positiva en la exterior. La pinza interviene retirando simultáneamente las cargas positivas de la célula y depositándolas en la solución externa. Al generar una corriente que es igual y opuesta a la iónica, el circuito de la pinza impide automáticamente que la corriente iónica cambie el potencial de membrana del valor determinado. Como resultado de esto, la cantidad neta de carga separada por la membrana no varía y por ello no puede producirse ningún cambio importante en el voltaje de la membrana (V_m). La pinza de voltaje es un sistema de retroalimentación negativa en que el valor de salida del sistema (V_m) es retroalimentado a la entrada del sistema donde es comparado con una señal de mando para la salida deseada. Cualquier diferencia entre el potencial de mando y la señal de salida activa un mecanismo controlador que automáticamente reduce la diferencia. De este modo, el potencial de membrana sigue automáticamente y con exactitud al potencial de mando. La señal del potencial de membrana es visualizada en un osciloscopio y también introducida en un terminal del amplificador de retroalimentación. Éste tiene dos entradas, para el potencial de membrana y para el potencial de mando. El amplificador resta el potencial de membrana del potencial de mando y cualquier diferencia entre estas dos señales es amplificada varias miles de veces. La salida está conectada a un electrodo de corriente colocado a lo largo del axón. Mediante el control de la corriente adicional que se envía para pinzar el potencial de membrana en su nuevo valor se obtiene una medida de la corriente de membrana que pasa a través de los canales iónicos de ésta.

Es realmente difícil subestimar el papel protagónico de este dispositivo experimental en el desarrollo de las neurociencias hasta nuestros días. La riqueza biológica, biofísica y matemática del modelo H-H lo puso como piedra de toque para el desarrollo en neurofisiología y áreas afines de investigación. A continuación mencionaremos algunos de esos desarrollos, sin pretender entrar en detalles finos:

a. Canales iónicos:

Como se indicó previamente, una de las conclusiones más sobresalientes del modelo de H-H es que el impulso nervioso consiste de un rápido y coordinado flujo entrante y saliente de iones potasio y de iones sodio. En 1952, se conocía que las puertas para ambos tipos de iones debían existir en la membrana celular. El gran desafío era entonces identificar esas puertas y estudiar su funcionamiento. Una de las preguntas más difíciles de responder era cómo los canales que admitían a los iones de K^+ podían detener a los iones de sodio, más pequeños y de igual carga. Hoy en día se sabe de la existencia de canales iónicos con distinto tipo de activación. Desde un punto de vista químico, los canales iónicos son proteínas especializadas que permiten el paso de los iones. Los canales de Na^+ y K^+ son del

tipo activados por voltaje, pero existen otros, tales como los activados por ligandos. Un ejemplo destacado de estos últimos son los canales de acetilcolina (ACh), de fundamental importancia en la fisiología de las conexiones sinápticas.

b. Modelización matemática.

A la luz del conocimiento actual en biofísica, se puede observar una diversidad de fenómenos físicos en los canales iónicos. Por ejemplo, ha sido observado en ellos el fenómeno de resonancia estocástica, en el cual una señal débil es anti-intuitivamente amplificada por la presencia de ruido ambiente. El modelo H-H sirve en la actualidad como el marco matemático adecuado para la descripción de este fenómeno [5]. Dada la complejidad matemática del modelo original, se han desarrollado versiones simplificadas del mismo, tales como la propuesta por FitzHugh [6].

c. Conducción en fibras mielinadas:

Poco después de finalizado el modelo de potencial de acción para el axón gigante de calamar, se trató de extender el modelo a los axones mielinados de los vertebrados. La mielina es una proteína que recubre las fibras nerviosas de los vertebrados y que modifica sustancialmente la manera en que el impulso nervioso de propaga [7]. Si bien hay características propias en la conducción de este tipo de axones (conducción saltatoria), el modelo H-H permitió una adecuada interpretación del proceso regenerativo del potencial de acción, esta vez centrado en los nodos de Ranvier, los cuales funcionan como sitios de amplificación de la señal [7].

A partir de este modelo, y a modo de conjeturas, se extraen las siguientes conclusiones, naturalmente sujetas a comprobación observacional y experimental. Por un lado, se infiere que los mecanismos básicos de generación del potencial de acción son los mismos en todas las neuronas. Por otra parte, hay una gran variedad de canales iónicos que son activados por voltaje. Esta activación es sensible a las concentraciones iónicas intracelulares. Es razonable esperar, y esto se observa, que la excitabilidad varía entre las distintas neuronas. Más aun, las propiedades de excitabilidad varían también entre las distintas zonas de una neurona.

Por otra parte, el modelo presenta ciertas limitaciones que es necesario señalar, a los fines de no extender de un modo simplista sus alcances a otros contextos: en primer lugar, los investigadores rara vez usan las ecuaciones originales que sólo tienen dos corrientes iónicas dependientes del voltaje. Se usan normalmente modelos tipo H-H, agregando nuevas corrientes en la medida en que es necesario de acuerdo con la membrana que se esté investigando. Esto le resta algo de universalidad a estas ecuaciones. Es necesario también destacar que las ecuaciones macroscópicas no son derivadas de una descripción microscópica de la membrana neuronal basada en el abrir y cerrar de los canales iónicos. Esto condujo incluso a una predicción incorrecta de la cinética de inactivación del canal de Na. Adicionalmente, estas ecuaciones deterministas no pueden dar cuenta del "ruido del canal iónico". Por último, cabe señalar que las investigaciones teóricas sobre redes neuronales, tales como la sincronización colectiva de la actividad

neuronal, a menudo descansan sobre modelos mucho más simples y tratables que el modelo H-H.

Conclusiones:

Hodgkin y Huxley demostraron con gran ingenio que la generación del potencial de acción es un fenómeno no-lineal que se origina por las variaciones de las conductancias de los distintos tipos de iones a través de la membrana celular. Los potenciales de acción son ondas solitarias no-lineales que viajan en forma y velocidad constante en un axón uniforme. En 1952, la importancia de las no-linealidades era bien reconocida en otras áreas de la ciencia, por ejemplo en cinética química, en las ecuaciones de reacción-difusión y en dinámica de poblaciones (e.g. las ecuaciones de Lotka-Volterra). Se conocían también ondas no-lineales desde hacía largo tiempo en hidrodinámica, pero su naturaleza fue sólo entendida en la década de 1960, cuando se desarrolló la óptica no-lineal y la física incrementó el estudio de las propiedades no-lineales de materiales. En este sentido, la demostración del comportamiento no lineal de la membrana neuronal fue un avance destacado que debe ser evaluado adecuadamente desde una perspectiva histórica.

Por otra parte, se han realizado investigaciones sobre la geometría de la excitabilidad, reduciendo el modelo H-H a osciladores de relajación simple que preservan el carácter no lineal del modelo original pero que involucran dos variables: el potencial de membrana y una variable de recuperación más lenta. Se puede así llevar a cabo un análisis del plano de fase que revela la naturaleza geométrica de las soluciones. Un enfoque alternativo explora matemáticamente la excitabilidad neuronal en la vecindad del umbral de corriente a través de la teoría de la bifurcación. Esta teoría aclara por qué y cómo un punto fijo de un sistema diferencial (el estado de reposo de una membrana celular) llega a ser inestable cuando un parámetro de control cambia. Se elabora aquí un análisis lineal y no lineal del comportamiento del sistema cerca del punto fijo. Esta línea de abordaje está teniendo repercusiones en la investigación actual.

Visto en perspectiva, el desarrollo del modelo nos permite las reflexiones siguientes. Por un lado, llama la atención la mesura y el equilibrio en la elección de los parámetros y en el número de ellos. Se intentó formularlo en términos del menor número posible de variables, por un argumento de simplicidad, sin perder capacidad predictiva. Metodológicamente, tanto en los trabajos finales del modelo como en la evolución del mismo se aprecian los caminos de ida y vuelta, de tanteo, de generación de hipótesis, de pruebas con diseños numéricos para ajustar los datos. Sobre estos caminos inciertos de la investigación, Andrew Huxley escribió hace poco [8]:

...dos moralejas pueden concluirse de esta historia. En primer lugar, el que una teoría, por medio de simulaciones matemáticas conduzca a resultados plausibles, no es evidencia de que la teoría sea correcta. Segundo, es fácil cometer el error de pensar, ya pasada la ocasión, que una idea era muy obvia. Nos sentimos estúpidos no habiendo considerado la idea de que los iones pasan a través de canales que se abren y cierran por cambios en el potencial de membrana como así también no nos desprendimos de

la teoría de Bernstein seis años después de haber medido el sobredisparo en el potencial de acción...

En relación con los campos disciplinares cercanos, nuestra impresión es que este modelo incrementa las conexiones entre varios sectores de investigación: a) neurociencias cognitivas, tomando como indicadores recopilaciones de uso en la actualidad, como es el caso de Gazzaniga [9]; b) el procesamiento de la información, en el modo en que es discutido en la interfase entre disciplinas científicas vinculadas a las ciencias biológicas; c) el campo de análisis de imágenes cerebrales (fNMR, TEP, etc.) que muestra una exuberante gama de resultados recientes altamente promisorios que aparecen en variadas revistas científicas especializadas; d) la simulación de redes neuronales, donde confluyen líneas de investigación provenientes de la física estadística, las ciencias de la computación y la simulación [10]. A estos campos asociamos resultados provenientes de los estudios de la biofísica de la neurona y de los modelos matemáticos desarrollados a partir del modelo de Hodgkin y Huxley, los que han servido de matriz de análisis e inspirado modelos explicativos y predictivos posteriores, tal como ha sido mencionado arriba.

La conclusión que extraemos de estos relevamientos disciplinares es que la fragmentación citada presenta una dinámica con indicios de integración fuertemente marcada por las cotas producidas por los parámetros experimentales que se extraen de modo directo e indirecto de los modelos teóricos sobre el flujo de señales nerviosas. Los estudios que se han realizado sobre la correlación entre el efecto de ciertas drogas, el retardo en las respuestas adaptativas de los organismos como consecuencia de ellas, y las predicciones de los modelos del tipo H-H sobre la forma y transmisión del potencial de acción, permiten a nuestro modo de entender pronosticar un incremento notable en la comprensión de los "eslabones faltantes" en esta larga y compleja cadena interactiva de causas y efectos. No es nuestra intención proponer una suerte de reduccionismo simple, pero sí el de enfatizar el rol prioritario de los avances en biofísica de las neuronas para un adecuado entendimiento de los procesos cognitivos en general. A esto se suma el creciente protagonismo de las matemáticas en la confección de los modelos de investigación. La física y las matemáticas han entrado por la puerta grande en la biología a través de las neurociencias hace ya más de medio siglo. Este ejemplo que llevó al Premio Nobel a sus autores permite comprender mejor el lugar de la forma y función en ciencias biológicas, aún cuando se esté muy lejos todavía del sueño de Darcy Thomson de una matematización de la biología. En el caso analizado, la experimentación se ha encargado de establecer el cable a tierra y acotar los sueños formalistas. El modelo H-H ilustra la mutua dependencia entre teoría y experimentación y es posible que esto señale un camino central para las neurociencias.

Bibliografía

- [1] P. W. Lamberti y V. Rodríguez, "El modelo de Hodgkin y Huxley en neurociencias: una perspectiva histórica", enviado para publicar en *Actas VI Congreso Latinoamericano de Historia de la Ciencia y la Tecnología*, Bs. As, 2004.
- [2] A. Hodgkin y A. Huxley (1939), *Nature* 144 (1939), pág. 710.
- [3] A. Hodgkin y A. Huxley (1952), *J Physiol (London)*, 117, 500-544

- [4] J. Bernstein (1902) *Pflügers Archiv* 92, pág. 521
- [5] I. Goychuk y P. Hänggi (2002), *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 99, 3552.
- [6] R. Fitz-Hugh (1983), *Math. Biosci.* 64, 75.
- [7] T. Fisher Weiss (1997), *Cellular Biophysics*, Vol 2, The MIT Press, Massachusetts.
- [8] A. Huxley (2002), *J. Physiol.*, 538, 1, 2.
- [9] M. Gazzaniga (Ed.in Chief) (1994), *The Cognitive Neurosciences*, The MIT Press, Cambridge.
- [10] S. Haykin, (1994), *Neural Networks, A Comprehensive Foundation*, Prentice-Hall Int., London.