

Los físicos y la neurociencia

José Manuel Casado Vázquez y Miguel A. F. Sanjuán

El propósito de este trabajo es ofrecer una panorámica de aquellas áreas de la neurociencia donde son relevantes tanto las herramientas conceptuales que poseen los físicos como su forma particular de abordar los problemas. Sin pretender ser exhaustivo, lo cual sería, por otra parte, imposible, se pretende presentar más bien algunos problemas específicos que están siendo investigados actualmente, tratando de situarlos en un contexto común.

1. Introducción

El “desembarco” de los físicos en áreas científicas tradicionalmente ajenas a su disciplina se ha convertido en los últimos años en una auténtica avalancha [1]. La neurociencia, la biología molecular, la economía, la etología, o la ecología, son otros tantos campos donde ideas y métodos originarios de la física han encontrado en los últimos años una aplicación no trivial. Citemos un sólo ejemplo relevante para ilustrar lo que queremos sugerir. Las moléculas de kinesina son las encargadas del transporte de masa en el interior de las células. Se trata de pequeños motores moleculares que transportan su carga, al modo de los obreros del siglo XIX, a lo largo de unas largas estructuras intracelulares conocidas como microtúbulos. Recientemente se ha podido registrar de forma precisa el avance paso a paso de una molécula de kinesina sobre el *rail* microtubular, lo que ha permitido obtener la distribución de tiempos entre dos pasos sucesivos. Ahora sabemos que la molécula de kinesina progresa en pasos de 8 nm de longitud, consumiendo en cada paso la energía que le suministra la degradación de una única molécula de ATP. Este ejemplo ilustra de forma contundente la tendencia actual en la descripción de los procesos básicos que tienen lugar en los seres vivos: técnicas experimentales basadas en principios físicos, análisis teórico basado en modelos físicos y, por fin, lenguaje predominantemente físico en la descripción del problema.

La apertura del horizonte conceptual de los físicos ha impulsado la aparición de un periodo revolucionario (en el sentido de Kuhn) en el que diferentes versiones de las mismas ideas compiten por adquirir la categoría de paradigma. Sin duda, esa misma competición será la que hará que vayan decantándose aquellas ideas que darán forma en el futuro a una ciencia a la que todavía es imposible ponerle un nombre que agrade a todos los que la practican. Mientras esta ciencia adquiere un cuerpo de doctrina reconocible como propio, los que ya la están practicando están obligados a moverse en esos terrenos, fronterizos y mal definidos, en que las diferentes ciencias “colisionan”; áreas científicas a menudo conflictivas, especialmente a la hora de pedir financiación para trabajar en ellas.



Santiago Ramón y Cajal (1857-1934) en el año 1920. Ramón y Cajal estableció experimentalmente la existencia de las neuronas como elementos discretos interconectados, frente a otros que en su época imaginaban al sistema nervioso como una red continua.

Centrándonos en el caso de la neurobiología, es posible identificar algunos de los factores que han contribuido al estado actual del proceso de cuantificación al que hacíamos referencia. El primero de ellos es el desarrollo de la teoría de los sistemas dinámicos no lineales, cuyo crecimiento se ha vuelto explosivo tras la caracterización del comportamiento caótico en la década de los sesenta por Edward Lorenz. El segundo factor tiene que ver con el desarrollo espectacular de la capacidad de cálculo mediante ordenador, que ha permitido abordar el estudio de sistemas dinámicos

imposibles de resolver mediante el uso de métodos analíticos; con ellos se han podido implementar las ideas de Poincaré, quien afirmaba que el estudio de las trayectorias de un sistema dinámico en el espacio de fases nos da mucha más información sobre su comportamiento que la búsqueda de soluciones exactas o de aproximaciones mediante métodos perturbativos. En el campo de las neurociencias hay un tercer factor que ha contribuido de forma notable al proceso al que nos estamos refiriendo. Se trata del desarrollo de nuevas técnicas de experimentación que permiten la recogida de datos sobre el funcionamiento de las neuronas hasta escalas espaciales de nivel molecular y con resoluciones temporales extraordinariamente altas. El flujo de dichos datos ha permitido a los teóricos confrontar sus modelos matemáticos del funcionamiento neuronal con la realidad. La sinergia entre estos tres factores es, creemos, la causa de la extraordinaria evolución de la neurobiología matemática en estos últimos años. Desde luego, esta relación anteriormente señalada también afecta al trabajo de los neurocientíficos y precisamente en este contexto conviene citar la frase de Hugh R. Wilson:

Hay una razón fundamental por la que todos los neurocientíficos y los biopsicólogos deberían estar abiertos a la Dinámica No Lineal. La Dinámica No Lineal revela y elucida un rango de fenómenos que son simplemente inconcebibles en el más mundano mundo de la teoría de sistemas lineales. La memoria y el olvido, la toma de decisiones, el control motor, los potenciales de acción, y quizá el libre albedrío y el determinismo ya no pueden conceptualizarse de un modo inteligente sin un entendimiento básico de los sistemas no lineales [2].

El propósito de este trabajo es mostrar una visión panorámica de algunas de las áreas donde la labor de los físicos puede tener más relevancia para la neurociencia. Si consideramos que la neurona es el elemento fundamental del sistema nervioso podemos movernos hacia niveles de integración superiores, donde los problemas a abordar tienen que ver con el estudio de las redes neuronales, o hacia niveles inferiores, donde es evidente que las claves del funcionamiento neuronal se hallan en el comportamiento de sistemas de tamaño molecular.

2. Los modelos matemáticos de una neurona

Como es bien sabido, la teoría neuronal nace de los trabajos de Ramón y Cajal en los últimos años del siglo XIX y primeros del siglo XX. Sin embargo, el que se identificase la estructura básica del tejido nervioso no significó que se comprendiese el funcionamiento de sus unidades funcionales: las neuronas. Los primeros pasos en el proceso de matematización de la neurobiología los había dado ya Weber en 1873 cuando estudió el flujo de electricidad a lo largo de un tubo cilíndrico. Poco después, Hermann hizo notar la similitud entre la propagación del impulso nervioso y el proceso de combustión de un reguero de pólvora, pero no comprendió la importancia que podía tener una ecuación de difusión no lineal para la descripción precisa del proceso de propagación de la señal. En 1902, Bernstein aplicó las teorías del transporte de carga en soluciones iónicas de Nernst y Planck y formuló la hipótesis de que el potencial de acción se debía a la descarga de un potencial eléctrico creado por difusión de

iones a través de una membrana, descarga que era debida a un incremento brusco de la permeabilidad iónica de la membrana.

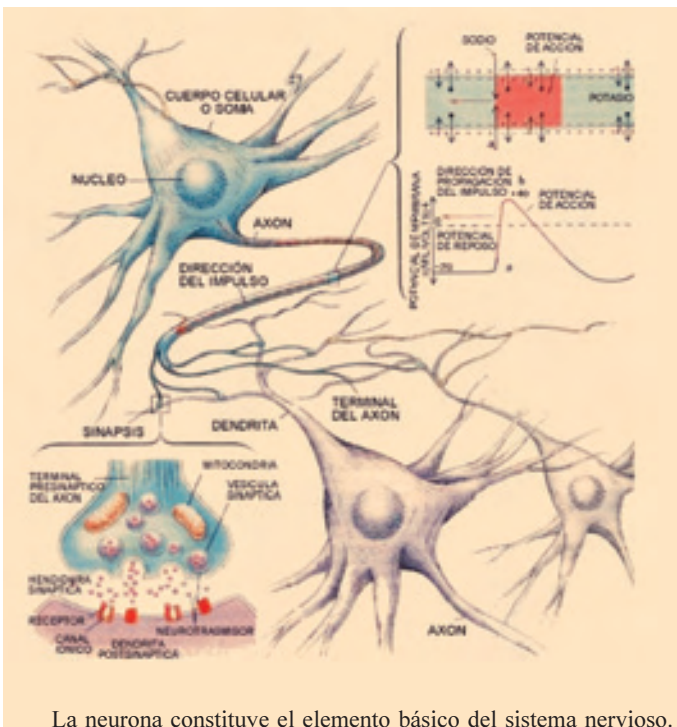
Durante las primeras décadas del siglo XX, el fisiólogo inglés E. D. Adrian obtuvo evidencia del carácter “todo-o-nada” del impulso nervioso y llegó a la conclusión de que toda la información transportada a lo largo del sistema nervioso está codificada en las velocidades o tasas de disparo de las neuronas. Hoy día se sabe que las neuronas emplean otros muchos tipos de codificación pero, no obstante, la codificación por tasa de disparo sigue siendo un concepto esencial para la neurobiología actual. A nivel teórico, los modelos que intentan describir sistemas más elaborados de codificación, tales como los códigos basados en los instantes en que se emiten los potenciales de acción sólo están en sus comienzos [3].

La descripción de la actividad neuronal puede hacerse a muy diferentes niveles de integración. El primer nivel describe sólo la característica más sobresaliente de la actividad neuronal: la tasa de disparo. En el segundo nivel los modelos intentan construir una fenomenología de la respuesta neuronal basándose en la información experimental sobre los mecanismos que producen esa respuesta. Por último, es posible describir el comportamiento de los canales iónicos individuales localizados en la membrana neuronal, que son en última instancia los causantes de la generación y propagación de los potenciales de acción.

2.1. La dinámica de la excitación neuronal

En 1936, Young descubrió un sistema neuronal que resultaría decisivo para el desarrollo de la neurobiología teórica: el axón gigante del calamar (*Loligo vulgaris*). El tamaño verdaderamente gigante de este axón permitió realizar medidas precisas de la evolución temporal de los potenciales de membrana con el limitado instrumental de la época. En particular se descubrió que la conductancia de la membrana axonal se incrementaba de forma notable durante la generación del potencial de acción. Años después, en 1949, Cole demostró que la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana axonal era una variable más conveniente para describir la fenomenología de la excitación neuronal. El invento de la *pinza de voltaje* por el propio Cole permitió realizar el tipo de medidas que eran necesarias para la elaboración del primer modelo matemático que describía el mecanismo de generación de cada potencial de acción individual producido por una neurona excitada. El modelo lo elaboraron en la década de 1950 los británicos A. L. Hodgkin y A. F. Huxley y representa un paso crucial para la neurobiología teórica. Por este trabajo merecieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 1963. Hodgkin y Huxley mostraron cómo se podían integrar las medidas precisas de las conductancias en un modelo matemático del proceso de excitación. Las ecuaciones del modelo, a su vez, permitían el cálculo de la forma y la velocidad de propagación del potencial de acción a lo largo del axón.

Desde un punto de vista matemático, el modelo de Hodgkin-Huxley (HH) para la evolución dinámica de la diferencia de potencial eléctrico a ambos lados de un punto concreto de membrana (*space clamped dynamics*) es un oscila-



La neurona constituye el elemento básico del sistema nervioso. La actividad electroquímica asociada con la apertura y cierre de los diferentes canales iónicos presentes en la membrana celular, permite la generación y transmisión del impulso nervioso o potencial de acción a través de las vías nerviosas. Los contactos entre neuronas se llevan a cabo fundamentalmente en las sinapsis por medio de sustancias químicas llamadas neurotransmisores. Desde un punto de vista matemático, las neuronas pueden describirse mediante sistemas dinámicos multidimensionales y no lineales.

dor de relajación multidimensional cuyas ecuaciones describen el cambio de dicho potencial de membrana $V(t)$ como una función de la corriente excitadora suministrada a la membrana I_{ex} y de las corrientes iónicas producidas por el paso de iones sodio I_{Na} , iones potasio I_K y otros iones (corriente de pérdida o *leakage* I_L). La ecuación que relaciona todas estas magnitudes es

$$C\dot{V} = -I_{Na} - I_K - I_L + I_{ex}, \quad (1)$$

donde C es la capacidad de la membrana. Como cada corriente iónica obedece la ley de Ohm, puede ponerse en relación con el voltaje V mediante la expresión

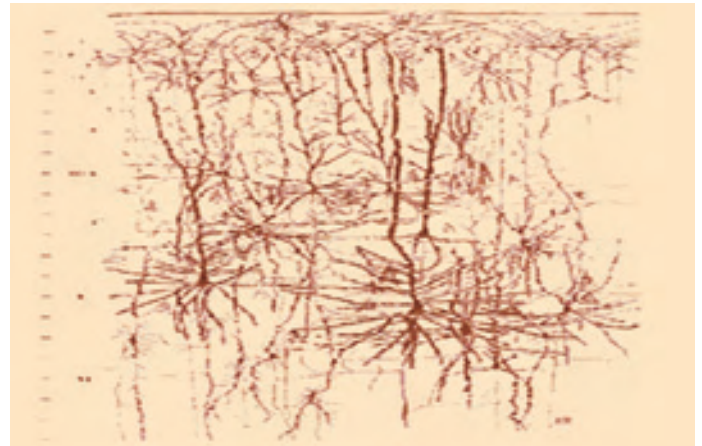
$$I_{ion} = g_{ion}(V - V_{ion}), \quad (2)$$

donde g_{ion} es la conductancia de la membrana para ese ión y V_{ion} es el potencial de reposo o equilibrio de éste, calculado mediante la ecuación de Nernst. Obsérvese que si el potencial de membrana tiene el valor $V = V_{ion}$, la corriente iónica correspondiente cesa, debido a la existencia de un balance entre las concentraciones de ese ión a ambos lados de la membrana. La capacidad C se debe a que la doble capa lipídica de la membrana celular constituye una fina barrera aislante que permite almacenar carga eléctrica tal como hace un condensador. Hodgkin y Huxley descubrieron que las conductancias asociadas a los iones Na^+ y K^+ no eran constantes sino que dependían del potencial de membrana. La determinación experimental de estas dependencias fue la clave para la comprensión del mecanismo de excitación neuronal. El modelo completo de HH se escribe en la forma

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= -g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) - \\ &\quad - g_L(V - V_L) + I_{ex} \\ \dot{m} &= \tau_m^{-1}[m_\infty - m] \\ \dot{h} &= \tau_h^{-1}[h_\infty - h] \\ \dot{n} &= \tau_n^{-1}[n_\infty - n]. \end{aligned} \quad (3)$$

En la primera de estas ecuaciones, g_{Na} y g_K son las conductancias máximas de la membrana para los iones correspondientes mientras que g_L es la conductancia constante asociada con todos los demás iones que contribuyen al proceso de excitación y que no se tienen en cuenta individualmente en el modelo. Las variables adicionales $m(t)$, $h(t)$ y $n(t)$ representan las velocidades o tasas de activación del canal de sodio, inactivación del mismo y activación del canal de potasio respectivamente. El carácter no lineal de la dinámica se debe a que tanto los valores de equilibrio de dichas variables $n_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ y $m_\infty(V)$, como las constantes de tiempo de su dinámica de relajación $\tau_n(V)$, $\tau_h(V)$ y $\tau_m(V)$, dependen del valor instantáneo del potencial de membrana. Las formas explícitas de dichas funciones estaban motivadas por los resultados de las medidas experimentales realizadas sobre el axón del calamar.

El extraordinario éxito del modelo de HH abrió dos grandes caminos a la investigación en neurobiología. Junto al trabajo numérico destinado a analizar con detalle el comportamiento dinámico del modelo comenzaron a aparecer trabajos que ampliaban la descripción de Hodgkin y Huxley mediante la introducción de nuevos términos asociados con canales



Sección de tejido nervioso donde se muestra la estructura ramificada de las neuronas y su densa integración. El estudio del comportamiento del sistema nervioso hace necesario abordar la descripción matemática de estas complicadas redes interactivas de elementos no lineales.

específicos de cada neurona. El modelo de Plant, por ejemplo, es un modelo de tipo HH al que a las dinámicas de los iones sodio y potasio se le ha añadido la dinámica del ión calcio, lo cual conduce a la aparición de comportamientos dinámicos completamente nuevos. Por otro lado los investigadores se plantearon el problema de obtener comportamientos razonablemente parecidos a los del modelo HH en sistemas dinámicos mucho más sencillos. Dicho de otra forma, se trataba de aislar aquellos elementos mínimos que debería tener un modelo matemático para producir un comportamiento razonablemente parecido al de las neuronas reales. En la actualidad sigue habiendo numerosos trabajos de investigación en torno a este modelo. Recientemente ha aparecido un trabajo donde se muestra que el modelo HH posee comportamiento caótico para los parámetros originales del modelo [4]. Entre los modelos sencillos que han resultado más fructíferos se encuentra el de Rinzel (1985), el cual está basado en simplificaciones directas de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley que tratan de eliminar todos aquellos elementos del modelo primitivo que no fueran esenciales para la descripción del proceso de excitación [4]. Un análisis del plano de fase de este modelo muestra inmediatamente que una de las nulclinas (las curvas donde se anulan las derivadas de las variables del sistema) es esencialmente lineal en la zona de trabajo, mientras que la otra tiene una forma cúbica. A principio de la década de 1960, FitzHugh por un lado y Nagumo, Arimoto y Yoshizawa por otro, ya habían propuesto un modelo de dinámica neuronal que llevaba directamente a nulclinas de este tipo con el fin de reducir al mínimo la complejidad matemática del problema [2, 5]. En aras a la simplicidad, este modelo renunciaba a tener una conexión directa con los parámetros fisiológicos, al cumplimiento de la ley de Ohm y a cualquier referencia a la dinámica de los canales iónicos. Más que tratarse de un modelo de neurona era realmente *el modelo de un modelo*, mediante el cual se pretendía simplemente suministrar un mecanismo plausible para describir el comportamiento excitable. El modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN), tal como se le conoce hoy día, se escribe

$$\begin{aligned}\tau \dot{V} &= V(1-V)(V-a) - R \\ \dot{R} &= V - R - b,\end{aligned}\quad (4)$$

donde $V(t)$ representa el voltaje a través de la membrana y $R(t)$ describe el proceso de repolarización de ésta tras la emisión de cada potencial de acción. La constante $\tau \ll 1$ sirve para separar las escalas temporales de evolución de las dos variables. Matemáticamente, las ecuaciones del modelo de FHN corresponden a lo que se conoce en Dinámica No Lineal como un *oscilador de relajación* y están muy cercanas a las del famoso oscilador estudiado por B. Van der Pol en la década de 1920 en relación con la tecnología de las válvulas de radio. Como es obvio, el comportamiento dinámico del modelo de FHN sólo se parece al de una neurona real en el sentido de presentar un carácter excitable, de respuesta “todo-o-nada”, en relación con el cruce de la señal estimuladora por un umbral de excitación. A pesar de ello, dicho modelo se ha convertido con los años en el campo de pruebas de muchas de las ideas de la neurobiología teórica.

¿Hasta qué punto es necesaria una formulación en términos de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO's) para dar cuenta de las características esenciales de la dinámica neuronal espacialmente localizada? En realidad es posible describir muchos aspectos esenciales de dicha dinámica mediante aplicaciones discretas (sistemas dinámicos donde el tiempo toma valores discretos), las cuales son generalmente mucho más sencillas de analizar que los sistemas de EDO's y además permiten rebajar la dimensionalidad del sistema dinámico. La razón para llevar a cabo un programa de simplificación de este tipo es la siguiente. Como acabamos de ver, la dinámica de una neurona individual es complicada dada la gran cantidad de diferentes mecanismos físicos que interviene en el proceso. Como consecuencia de ello, los modelos realistas basados en las conductancias iónicas emplean muchas ecuaciones diferenciales para describir la dinámica de cada neurona. Por ejemplo, para que un sistema de EDO's describa los regímenes caóticos que se observan comúnmente en las neuronas reales es necesario que esté constituido, como mínimo, por tres ecuaciones diferenciales. Pero la dinámica relevante de un sistema de este tipo puede reflejarse de forma apropiada en términos de una aplicación discreta bidimensional. Técnicamente podría corresponderse con la aplicación de Poincaré asociada a un sistema dinámico continuo.

Por otra parte, los modelos matemáticos de las funciones del sistema nervioso consisten en redes de neuronas acopladas cuya estructura ha de tener en cuenta la compleja arquitectura de los acoplos entre las neuronas individuales que se desprende del análisis de los datos experimentales. En esas circunstancias, la alta dimensionalidad y la fuerte no-linealidad de la dinámica de cada neurona individual resulta un obstáculo importante para la comprensión del comportamiento colectivo del sistema. De hecho, es difícil descubrir en el comportamiento global de un sistema de neuronas aquellos mecanismos de las neuronas individuales que han contribuido a la aparición de cada comportamiento global determinado. Existe, por tanto, una relativa libertad a la hora de escoger el modelo específico de neurona que debe emplearse para elaborar redes neuronales que simulen un comportamiento determinado.

Es obvio, entonces, que la reducción de la complejidad en la descripción de cada uno de los elementos de una red neuronal tendrá un impacto muy grande en la reducción de la complejidad del sistema completo, sin por ello afectar de forma importante a su capacidad explicativa. El uso de modelos basados en aplicaciones discretas será útil, en todo caso, para la comprensión de los mecanismos dinámicos si dichas aplicaciones describen de forma adecuada la dinámica de las oscilaciones que se observan en los sistemas neuronales, dan cuenta de la emergencia del comportamiento colectivo y son, por otro lado, suficientemente sencillos como para que sea posible captar los mecanismos en los que descansa dicho comportamiento colectivo.

2.2. Ruido Neuronal

Las neuronas sufren procesos fluctuantes internos de diversa naturaleza. Incluso en ausencia de estimulación, los canales iónicos sufren fluctuaciones que gobiernan y a su vez, son gobernadas por el carácter fluctuante del potencial de membrana. Además, el mecanismo físico fundamental que permite la transmisión del impulso nervioso entre neuronas es la liberación de neurotransmisores en los espacios intersinápticos. Fatt y Katz observaron en 1952 la aparición aleatoria de pulsos de potencial asociados con la actividad espontánea de las sinapsis, con amplitudes cercanas a 0.5mV y frecuencias entre 0.1 y 100 impulsos/s. La transmisión sináptica es pues, por su propia naturaleza, un proceso que está sujeto a fluctuaciones. Así pues, como consecuencia de todos estos procesos, la membrana neuronal sufre fluctuaciones de su potencial eléctrico que pueden caracterizarse como ruido neuronal. Dichas fluctuaciones se asocian a la *actividad neuronal espontánea*, esto es, a la producción de disparos por la neurona aún en ausencia de estimulación exterior o de influencia conocida procedente de otras células.

La existencia de ruido neuronal ha llevado a plantearse el papel que pueda jugar el fenómeno de la resonancia estocástica (SR) en neurobiología. ¿Pueden las neuronas sensoriales utilizar su propio ruido interno para mejorar su eficiencia como detectores? Si es así, es importante saber si existe un nivel óptimo de ruido que haga máxima esta eficiencia. Esta cuestión puede ayudar a explicar la exquisita sensibilidad que presentan algunos animales para detectar la presencia de señales coherentes enmascaradas por un entorno ruidoso. En vista de esto, el estudio de la SR en neurobiología se ha centrado en la adición de ruido a una neurona sensorial con el fin de mejorar la calidad de su respuesta a una señal coherente, calidad que se mide generalmente a través de la relación señal-ruido (SNR). Cabe citar aquí los estudios sobre la respuesta de un mecanorreceptor situado en la cola del cangrejo de río (*procambarus clarkii*) a la estimulación combinada de una señal sinusoidal inmersa en ruido blanco. Se observaron claros signos de SR manifestados por la optimización de la SNR para una intensidad finita del ruido. Hay que hacer notar, no obstante, que estos trabajos no tienen que ver con el problema del ruido neuronal tal como lo hemos planteado aquí. En las experiencias citadas el ruido es una variable externa que controla el experimentador y, al nivel de la neurona, se trata simplemente de una señal que se añade a la excitación que se quiere medir. Respecto al papel que pueda jugar el ruido neuronal, Wiesenfeld y Moss escriben:

Es posible, aunque no haya sido demostrado, que la existencia de ruido interno sea un fenómeno común en biología sensorial. Virtualmente todos los sistemas operan como detectores de umbral, y el ejemplo del mecanorreceptor del crustáceo demuestra que la eficiencia en la detección de señales débiles puede ser potenciada mediante la adición de ruido. Esto es, obviamente, de ayuda en entornos ruidosos, pero podría ser favorable aunque no hubiera ruido externo disponible. Las neuronas pueden poseer cantidades substanciales de ruido generado internamente y es natural que nos preguntemos si ésta, aparentemente no deseada, fuente puede tener una función útil. Esta es una cuestión abierta: hasta la fecha, los experimentos diseñados para estudiar el papel del ruido interno no han sido concluyentes [6]

Desde un punto de vista teórico, los estudios sobre los efectos del ruido sobre los sistemas dinámicos excitables han abundado estos últimos años. Como resultado de ello, nuestra comprensión de los sistemas excitables estocásticos ha mejorado notablemente. Aunque el tema es muy difícil y queda todavía un largo camino por recorrer.

3. Sincronización

Cada vez es más evidente que los procesos de sincronización juegan un papel relevante en el procesado de información por el cerebro. Un ejemplo relevante de esto es la capacidad del cerebro para producir una imagen unificada y coherente de los objetos exteriores a partir de datos sensoriales esencialmente fragmentarios. La idea actual para explicar este hecho se basa en la existencia de sincronización selectiva entre las áreas cerebrales responsables de la detección de esos diferentes aspectos parciales del objeto. También se sabe que la epilepsia está asociada a procesos anormales de sincronización y, por otra parte, el hecho de que puedan registrarse corrientes macroscópicas mediante el electroencefalógrafo indica que las neuronas deben tener alguna actividad global coherente. En una entrevista periodística reciente, el Dr. W. Singer, director del Instituto Max Planck para la Investigación del Cerebro afirma:

Yo creo que actualmente se está produciendo un cambio de paradigma en el modo en el que lo analizamos [al cerebro]. La noción clásica asegura que el cerebro es un sistema que procesa información, que necesita estímulos para ser activo. Todo sucede según una secuencia lineal de operaciones que comienza en los órganos de los sentidos y que continúa hasta llegar a las estructuras de alto nivel. Ahora lo que sabemos es que el cerebro no está organizado así. Es un sistema altamente distribuido que ejecuta muchísimas funciones analíticas y de mando de forma paralela. No hay un único centro coordinador.

Uno de los cambios de paradigma es que ahora ya no analizamos los elementos a título individual, uno a uno en esa jerarquía de procesos, sino que analizamos las relaciones entre todos los componentes y para eso hace falta un enfoque totalmente diferente. Hay que hacer mediciones en múltiples lugares y luego analizar la coordinación temporal precisa de esas relaciones. [...] Seguimos la hipótesis de que esa interrelación entre los múltiples procesos se consigue a través de una sincronización precisa de la actividad rítmica, o sea, que la correlación neuronal de un objeto visual es la actividad simultánea y sincronizada de un enorme número de neuronas distribuidas en diferentes lugares del cerebro [7]

La consecuencia es que el estudio de los procesos de sincronización entre las diferentes áreas cerebrales va a ser una de las actividades centrales para los investigadores en neurociencia en un futuro próximo. Pero dado que las neuronas se describen básicamente como osciladores de relajación, los estudios sobre sincronización cerebral llevarán consigo la realización de un enorme esfuerzo para comprender las propiedades de grandes conjuntos de osciladores y, en especial, para determinar sus diversos regímenes de sincronización [8].

4. Canales iónicos: descendiendo al nivel molecular

Hace mucho tiempo que se sabe que la propiedad de excitabilidad de las neuronas y de otras células se basa en la existencia de canales iónicos selectivos en sus paredes. Un canal iónico es una estructura proteínica relativamente compleja formada por grupos moleculares que están encajados en la membrana celular dejando un orificio o poro que deja pasar sólo un determinado tipo de iones. El desarrollo de la técnica de *patch clamp* por Sakmann y Neher a mediados de la década de 1980 permitió determinar la duración de los intervalos de apertura y cierre de un canal individual midiendo las corrientes del orden del pA que se producen cuando los iones atraviesan los pocos canales que existen en un trozo de membrana muy pequeño [9]. Al suministrar la secuencia y la duración de los cambios conformacionales de un canal iónico la técnica de *patch clamp* proporciona una oportunidad única para estudiar la cinética de las transiciones conformacionales de una molécula individual. Estos datos permiten empezar a entender cual es la dinámica microscópica en la que se funda la excitación y desexcitación neuronal y han situado estos procesos en un contexto completamente nuevo.

Los primeros estudios sobre la cinética de los canales iónicos se han basado en la suposición de que cada canal tiene un conjunto discreto de estados conformacionales, en algunos de los cuales deja pasar a los iones mientras que en otros permanece cerrado. Se supone además que las transiciones entre dichos estados obedecen a una cinética de Markov, esto es, se admite que las probabilidades de transición por unidad de tiempo son independientes del tiempo que lleve el canal en el estado conformacional actual y de las transiciones previas que le han llevado a ese estado. El análisis de los datos experimentales ha descubierto, sin embargo, que en muchas ocasiones estas suposiciones no son consistentes con la cinética de los cambios conformacionales de las proteínas. Estas grandes moléculas tienen un gran número de estados conformacionales separados por barreras de energía muy pequeñas. Además, las transiciones entre las diferentes conformaciones tienen lugar sobre escalas temporales extraordinariamente diferentes: típicamente desde tiempos del orden del picosegundo (rotaciones de grupos moleculares alrededor de los enlaces) hasta tiempos del orden del minuto (*unfolding modes* o modos de desplegamiento). Cabe esperar, por tanto, que un canal iónico tenga un continuo de estados conformacionales en vez de unos pocos estados discretos y que presente, además, procesos dinámicos con *memoria* sobre todas las escalas de tiempo.

Recientemente, se han elaborado modelos de cinética de canales que incorporan estas ideas. Dichos modelos introducen ideas procedentes de la geometría fractal para describir la dependencia temporal de las constantes de reacción asociadas a los cambios conformacionales. Se puede suponer,

por ejemplo, que en un modelo de dos únicos estados como el que se ha mencionado antes, la constante cinética para el proceso por el cual el canal abandona el continuo de estados conformacionales que constituyen el estado “canal cerrado” (c) para pasar al “estado abierto” a es de la forma

$$K_{c \rightarrow a}(t) = At^{1-D}, \quad (5)$$

donde t es el tiempo que lleva el canal en el estado cerrado. El mismo tipo de leyes pueden establecerse para la cinética de la transición inversa. De esta forma, las constantes cinéticas tienen en cuenta los efectos de procesos que ocurren a muy diferentes escalas temporales, siendo la dimensión fractal D la que determina cuanto de sensibles son dichas constantes a los cambios en las diferentes escalas temporales. Por su parte la constante A fija la escala temporal global de los procesos que contribuyen al cambio conformacional que abre el canal.

Sin entrar en más detalles sobre este problema queda claro, sin embargo, que la dinámica conformacional asociada a la interacción entre la proteína que forma el canal iónico y las diferentes especies iónicas que están presentes a ambos lados de la membrana celular forman la verdadera frontera donde ha de conseguirse el conocimiento de los procesos de excitación neuronal, sin que ello signifique, por supuesto, que los demás niveles de descripción que hemos mencionado se vayan a volver irrelevantes. Lo verdaderamente relevante, en todo caso, es que la dinámica de los canales iónicos pone en relación a la neurociencia con otro de los grandes temas de la investigación actual: la dinámica de las proteínas, un campo donde los físicos también tienen mucho que decir [10].

5. Conclusión y perspectivas

El objetivo de este trabajo era mostrar el papel que pueden jugar las ciencias físicas (entendidas en su sentido más amplio) en el desarrollo futuro de la neurobiología. Sin duda, las líneas de investigación actual en neurociencia incluyen cada vez más conceptos y métodos derivados de las matemáticas y de la física y, por tanto, estas ciencias se han vuelto extraordinariamente importantes para su progreso futuro. A su vez, los físicos y los matemáticos aplicados pueden encontrar en esta área científica muchos problemas importantes a los que aplicarse. Es ya un lugar común la opinión de que el siglo XXI va a ser el siglo de las ciencias de la vida, al igual que el siglo XX fue el de la física. Sin duda eso es cierto pero cuando se oyen este tipo de afirmaciones se echa en falta algo no menos evidente: el reconocimiento de que la biología del siglo que acabamos de inaugurar va a ser bien diferente de la que conocemos. En la neurociencia del siglo XXI, en particular, la física va a tener un papel mucho más relevante que el que ha tenido hasta ahora. Esto no significa, obviamente, que vayan a desaparecer los niveles de descripción estrictamente biológicos; lo que se quiere sugerir, más bien, es que los enfoques de muchos problemas de la neurociencia actual están cada vez más cercanos a una descripción en términos de interacciones físicas. Esta opinión, que podría ser tildada a primera vista de mero reduccionis-

mo no tiene aquí ese sentido precisamente porque si algún mérito tienen los nuevos enfoques dinámicos aplicados a la neurociencia es su pretensión de englobarse en los esquemas de esa ciencia alejándose de un reduccionismo estrecho y, por ende, estéril.

En España existe una larga tradición investigadora en el campo de las neurociencias y en la actualidad hay grupos de investigación muy respetados a nivel internacional en este campo. Sin embargo, los científicos dedicados a la investigación en neurobiología teórica son escasos y están dispersos. Si se estudia la procedencia de los artículos publicados en las revistas de física se observa que éstos se deben a investigadores que sólo están interesados marginalmente en los aspectos aplicados de su trabajo. Dicho de otra forma, la neurobiología se emplea como fuente de problemas teóricos en dinámica no lineal, análisis de señales, teoría de la información etc., y los resultados obtenidos no se aplican a la resolución de los problemas concretos que los generaron. Los resultados científicos de los que se dedican a investigar en el campo de la neurobiología matemática se presentan, en general, en revistas especializadas en física no lineal y en congresos de física o matemáticas aplicadas y no llegan a conocimiento de los grupos específicamente dedicados a la investigación en neurociencia.

También faltan equipos multidisciplinares que engloben a especialistas de diversas procedencias: neurobiólogos, físicos, matemáticos aplicados, informáticos, etc, en torno a proyectos centrados en problemas concretos de neurociencia. Esta es una deficiencia importante por cuanto comporta una dispersión de los esfuerzos de investigación y una falta de líneas globales de desarrollo.

Bibliografía

- [1] MIGUEL A. F. SANJUÁN, Nuevas tendencias en Física: La Física Interdisciplinaria, *Revista Española de Física*, **10**, 3-5 (1996).
- [2] H. R. WILSON, *Spikes, decisions and actions. Dynamical foundations of neuroscience*. Oxford University Press. Oxford (1999).
- [3] F. RIEKE, D. WARLAND, R. DE RUYTER VAN STEVENINCK AND W. BIALEK. *Spikes: Exploring the neural code*. The MIT Press. Cambridge (1997).
- [4] J. GUCKENHEIMER AND RICARDO A. OLIVA, Chaos in the Hodgkin-Huxley Model, *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, **1**, 105-114 (2002).
- [5] H. C. TUCKWELL, *Introduction to theoretical neurobiology*. Cambridge University Press. Cambridge (1988).
- [6] K. WIESENFELD AND F. MOSS. *Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUID's*. *Nature* **373**, 33 (1995).
- [7] W. SINGER. Entrevista en EL PAÍS, Enero 2002.
- [8] J. KURTHS, A. PIKOVSKY AND M. ROSENBLUM, *Synchronization*. Cambridge University Press. Cambridge (2001).
- [9] B. HILLE. *Ionic channels of excitable membranes*. Second edition. Sinauer Associates Inc. Sunderland (2001).
- [10] H. FRAUENFELDER AND B. H. McMAHON, Energy landscape and fluctuations in proteins. *Ann. Phys. (Leipzig)* **9**, 655 (2000).

José Manuel Casado Vázquez
está en el Área de Física Teórica. Univ. de Sevilla

Miguel A.F. Sanjuán
está en el Grupo de Dinámica No Lineal y Teoría del Caos.
Univ. Rey Juan Carlos