



Modelo del potencial de acción neuronal a través de circuitos electrónicos y su implementación en Python

Mendoza Escareño Luis Ramón¹

Asesor :Ugalde Saldaña Edgardo¹

¹*luis.mendoza2983@alumnos.udg.mx*

Departamento de Física, CUCEI, Universidad de Guadalajara

Bvd. Marcelino García Barragán 1421, Col. Olímpica, Guadalajara Jal., C. P. 44430, México

Instituto de Física, UASLP, Universidad autónoma de San Luis Potosí

Av. Niño Artillero 150, Zona Universitaria, 78290 San Luis, San Luis Potosí, Mexico.

Resumen

El presente trabajo pretende abordar de manera teórica el modelo creado a partir de la investigación de los premios nobel Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley, acerca de la descripción del mecanismo sobre el potencial de acción en las neuronas empleando la configuración de un circuito eléctrico, añadiendo una implementación en un programa de uso libre (python), esto con el fin de generar una herramienta didáctica que ayude en la comprensión del fenómeno.

1. Introducción

El estudio del funcionamiento del cerebro es una cuestión de gran interés en diversas áreas de la ciencia. Nuestro modelo se da en la época de 1950. Este se cimienta en el estudio experimental de las neuronas del calamar gigante, el entendimiento de aquel tiempo sobre la estructura neuronal y la herramienta de los circuitos electrónicos. La unión de estas características culminaron en un modelo capáz de representar la iniciación y propagación del potencial de acción en las neuronas, modelo fundamental en el desarrollo teórico de la estructura neuronal.

Dicho modelo es de gran interés aún hoy en día debido al entendimiento que es capáz de generar sobre el funcionamiento neuronal a través de circuitos 'básicos', además de su capacidad de generar datos para predecir y contrastar con mediciones reales del laboratorio.

1.1. Estructura neuronal

Las **neuronas** son las células principales del sistema nervioso, cuya función fundamental es recibir, procesar y transmitir la información a través de señales químicas por medio de su membrana plasmática. Estas se especializan en la recepción de estímulos y conducción de impulsos nerviosos a

través de ellas mediante conexiones llamadas sinápsis. Estas neuronas tienen una estructura principal caracterizada por los siguientes componentes:

Núcleo: Se sitúa en el cuerpo celular de la neurona en una posición central. Dentro de este existen regiones que contienen material genético y material utilizado para funciones de transcripción de ARN.

Dendritas: Son prolongaciones de dentro del plasma de una neurona. Poseen estructuras ramificadas, cortas y están dedicadas principalmente a la recepción de estímulos y a la alimentación celular.

Axón: Es una delgada y extensa prolongación del soma neuronal, que está rodeado por su membrana (axolema). Tanto dentro como fuera de este existe una distribución de iones que son de gran importancia para explicar fenómenos eléctricos de los cuales se hablará posteriormente.

Canales iónicos: A través de la capa bilípida del axolema existen estos canales, los cuales son proteínas que permiten el paso de iones específicos dentro y fuera de la célula. Su estructura permite generar diversos mecanismos en la célula, entre los cuales se encuentra la generación del potencial de acción que es la noción principal en el modelo de Hodking Huxley.

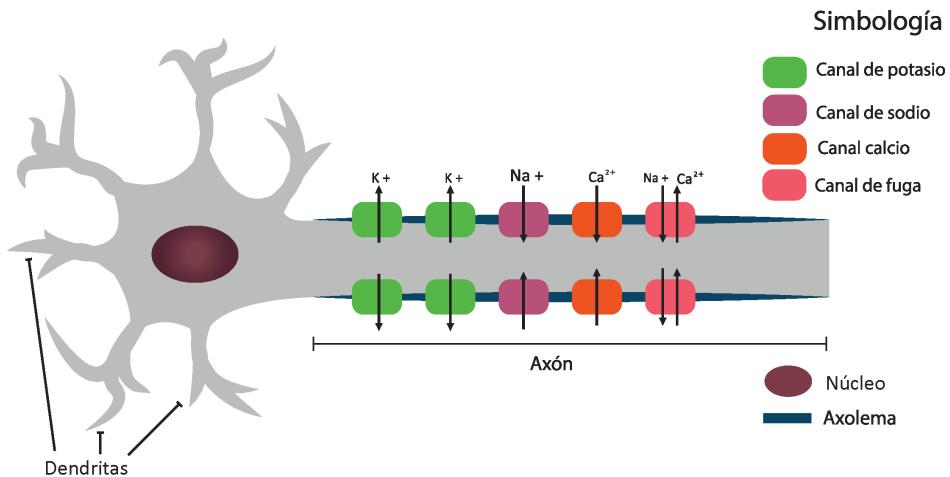


Figura 1: Representación esquemática de la neurona. Se observa en el axolema cada canal iónico con sus respectivos flujos de iones intra y extra celular representados con las flechas negras.

1.2. Características electroquímicas de las neuronas

Se sabe que ciertas características electroquímicas de las neuronas están a la base de diversos fenómenos importantes para su funcionamiento. Debido a la naturaleza del modelo de Hodking y Huxley, que introduciremos más tarde es necesario hablar de ellos para su posterior uso.



Potenciales: Debido a las concentraciones de iones intra y extra celulares separadas por el axolema se generan ciertos potenciales sobre el axón para cada ión que es capáz de atravesarlo. Estos tienen la particularidad de que si no se tiene una interacción con otros fenómenos eléctricos como la sinápsis tienden a un valor teórico en concreto llamado potencial de Nernst (se ha demostrado experimentalmente que existen ciertas discrepancias con este, sin embargo para el modelo que se utilizará se tomará como verdadero).

Los potenciales de Nernst para los principales iones que se tomarán en cuenta son: $K^+ = -75mV$ y $Na^+ = 54mV$

Bombeo de iones: Se tiene en cuenta que existe un constante cambio de iones a través del axolema, en específico en la parte de los canales iónicos. Esto significa que existen corrientes entrando y saliendo del axón. Estas bombas de iones pueden estar relacionadas entre si, como lo es el caso de la bomba sodio-potasio la cual tiene como característica principal el intercambio de estos iones con una cierta relación (en específico se sabe que el canal de sodio expulsa 3 iones de Na^+ mientras que el canal de potasio deja pasar 2 iones K^+).

Impulsos nerviosos: Una neurona al ser estimulada eléctricamente ya sea a partir de un impulso generado artificialmente o a través de la sinápsis, produce un cambio en el potencial a lo largo del axón. En el caso de ser un estímulo de corriente positiva, este provoca cambios en el potencial de membrana a valores menos negativos que el del potencial de reposo, se dice que el estímulo 'despolariza' la membrana, este estímulo se propaga a lo largo de las regiones próximas.

Para estímulos despolarizadores, a partir de un cierto umbral (aproximadamente -50mV de diferencia con el potencial de reposo), se genera un cambio de potencial que se propaga con una cierta velocidad constante a lo largo del axón de manera que es capáz de atravesar el axón entero, culminando en la sinápsis. A este fenómeno de propagación se le llama **potencial de acción**. Para estímulos despolarizadores menores a estos, se genera de manera similar un mecanismo de propagación , sin embargo existen diferencias como que a poca distancia después del punto de estímulo se desvanece, el valor cambia de manera menos prominente, entre otras, estos efectos son visibles en la figura 2.

1.3. Hipótesis Óhmica de la neurona

El gran interés que se toma sobre este modelo es debido a la similitud que muestra con el funcionamiento de ciertos dispositivos electrónicos. Esto motivó la llamada hipótesis óhmica y los constituyentes principales de ella son los siguientes:

El **axón** se puede dividir en distintos compartimentos, que están compuestos por los componentes cuyo modelado se explica a continuación.

El **axolema** se puede modelar como un capacitor, esto debido a su estructura de bicapa lípida la cual genera la barrera entre la parte intra y extracelular, haciendo que se agrupen los distintos iones alrededor de ella.

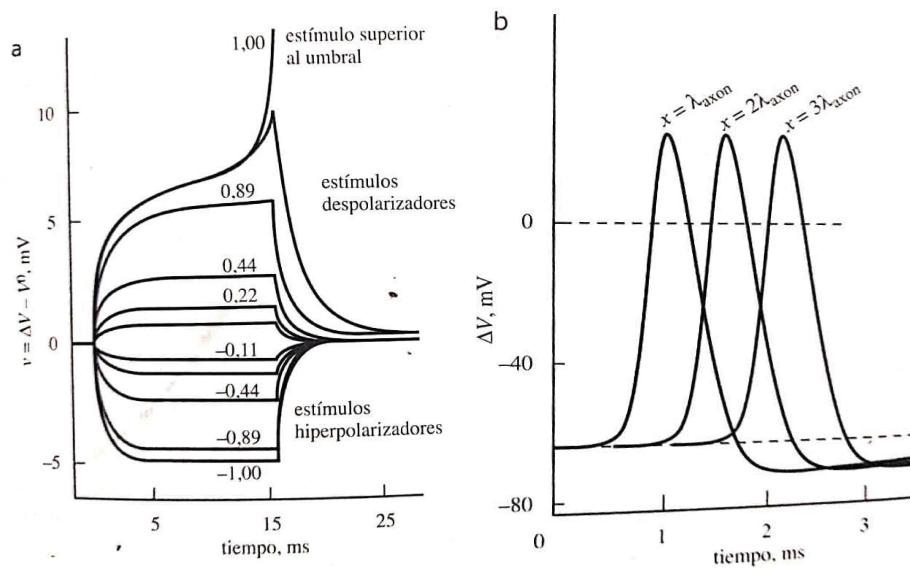


Figura 2: Curvas esquemáticas de datos experimentales generados por Hodgkin y Rushton, 1946.
 a) Respuesta de un axón de cangrejo a pulsos largos (15ms) de inyección de corriente. El eje vertical indica el potencial de membrana en un punto próximo al estímulo con respecto a su valor de reposo. Las líneas inferiores representan la respuesta a estímulos hiperpolarizados; las líneas superiores corresponden a estímulos despolarizadores. Se asigna arbitrariamente el valor 1,0 al umbral del estímulo, las curvas están indicadas con su intensidad realtiva con respecto a este valor. La línea superior está justo por encima del umbral y muestra el inicio de un potencial de acción.
 b) Esquema de la respuesta a un estímulo despolarizador por encima del umbral, a tres distancias del punto de estimulación. Las evoluciones temporales de los pulsos toman una forma, cada una de ellas está desplazada en el tiempo con respecto a su predecesora, reflejando una velocidad de propagación constante. El potencial cae por debajo de su valor de reposo después del pulso, y a continuación sube lentamente. Este fenómeno se le denomina hiperpolarización final.

Los **canales iónicos** al ser la parte de la neurona en la que se regula el paso de los iones hacia dentro y fuera, se le toma como una resistencia. Esta, a su vez se considera dependiente del voltaje. Gracias a este módulo es que se pudo describir de manera exitosa la propagación del potencial de acción ya que es el encargado de regresar el potencial al valor de reposo después de ser estimulados. Cabe destacar que los canales iónicos fueron descritos teóricamente antes de encontrarse experimentalmente y esto es uno de los aportes más importantes del modelo.
 Dentro de estos canales asignados para cada ion se tiene uno debido a las bombas iónicas que correlacionan la entrada y salida de iones, en este se toma una resistencia constante ya que aunque muy leve existe una corriente constante que entra en la neurona.

Los **potenciales de reposo** se toman como fuentes constantes de voltaje ya que son los valores a los que tienden cuando no existe ningún estímulo dentro de la neurona, cada ion transportable tiene un potencial de reposo asociado y por ende en este modelo se le asigna una fuente. También



como se vió, debido a las **bombas iónicas** que relacionan la entrada y salida de iones se toma en cuenta un 'potencial de fuga' asociado al canal de fuga que provee una corriente constante de iones.

La **diferencia de voltaje** entre el interior y exterior del axón es debida a la diferencia de concentraciones de iones, descrita por todos los mecanismos y componentes anteriormente mencionados. El valor de esta diferencia es bastante importante ya que es la variable que se intenta modelar.

Finalmente, el modelo en su forma de circuito se representa en el siguiente esquema.

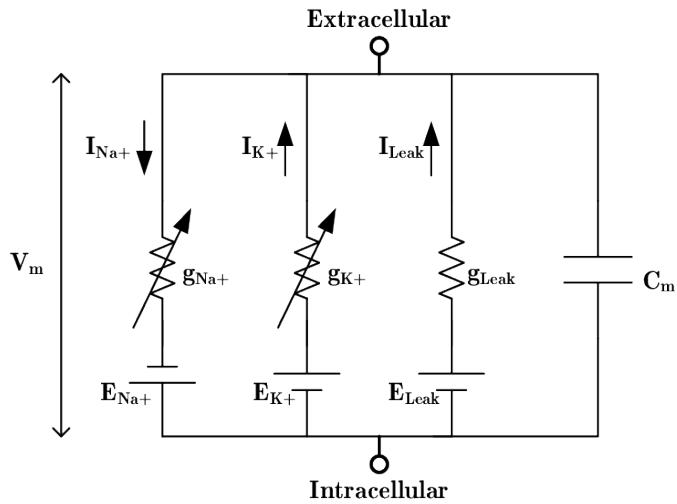


Figura 3: Circuito representativo de un módulo de la neurona, en el se emplean las componentes de la neurona antes mencionadas.

1.4. Descripción del circuito

Utilizando la ley de Kirchoff, la ley de Ohm y la fórmula para la corriente dentro de un capacitor. Para la configuración anterior, se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$I_{Tot} = I_k + I_{Na} + I_L + I_{ext} = \frac{dQ}{dt} = C \frac{dV}{dt} \quad (1)$$



Las ecuaciones anteriores describen las corrientes a través del circuito, y a su vez, cada una de estas está dada por las siguientes expresiones:

$$I_{Na}(V, t) = (V_{Na} - V) \cdot g_{Na}(V, t) \quad (2)$$

$$I_K(V, t) = (V_K - V) \cdot g_K(V, t) \quad (3)$$

$$I_L(V, t) = (V_L - V) \cdot g_L(V, t) \quad (4)$$

La unión de todas las expresiones forman las ecuaciones del circuito, con I_i las corrientes debido a cada ion, g_i las conductancias debido a cada uno de los canales iónicos y V_i los valores de los potenciales de reposo tomando i para cada uno de los iones.

Como se observa en las ecuaciones, las corrientes son dependientes del voltaje y del tiempo (excepto la de fuga). Las resistencias modelan el modo en el que los iones fluyen hacia dentro y fuera del axón.

1.5. Conductancia y gating

Los canales iónicos son los reguladores del intercambio de iones dentro y fuera del axón, estos se modelan como si existieran ciertas "puertas" que dejan pasar los iones, comportándose de la siguiente manera la conductancia:

$$g = g_{max} \cdot f(V, t) \quad (5)$$

denotando g_{max} la conductancia máxima de dicho canal, y $f(V, t)$ una función con valores entre 0 y 1, la cual se suele denotar como la probabilidad de que esté abierta una puerta (lo cual también se puede pensar como la proporción de puertas abiertas del canal).

Esta función $f(V, t)$ se comporta de la siguiente manera:

$$\frac{df}{dt} = \alpha_f(1 - f) + \beta_f \cdot f \quad (6)$$

siendo α_f el factor que nos indica la proporción de cantidad de puertas cerradas que se abren y β_f la proporción de cantidad de puertas abiertas que se cierran (funciones dependientes del voltaje que se determinan experimentalmente).

Debido a que se tienen varias de estas puertas en cada uno de los canales y tomándolas como probabilidades (independientes), se multiplican estos factores la cantidad de puertas que existan, de esta manera se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$g_K = \bar{g}_k \cdot n^4(V, t) \quad (7)$$

Con \bar{g}_k la conductancia máxima del canal de potasio y $n(V, t)$ la función de probabilidad del canal

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3(V, t)h(V, t) \quad (8)$$



con \bar{g}_{Na} la conductancia máxima del canal de sodio, $m(V,t)$ la función de activación del canal de sodio y $h(V,t)$ la función de inactivación del canal.

La función de inactivación tiene características similares a la de activación, sin embargo la naturaleza de esta función obedece a un mecanismo que no permite el paso al intercambio de iones, proceso que no se aborda dentro de este trabajo.

1.6. Parámetros α y β

La dinámica de las conductancias de cada canal es modelada por la ecuación (2), que depende a su vez por los parámetros α y β . Estos se definirán a partir de las siguientes ecuaciones, extraídas del trabajo realizado por Wang Buszaki [5]

Para la puerta de activación **n**:

$$\alpha_n(V) = 0.01 \frac{V + 34}{1 - \exp\left(-\frac{V+34}{10}\right)} \quad \beta_n(V) = 0.125 \exp\left(-\frac{V + 44}{25}\right)$$

Para la puerta de activación **m**:

$$\alpha_m(V) = 0.01 \frac{V + 33}{1 - \exp\left(-\frac{V+33}{10}\right)} \quad \beta_m(V) = 4 \exp\left(-\frac{V + 58}{12}\right)$$

Y por último para la puerta de inactivación **h**:

$$\alpha_h(V) = 0.007 \exp\left(-\frac{V + 50}{10}\right) \quad \beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{V+20}{10}\right)}$$

2. Metodología

Se implementó el modelo de Hodgkin y Huxley usando el lenguaje de programación python, incorporando las librerías de numpy y scipy para el manejo de los datos y la integración de las ecuaciones diferenciales para el Voltaje y las funciones de activación descritas en las ecuaciones (1),(2),(3),(4),(6) y los parámetros α y β según el trabajo [5].

Para la cuestión de la corriente externa, se generó una función la cual entrega un valor constante para distintos intervalos del tiempo, esta se generó de manera que sea modificable.

Además de ingresar las ecuaciones diferenciales, se tuvieron que escribir las condiciones iniciales para este sistema, en el cual se tomaron los parámetros como conductancias, funciones de activación, potenciales de reposo, y la capacitancia de membrana. Estos se tomaron a partir de valores experimentales asignados de acuerdo con el trabajo de X.J. Wang [5]:

■ $g_k = 18\mu S$	■ $V_{Na} = 55mV$	■ $m_0 = 0.1$
■ $g_{Na} = 45\mu S$	■ $V_t = -65mV$	■ $n_0 = 0.1$
■ $g_l = 0.1\mu S$	■ $C = 1 \text{ nF}$	■ $h_0 = 0.9$
■ $V_k = -80mV$		■ $V_m = -65mV$

Figura 4: Valores de constantes utilizadas para las condiciones iniciales del sistema extraídas del trabajo de X.J Wang [5]

Después de resolver el sistema de ecuaciones diferenciales acopladas, con la librería numpy se guardaron los valores en un array (arreglo), así permitiendo que con ayuda de la librería matplotlib estos valores se pudieran graficar para cada una de las variables que se buscan (V , m , n y h) a través del tiempo.

3. Resultados

El código y los resultados se pueden encontrar en la liga [6]. Algunas configuraciones generadas por el programa se encuentran en la figura 5.

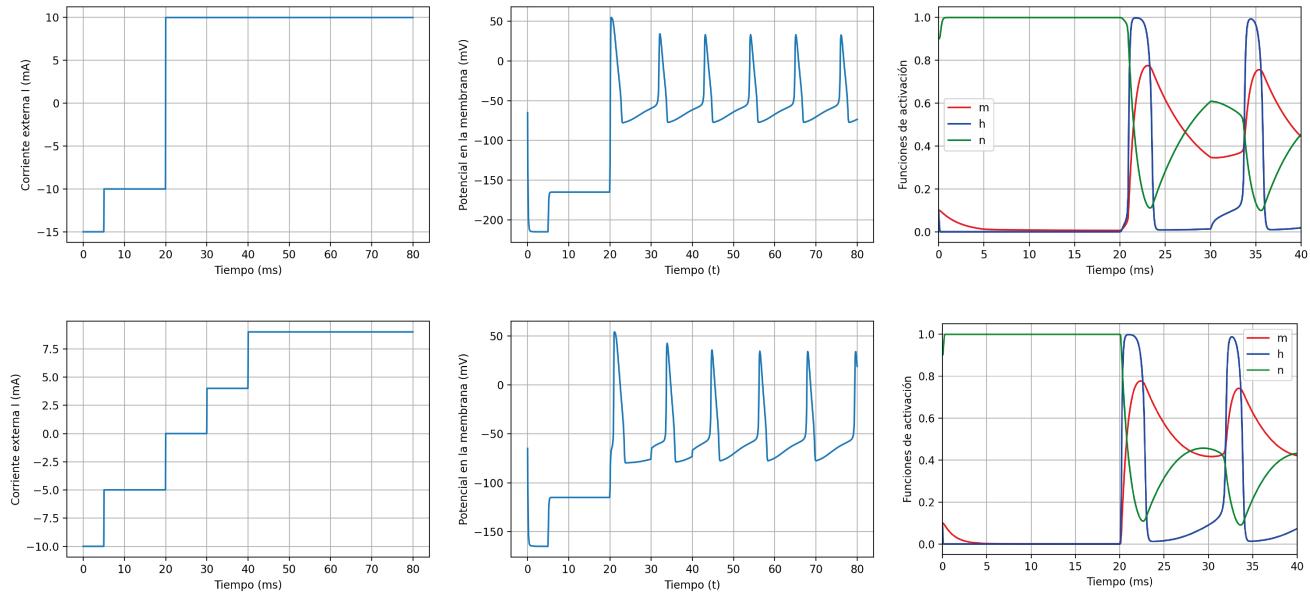


Figura 5: Valores de la corriente externa, voltaje en la neurona y funciones de activación en 3 configuraciones diferentes. Para cada una de estas configuraciones se observan los cambios en el potencial de acuerdo a la corriente que se le administra, cuando el estímulo es lo suficientemente grande se genera el patrón de voltaje del potencial de acción.

En estas configuraciones se puede observar que en un inicio cuando se le provee las corrientes externas negativas el voltaje cambia a un valor máximo para seguidamente estabilizarse en un valor



menor a este, sin embargo cuando se aplica un estímulo **despolarizador** lo suficientemente grande se observa que el voltaje aumenta súbitamente, para después decaer por debajo del valor constante que tuvo anteriormente cosa que también es acorde al fenómeno real llamado **hiperpolarización final** antes descrito.

Otras observaciones que concuerdan con el fenómeno son las siguientes: el primer pico del voltaje después de aplicar el estímulo que genera el potencial de acción es más prominente que los picos siguientes, valor que está alrededor de los 40mV. El valor que se tiene para el voltaje cuando no se está aplicando una corriente externa (columna 3 de 0.4 a 0.6 ms) está alrededor de -70 mV.

4. Conclusiones

El código generado por este trabajo puede ser de utilidad ya que permite que cualquier persona con internet sea capáz de utilizarlo, así ayudando a comprender de manera interactiva el fenómeno del potencial de acción.

El hecho de que el código sea libre, permite a más gente a colaborar para mejorarlo, se pueden implementar más funciones como generar información sobre las funciones de activación para un mejor entendimiento del fenómeno, más interacciones que no se tomaron en cuenta en el trabajo como la adición de corrientes sinápticas, nuevos modelos, comparación con datos reales de laboratorio, generar diferentes métodos para hacer todavía más interactivo y sencillo el uso del programa, entre otras aplicaciones que se le pudiera encontrar.

5. Apéndice

Implementación del código en python [6]

Referencias

- [1] Nelson, P. (2022, 23 octubre). Fisica Biologica/ Biological Physics: Sobre la nueva tradicion del siglo XX/ About the New Tradition for the XX Century. Reverte.
- [2] The Neuron: Cell and Molecular Biology 3rd Edition, Irwin B. Levitan, Leonard K. Kaczmarek. 632 pag. Oxford University Press.
- [3] Neverisky DL, Abbott GW. Ion channel-transporter interactions. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015 Jul-Aug;51(4):257-67. doi: 10.3109/10409238.2016.1172553. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27098917; PMCID: PMC5215868.
- [4] Daniel Robb. (2020, 12 abril). PHYS 410: The Hodgkin-Huxley model [Vídeo]. YouTube. Recuperado 15 de agosto de 2022, de <https://www.youtube.com/watch?v=rvcVbeEhhdg>



Evaluación Modular, Departamento de Física, 2023A

Licenciatura en Física
Modular: [II]
Página 10 de 10

- [5] X. J. Wang, “Calcium coding and adaptive temporal computation in cortical pyramidal neurons.,” *J Neurophysiol*, vol. 79, pp. 1549–1566, Mar. 1998. 2.2, 2.2, 1, 3.1, 3.1
- [6] Mendoza Luis. Implementación H-H [Código]. (2022, 30 noviembre), Google colab. https://colab.research.google.com/drive/19QZJbGyRRyhvUMXQ_z72BdyyJgGLyiNO?usp=sharing&scrollTo=Y1uokQ5gZ5El

Nombre y Firma del Asesor¹