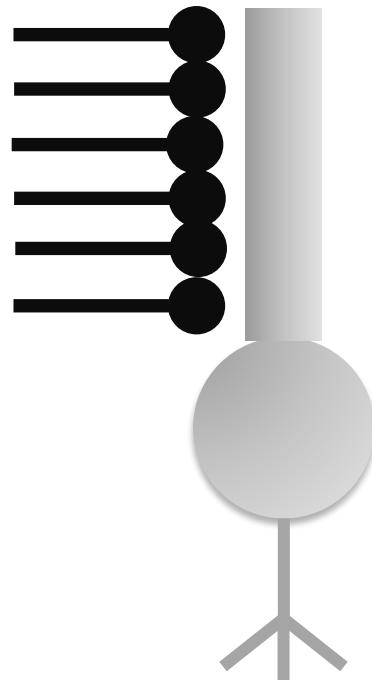
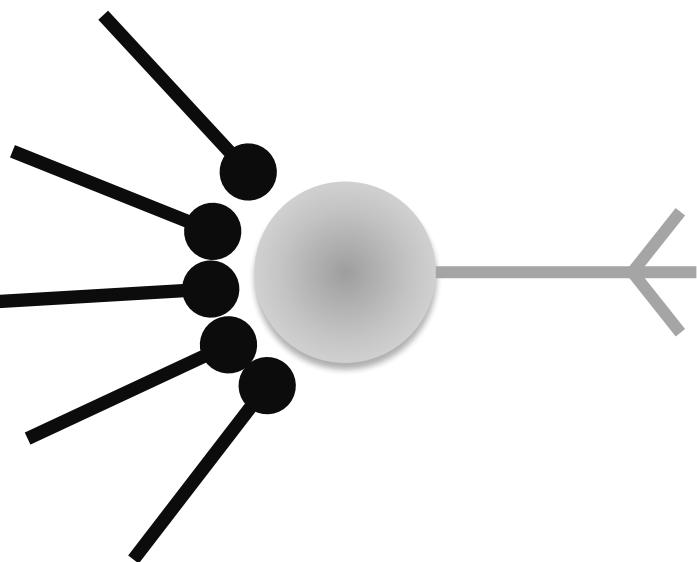
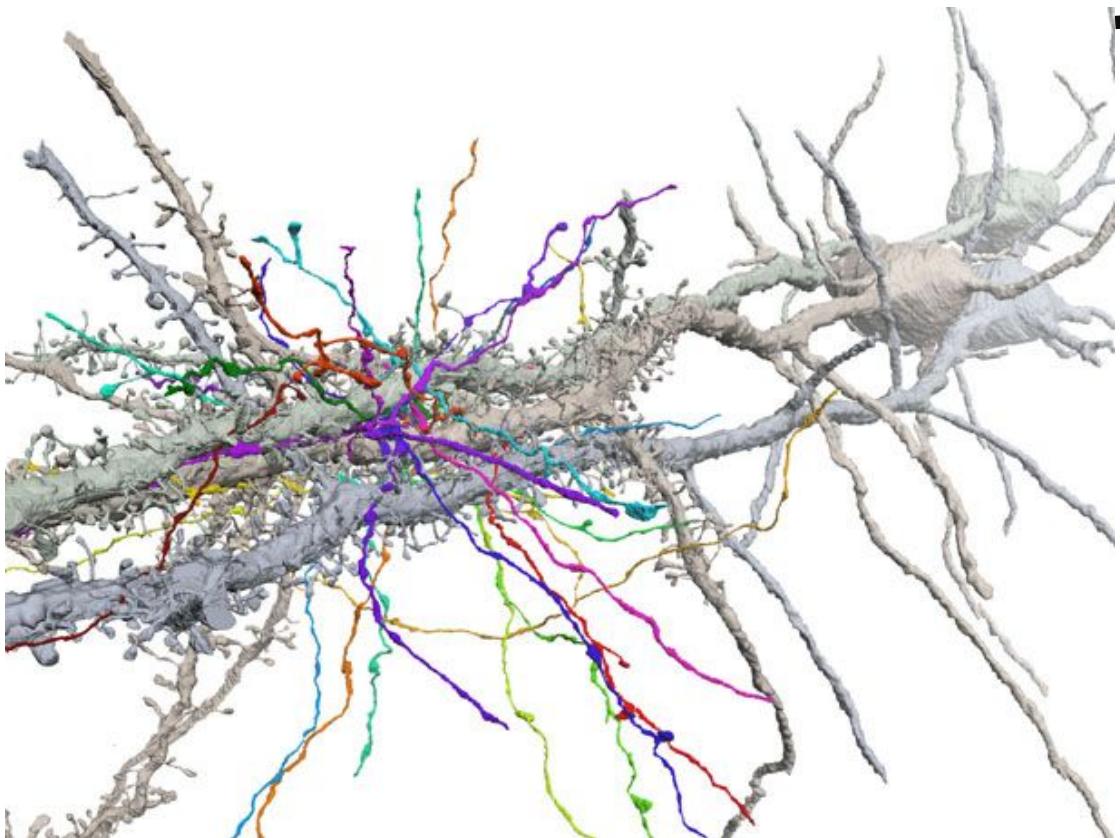


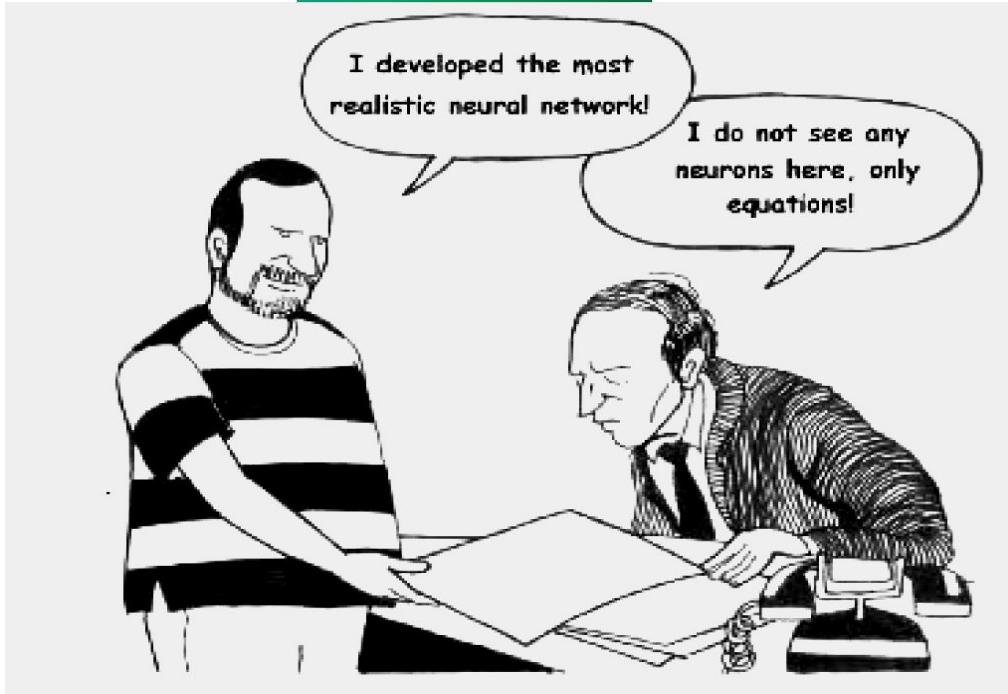
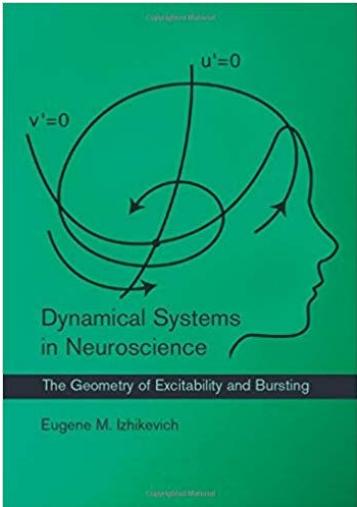
Modelos de neuronas

Leonel Gómez Sena
Laboratorio de Neurociencias
Facultad de Ciencias

El problema



Las neuronas son sistemas dinámicos



¿Qué es un sistema dinámico?

- Un sistema dinámico tiene que ver con la evolución de *algo* a lo largo del tiempo.
- Para crear un sistema dinámico simplemente necesitamos decidir
 - (1) cuál es el "*algo*" que evolucionará con el tiempo y
 - (2) cuál es la regla que especifica cómo evoluciona ese *algo* con el tiempo.
- De esta manera, un sistema dinámico es simplemente un modelo que describe la evolución temporal de un sistema.

Sistemas Dinámicos en Breve

Los sistemas dinámicos son un área de estudio interdisciplinario que se enfoca en comprender cómo cambian las variables a lo largo del tiempo.

Utilizan ecuaciones diferenciales para modelar estas transformaciones y son esenciales en matemáticas, física, biología, economía y más.

Ecuación Diferencial Simple

En su forma más simple, un sistema dinámico puede describirse con una ecuación diferencial, como:

$$\frac{dx}{dt} = f(x)$$

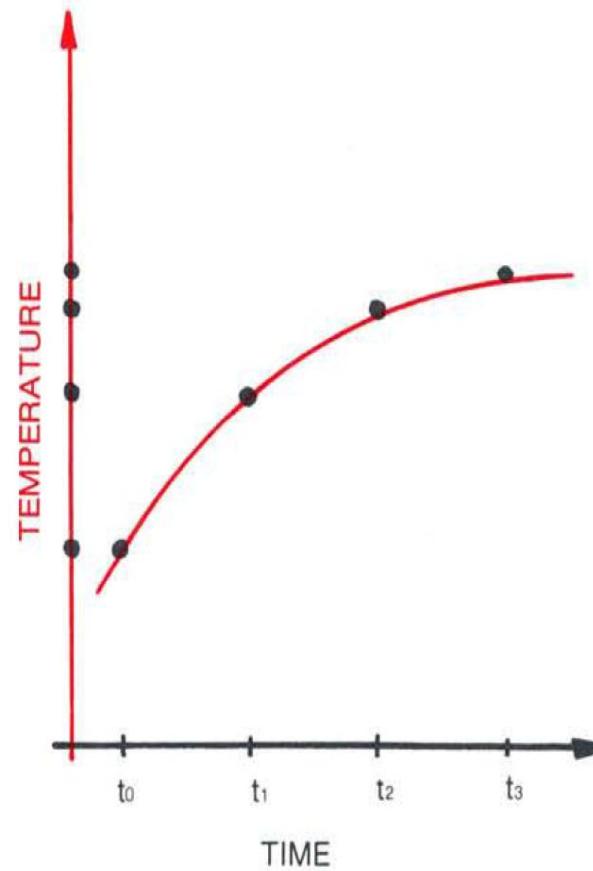
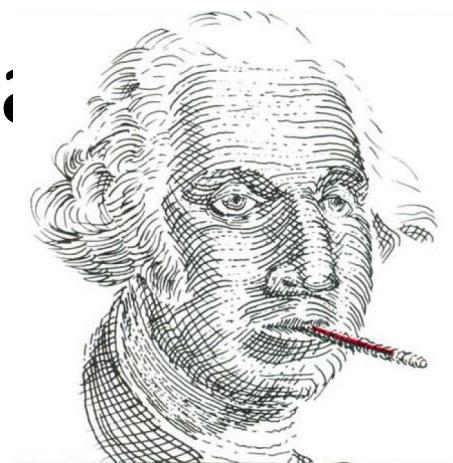
donde x es la variable que cambia con el tiempo y $f(x)$ es la función que describe como x evoluciona.

Espacio de Estados y Campo Vectorial: Visualizando la Dinámica

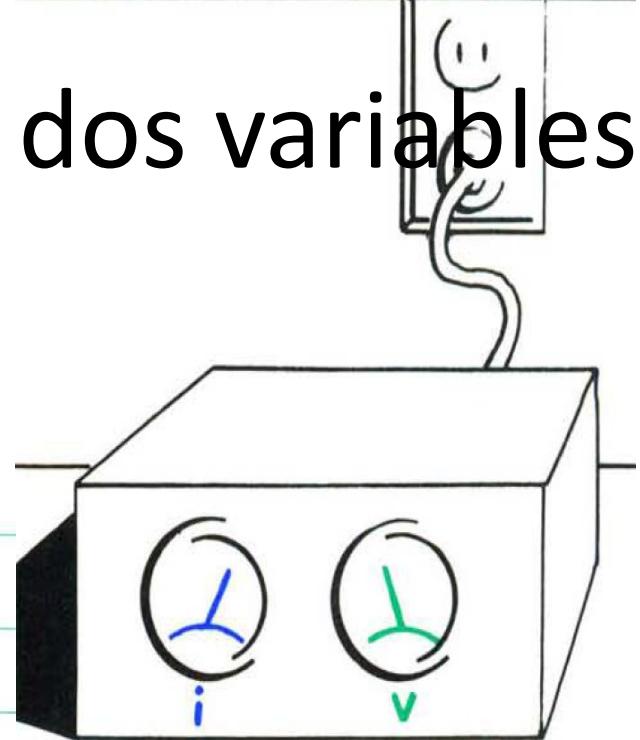
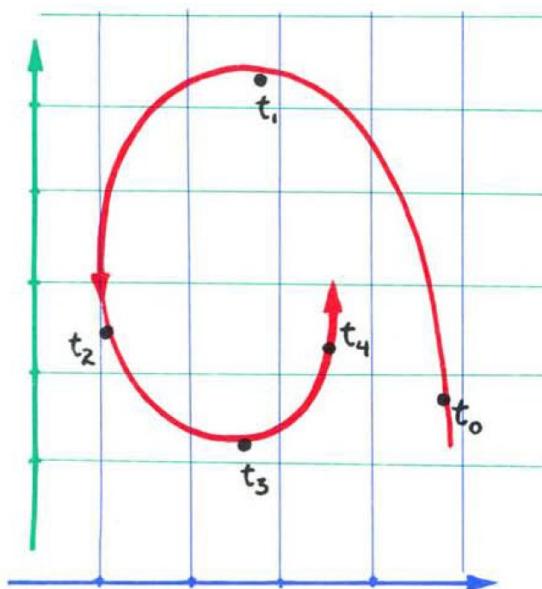
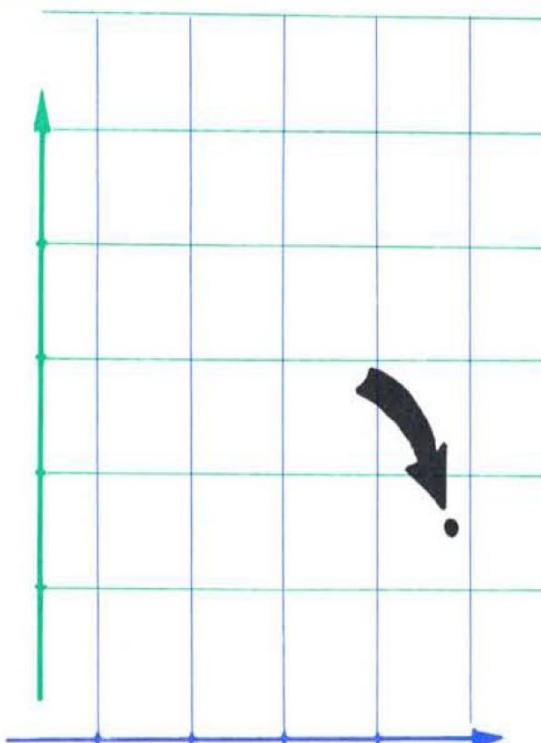
El espacio de estados es un espacio abstracto donde cada punto representa un conjunto de valores para las variables del sistema.

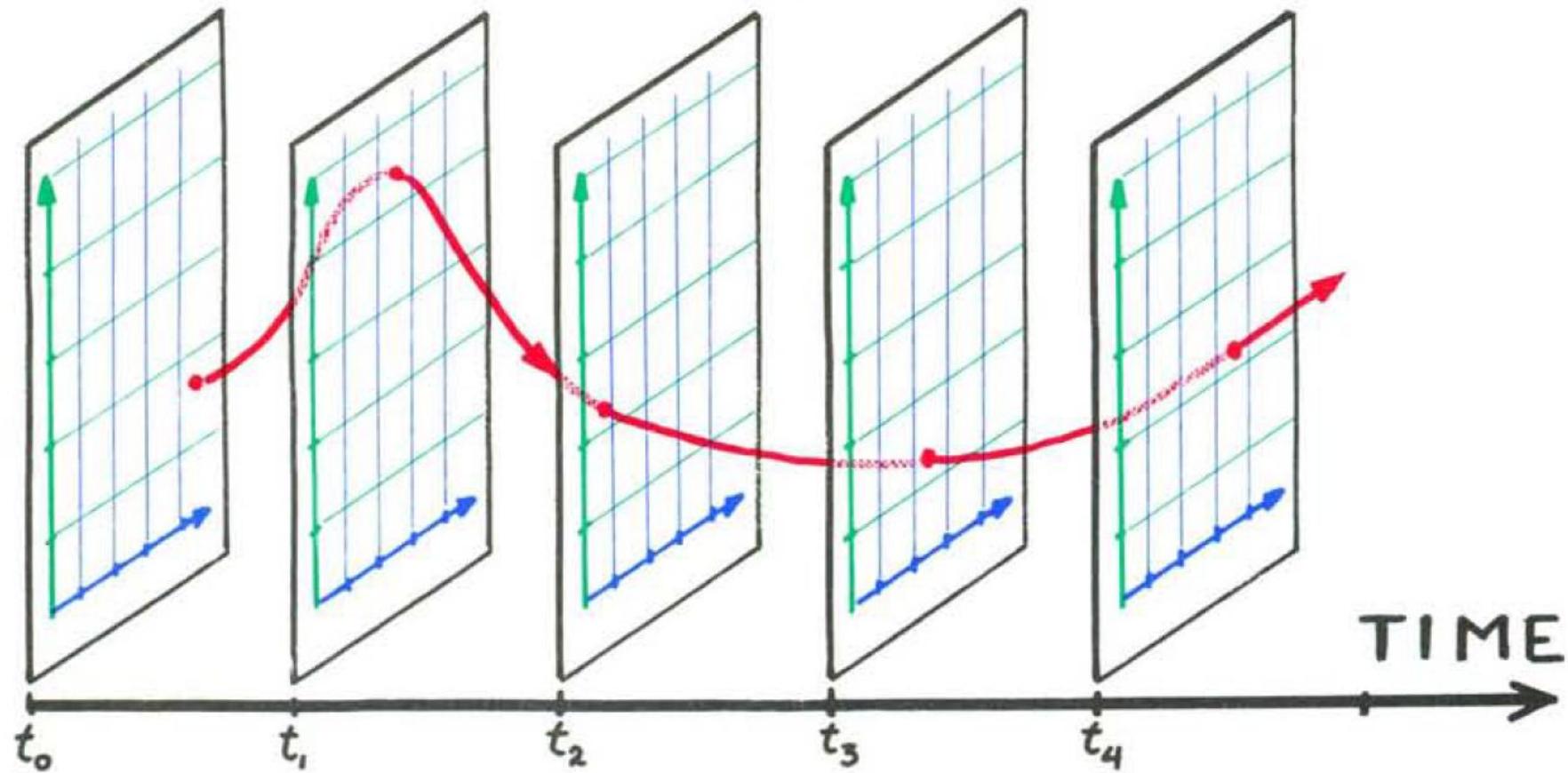
El campo vectorial muestra cómo cambian las variables en cada punto del espacio de estados. Es como un mapa que guía el comportamiento del sistema en el tiempo.

Espacio de estados de un sistema

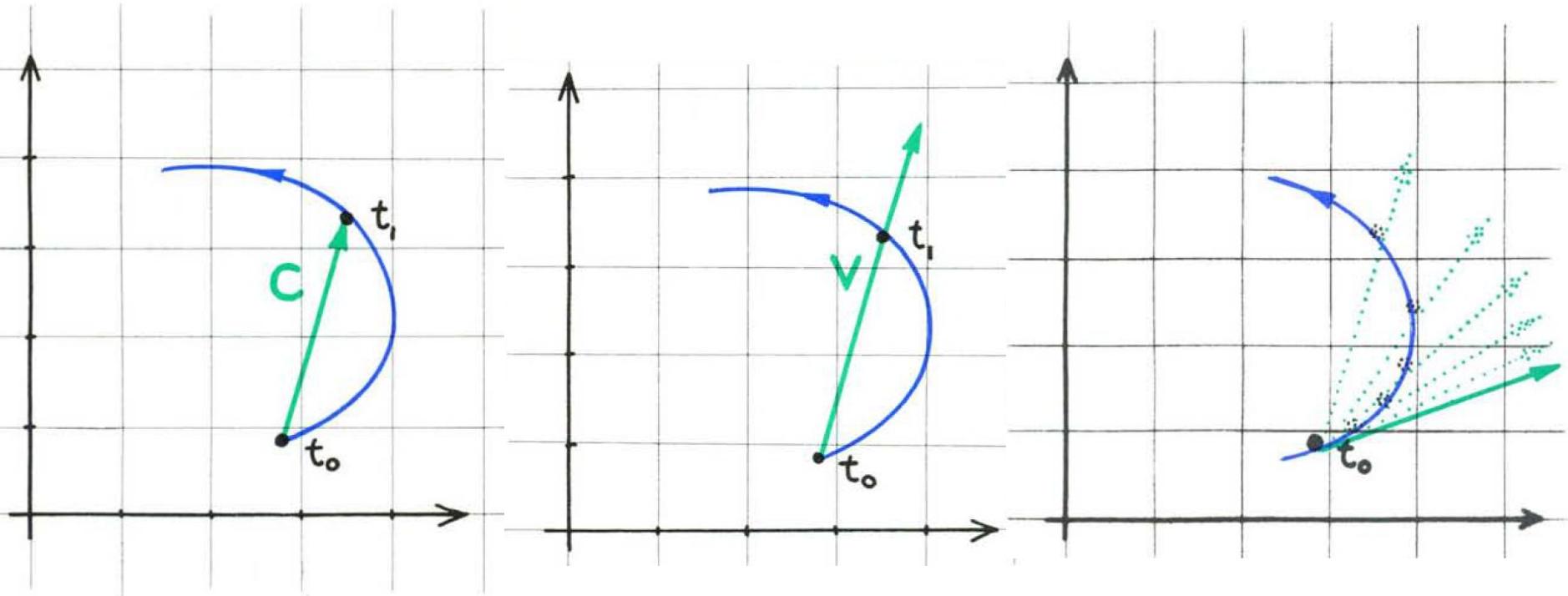


Espacio de estados de dos variables

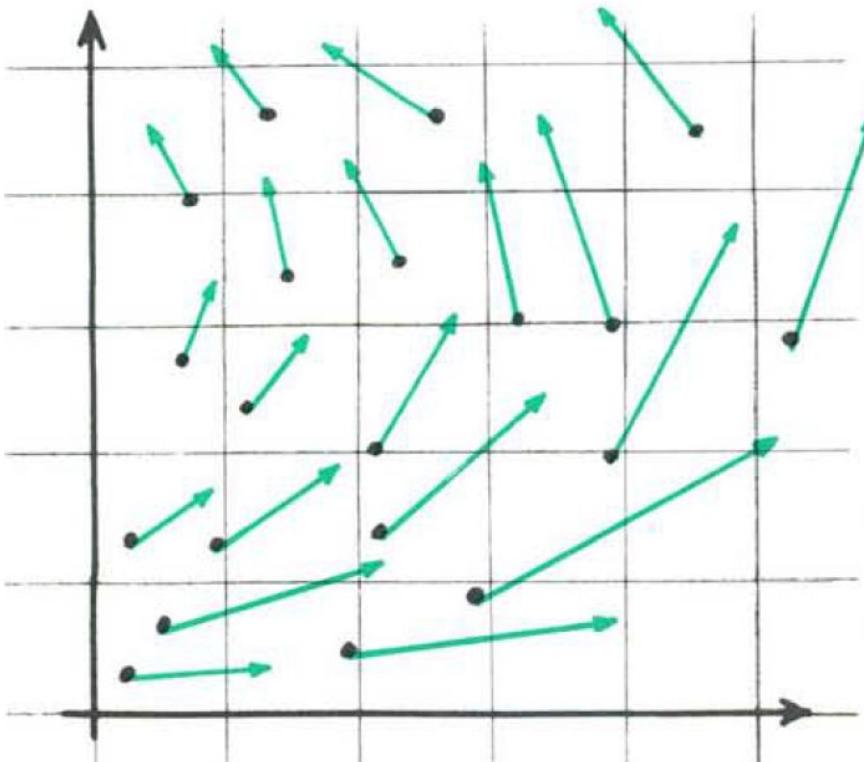




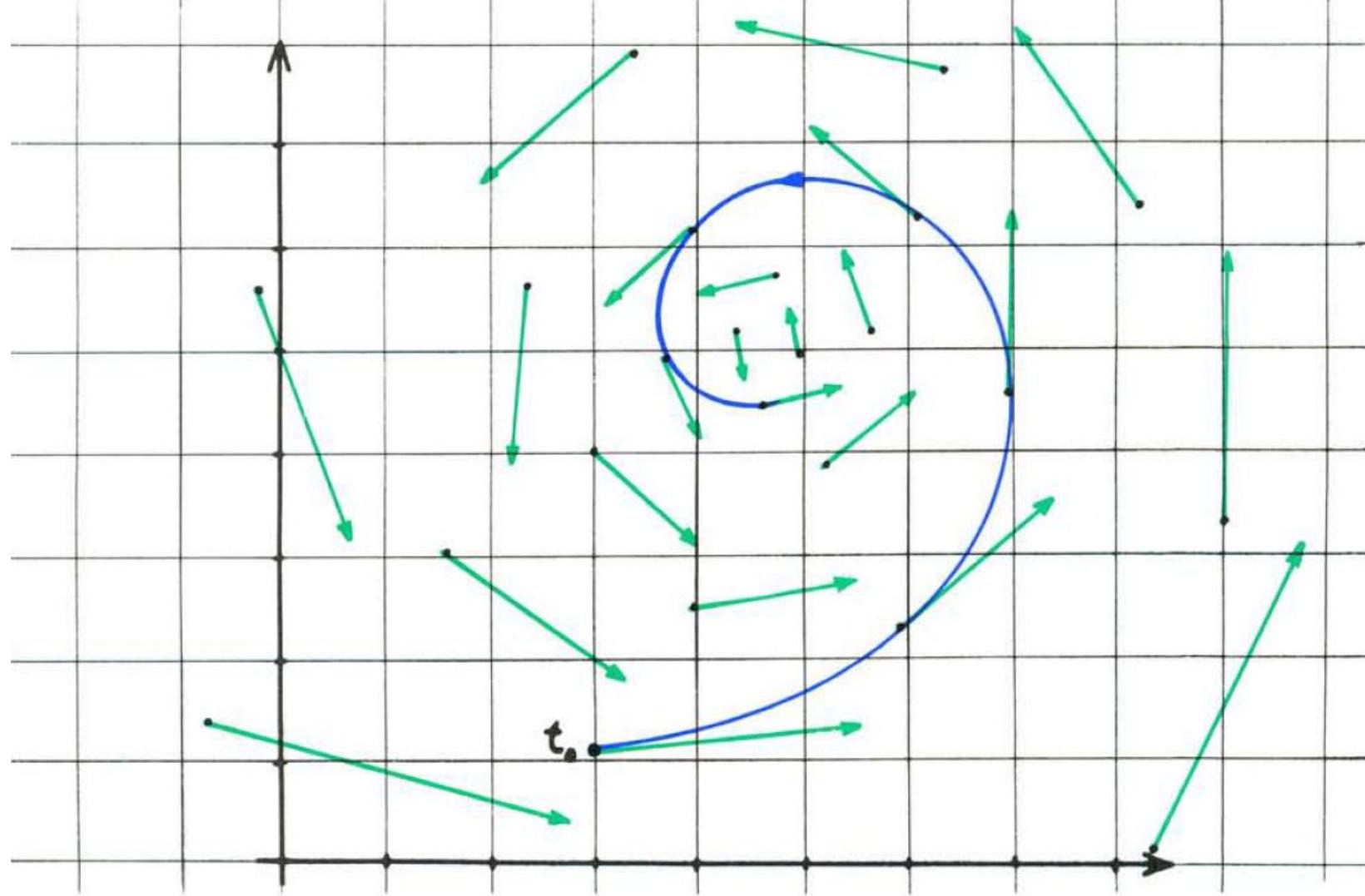
El proceso de diferenciación determina el campo vectorial de la velocidad a partir de las trayectorias.



El espacio de estados, lleno de trayectorias, se llama el **retrato de fase** del sistema dinámico. El **campo vectorial** de velocidad se deriva del retrato de fase por diferenciación.



- Consideramos este campo vectorial como el modelo para el sistema en estudio.
- El concepto “sistema dinámico” denota específicamente este campo vectorial.



Atractores y Estabilidad: Destinos de los Sistemas

Los atractores son puntos, curvas o regiones en el espacio de estados hacia los cuales un sistema tiende con el tiempo.

Un atractor puede ser un punto de equilibrio estable, una órbita periódica o incluso un caos determinista, dependiendo de la dinámica del sistema.

Bifurcaciones en Sistemas Dinámicos

Las bifurcaciones son puntos críticos en un sistema dinámico donde su comportamiento cambia de manera significativa.

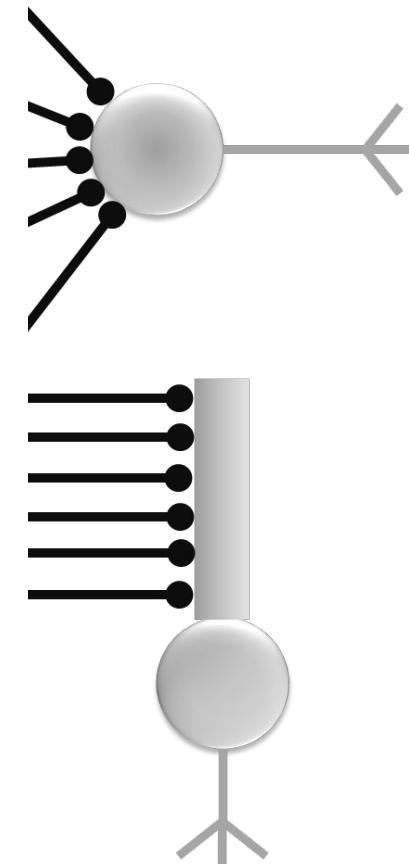
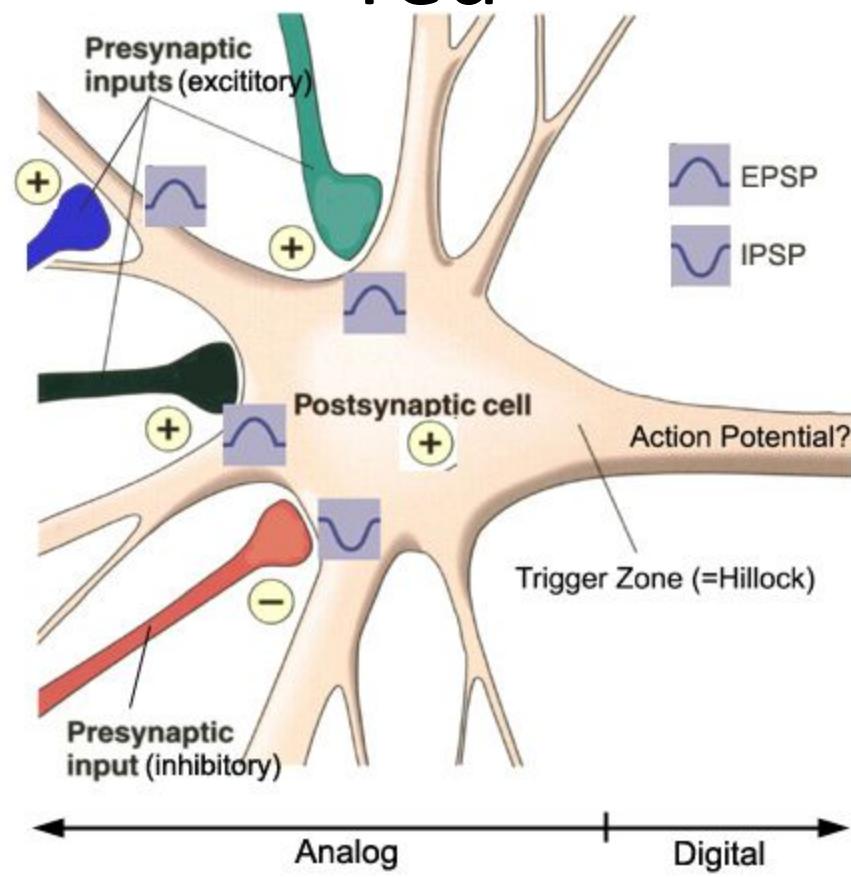
Representan transiciones en la dinámica del sistema cuando los parámetros se modifican gradualmente.

Neuronas son unidades de procesamiento de “información”

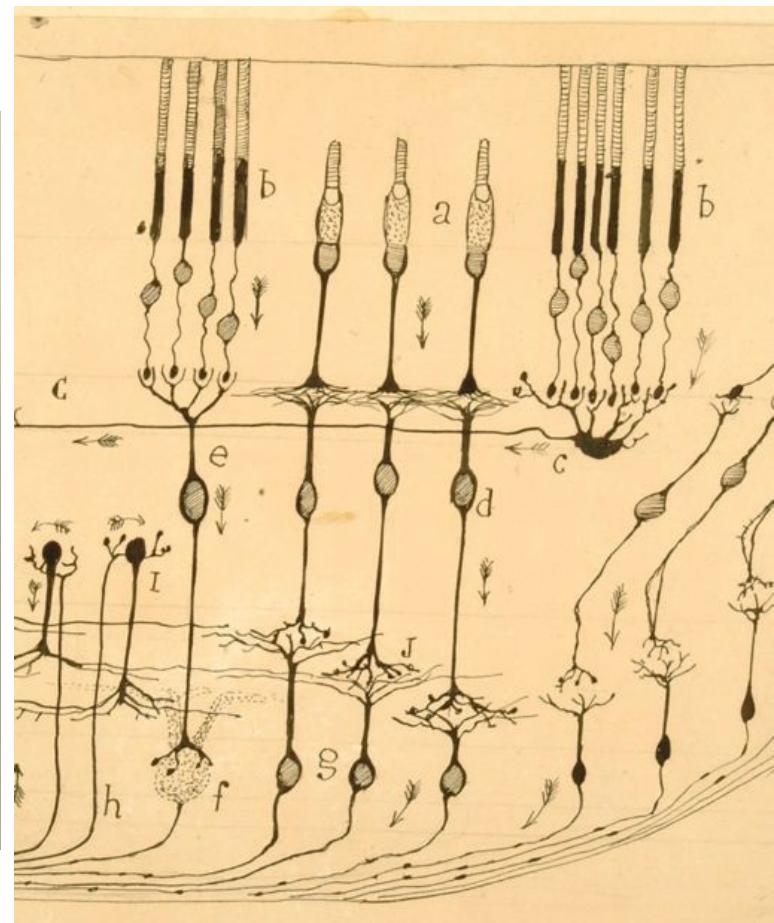
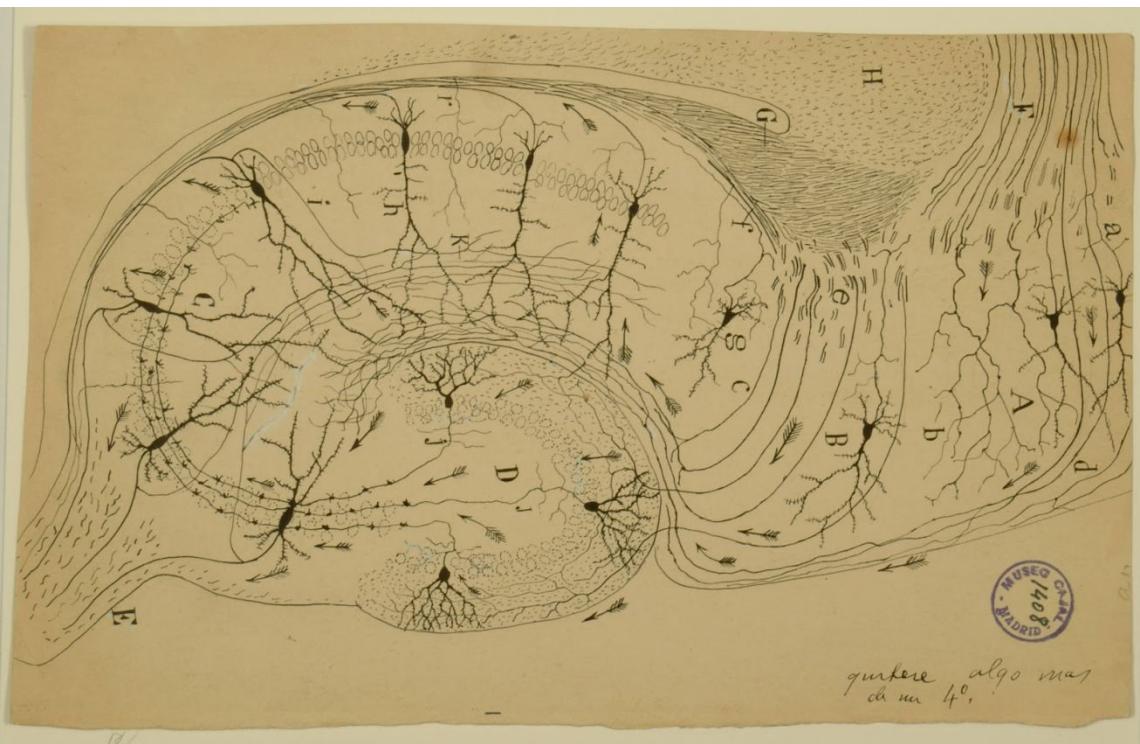
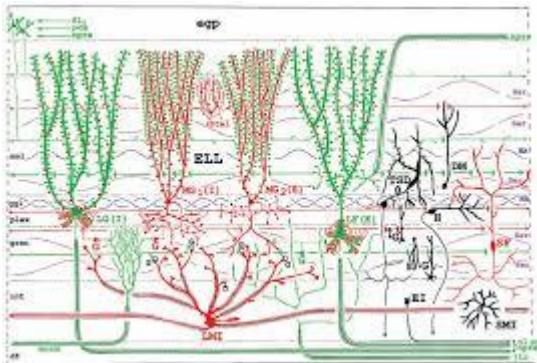
- A diferencia de las computadoras electrónicas memoria y procesamiento están ambas superpuestas en la manera como operan las neuronas
- Procesamiento paralelo y distribuido
- Los procesamientos no son independientes: Interconexiones de neuronas
- Propiedades emergentes
- Capacidades adaptativas basadas en aprendizajes

La neurona como parte de un circuito o red

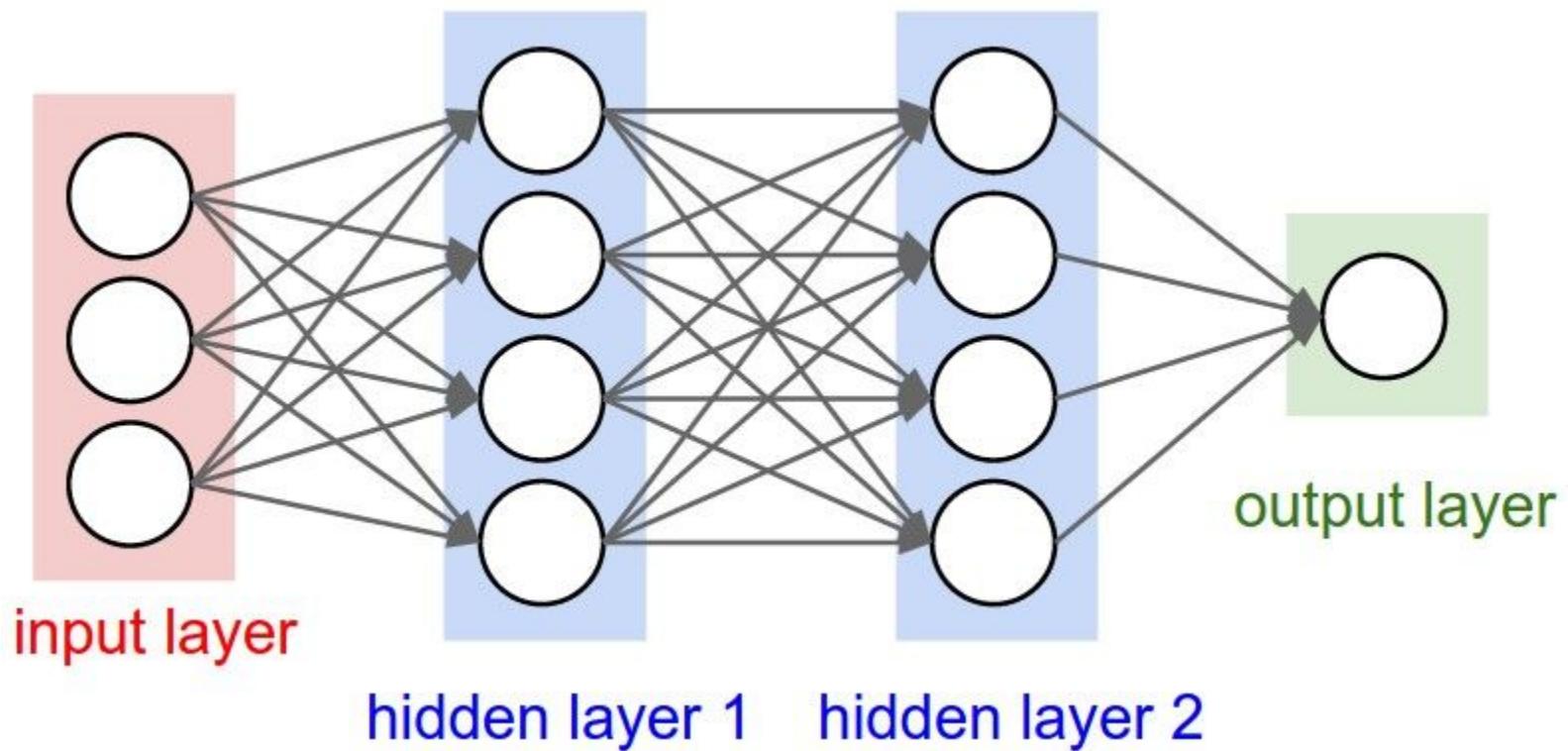
- Un conjunto de entradas:
 - Excitadoras
 - Inhibidoras
- Propiedades de excitabilidad
- Geometría
- Conexiones y proyección de los sinápticos



Circuitos



Redes



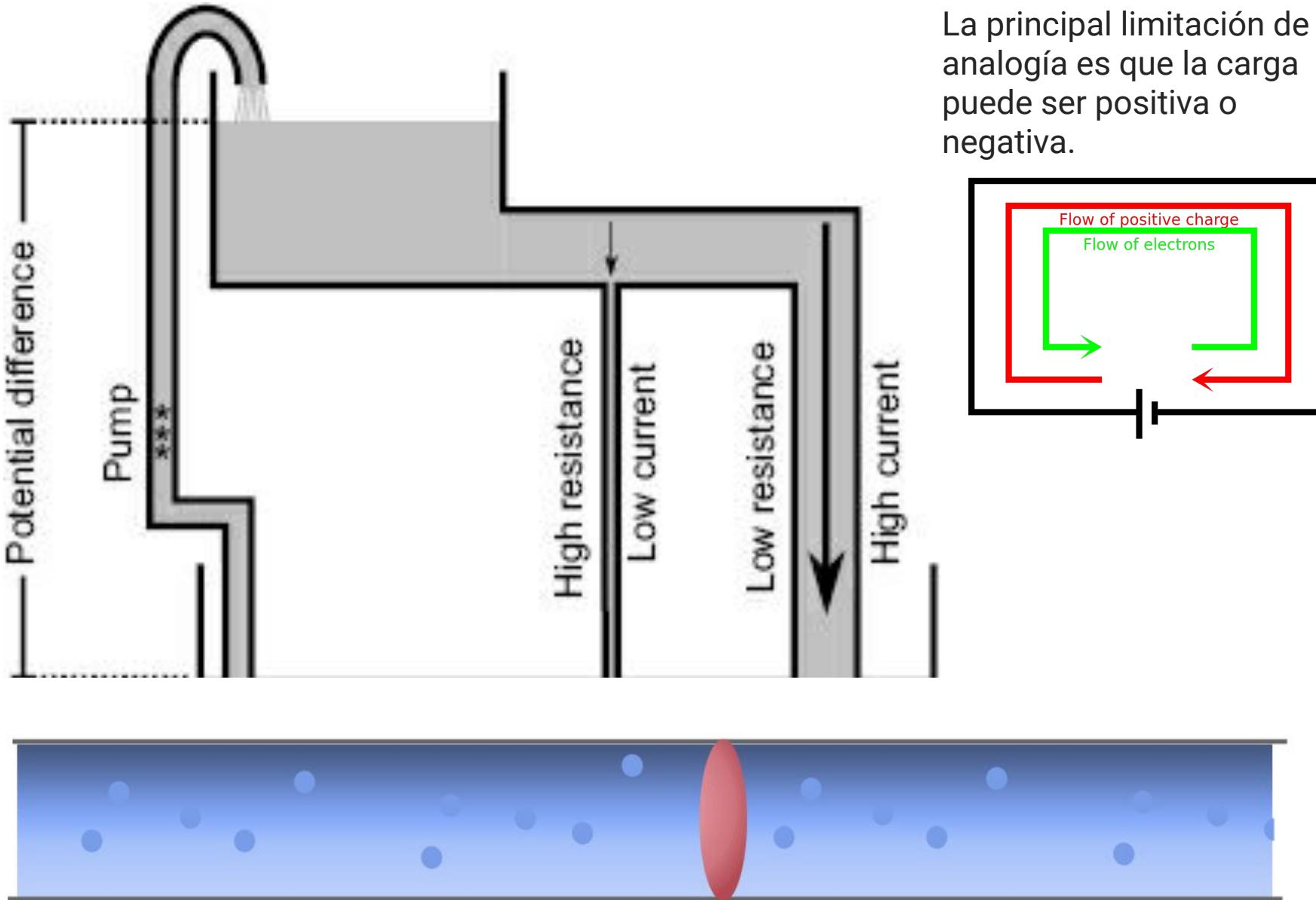
Importancia del modelo de HH

- Una variedad de descripciones formales y cuantitativas de la excitación precedieron al descubrimiento y conocimiento de los constituyentes moleculares de las membranas biológicas.
- Esta tradición culminó en el modelo de Hodgkin-Huxley para los potenciales de acción del axón gigante de calamar.
- Este fue el primer modelo en reconocer **cambios de permeabilidad separados y dependientes del voltaje para diferentes iones**.
- Fue el primero en describir correctamente la base iónica de la excitación.
- Revolucionó la electrofisiología!

Nociones básicas

- CORRIENTE: Movimiento de cargas
- DIFERENCIA de POTENCIAL: Trabajo necesario para mover una unidad de carga de un punto a otro
- CONDUCTANCIA: Medida de la facilidad para el flujo de corriente de un punto a otro
- CAPACIDAD ELÉCTRICA: es la propiedad que tienen los cuerpos para mantener una carga eléctrica

Análogo hidráulico



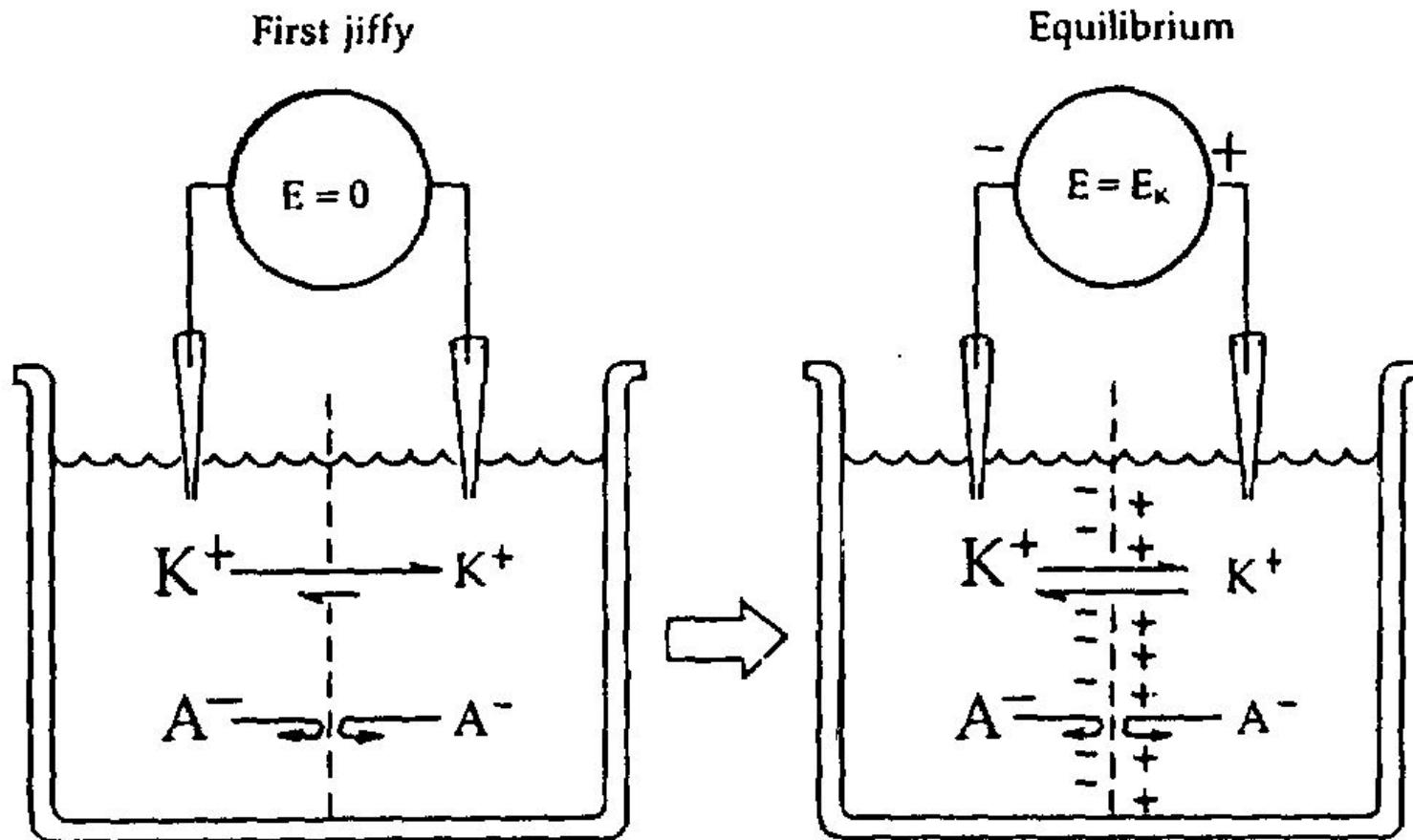
La ley de Ohm

- La ley de Ohm juega un papel central en la biofísica de la membrana debido a que cada canal iónico es un conductor elemental que atraviesa la membrana lipídica aislante.
- **La conductancia eléctrica total** de una membrana es la suma de todas estas conductancias primarias en paralelo: es una medida de la **cantidad de canales iónicos abiertos**, de la **cantidad de iones disponibles para moverse a través de ellos**, y de la **facilidad con que los iones pasan**.

Ley de Ohm

- $I = g * E$
- I : corriente
- g : conductancia
- $1/g = R$: resistencia $\rightarrow E = I * R$

Células de concentración y ecuación de Nernst

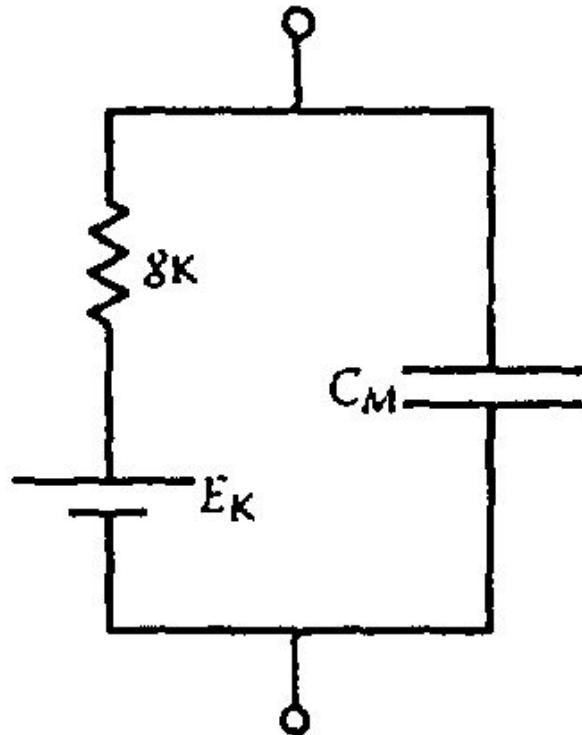


$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i}$$

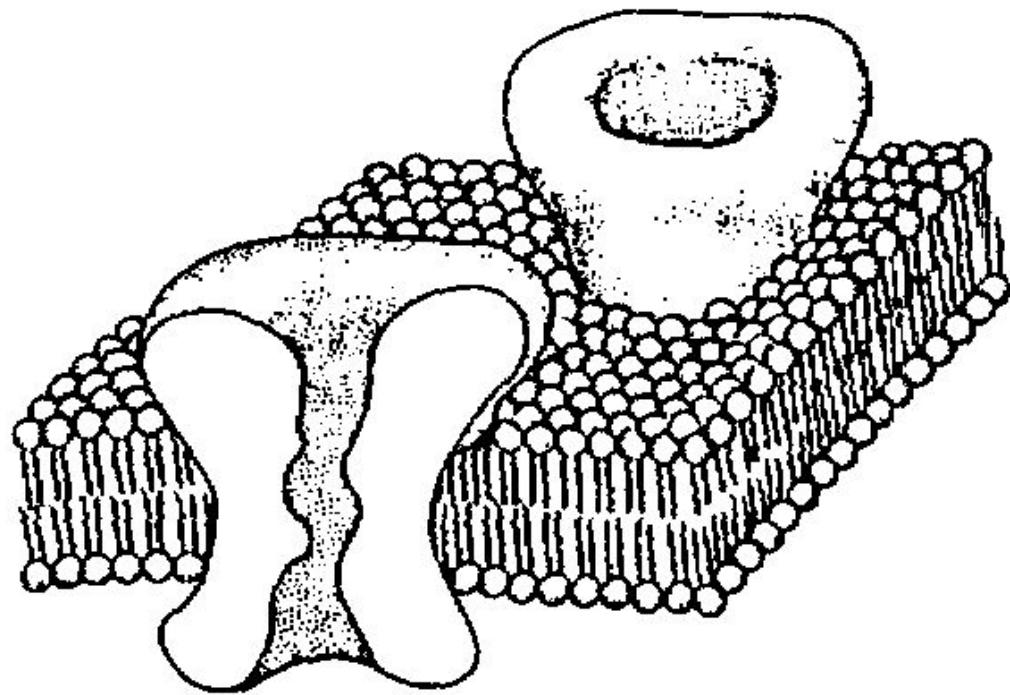
Ley de Ohm y gradientes electroquímicos

- Corriente en los poros tiende a cero a E_K , no a 0 V porque hay un gradiente de concentración. En esas condiciones la ley de Ohm no se aplicaría.
- Pero un gradiente electroquímico es como una batería con una fuerza electromotriz (fem) en serie con la resistencia.
- Se puede modificar la ley corriente-voltaje para tener esto en cuenta

- El gradiente es como una batería con una fuerza electromotriz en serie con el componente resistivo del circuito:



(A) EQUIVALENT CIRCUIT



(B) INTERPRETATION

$$I_K = g_K(E - E_K)$$

Concentraciones iónicas y potenciales de equilibrio

	Inside (mM)	Outside (mM)	Equilibrium Potential (NE)
			$E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$
Frog muscle (Conway 1957)			$T = 20^\circ\text{C} = 293^\circ\text{K}$
K ⁺	124	2.25	$58 \log \frac{2.25}{124} = -101 \text{ mV}$
Na ⁺	10.4	109	$58 \log \frac{109}{10.4} = +59 \text{ mV}$
Cl ⁻	1.5	77.5	$-58 \log \frac{77.5}{1.5} = -99 \text{ mV}$
Ca ²⁺	4.9 [†]	2.1	$29 \log \frac{2.1}{10^{-4}} = +125 \text{ mV}$
Squid axon (Hodgkin 1964)			
K ⁺	400	20	$58 \log \frac{20}{400} = -75 \text{ mV}$
Na ⁺	50	440	$58 \log \frac{440}{50} = +55 \text{ mV}$
Cl ⁻	40–150	560	$-58 \log \frac{560}{40-150} = -66 - (-33) \text{ mV}$
Ca ²⁺	0.4 [†]	10	$29 \log \frac{10}{10^{-4}} = +145 \text{ mV}$
Typical mammalian cell			$T = 37^\circ\text{C} = 310^\circ\text{K}$
K ⁺	140	5	$62 \log \frac{5}{140} = -89.7 \text{ mV}$
Na ⁺	5–15	145	$62 \log \frac{145}{5-15} = +90.7 - (+61.1) \text{ mV}$
Cl ⁻	4	110	$-62 \log \frac{110}{4} = -89 \text{ mV}$
Ca ²⁺	1–2 [†]	2.5–5	$31 \log \frac{2.5-5}{10^{-4}} = +136 - (+145) \text{ mV}$
[†] (10 ⁻⁴) free			

Ecuación de voltaje de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)

$$\begin{aligned}
 I &= I_K + I_{Na} + I_{Cl} \\
 &= P_K z F \xi \frac{[K^+]_{in} - [K^+]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} + P_{Na} z F \xi \frac{[Na^+]_{in} - [Na^+]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \\
 &\quad + P_{Cl} z F \xi \frac{[Cl^-]_{in} - [Cl^-]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \\
 &= P_K z F \xi \frac{\gamma - w e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}}, \tag{2.7.20}
 \end{aligned}$$

where

$$\gamma = [K^+]_{in} + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_{in} + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl^-]_{out},$$

$$w = [K^+]_{out} + \frac{P_{Na}}{P_K} [Na^+]_{out} + \frac{P_{Cl}}{P_K} [Cl^-]_{in}.$$

At steady state $I = 0$, then $\gamma - w e^{-\xi} = 0$.

$$e^\xi = \frac{w}{\gamma} = \frac{P_K [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P_{Cl} [Cl^-]_{in}}{P_K [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P_{Cl} [Cl^-]_{out}}.$$

Ecuación de voltaje de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)

At steady state $I = 0$, then $\gamma - we^{-\xi} = 0$.

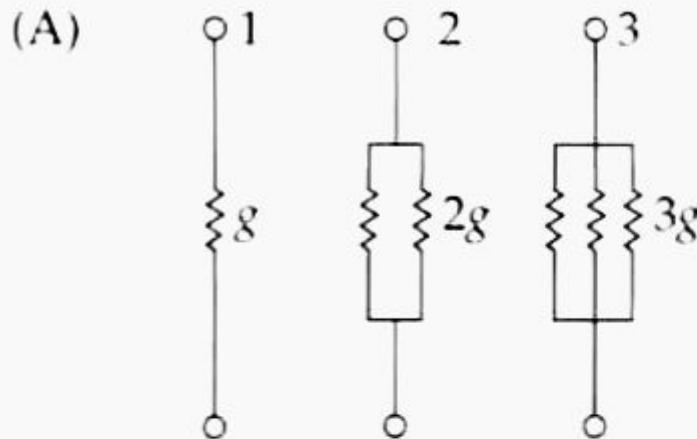
$$e^{\xi} = \frac{w}{\gamma} = \frac{P_K[K^+]_{out} + P_{Na}[Na^+]_{out} + P_{Cl}[Cl^-]_{in}}{P_K[K^+]_{in} + P_{Na}[Na^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^-]_{out}}.$$

$$\xi \stackrel{\text{def}}{=} \frac{zVF}{RT}.$$

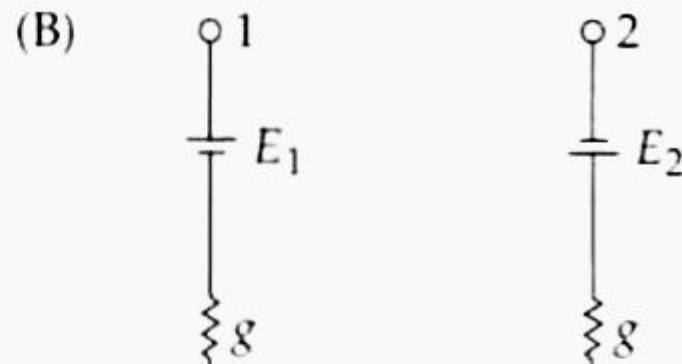
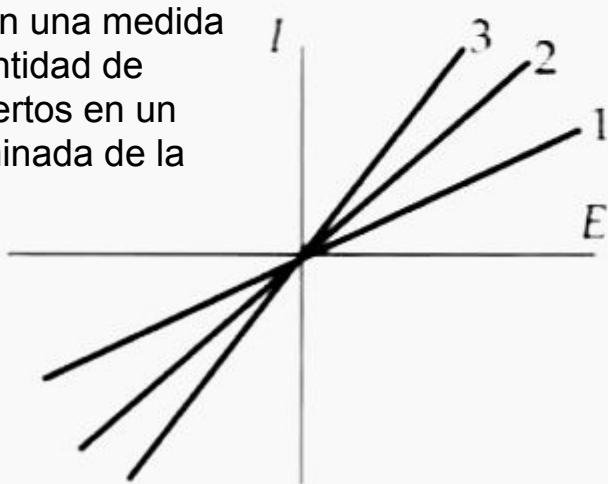
Por lo tanto:

$$V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_{out} + P_{Na}[Na^+]_{out} + P_{Cl}[Cl^-]_{in}}{P_K[K^+]_{in} + P_{Na}[Na^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^-]_{out}}.$$

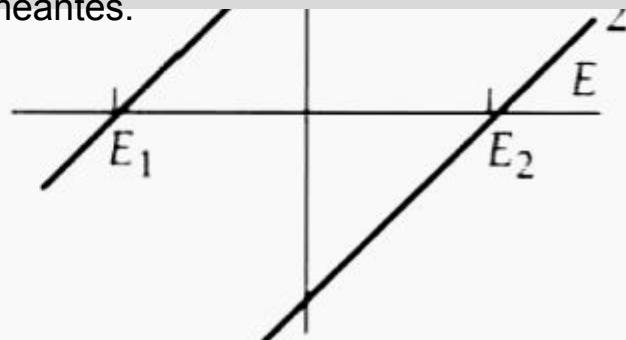
Medidas simples de corriente-voltaje pueden usarse para entender aspectos de los canales iónicos



Las conductancias proporcionan una medida útil de la cantidad de canales abiertos en un área determinada de la membrana.

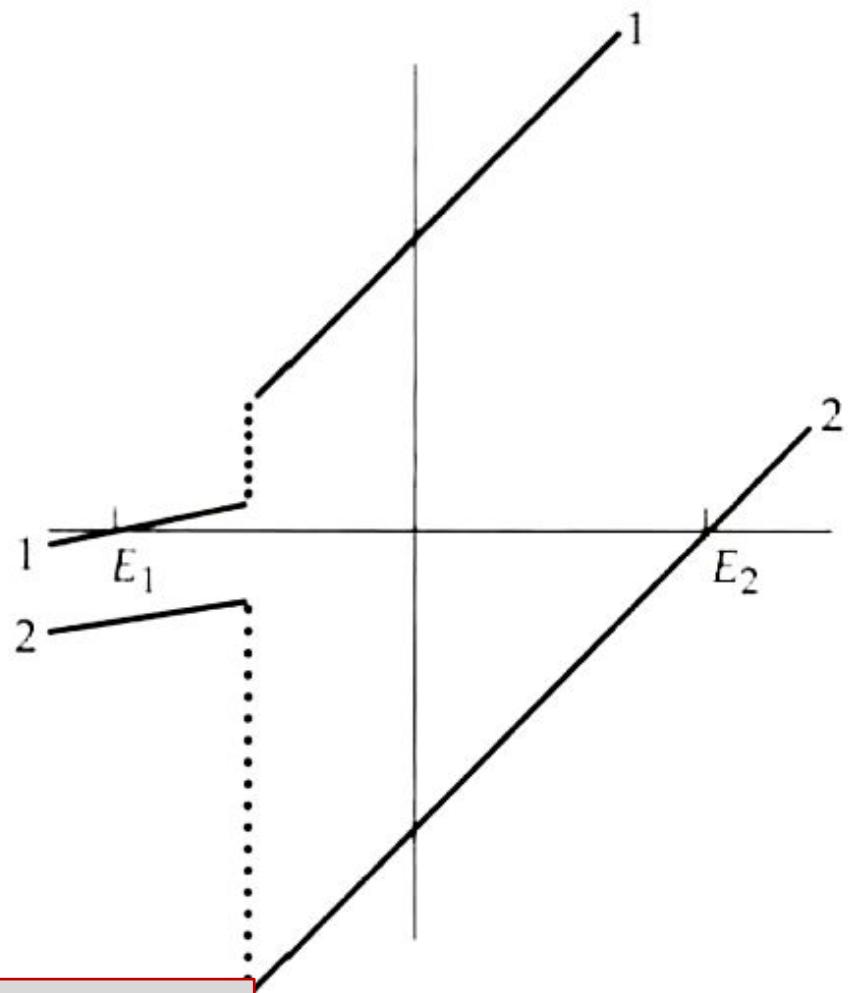
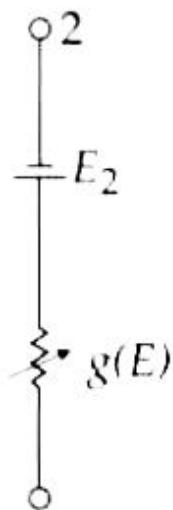
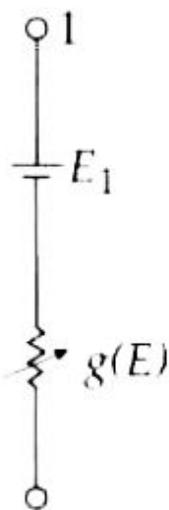
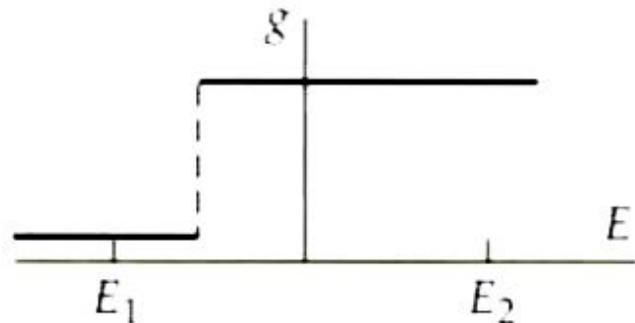


Los circuitos equivalentes correspondientes tienen comportamientos iguales pero diferentes fuerzas electromotrices en sus baterías. Esta situación podría surgir de diferentes canales con diferentes selectividades de iones, o del mismo canal bañado en los dos lados por diferentes concentraciones de sus iones permeantes.



Aproximación a las relaciones corriente-voltaje en las membranas

(C)

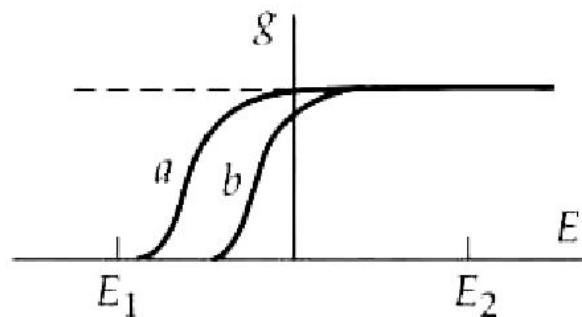


Esto nos dice que la conductancia de la membrana cambia con el voltaje, una propiedad llamada **rectificación** de la teoría de circuitos eléctricos.

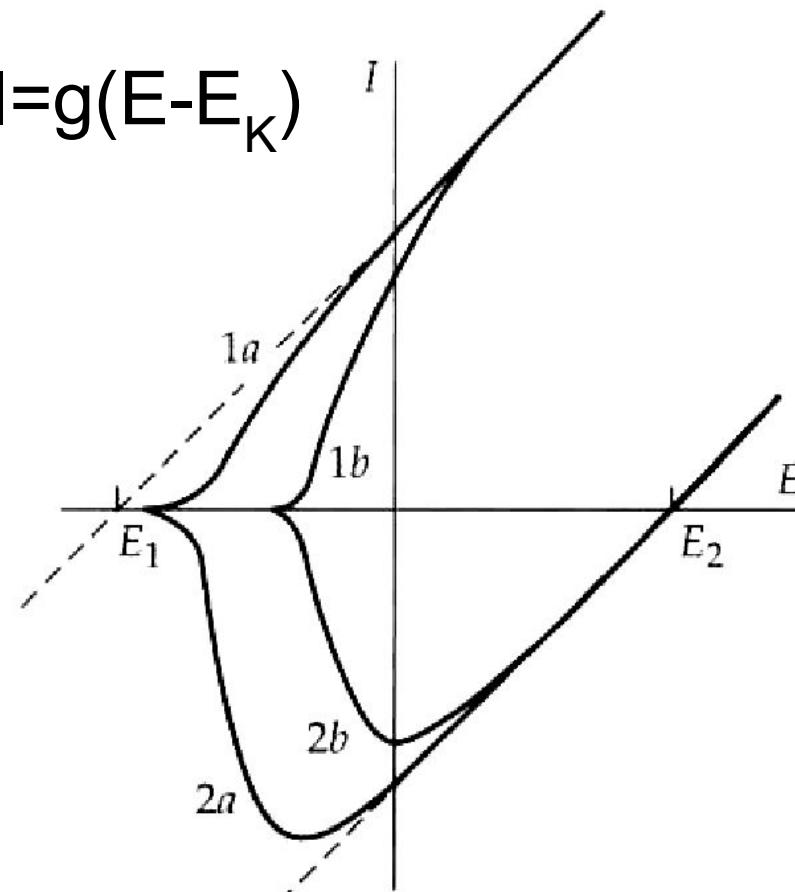
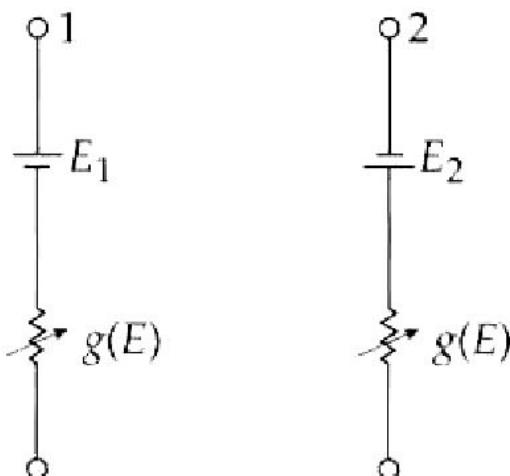
$$I = g^* E$$

Relaciones corriente-voltaje en las membranas

(D)

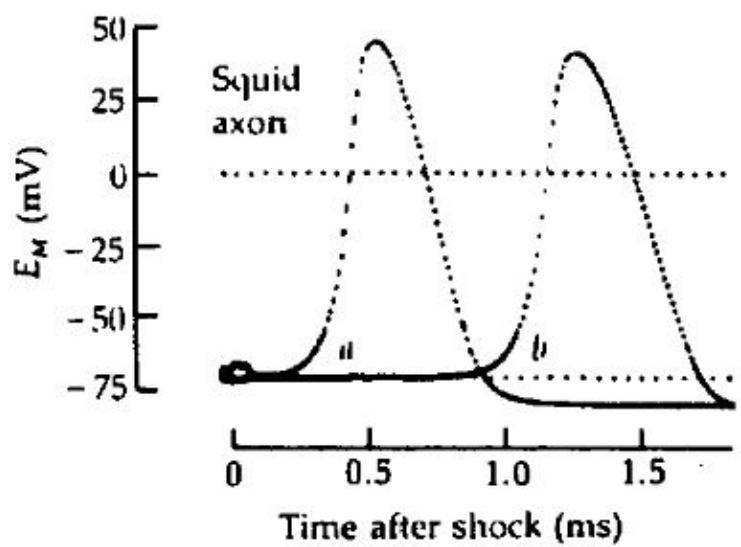
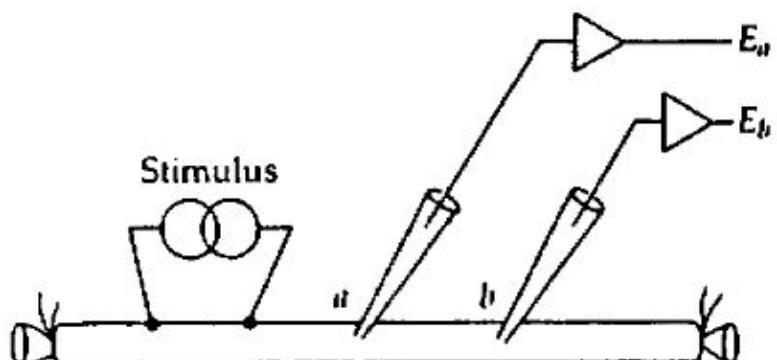


$$I = g(E - E_K)$$

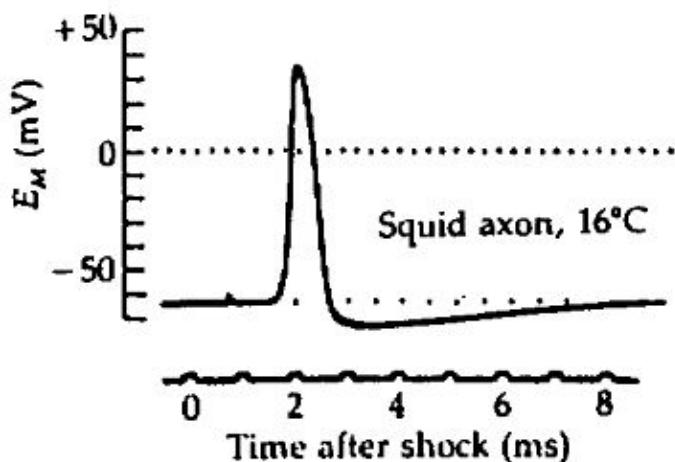
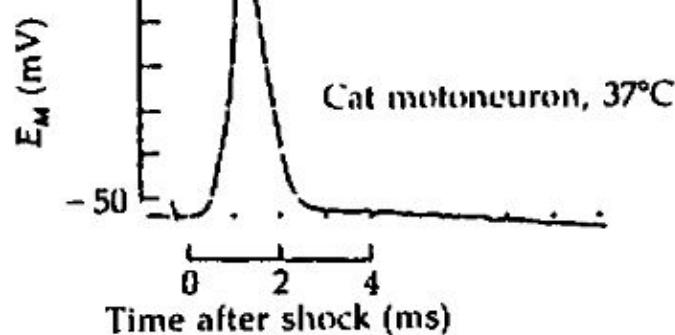
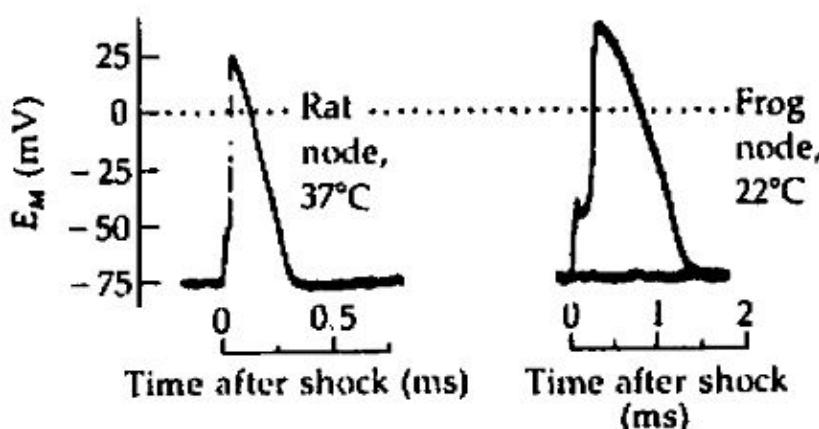


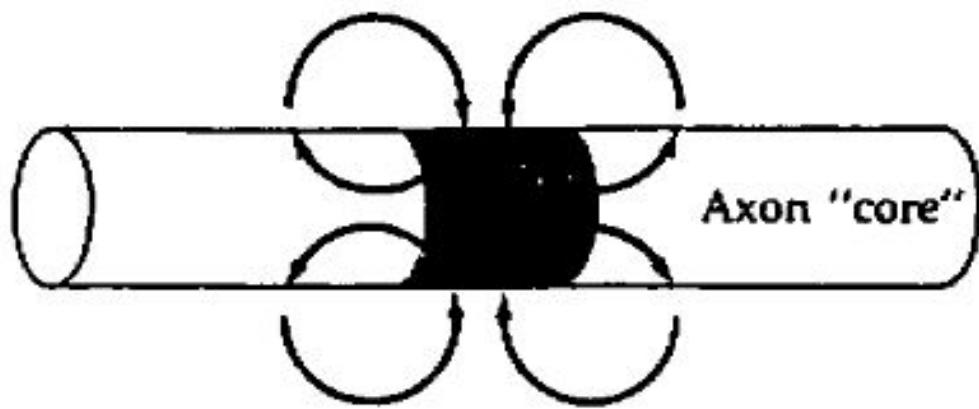
Esta relación continua conductancia voltaje refleja una empinada dependencia del voltaje de la probabilidad de apertura de una población de canales. Podemos pensar en este canal como eléctricamente excitable, un poro con una compuerta controlada por el voltaje.

(A)

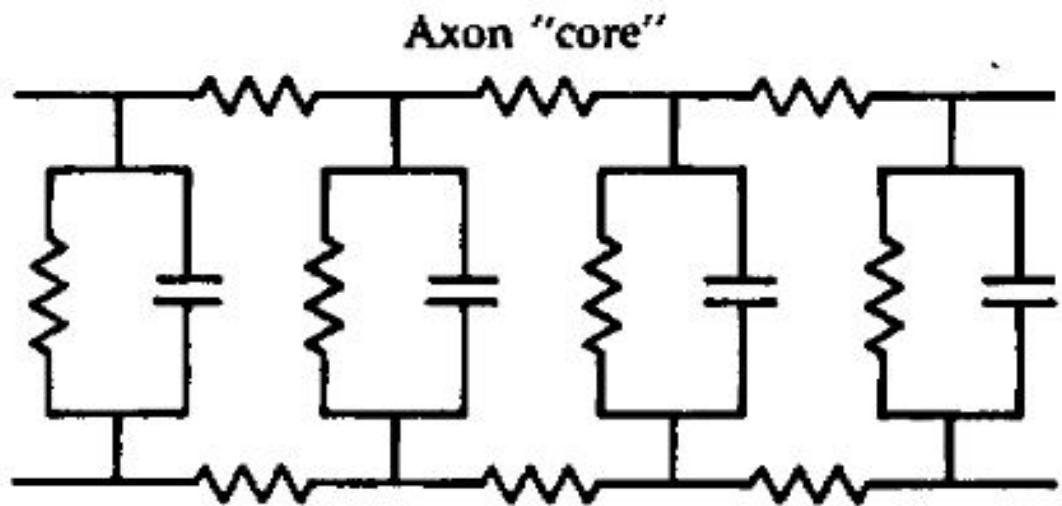


(B)

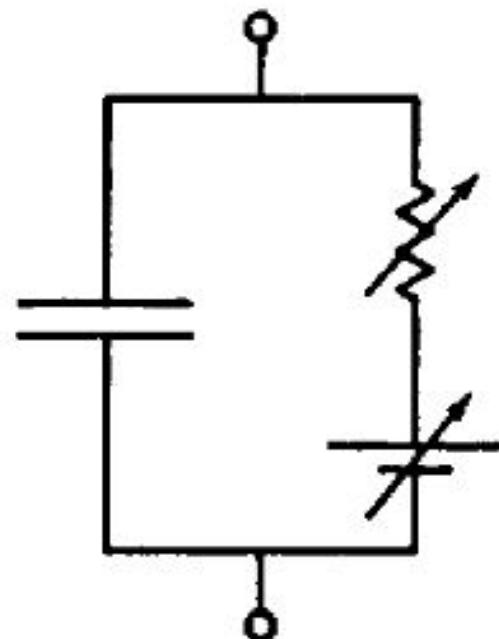




(A) HERMANN LOCAL CIRCUITS

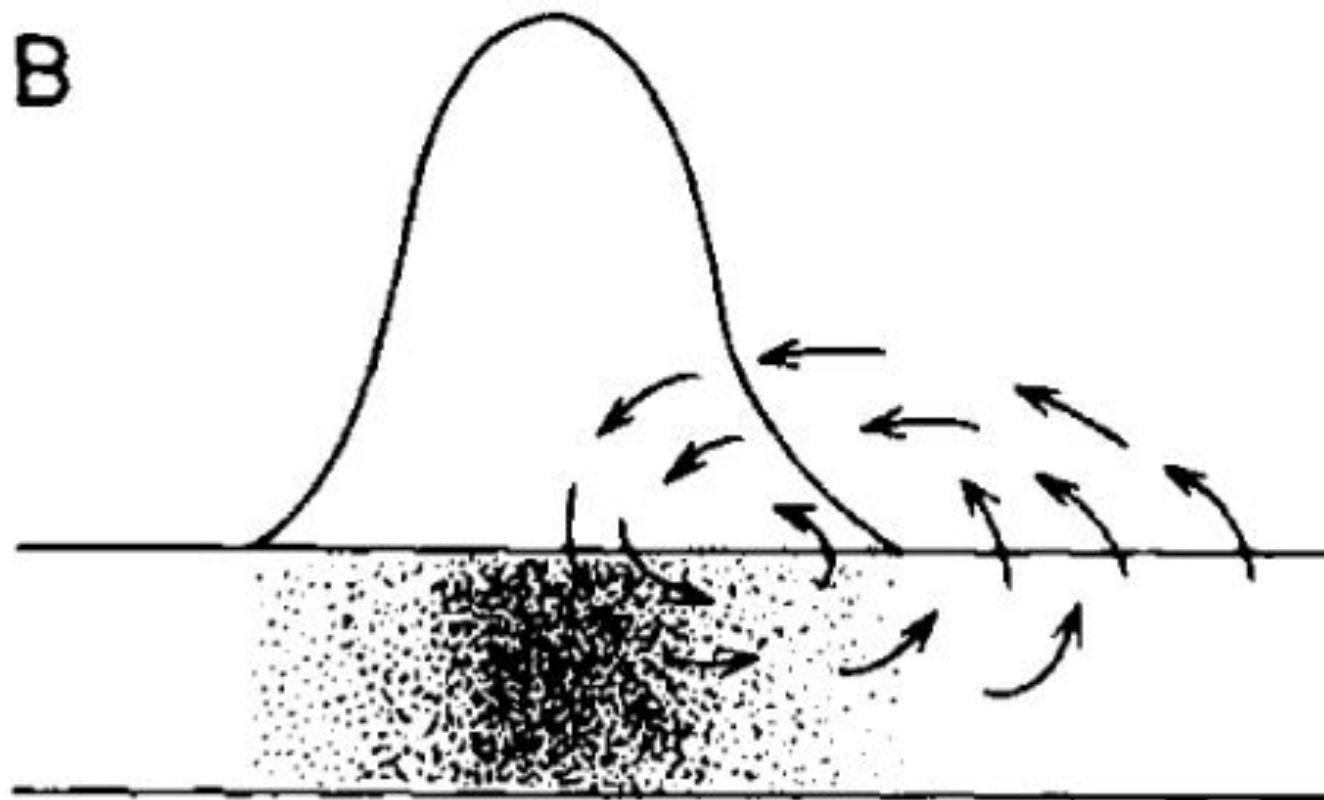


(B) HERMANN CABLE



(C) COLE-CURTIS
MEMBRANE

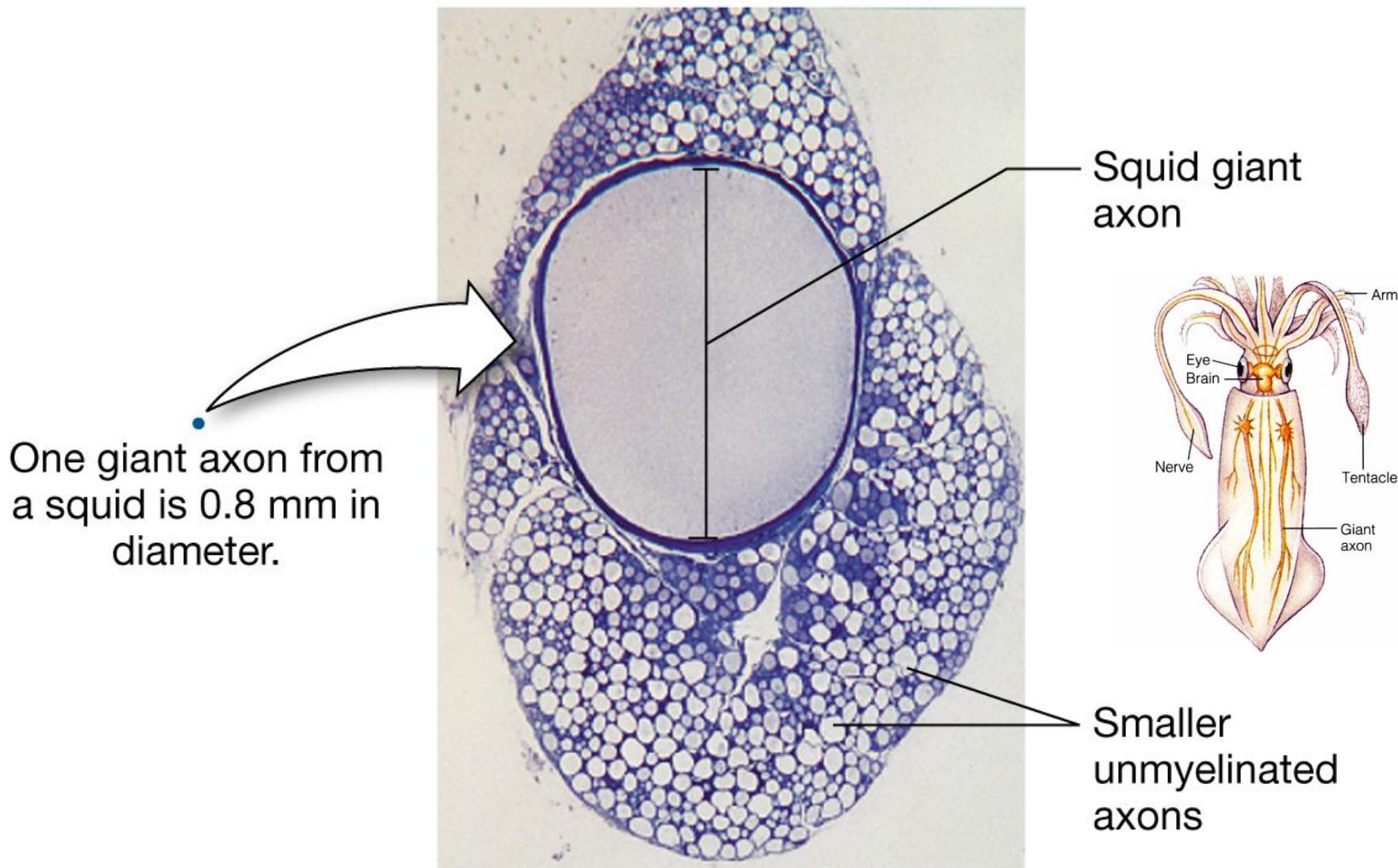
Circuitos locales y propagación



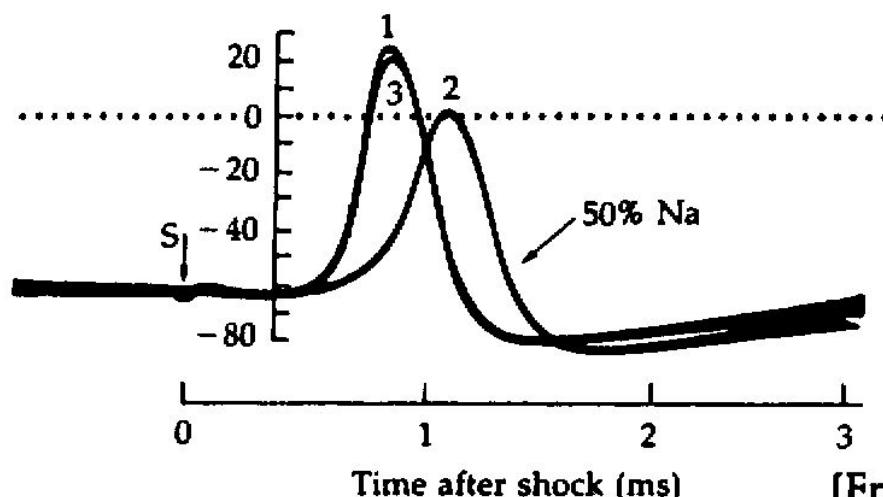
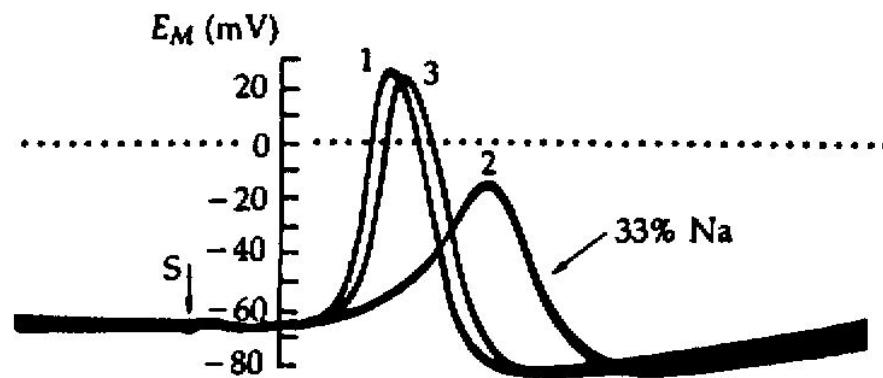
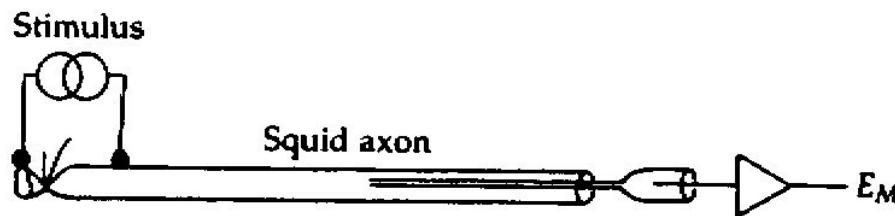
(Adapted from Fig. 5 of Lillie's monograph published in 1932.)

El axón gigante del calamar

Larger diameter axons offer less resistance to current flow.



Dependencia del Na del potencial de acción



[From Hodgkin and Katz, 1949.]

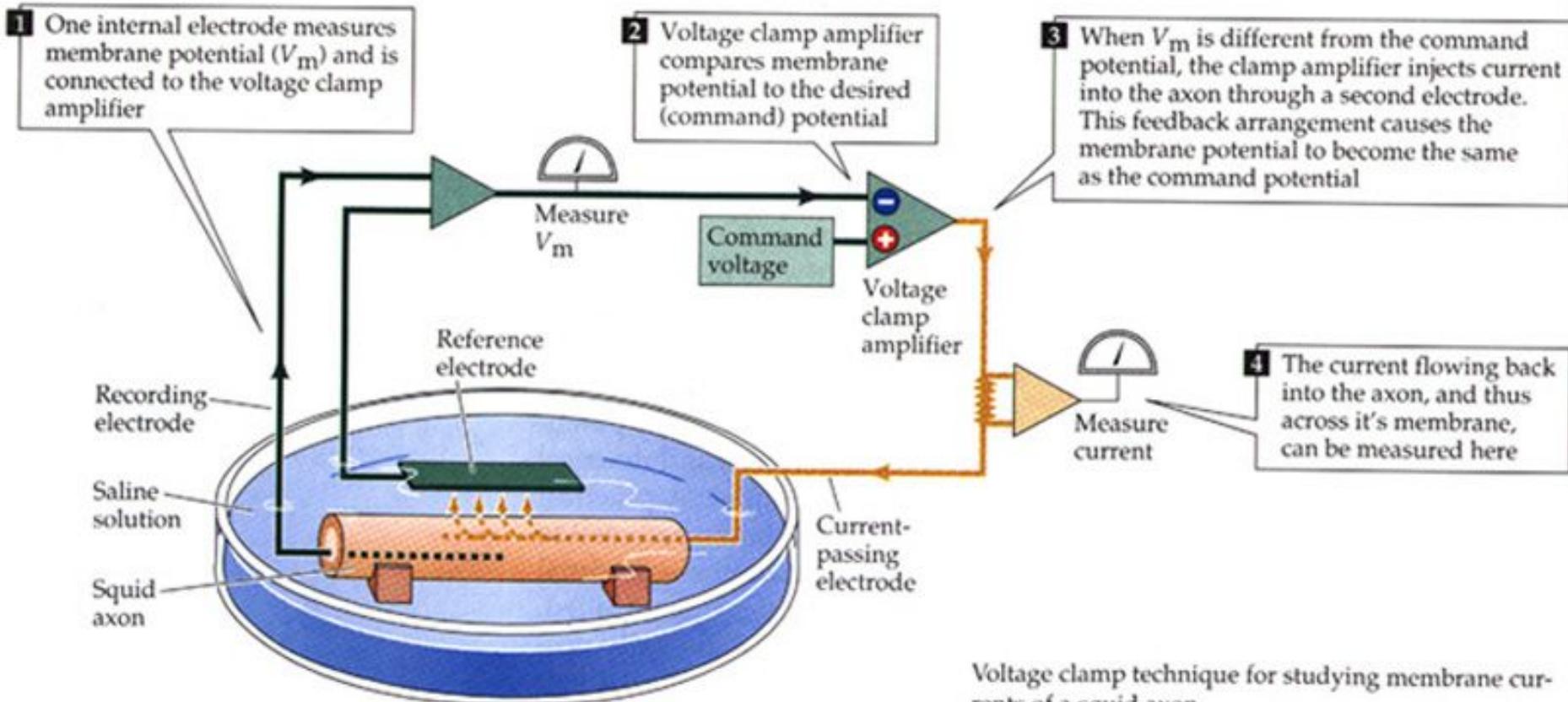
Panorama resultante de estos experimentos clásicos:

- Hay una membrana muy fina cuya permeabilidad a los iones es baja en el reposo y aumenta mucho cuando se activa
- Al mismo tiempo que aumenta la permeabilidad, la membrana cambia su fuerza electromotriz (fem) y genera una corriente entrante que despolariza la célula
- Iones Na^+ son los portadores de corriente y el potencial de equilibrio para el Na^+ es la fem
- Las corrientes generadas por la membrana activa son suficientes para excitar porciones vecinas de membrana de manera que la propagación, al igual que la excitación, es un proceso eléctrico.
- La base iónica fundamental del potencial de reposo negativo se debe a que la membrana en reposo es principalmente permeable al K^+

La técnica de la fijación o “clampeo” de voltaje

- Durante la mayoría de los eventos bioeléctricos, el potencial de membrana y la corriente que fluye a través de la membrana están cambiando al mismo tiempo.
- Esto hace que sea difícil determinar qué está sucediendo en la membrana.
- Sería mucho más útil si se pudiera mantener constante el potencial de membrana en algún valor predeterminado y medir solamente el flujo de corriente.
- Esta capacidad es proporcionada por una técnica conocida como el clampeo de voltaje.

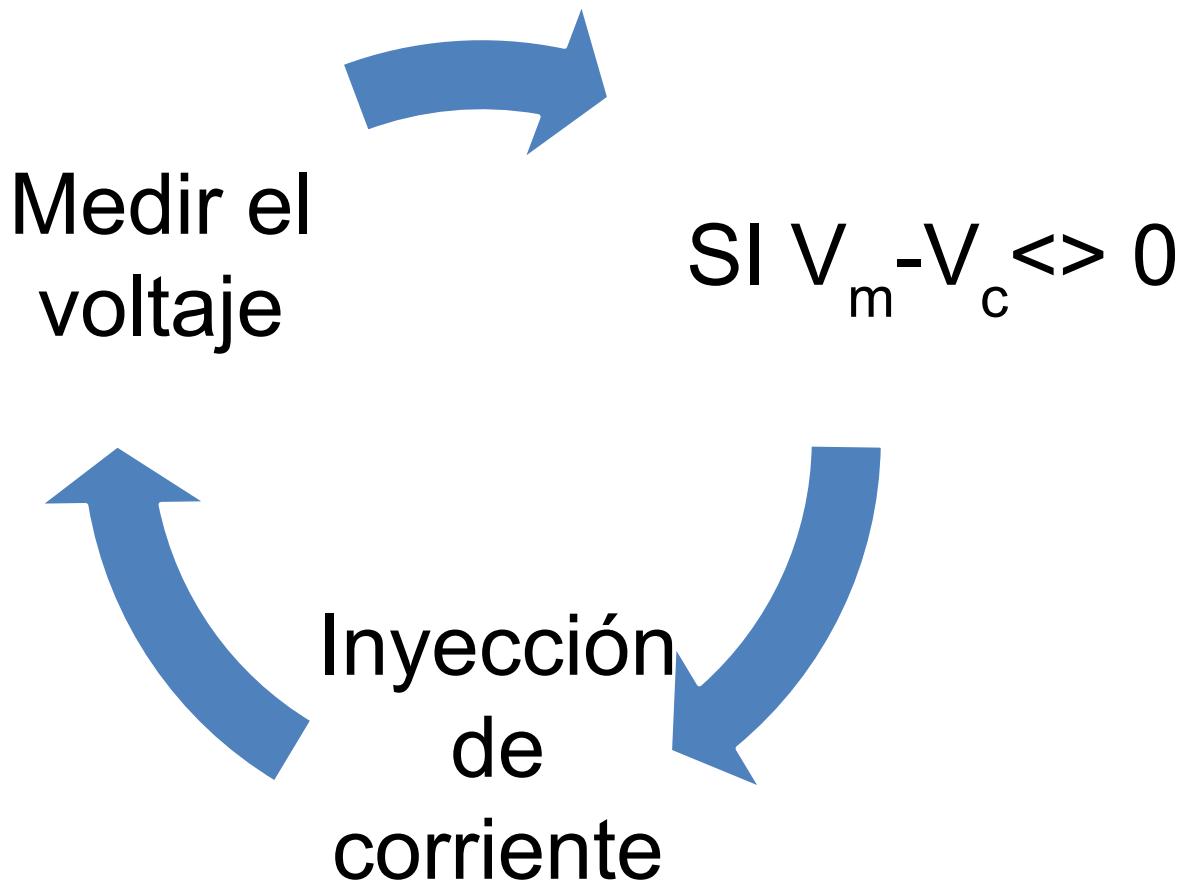
Fijación de Voltaje (“voltage clamp”)



Voltage clamp technique for studying membrane currents of a squid axon.

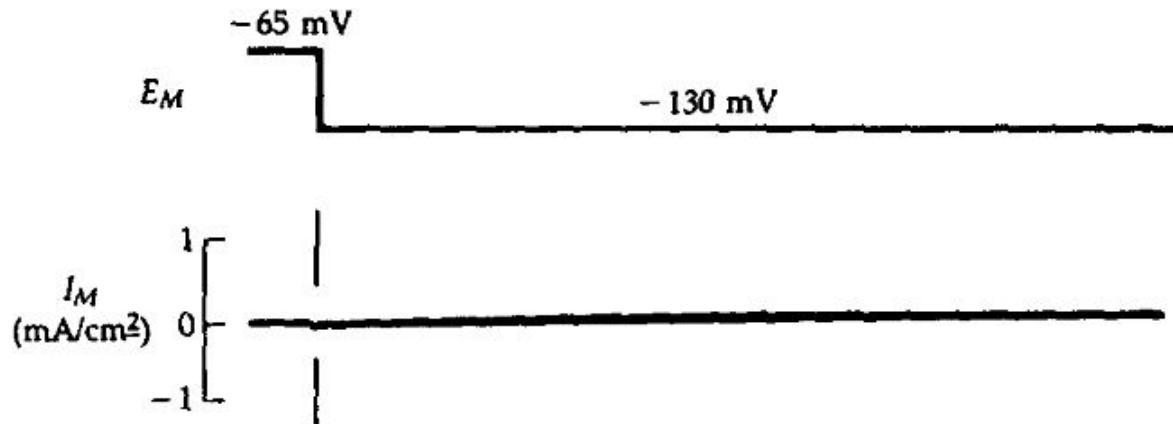
Voltage Clamp

En cada ciclo de muestreo:



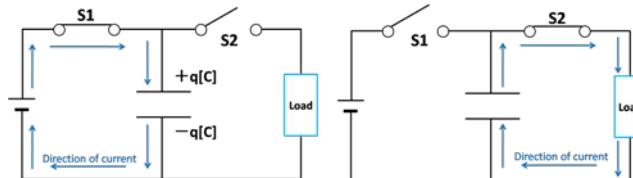
Corrientes medidas en condiciones de fijación de voltaje

(A) HYPERPOLARIZATION



La densidad de corriente iónica es de solo $-30 \mu\text{A/cm}^2$, correspondiente a una baja conductancia de membrana en reposo de $0,46 \text{ mS / cm}^2$.

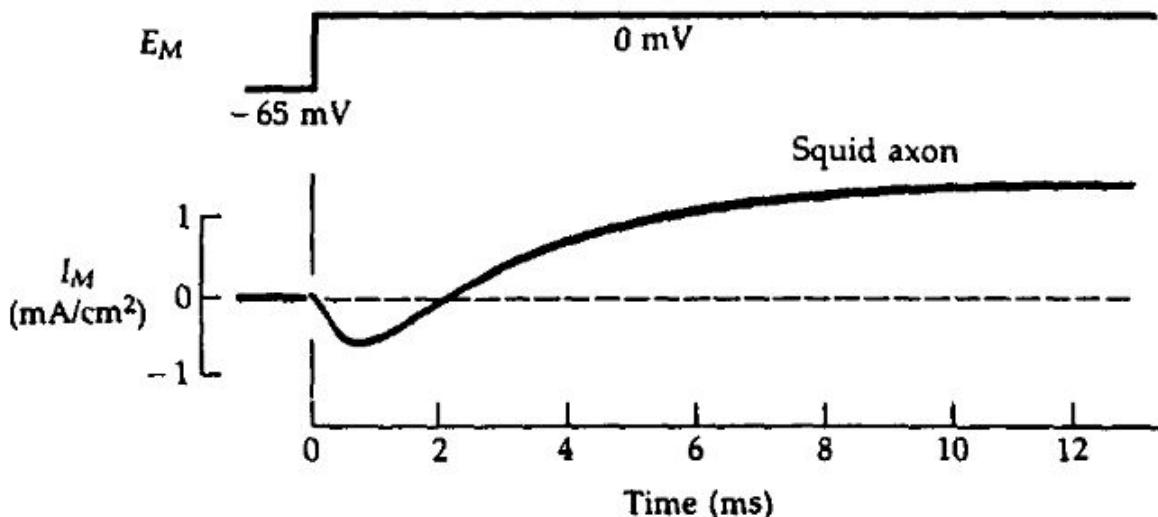
Se produce un breve aumento de la corriente capacitativa dirigida hacia el interior en los primeros $10 \mu\text{s}$ de la hiperpolarización



When S_1 is set to ON and a sufficient length of time is allowed to pass, charge q is stored in the capacitor.

When S_1 is set to OFF and S_2 is set to ON, then the charge stored in the capacitor causes the current to continue to flow until there is no longer any charge stored in the capacitor.

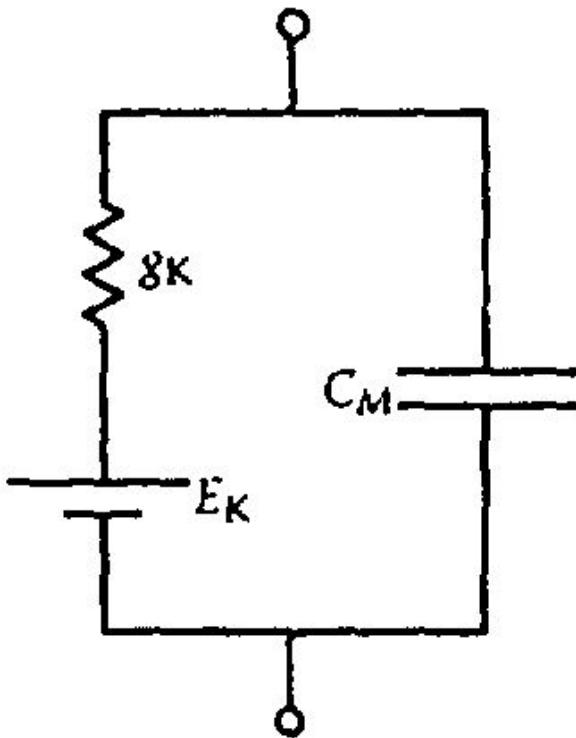
(B) DEPOLARIZATION



La fijación de voltaje ofreció por primera vez una medida cuantitativa de las corrientes iónicas que fluyen a través de una membrana excitable.

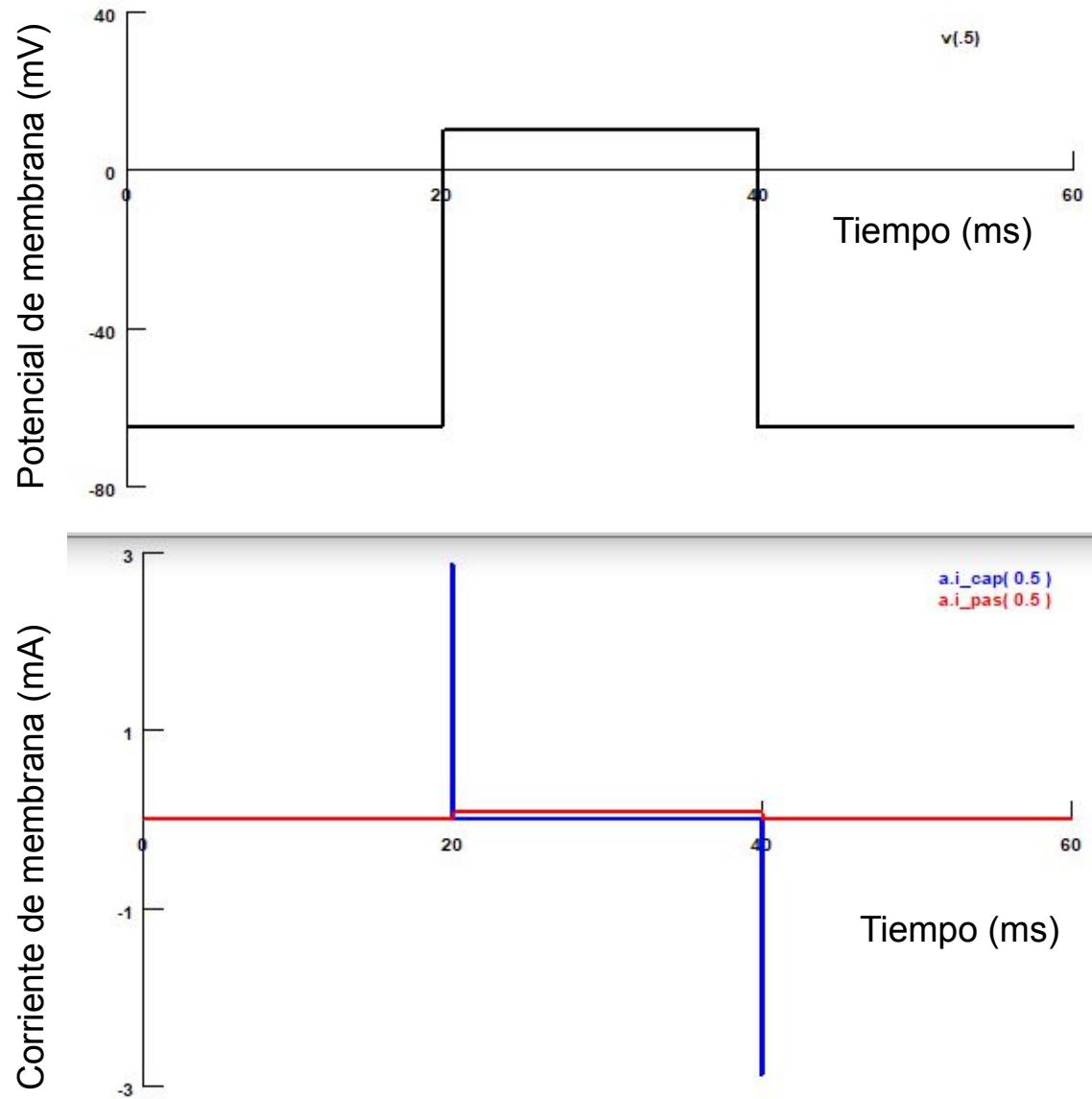
Hodgkin y Huxley se propusieron determinar qué iones transportan la corriente y cómo funcionan los mecanismos subyacentes de permeabilidad de la membrana.

Fijación de voltaje para el circuito “lineal”



(A) EQUIVALENT CIRCUIT

$$I_M = I_i + I_C = I_i + C_M \frac{dE}{dt}$$



Cuando el axón se despolariza a 0 mv

- Una corriente capacitativa saliente breve es seguida por una pequeña corriente iónica hacia afuera que se invierte rápidamente para dar lugar a una gran corriente entrante que luego da paso a una gran corriente iónica mantenida saliente.
- La permeabilidad de la membrana cambia de una manera dramática por la despolarización.
- Las corrientes iónicas observadas: transitoria entrante primero y luego la sostenida saliente mueven suficiente carga como para dar cuenta de la rápida tasa de aumento y caída del potencial de acción.



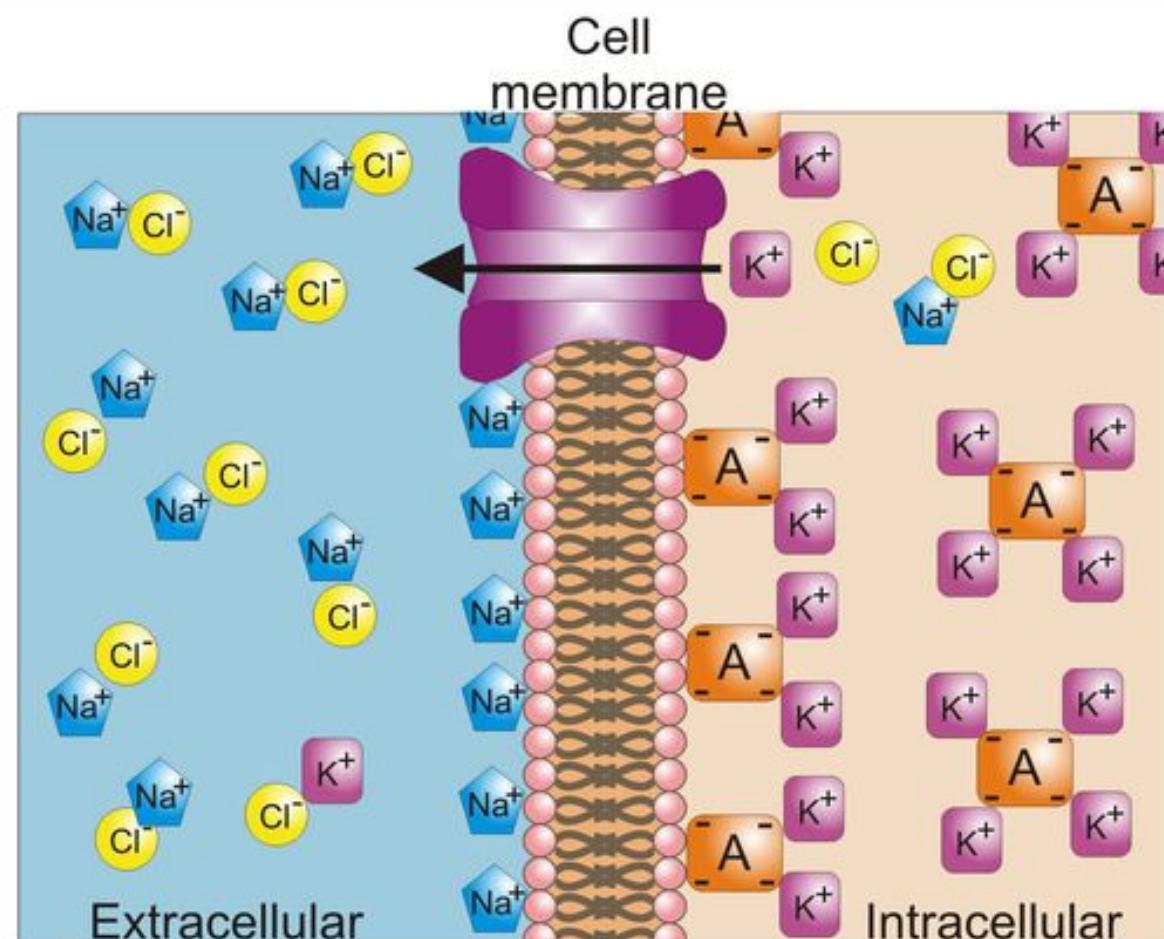
Recapitulando

- Usando fijación de voltaje (“voltage clamp”) Hodgkin y Huxley midieron las corrientes iónicas a través de una membrana excitable.
- ¿Que iones portan esas corrientes?
- ¿Cómo funcionan los mecanismos de permeabilidad de membrana subyacentes?

Hodgkin y Huxley

- Cada ion parece moverse pasivamente a favor de su gradiente electroquímico y por lo tanto pueden usarse argumentos termodinámicos para predecir si el movimiento neto de una especie iónica será entrante o saliente para un potencial de membrana dado.

	Inside (mM)	Outside (mM)	Equilibrium Potential (NE) $E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$
Squid axon (Hodgkin 1964)			
K ⁺	400	20	$58 \log \frac{20}{400} = -75$ mV
Na ⁺	50	440	$58 \log \frac{440}{50} = +55$ mV
Cl ⁻	40-150	560	$-58 \log \frac{560}{40-150} = -66 - (-33)$ mV
Ca ²⁺	0.4 [†]	10	$29 \log \frac{10}{10^{-4}} = +145$ mV



Charge Separation + - Across Membrane

Ion Concentration Gradients

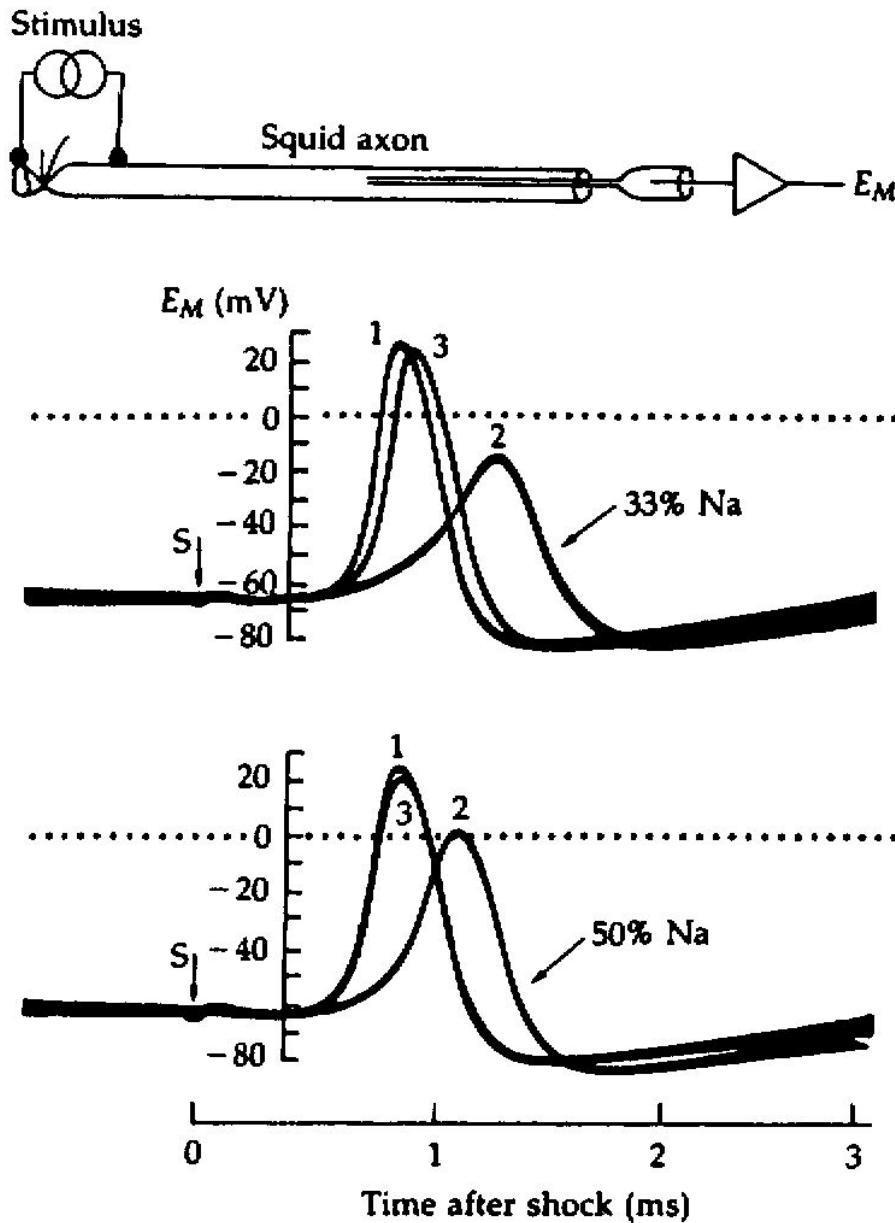


Ejemplo de argumentos termodinámicos

- Las corrientes transportadas por iones Na^+ deben ser entrantes a potenciales negativos respecto al potencial de equilibrio del Na, y salientes a potenciales más positivos.
- Si la membrana se fija al potencial de equilibrio del Na, los iones Na^+ no deberían contribuir a la corriente de membrana observada
- Si la corriente invierte su dirección en torno al potencial de equilibrio del Na, es probable que se transmita por los iones Na^+ .
- Los mismos argumentos pueden aplicarse al K^+ , el Ca^{2+} , el Cl^- , etc.

- Los iones pueden agregarse o quitarse de la solución extracelular afectando selectivamente aquella corriente portada por ese ion.
- Si uno de ellos es sustituido por un ion no permeable, la corriente correspondiente será abolida.

Hodgkin and Katz (1949)



A QUANTITATIVE DESCRIPTION OF MEMBRANE
CURRENT AND ITS APPLICATION TO CONDUCTION
AND EXCITATION IN NERVE

By A. L. HODGKIN AND A. F. HUXLEY

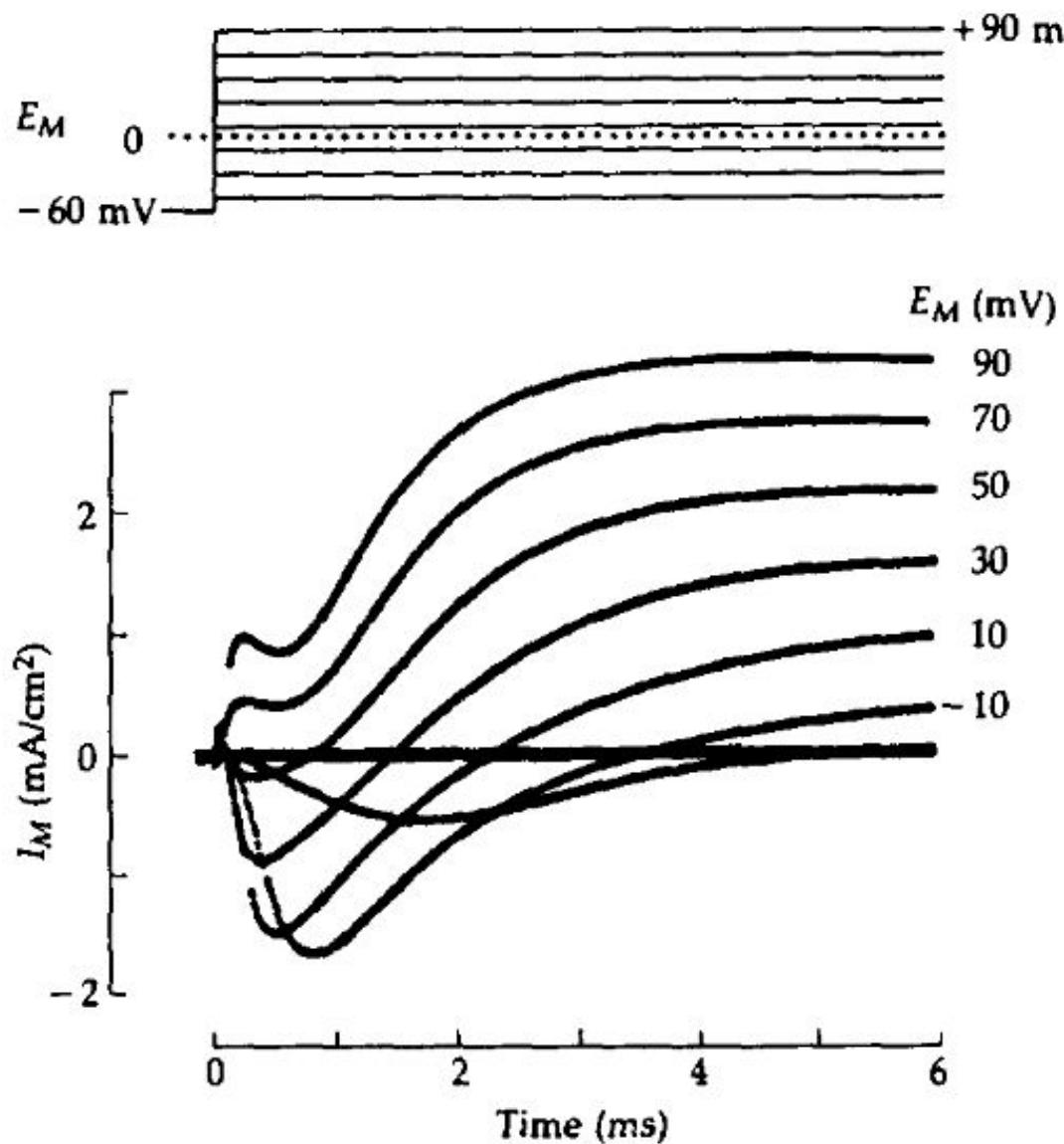
From the Physiological Laboratory, University of Cambridge

(Received 10 March 1952)

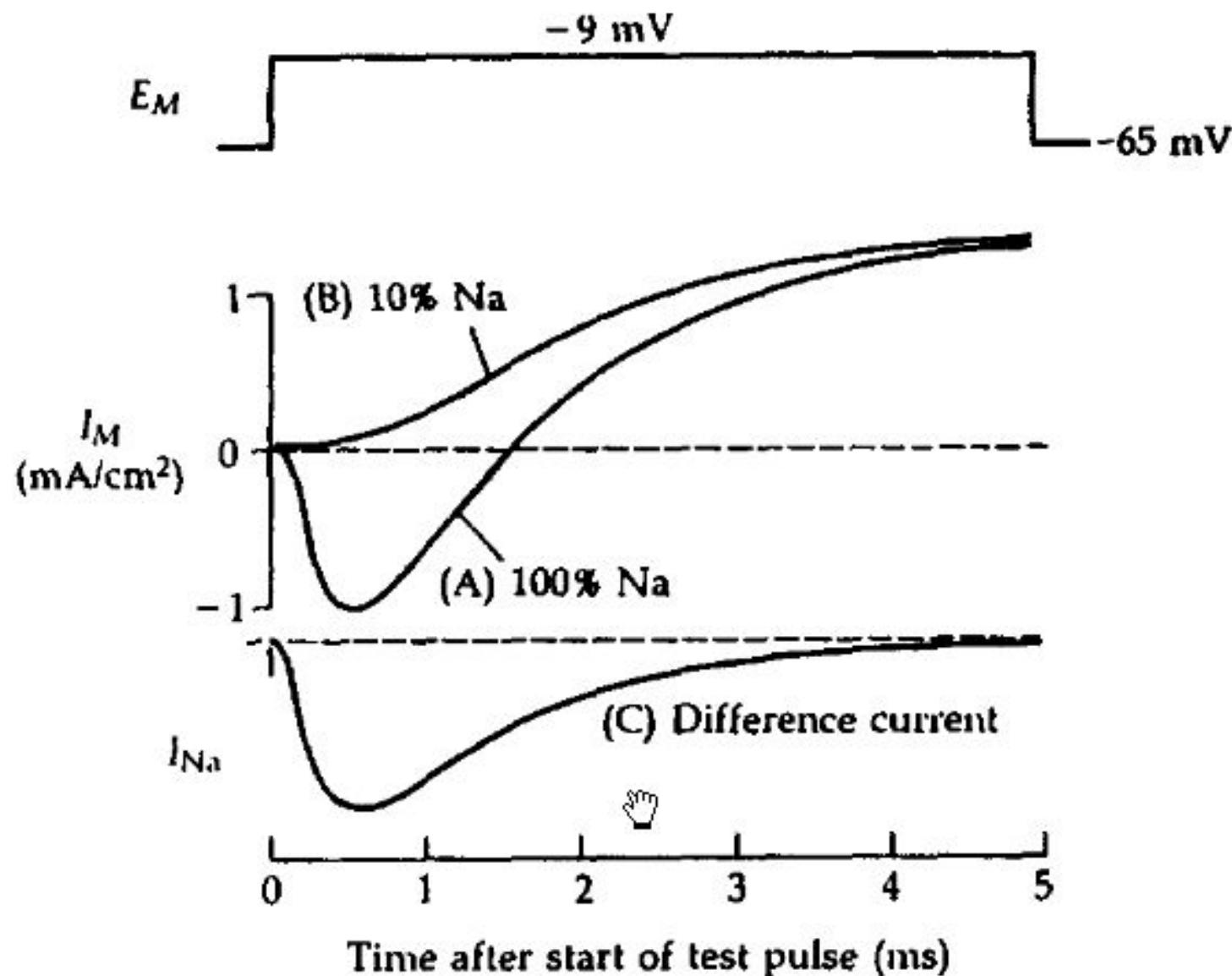
This article concludes a series of papers concerned with the flow of electric current through the surface membrane of a giant nerve fibre (Hodgkin, Huxley & Katz, 1952; Hodgkin & Huxley, 1952 *a–c*). Its general object is to discuss the results of the preceding papers (Part I), to put them into mathematical form (Part II) and to show that they will account for conduction and excitation in quantitative terms (Part III).

127536 citas!

Familia de corrientes en fijación de voltaje

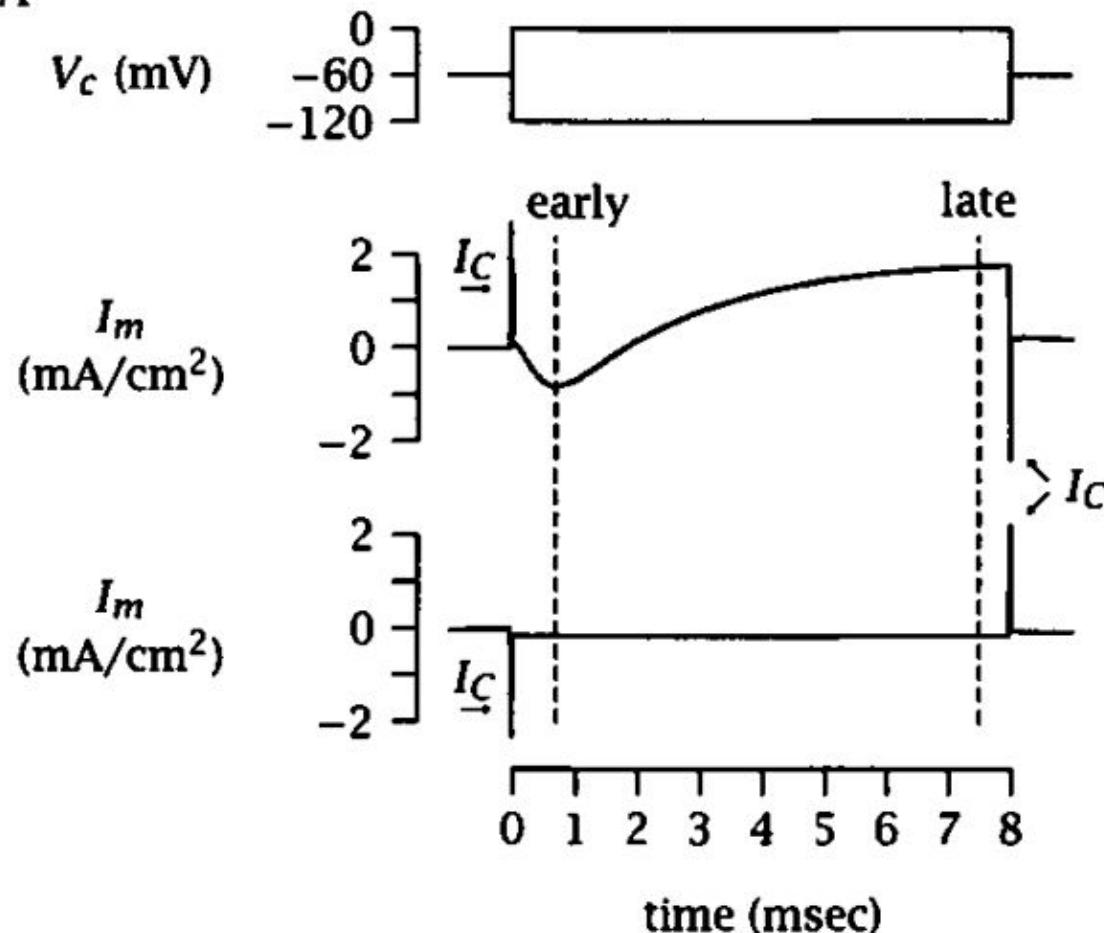


Separación de las corrientes de Na y K

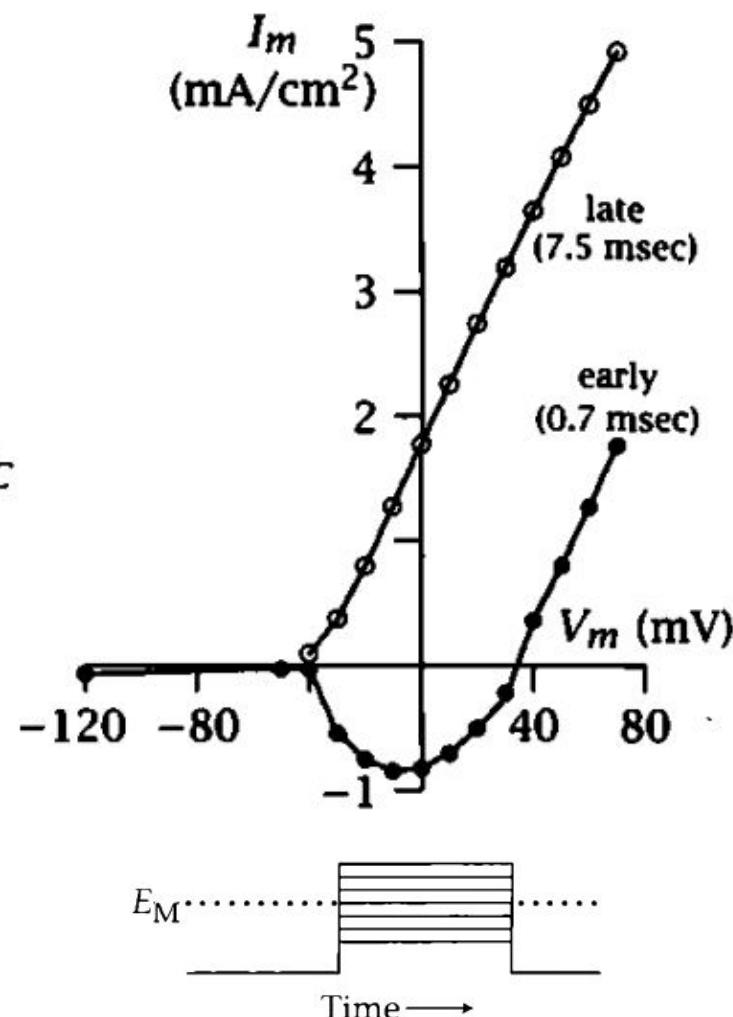


Propiedades de I_{Na} e I_K sintetizadas en las relaciones I-V

A

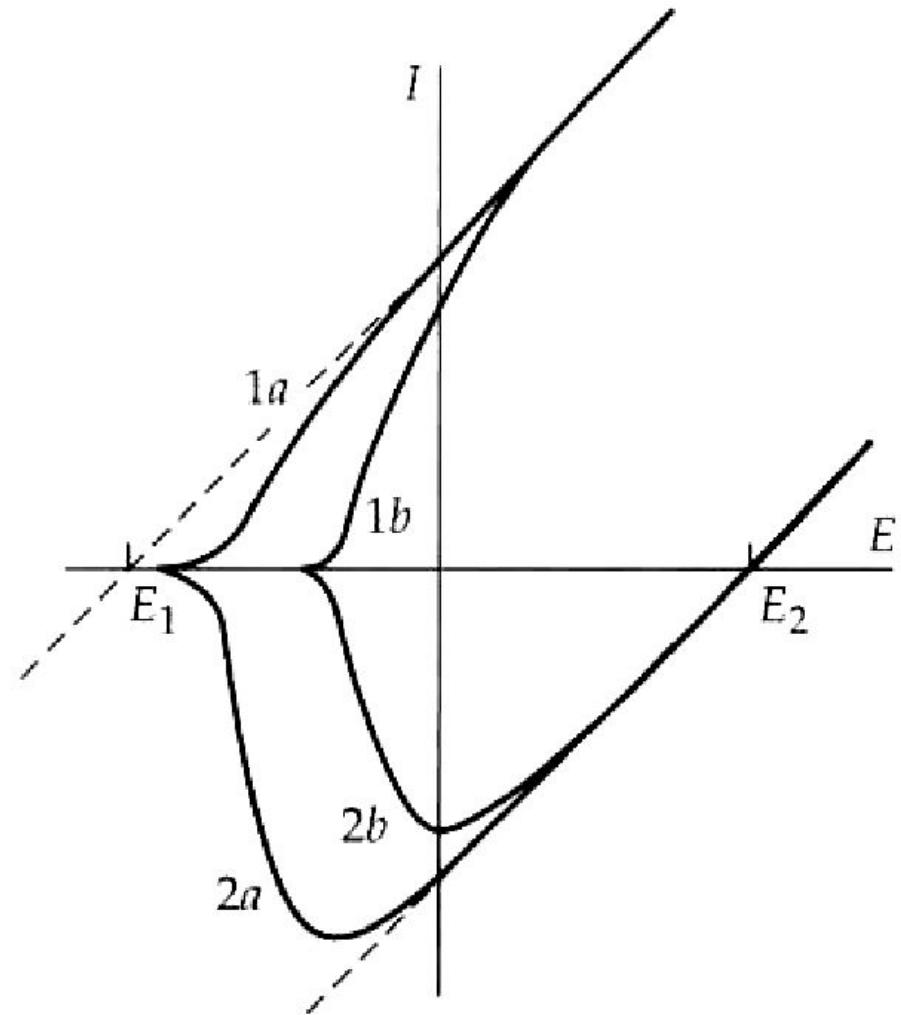
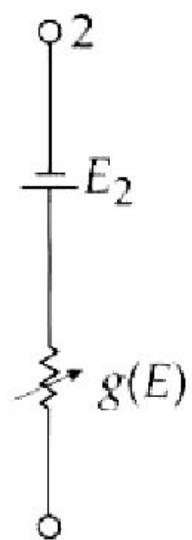
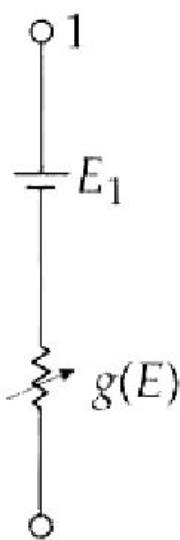
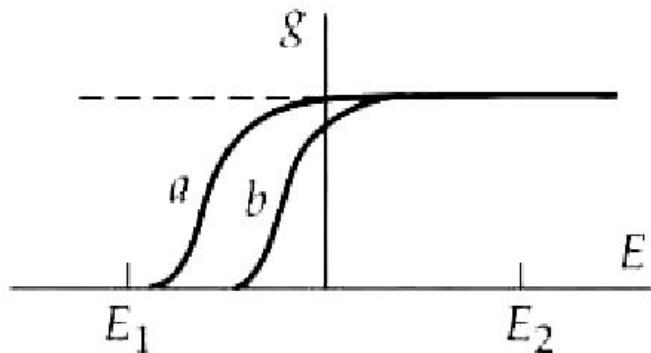


B



Similar al comportamiento ya analizado

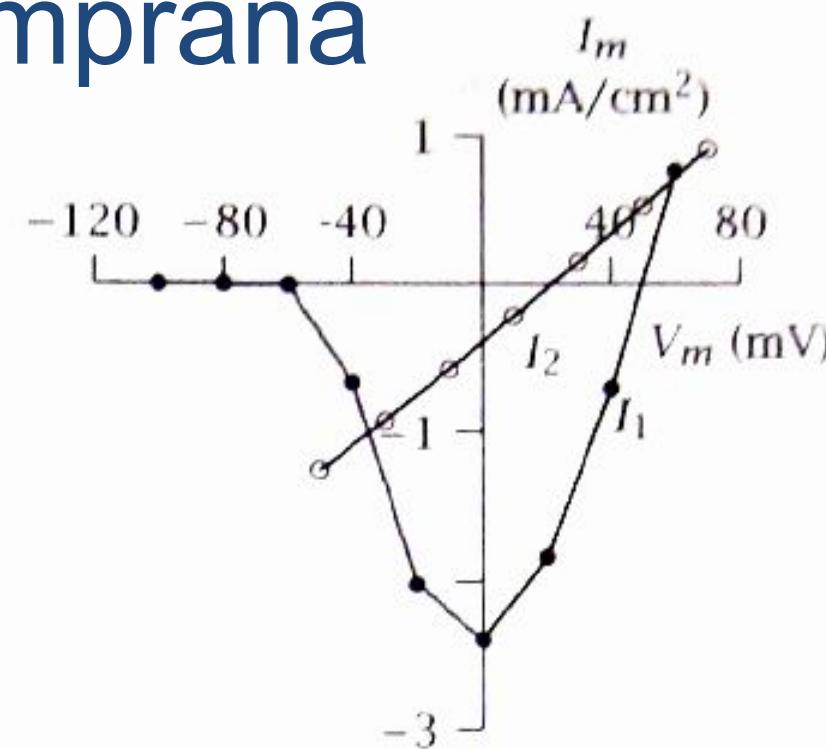
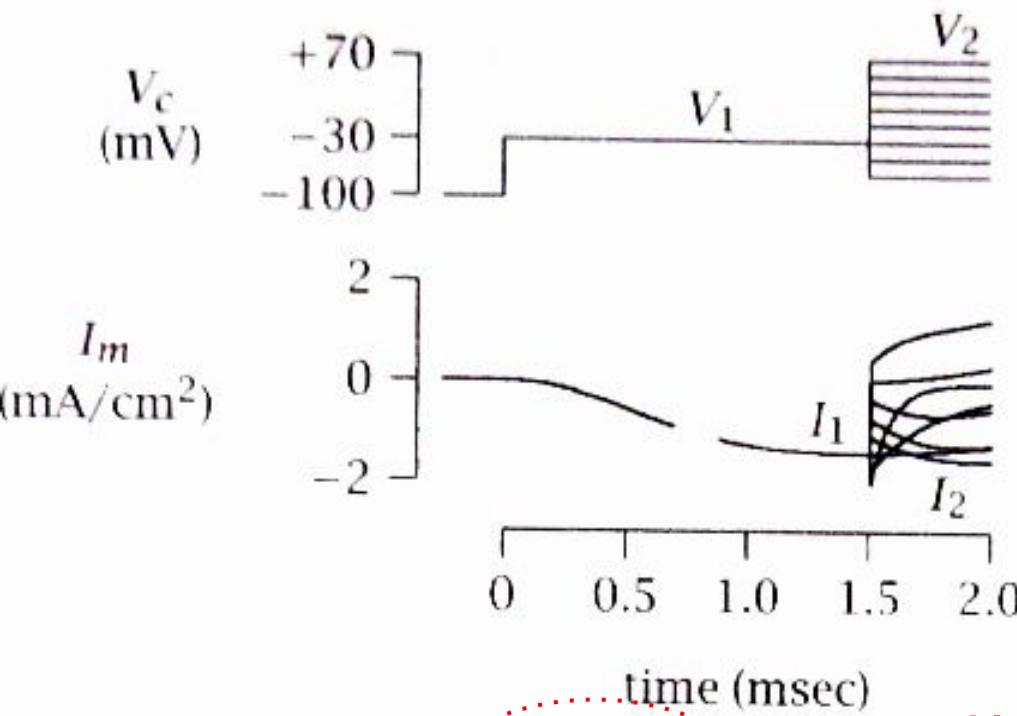
(D)



Las conductancias iónicas revelan cambios de permeabilidad

- ¿Cómo encontrar una **medida cuantitativa** de las **permeabilidades iónicas** de la membrana?
- El análisis de fijación de voltaje del axón de calamar discutido en la sección anterior muestra que I_{Na} e I_K se pueden medir de forma independiente.
- El siguiente paso es determinar g_{Na} y g_K ¿cómo se relacionan I_{Na} (I_K) con g_{Na} (g_K)?
- Hay que determinar si la relación entre la corriente iónica y el potencial de membrana para una permeabilidad constante es óhmica.
- Medir la relación corriente-voltaje instantánea → técnica del “doble pulso”.

Relación I-V instantánea para la corriente entrante temprana



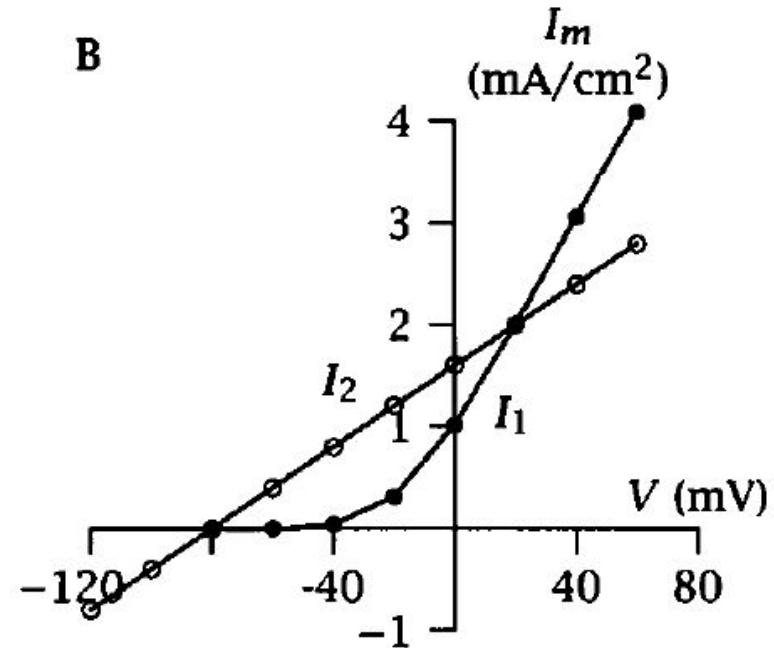
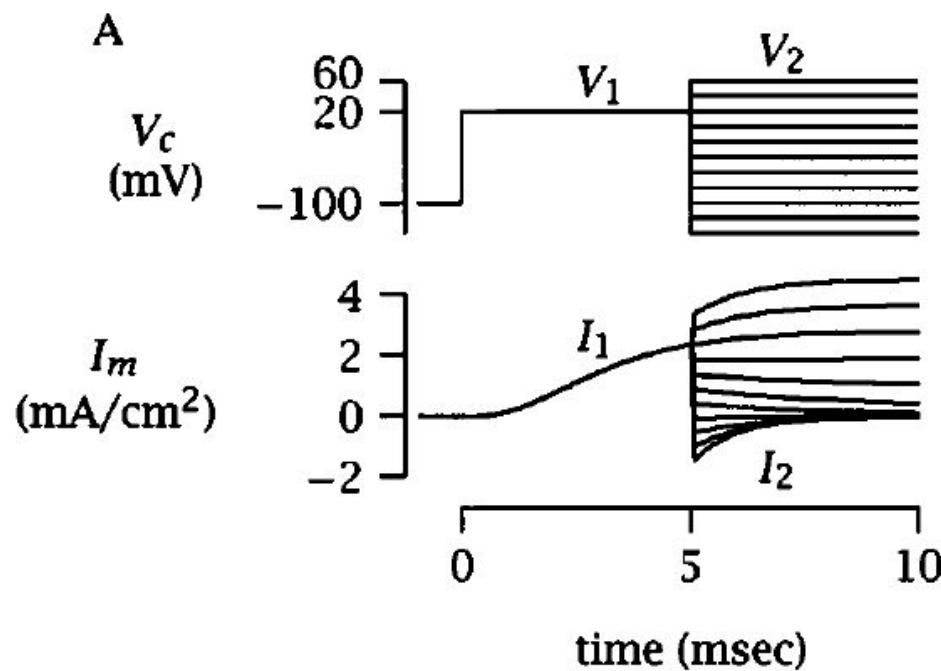
$$I_{Na}(V_1, t_1) = g_{Na}(V_1, t_1)(V_1 - E_{Na})$$

$$g_{Na} = \frac{I_{Na}}{E - E_{Na}}$$

$$I_{Na}(V_2, t_1^*) = g_{Na}(V_2, t_1^*)(V_2 - E_{Na}) = g_{Na}(V_1, t_1)(V_2 - V_1)$$

$$I_2 - I_1 = g_{Na}(V_1, t_1)(V_2 - V_1)$$

Relación I-V instantánea para la corriente saliente tardía



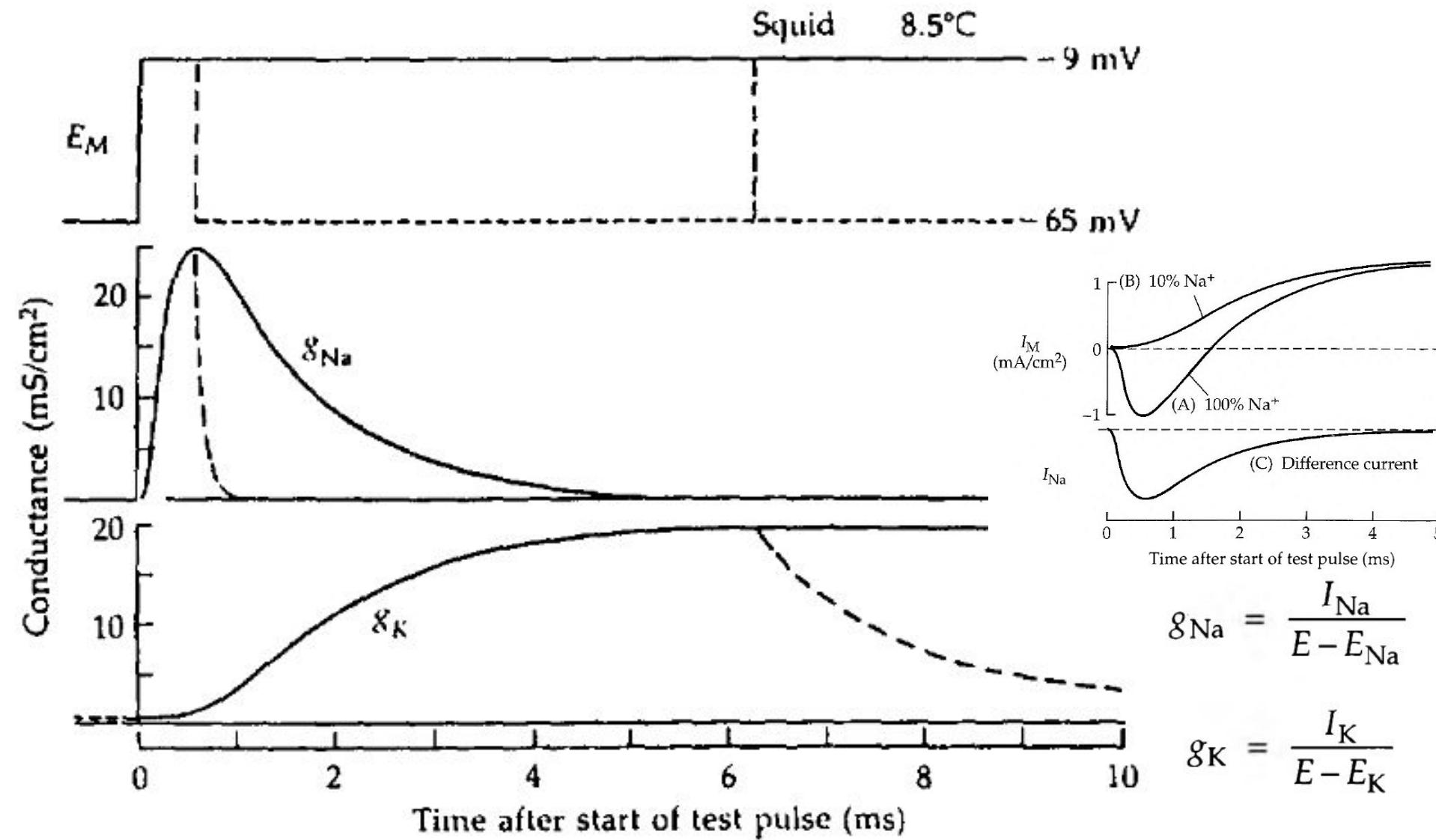
$$g_K = \frac{I_K}{E - E_K}$$

Los experimentos anteriores muestran que I_{Na} (I_K) y g_{Na} (g_K) están relacionados por la ley de Ohm en el axón del calamar. Por lo tanto, midiendo I_{Na} e I_K experimentalmente, Hodgkin y Huxley pudieron determinar g_{Na} y g_K simplemente dividiendo las corrientes por sus fuerzas impulsoras, $(V - E_{Na})$ y $(V - E_K)$.

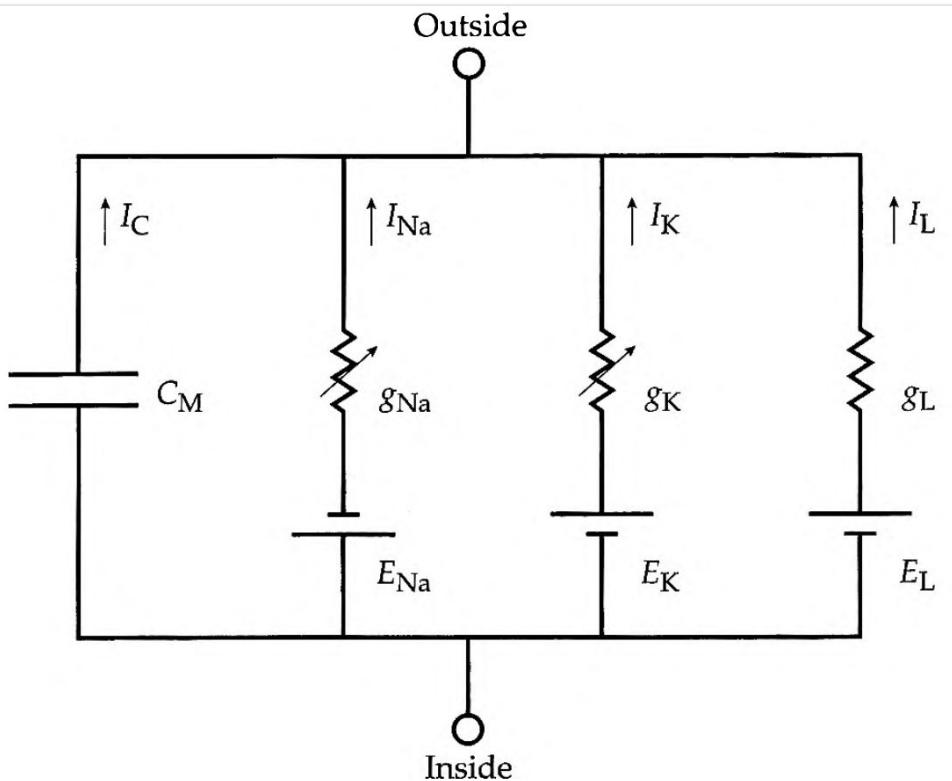
$$g_{Na} = \frac{I_{Na}}{E - E_{Na}}$$

$$g_K = \frac{I_K}{E - E_K}$$

Cambios en el tiempo en las conductancias en el axón gigante de calamar

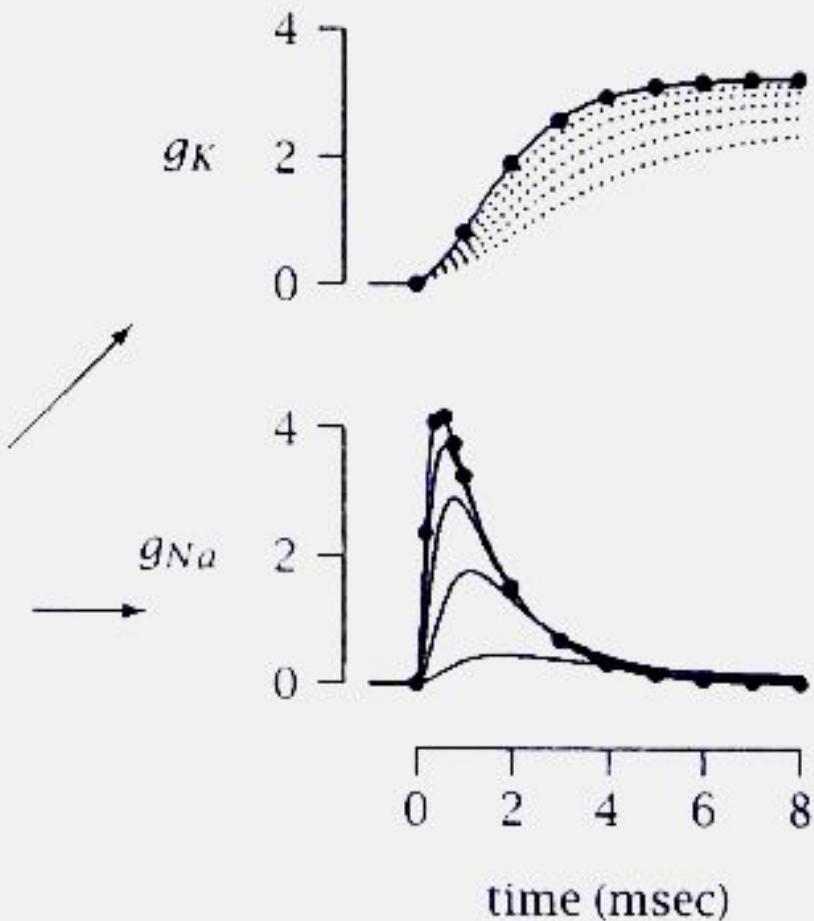
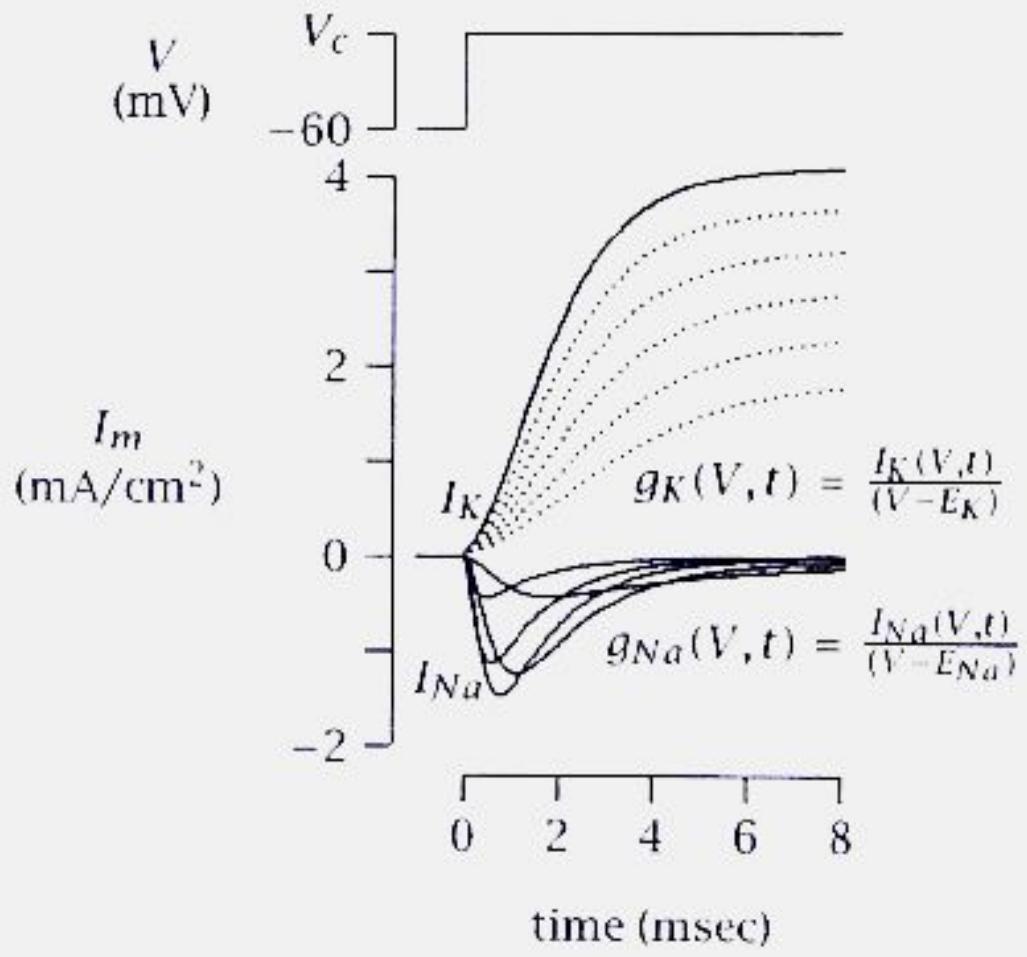


El valor instantáneo de las conductancias para un V_m fijo sigue la ley de Ohm



- HH refinaron el modelo para incluir varias ramas conductoras de iones
- Modernamente diríamos que las relaciones I-V para los canales de Na y K abiertos se evidenció que era lineal y que las g_{Na} y g_K son una medida de cuantos canales están abiertos.

Curso temporal de g_K y g_{Na} para V_m fijado a distintos valores

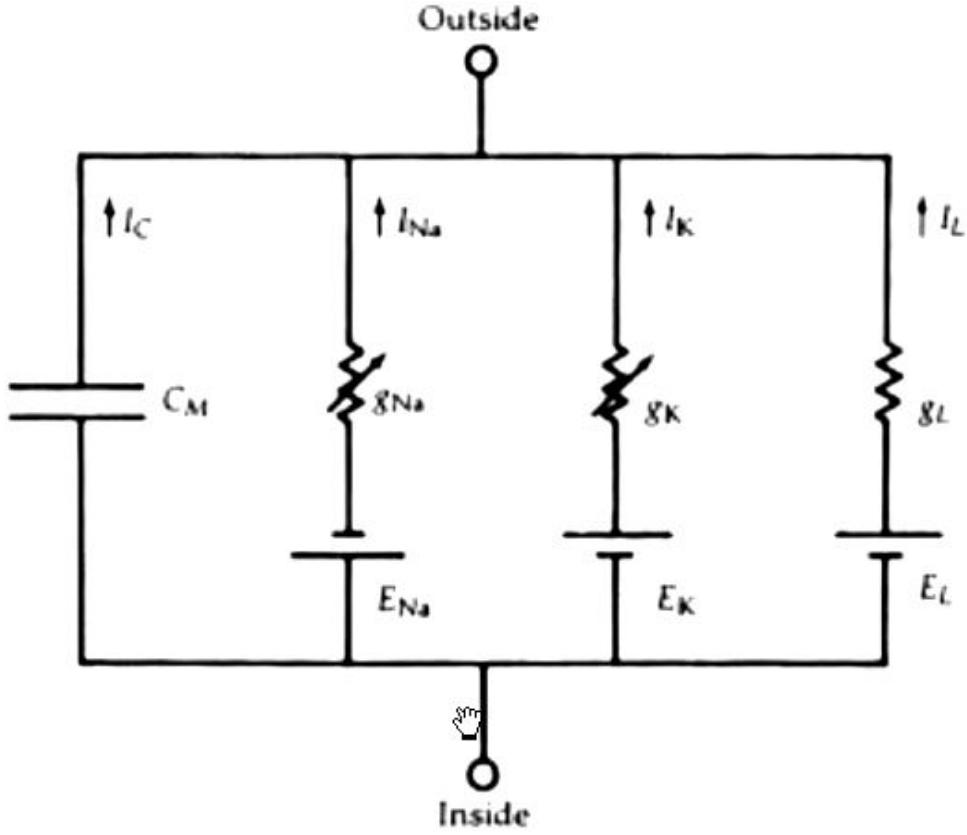


El modelo de Hodgkin y Huxley

- Resultados obtenidos estudiando las conductancias
- El modelo de compuerta (“gating model”)
 - Las corrientes iónicas fluyen a través de canales transmembrana que forman poros acuosos a través de los cuales los iones pueden difundir siguiendo sus gradientes electroquímicos.
 - Estos poros tienen compuertas (“gates”) que son controlados por cargas voltaje sensibles o partículas de compuerta. El movimiento de estas cargas dentro de la membrana puede ser descrito por el modelo de una única barrera de energía.

Modelo de conductancias en paralelo.

Refinamiento del circuito equivalente:

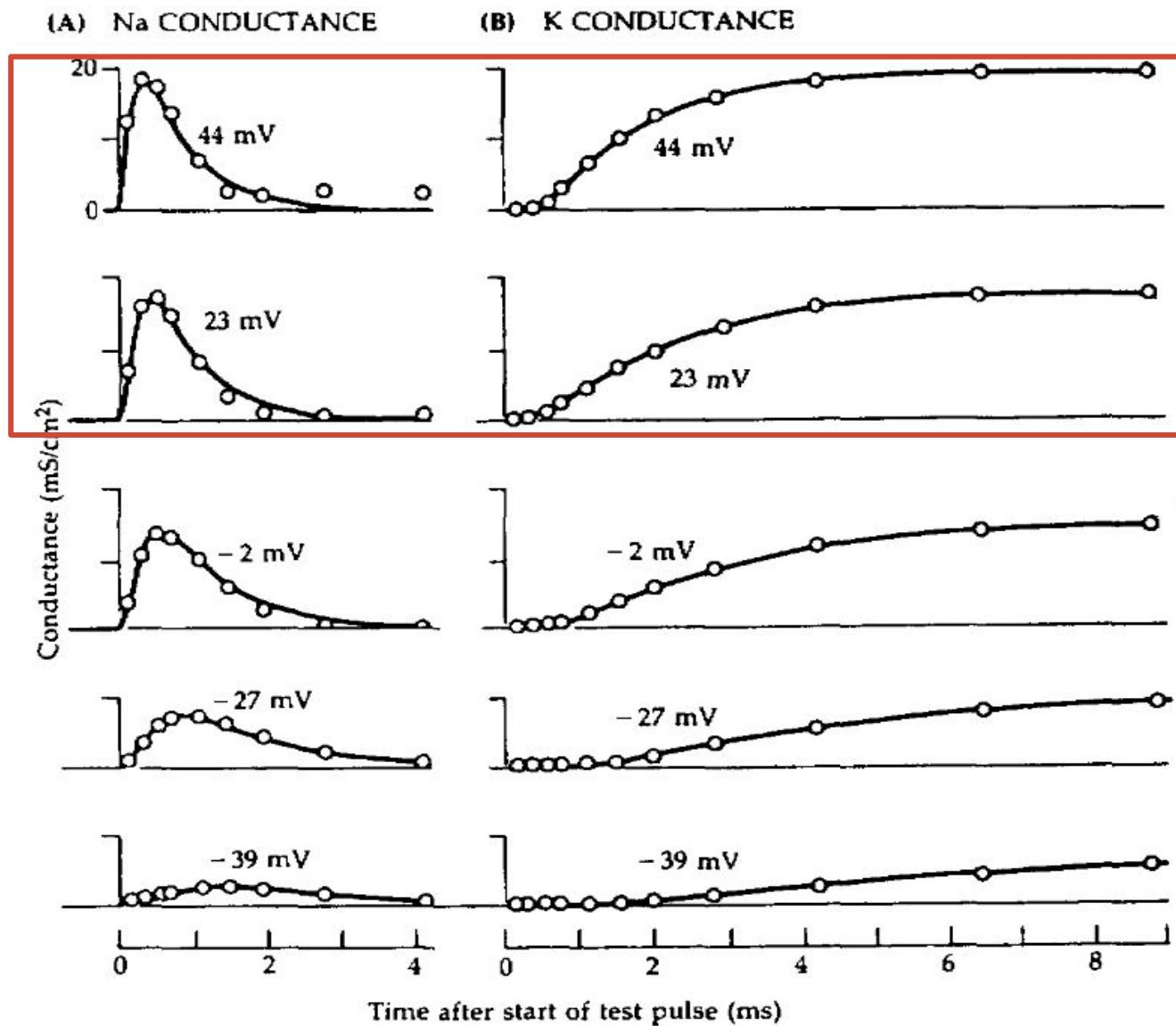


$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + I_K + I_{Na} + I_L,$$

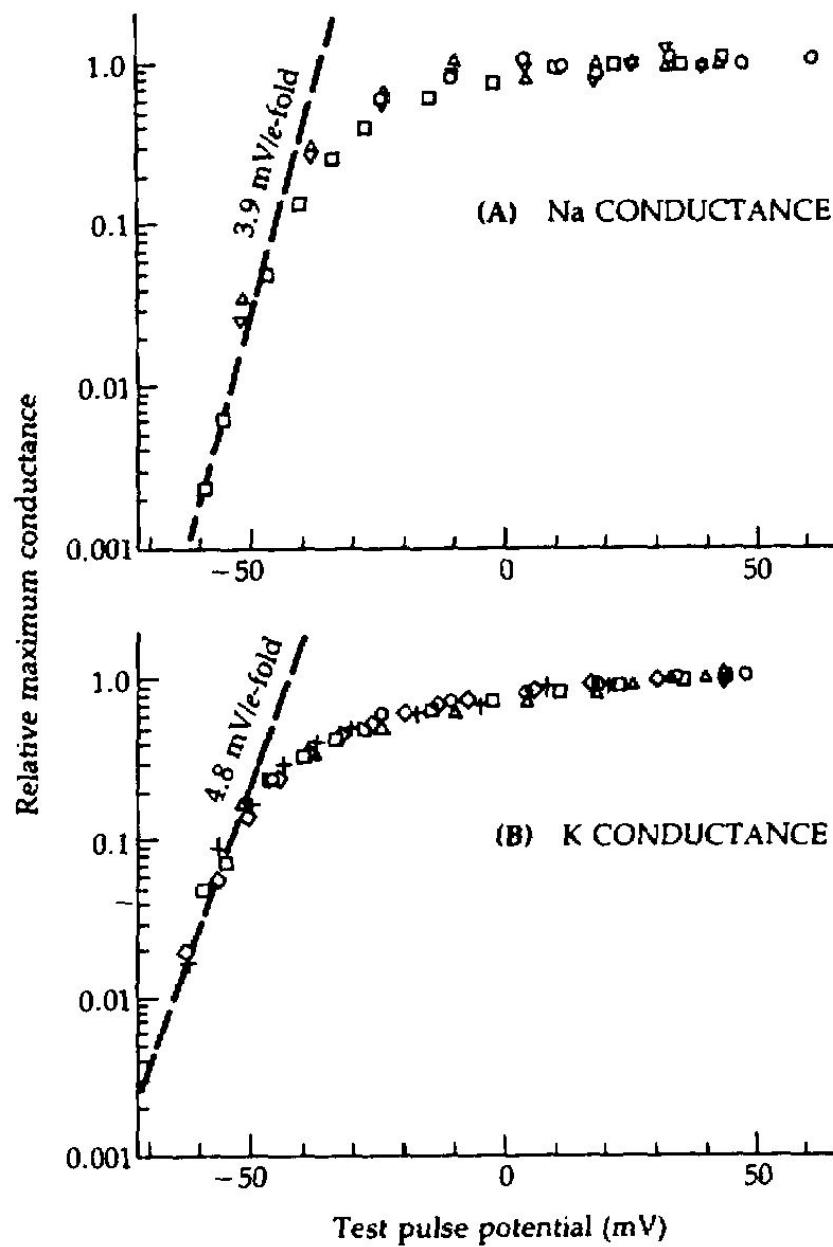
where I_L = leak current, which is carried mainly by Cl^- and other ions, since all currents obey Ohm's law. Thus,

$$\begin{aligned} I_m &= C_m \frac{dV}{dt} + g_K(V, t)(V - E_K) + g_{Na}(V, t)(V - E_{Na}) \\ &\quad + g_L(V - E_L). \end{aligned} \tag{6.3.1}$$

Cambios en las conductancias a varios voltajes



Voltaje-dependencia y saturación de las conductancias iónicas

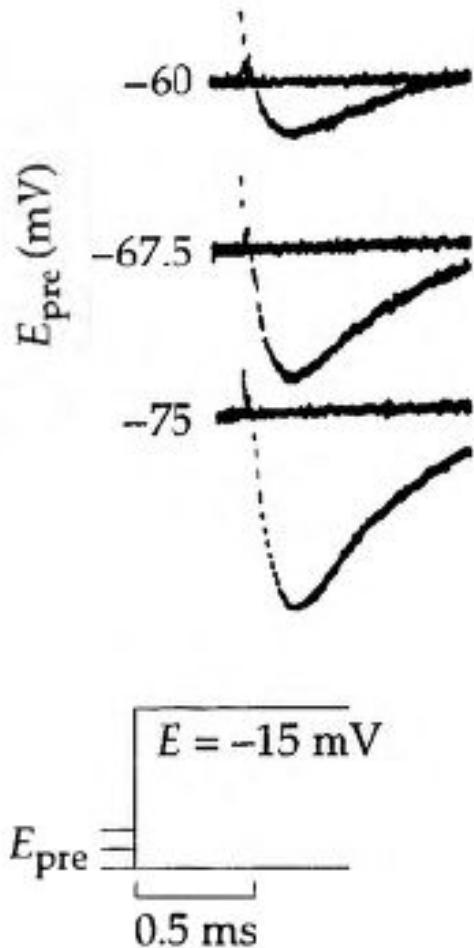


Dos procesos cinéticos controlan la conductancia de sodio:

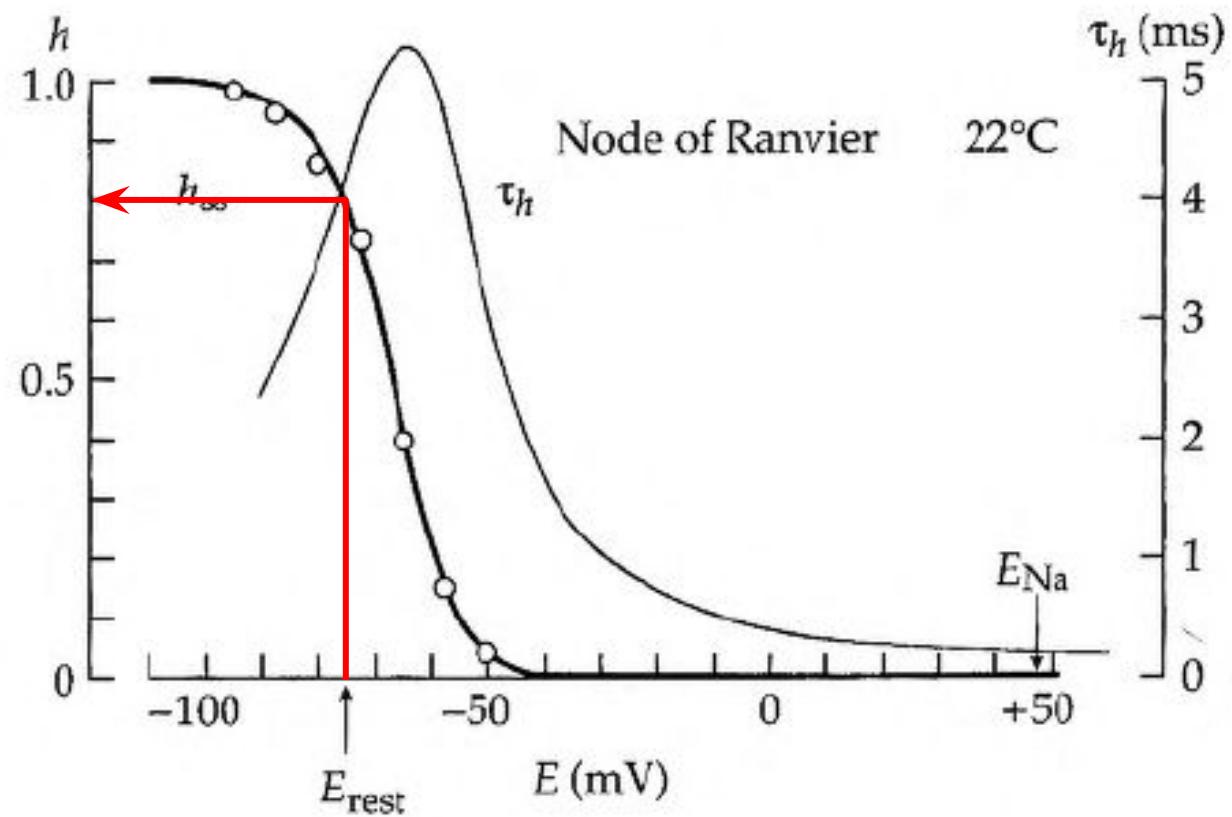
- **Activación:** proceso rápido que abre los canales de sodio durante la despolarización. Durante la repolarización se produce una rápida reversión de la activación que da cuenta del cierre de canales
- **Inactivación:** es un proceso más lento que cierra los canales de sodio durante la despolarización. Una vez inactivados, la membrana debe ser repolarizada o hiperpolarizada por varios milisegundos para remover la inactivación

Inactivación de la corriente de Na

(A) Na CURRENT

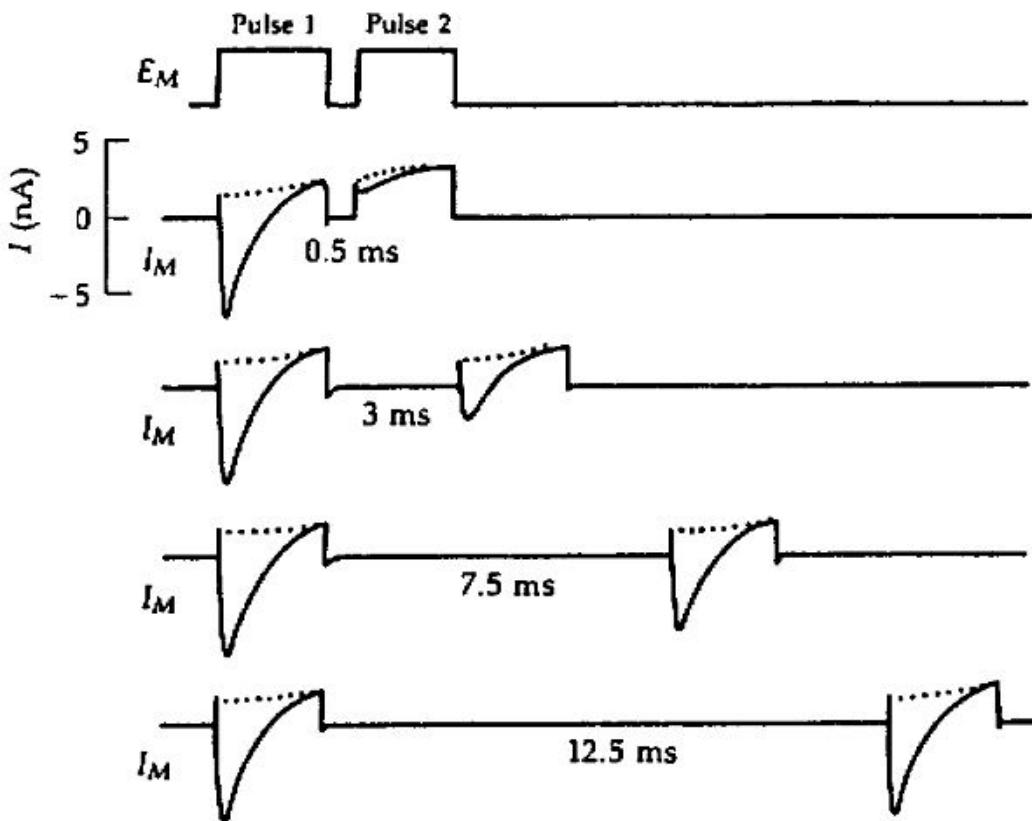


(B) ANALYSIS

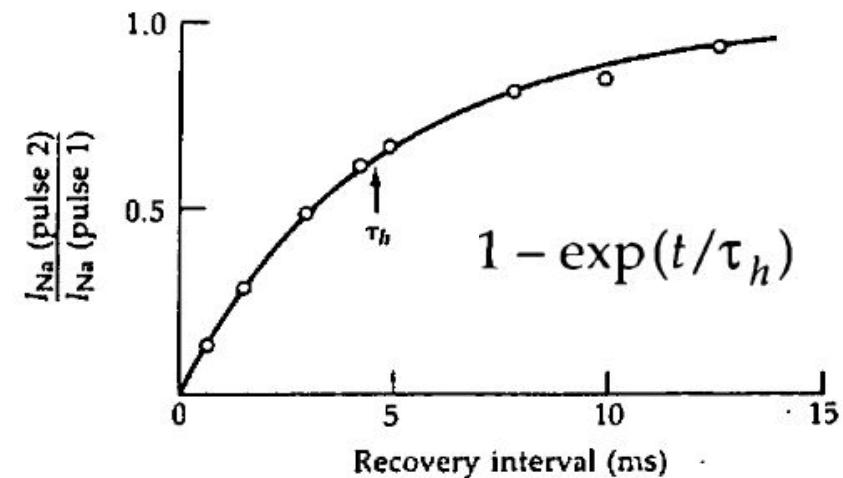


Recuperación de la inactivación de la I_{Na}

(A) TWO-PULSE EXPERIMENT



) RECOVERY CURVE



Cuando el experimento se repite con otros potenciales de recuperación se observa que τ_h es voltaje dependiente

Descripción de los cambios de permeabilidad por el modelo HH

- Desarrollaron una descripción cinética empírica suficientemente **simple** para hacer cálculos de las respuestas eléctricas.
- Suficientemente bueno como para predecir correctamente los rasgos principales de la excitabilidad como la forma del potencial de acción y la velocidad de conducción.

El modelo de HH

- Ecuaciones separadas para g_{Na} y g_K
- Hay un límite máximo para las conductancias posibles:
 $\underline{g}_{Na}, \underline{g}_K$
- Esas conductancias máximas se multiplican por coeficientes que representan la fracción de esa conductancia máxima realmente expresada para cada valor de V_m y t
- Estos coeficientes varían entre 0 y 1
- Todas las propiedades cinéticas del modelo entran como dependencia temporal de estos coeficientes
- Las conductancias dependen sólo del voltaje y el tiempo
- g_{Na} y g_K cambian de manera gradual con el tiempo (sin saltos) por lo tanto los coeficientes deben ser funciones continuas del tiempo

Modelo de HH

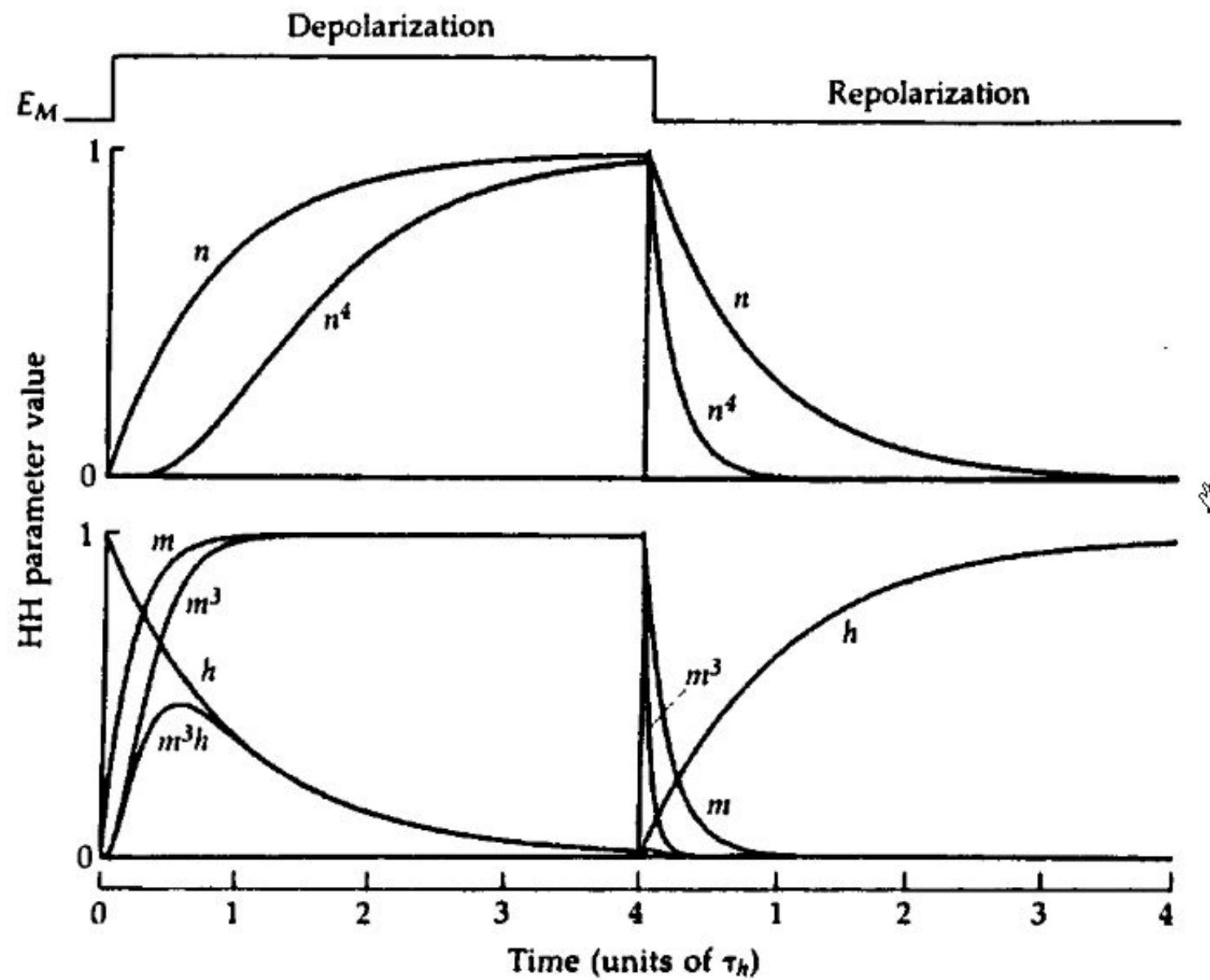
$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \bar{g}_l (V_m - V_l),$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1-n) - \beta_n(V_m)n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1-m) - \beta_m(V_m)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1-h) - \beta_h(V_m)h$$

Curso temporal de los parámetros del modelo de HH



- HH observaron que durante la etapa de despolarización de un experimento de fijación de voltaje el cambio de conductancia tenía una forma sigmoidea, pero durante la etapa de repolarización el cambio de conductancia tenía una forma exponencial.
- HH sabían que las reacciones de primer orden del tipo propuesto para las compuertas de los canales individuales deberían producir curvas exponenciales, pero que las curvas sigmoideas serían el resultado de procesos cooperativos en los que varias reacciones de primer orden debían ocurrir simultáneamente.
- Esto encajaba con la noción de que los canales contenían varias compuertas, todas las cuales tenían que estar abiertas al mismo tiempo para que el canal se abriera, de ahí la forma sigmoidea de la curva ascendente.
- Por otro lado, solo se tiene que cerrar una compuerta para que el canal se cierre, de ahí la forma exponencial de la curva descendente.

$$I_K = n^4 \bar{g}_K (E - E_K)$$

$$\text{“}1-n\text{”}\overset{\alpha_n}{\overleftarrow{\overrightarrow{}}}\text{ }n\text{ }\overset{\beta_n}{\overrightarrow{\overleftarrow{}}}$$

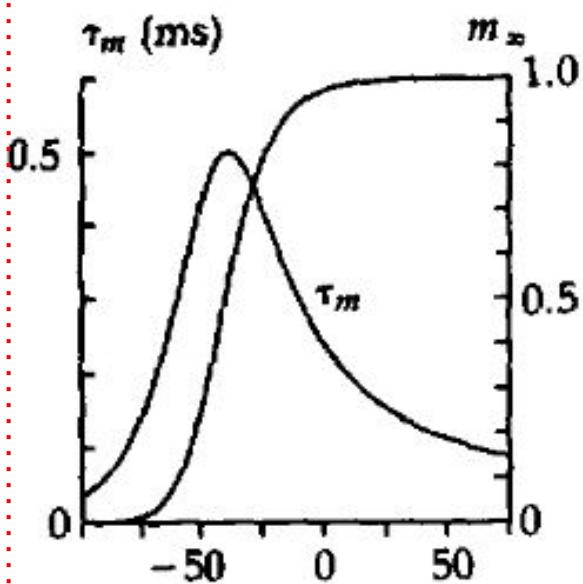
$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \qquad \qquad \frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$$

$$\tau_n=\frac{1}{\alpha_n+\beta_n}$$

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

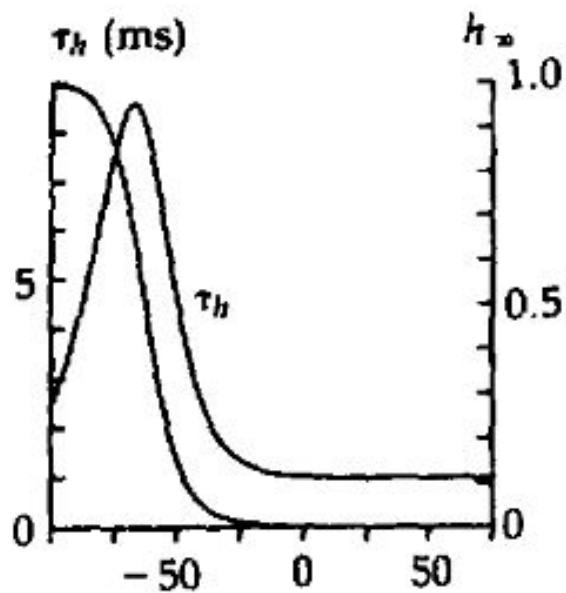
Voltaje-dependencia de los parámetros del modelo HH

m

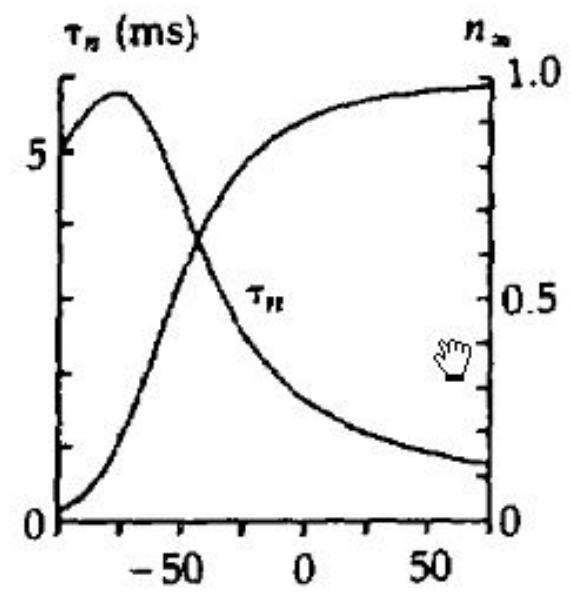


h

Squid axon 6.3°C



n



Membrane potential (mV)

$$I_{\text{Na}} = m^3 h \bar{g}_{\text{Na}} (E - E_{\text{Na}})$$

$$\text{"}1-m\text{"} \xrightleftharpoons[\beta_m]{\alpha_m} m \qquad \frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$$

$$\text{"}1-h\text{"} \xrightleftharpoons[\beta_h]{\alpha_h} h \qquad \frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

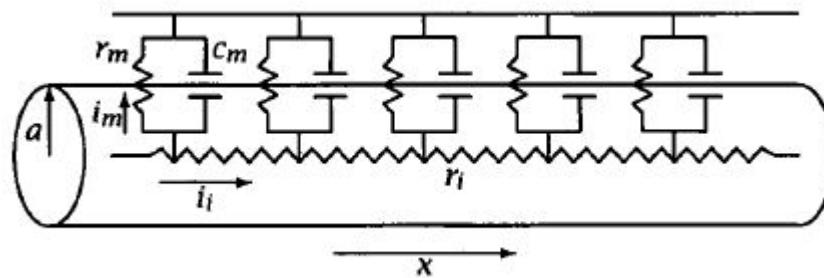
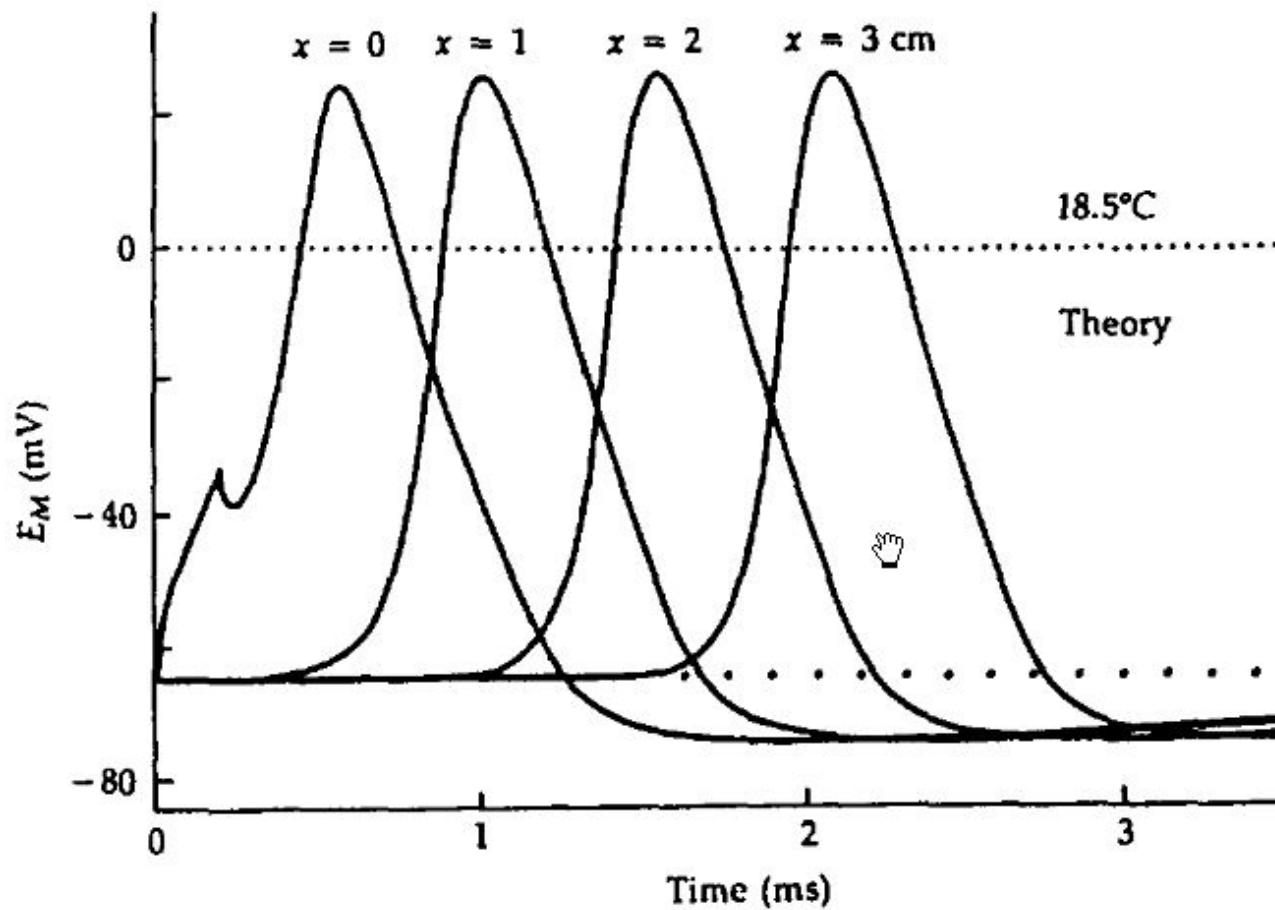
$$m(t) = m_\infty - (m_\infty - m_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right)$$

$$I_i = m^3 h \bar{g}_{\text{Na}} (E - E_{\text{Na}}) + n^4 \bar{g}_{\text{K}} (E - E_{\text{K}}) + \bar{g}_{\text{L}} (E - E_{\text{L}})$$

compuertas y probabilidad de apertura del canal

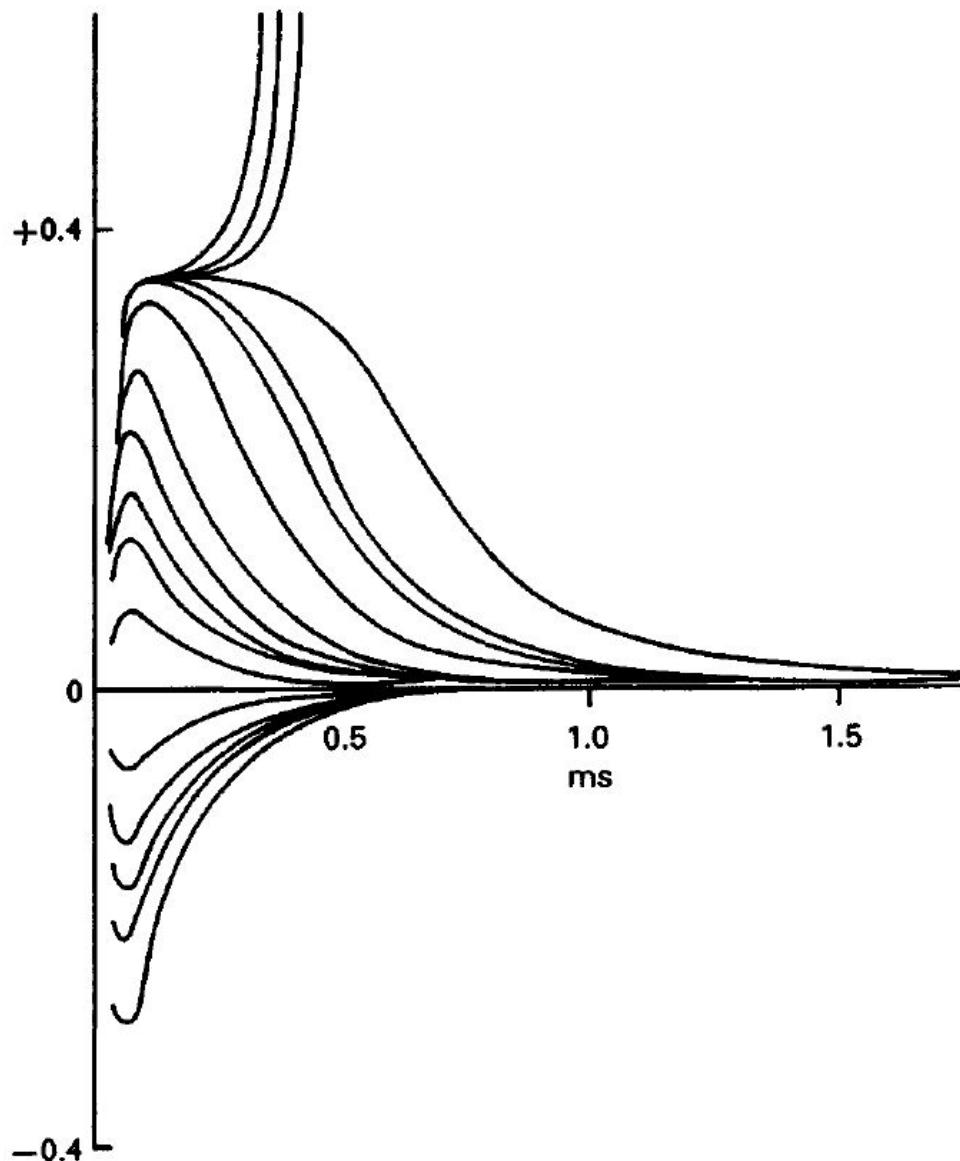
- La dependencia de voltaje de probabilidad de abertura (P) surge porque las constantes de velocidad de transición α y β son en sí mismas dependientes del voltaje.
- Si el potencial de membrana cambia, y consecuentemente los valores de α y β para una clase particular de compuerta cambian, entonces la P para esa clase de compuerta también debe cambiar.
- Para compuertas de activación, la dependencia del voltaje de α y β es tal que un cambio despolarizante en el potencial de membrana hace que P aumente, mientras que para las compuertas de inactivación el cambio en α y β hace que P disminuya.

Cálculo del potencial de acción propagado



Umbral

Relación dinámica con la despolarización entre la rápida activación de las conductancias de Na^+ y los procesos más lentos de activación de las conductancias de K^+ e inactivación de las conductancias de Na^+



Modelo de Hodgkin y Huxley

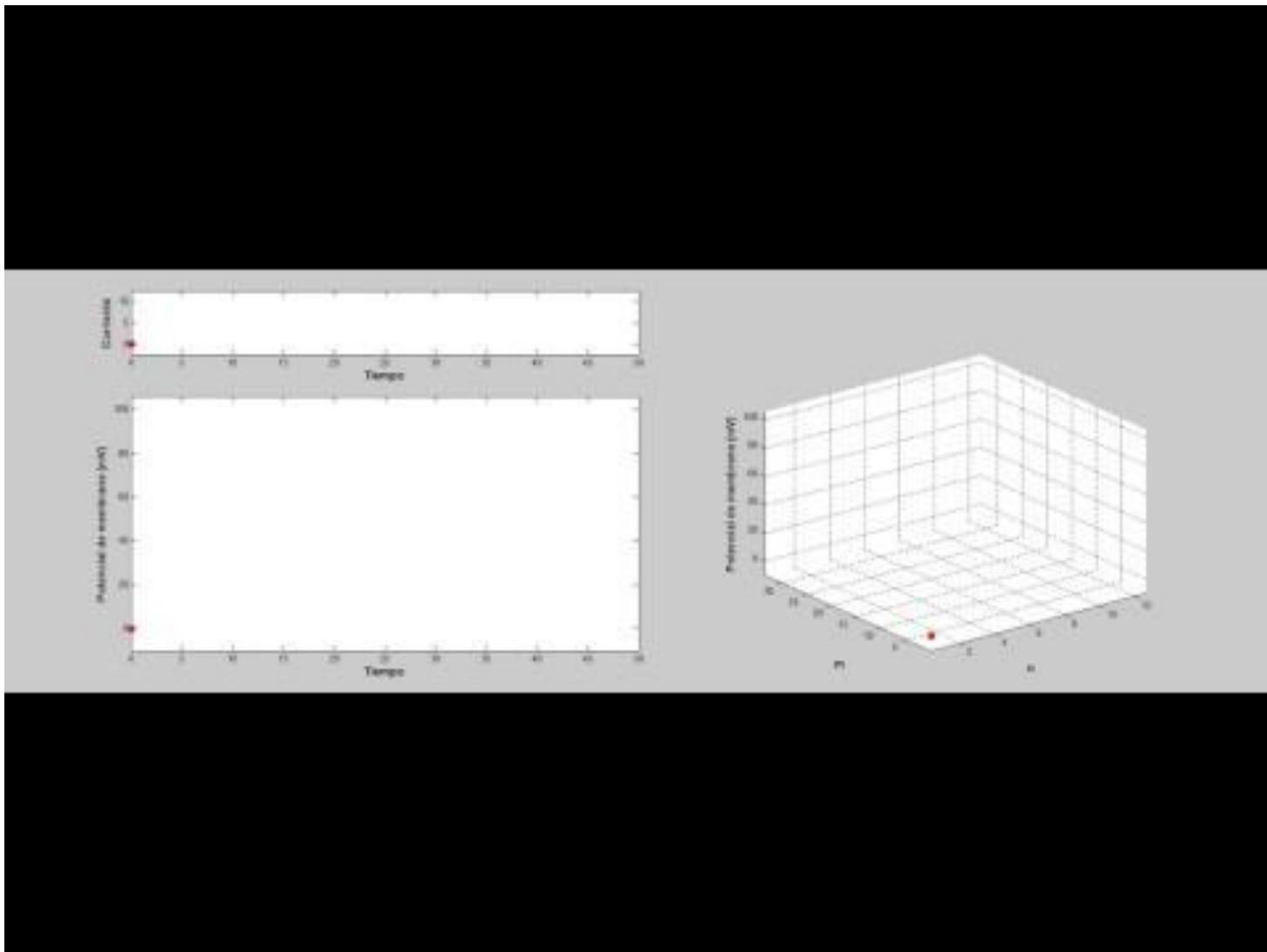
$$C \frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - E_K) - g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) + I(t) \quad (2.12)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = -[n - n_0(V)] \quad (2.12)$$

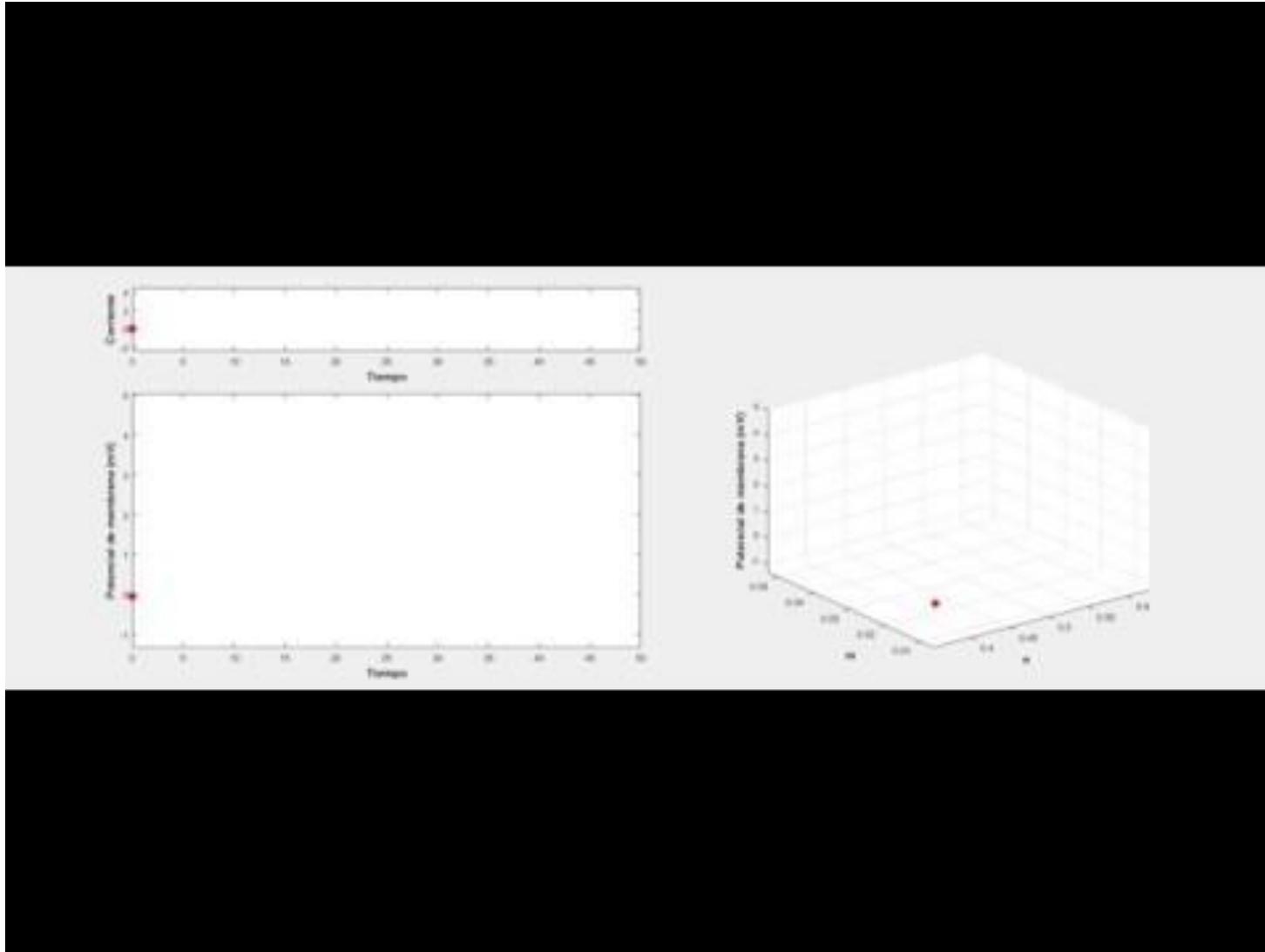
$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = -[m - m_0(V)] \quad (2.13)$$

$$\tau_h(V) \frac{dh}{dt} = -[h - h_0(V)] \quad (2.14)$$

Dinámica del modelo HH



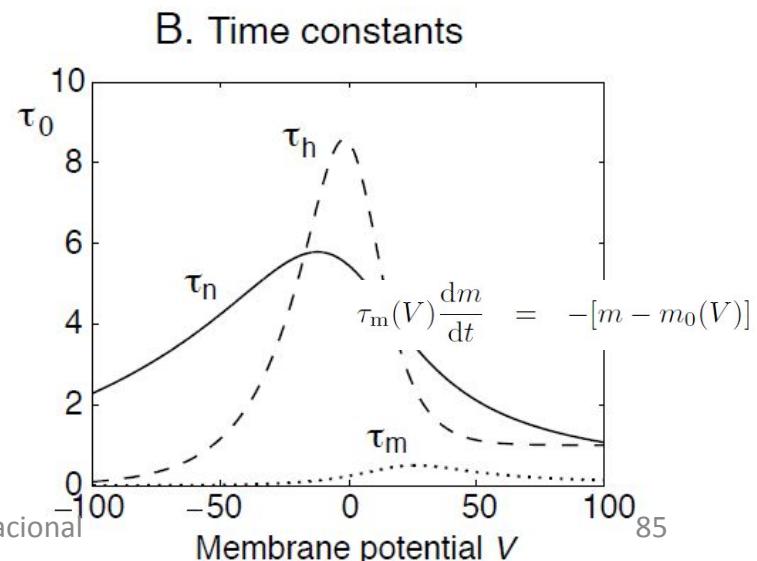
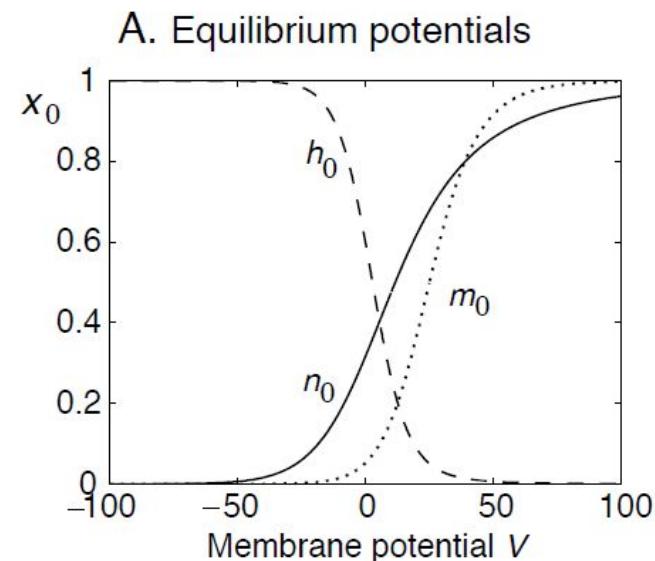
Dinámica subumbral



- En general, las neuronas son excitables porque están cerca de bifurcaciones entre el estado de reposo y “spiking”,
- El tipo de bifurcación determina las propiedades de excitabilidad de la neurona.

Simplificando HH

- Se han propuesto varios modelos que reducen la dimensionalidad de los sistemas de Hodgkin-Huxley
- En la Fig. A vemos que la tasa de inactivación de los canales de Na^+ es aproximadamente recíproco a la apertura de los canales de K^+ .
- De este modo podemos reducir la dimensionalidad del modelo estableciendo que
$$h = 1 - n.$$
- Además, en la Fig. B podemos ver que el τ_m constante de tiempo para la variable dinámica m es pequeña para todos los valores de V .
 - La dinámica de esta variable es rápida y por lo tanto se puede aproximar con los correspondientes valores de equilibrio, $m_0(V)$.
- Estas simplificaciones reducen el modelo de Hodgkin-Huxley a un sistema de dos dimensiones con un potencial de acción muy similar a la de las neuronas originales Hodgkin-Huxley.



Modelo de Wilson

$$C \frac{dV}{dt} = -g_K R(V - E_K) - g_{Na}(V)(V - E_{Na}) + I(t)$$

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = -[R - R_0(V)],$$

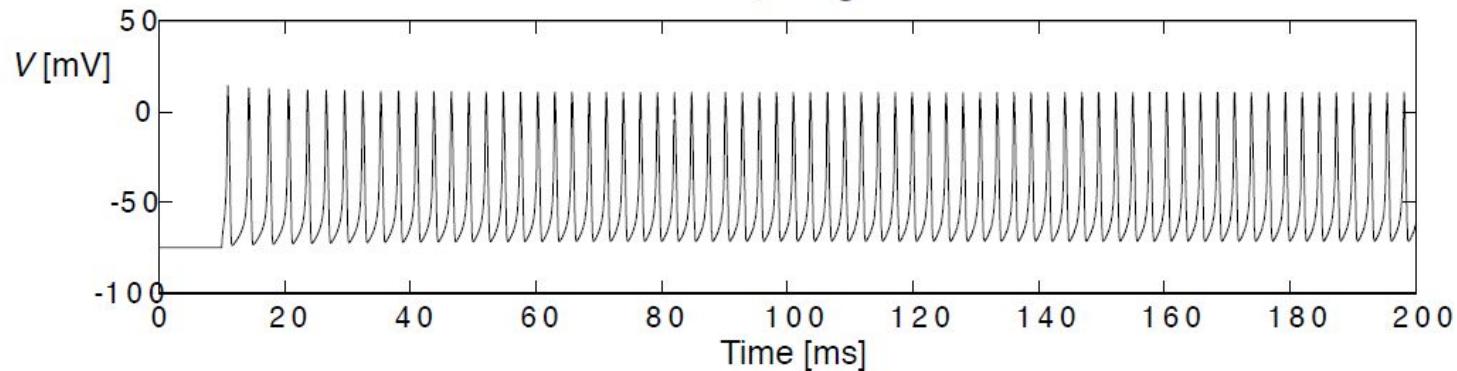
$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V)(V - E_{Na}) - g_K R(V - E_K) \\ -g_T T(V - E_T) - g_H H(V - E_H) + I(t)$$

$$\tau_R \frac{dR}{dt} = -[R - R_0(V)]$$

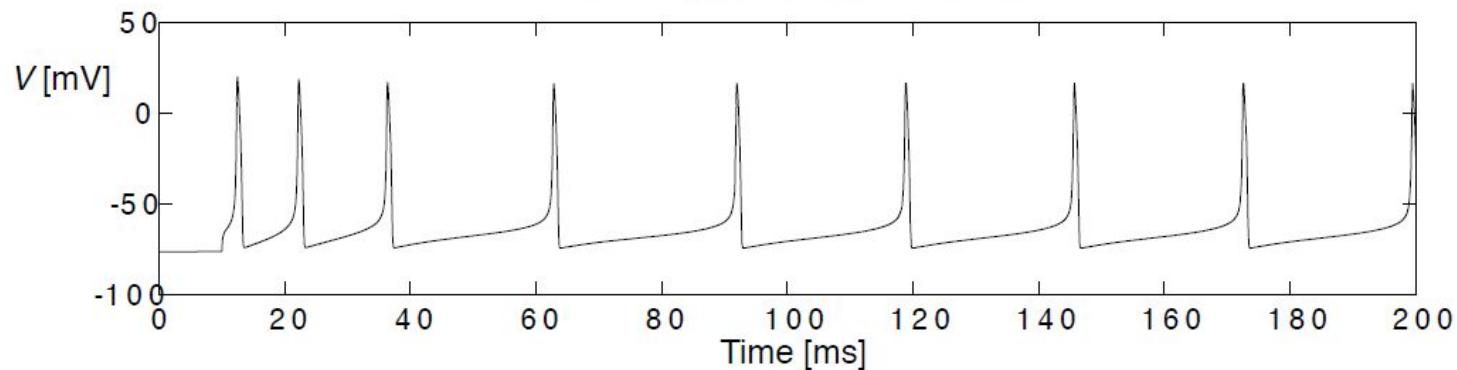
$$\tau_T \frac{dT}{dt} = -[T - T_0(V)]$$

$$\tau_H \frac{dH}{dt} = -[H - 3T(V)],$$

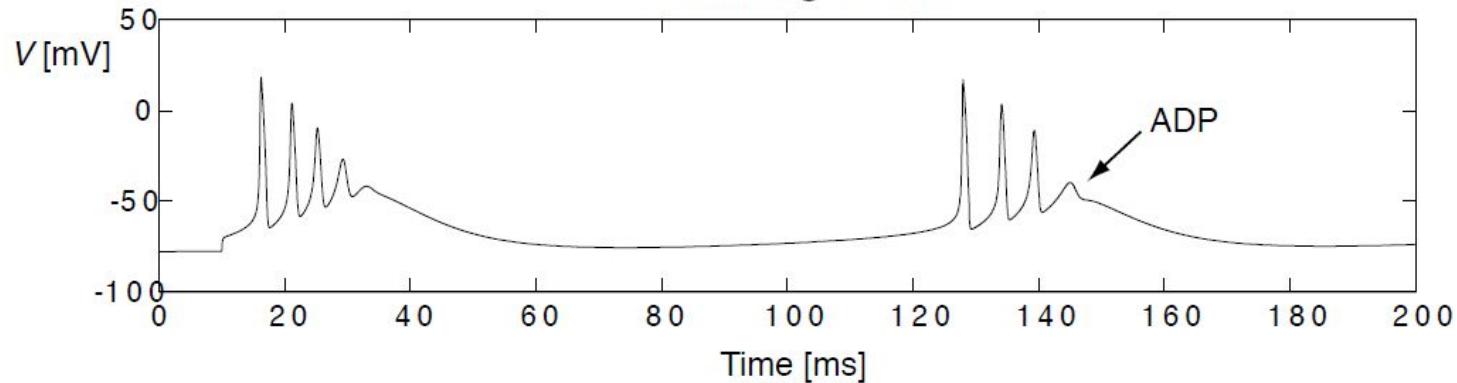
A. Fast spiking neuron



B. Regular spiking neuron

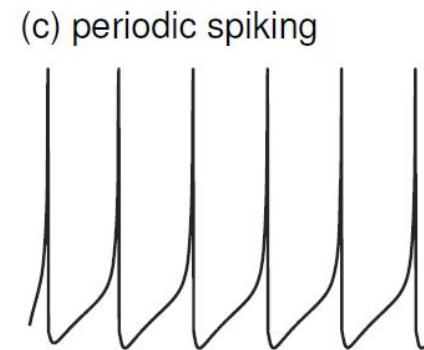
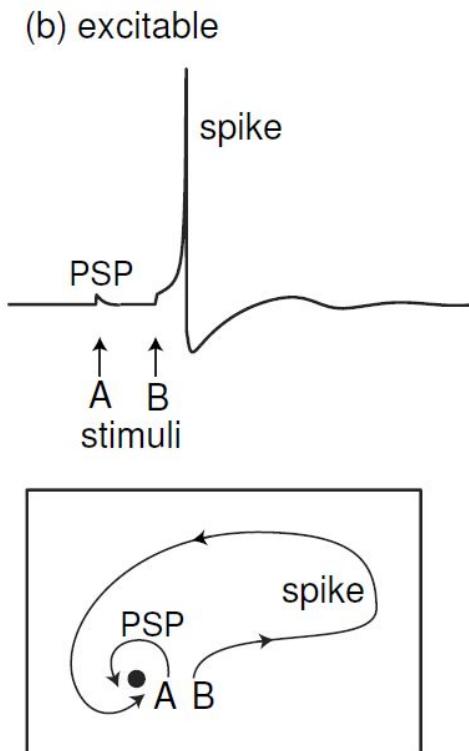
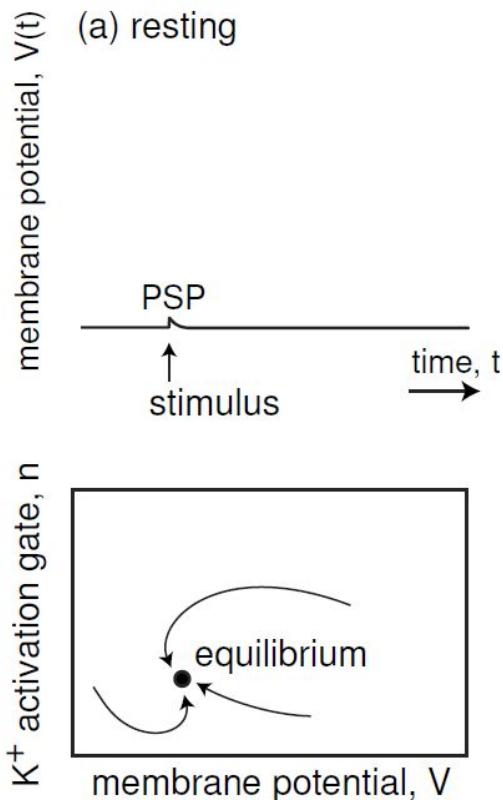


C. Bursting neuron



Típicamente, todas las variables que describen la dinámica neuronal se pueden clasificar en cuatro clases, de acuerdo con su función y la escala de tiempo.

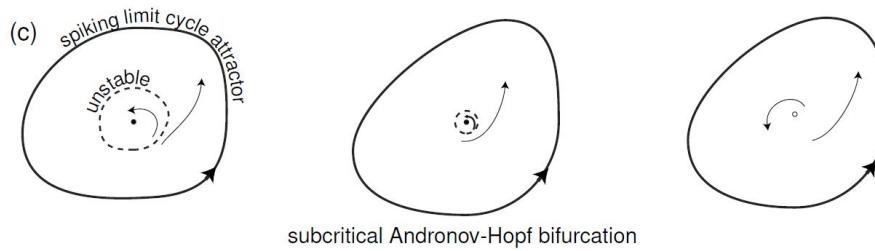
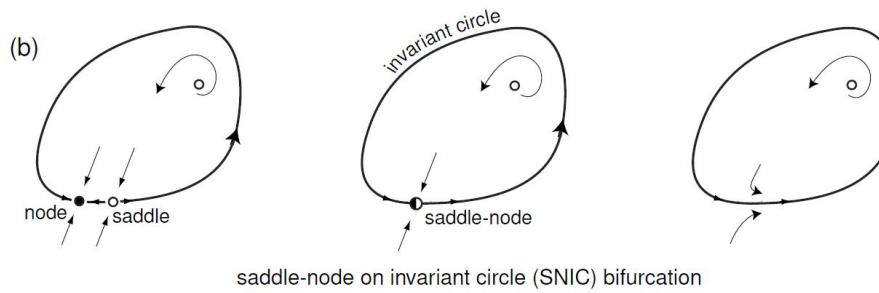
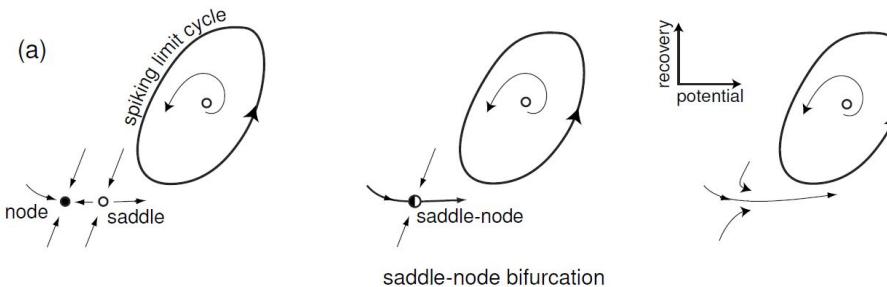
- 1. El potencial de membrana.
- 2. Variables de excitación, tales como la activación de una corriente de Na^+ .
 - Estas variables son responsables de la fase ascendente de la espiga.
- 3. Variables de recuperación, tales como la inactivación de una corriente de Na^+ y la activación de una corriente rápida de K^+ .
 - Estas variables son responsables de la repolarización (fase descendente) de la espiga.
- 4. Variables de adaptación, tales como la activación de corrientes lentas dependientes del voltaje o activadas por Ca^{2+} .
 - Estas variables se acumulan durante un aumento rápido y prolongado de las descargas y pueden afectar la excitabilidad en el largo plazo. El modelo de Hodgkin-Huxley no tiene variables del cuarto tipo, pero muchos modelos neuronales sí.



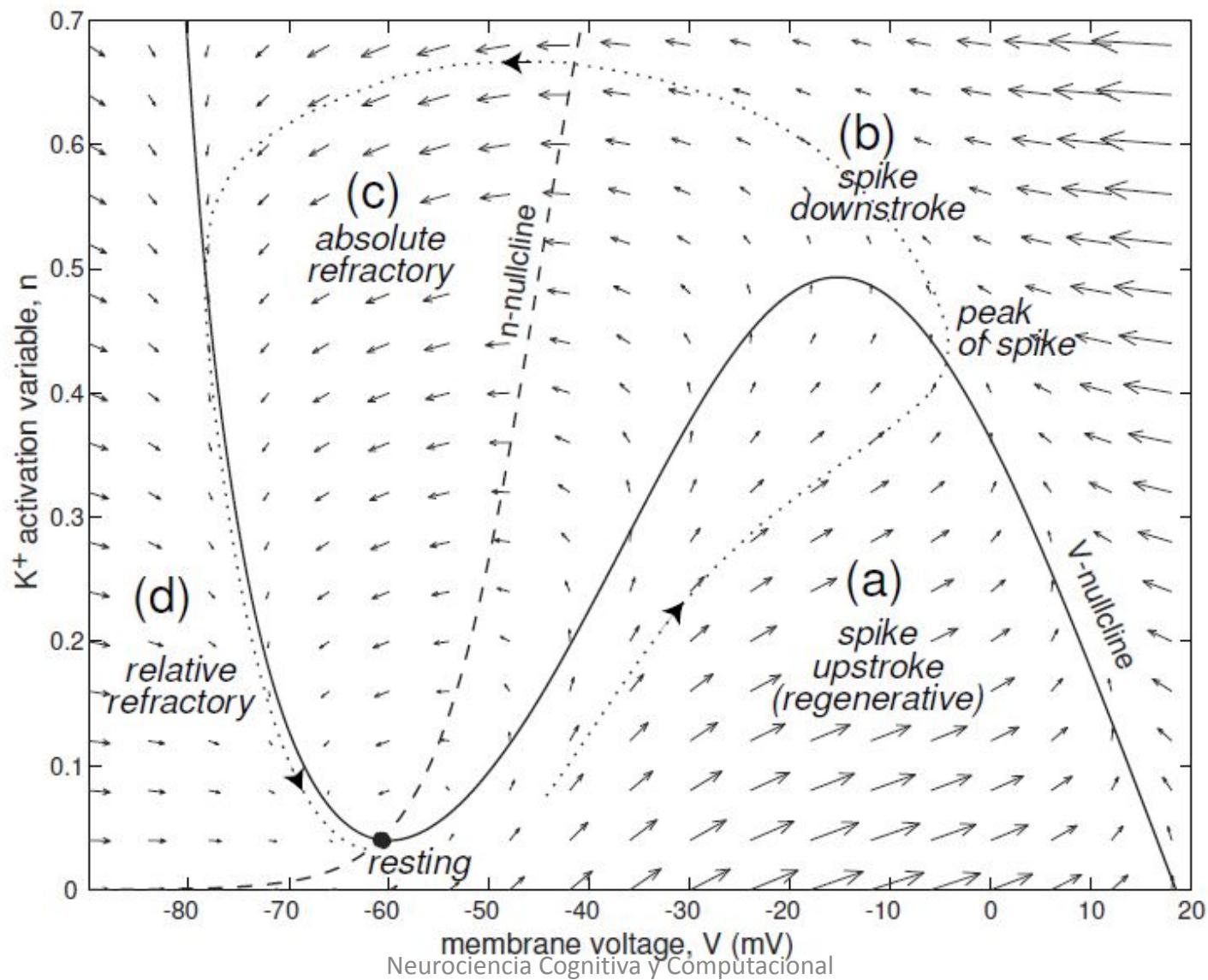
Bifurcaciones

- Hay un cierto nivel intermedio de corriente inyectada que corresponde a la transición de reposo a spiking sostenido
- Desde el punto de vista de los sistemas dinámicos, la transición corresponde a una bifurcación de la dinámica de las neuronas, es decir, un cambio cualitativo del diagrama de fases del sistema.

4 tipos de bifurcaciones para pasar del modo reposo al modo «spiking»

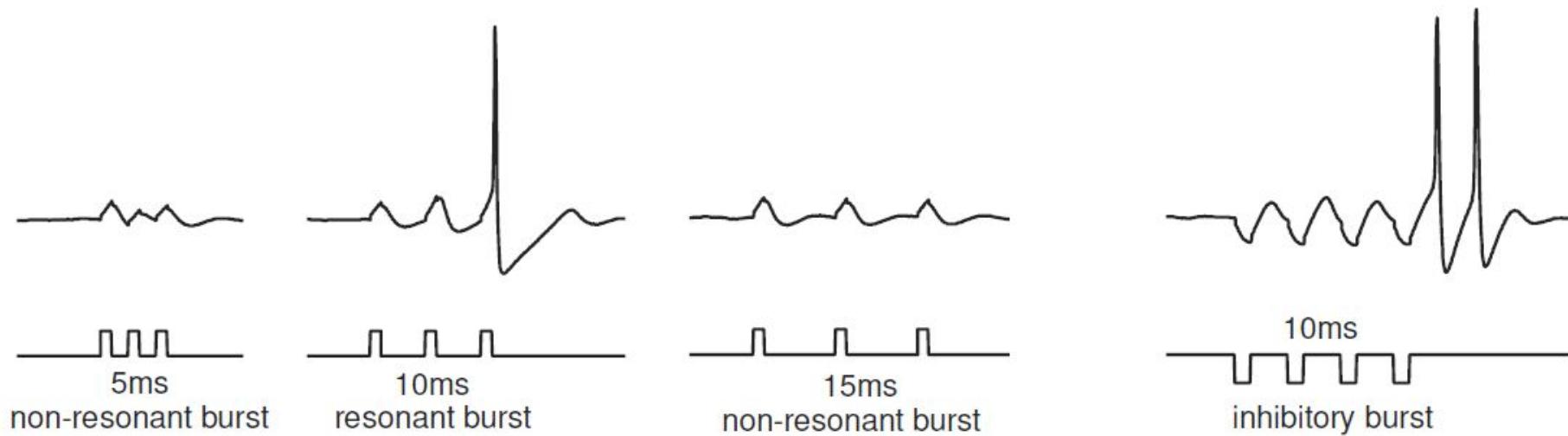


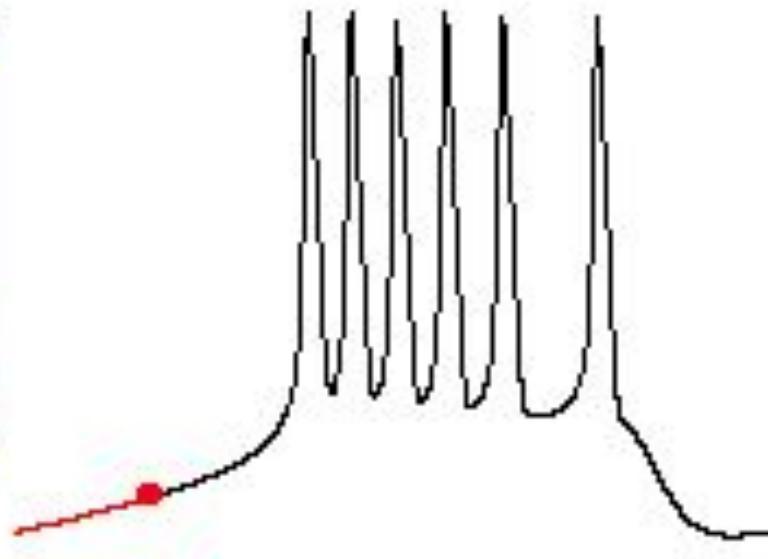
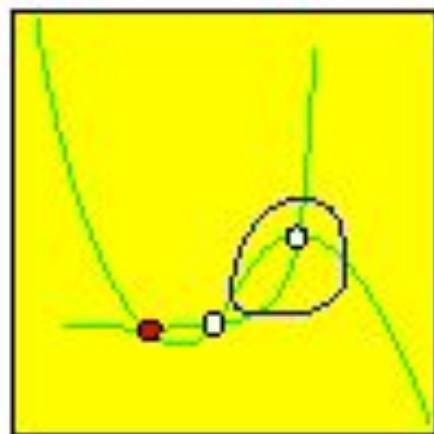
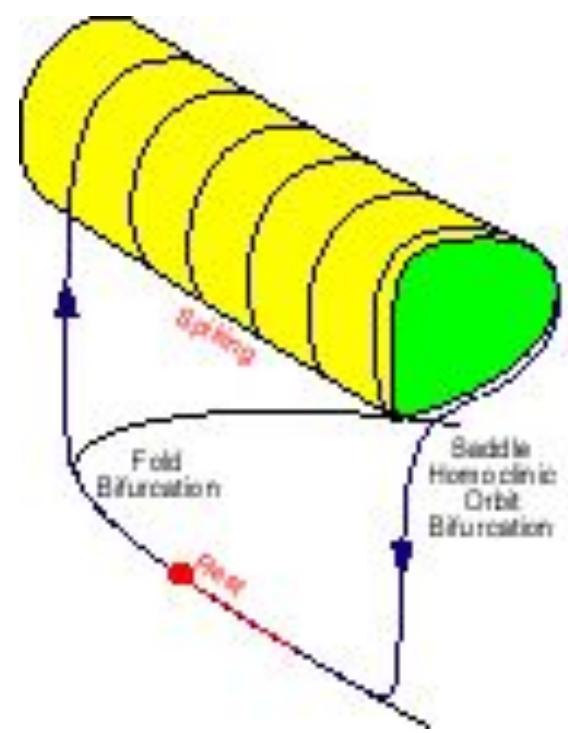
Nulclinas



- Sistemas sometidos a bifurcaciones Andronov-Hopf, ya sea subcrítico o supercrítico, exhiben oscilaciones amortiguadas de potencial de membrana, mientras que los sistemas cercanos a bifurcaciones silla-nodo, ya sea dentro o fuera de un círculo invariante, no lo hacen.
- La existencia de pequeñas oscilaciones en la amplitud crea la posibilidad de resonancia a la frecuencia de los impulsos de entrada, como en la Fig.1.7, y otras características interesantes.
- Nos referimos a las neuronas con oscilaciones amortiguadas subliminales como resonadores y para aquellos que no tienen esta propiedad como integradores.

Respuesta resonante de una neurona mesencefálica del gato





El modelo de Morris-Lecar

- Es un sistema de dos dimensiones de las ecuaciones diferenciales no lineales. Se considera un modelo simplificado en comparación con el modelo de Hodgkin-Huxley de cuatro dimensiones.

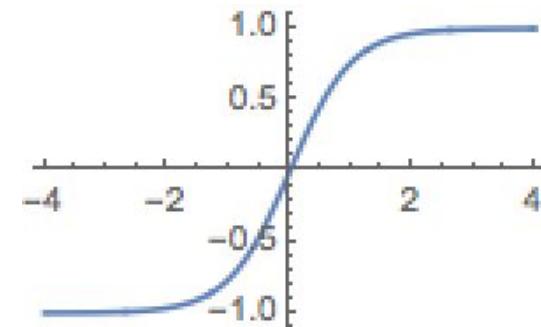
$$C \frac{dV}{dt} = I - g_L(V - V_L) - g_{\text{Ca}} M_{ss}(V - V_{\text{Ca}}) - g_K N(V - V_K)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{N_{ss} - N}{\tau_N}$$

$$M_{ss} = \frac{1}{2} \cdot (1 + \tanh[\frac{V - V_1}{V_2}])$$

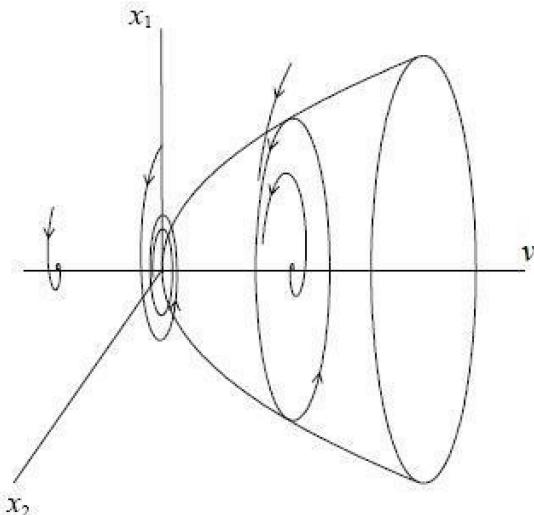
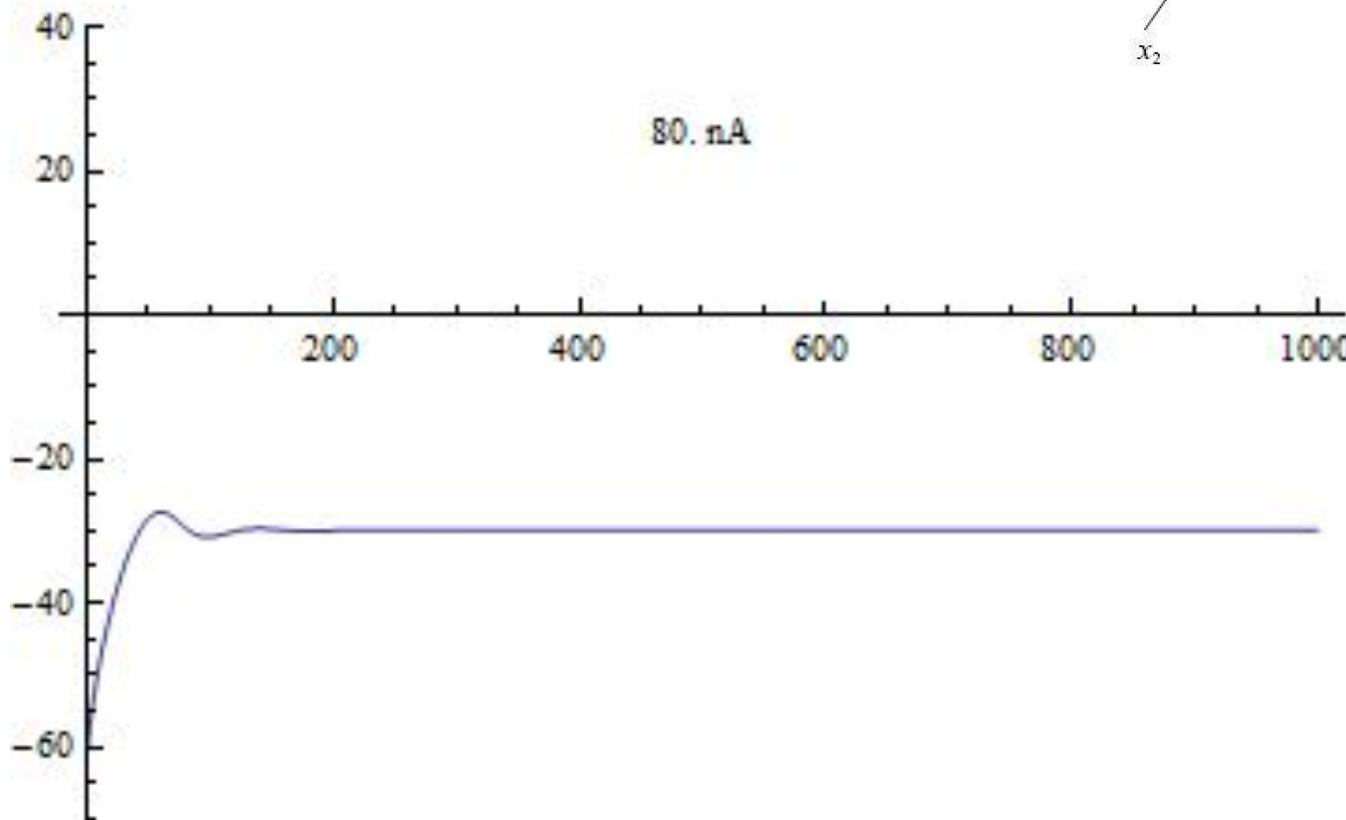
$$N_{ss} = \frac{1}{2} \cdot (1 + \tanh[\frac{V - V_3}{V_4}])$$

$$\tau_N = 1 / (\phi \cosh[\frac{V - V_3}{2V_4}])$$

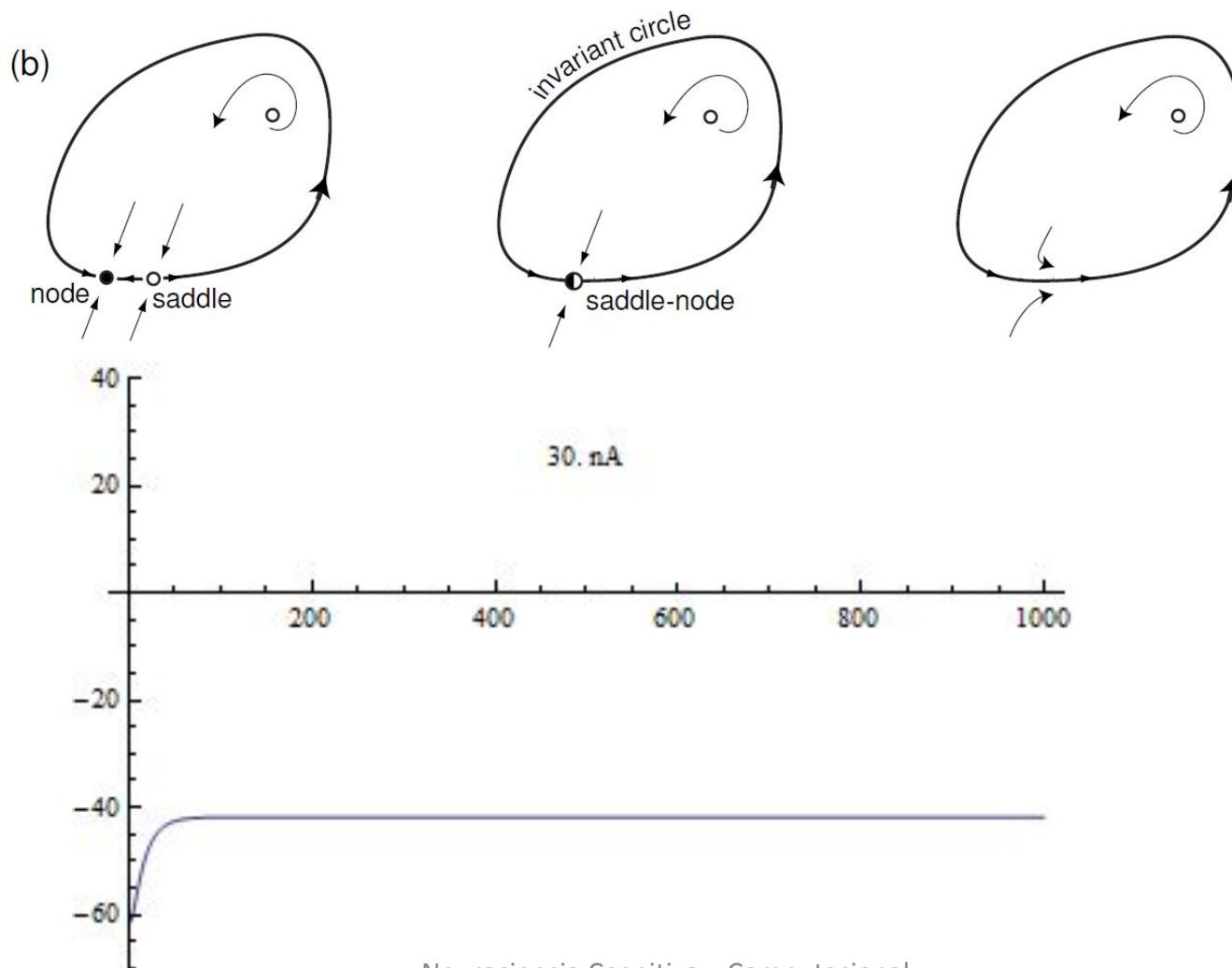


- Cualitativamente, este sistema de ecuaciones describe la compleja relación entre el potencial de membrana y la activación de los canales iónicos en la membrana: el potencial depende de la actividad de los canales iónicos y la actividad de los canales de iones depende del voltaje. A medida que se alteran los parámetros de bifurcación, se exhiben diferentes clases de comportamiento de las neuronas.

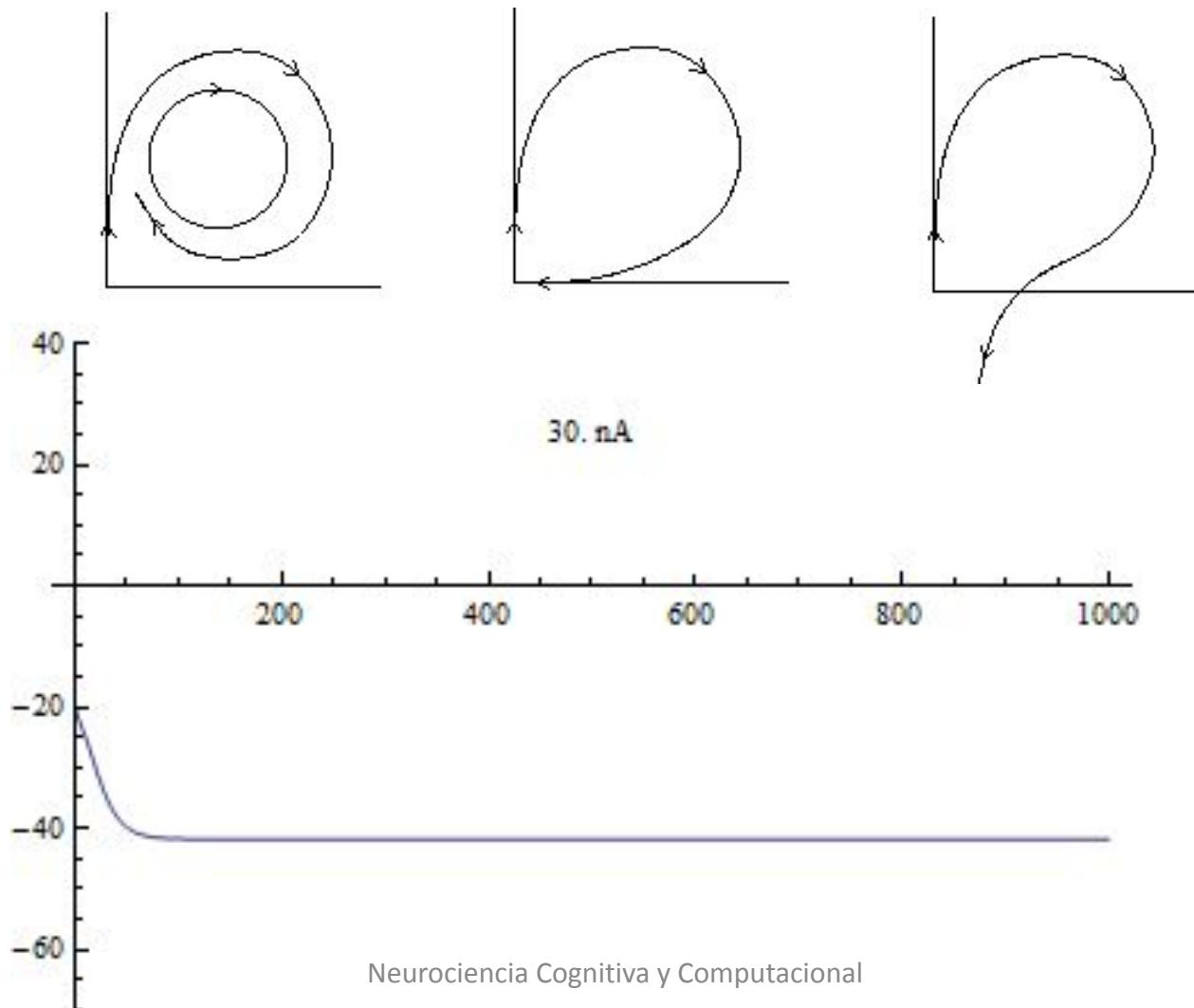
ML bifurcación de Hopf



ML bifurcación de SNIC



ML bifurcación homoclínica



Modelo de FitzHugh–Nagumo

$$\dot{v} = v - \frac{v^3}{3} - w + I_{\text{ext}}$$

$$\tau \dot{w} = v + a - bw.$$

imita la generación de potenciales de acción por los modelos de tipo Hodgkin Huxley que tienen nulclinas cúbicas (en forma de N-), como en Fig.4.4. Aquí V imita el voltaje de la membrana y la "recuperación" imita la variable w activación de una corriente saliente.

Parámetro I representa la corriente inyectada, y en aras de la simplicidad, establece I = 0 en nuestro análisis a continuación.

Parámetro a describe la forma de la parábola cónica V (a-V) (V-1), y parámetros $b > 0$ y $c \geq 0$ describen la cinética de la variable de recuperación w. Cuando b y c son pequeñas, el modelo puede exhibir oscilaciones de relajación.

Modelo de FitzHugh–Nagumo

