

Modelado de Neurona de Hodgkin y Huxley

Tomás P. Gessi,^{*} Victoria Lopez,[†] Franco Molina,[‡] and Lautaro Ebner[§]
Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación,
Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina
 (Dated: October 19, 2024)

Este informe presenta la simulación del modelo de Hodgkin y Huxley[1], que modela el comportamiento de la membrana de una neurona como un circuito eléctrico. Utilizando métodos numéricos, se realizaron simulaciones para estudiar cómo responden las neuronas a distintos estímulos eléctricos.

I. INTRODUCCIÓN

El presente informe aborda la implementación y simulación del modelo de Hodgkin y Huxley [1], el cual describe el mecanismo por el cual las neuronas generan y transmiten señales eléctricas conocidas como potenciales de acción. Este modelo se fundamenta en la representación de la membrana celular como un circuito eléctrico, donde los canales iónicos (Na^+ y K^+) actúan como resistencias, y la membrana misma como un capacitor que almacena carga.

A lo largo del trabajo, se utiliza el método numérico Runge-Kutta de orden 4 para resolver las ecuaciones diferenciales que rigen el comportamiento eléctrico de las neuronas.

Mediante simulaciones computacionales, se analizaron distintos escenarios en los que las neuronas fueron sometidas a diversos estímulos, tanto débiles como fuertes, así como estímulos constantes y aleatorios.

Además, se exploró el concepto de período refractario, evaluando el tiempo que una neurona necesita para poder responder a un nuevo estímulo tras haber generado un potencial de acción.

Los resultados de las simulaciones permiten visualizar el comportamiento dinámico de las neuronas bajo estas diferentes condiciones.

II. TEORÍA

El modelo desarrollado por Hodgkin y Huxley[1] representa una neurona mediante un circuito eléctrico. En el estudio realizado, se utilizaron agujas muy finas para inyectar una corriente iónica i al interior de una neurona sumergida en una solución salina conductora.

Este circuito describe cómo los canales de iones en la membrana celular de la neurona permiten el paso de corrientes, responsables de los cambios en el potencial de acción.

En este enfoque la neurona se modela de la siguiente forma (ver fig 1):

- Un capacitor c , el cual modela la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la membrana de la propia neurona.

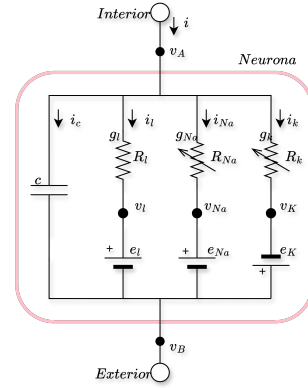


FIG. 1. Modelo de neurona como circuito eléctrico.

- Una resistencia R_k y una batería e_k , que modelan la fuga a través de los canales iónicos de potasio (k). A través de los cuales fluye una corriente i_k .
- Una resistencia R_{Na} y una batería e_{Na} , que modelan la fuga a través de los canales iónicos de sodio (Na). A través de los cuales fluye una corriente i_{Na} .
- Una resistencia R_l y una batería e_l , que modelan la fuga a través de la membrana, la cual es una pérdida de conductancia constante. A través de los cuales fluye una corriente i_l .

Luego de realizar varios experimentos Hodgkin y Huxley llegaron a la conclusión de que el comportamiento temporal del potencial de membrana se explica mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinaria que relacionan las corrientes con el voltaje a través de estos canales y el capacitor. Citaremos sólo las ODE con las cuales vamos a trabajar, estas son las deducciones del trabajo de Hodgkin y Huxley.

$$\begin{aligned}\dot{n} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \\ \dot{m} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \\ \dot{h} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h \\ \dot{v} &= (i - \bar{g}_{Na}m^3h(v - v_{Na}) - \bar{g}_Kn^4(v - v_K) - g_l(v - v_l))/c\end{aligned}$$

III. RESULTADOS

A continuación presentaremos los resultados. Estos mismos serán referidos en la próxima sección, donde discutiremos cada simulación más a profundidad.

A. Valores de equilibrio

Se simula no excitar la neurona de ninguna forma, es decir, se inyecta una corriente total $i(t) = 0$, partiendo de un estado conocido.

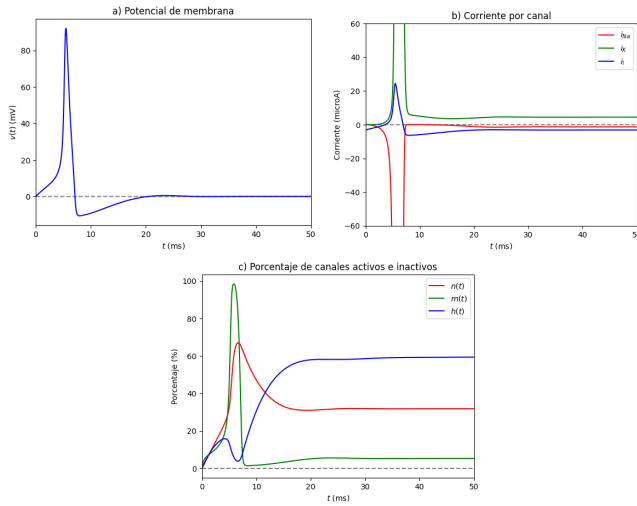


FIG. 2.

(a) Diferencia de potencial eléctrico entre el exterior y el interior de la neurona en función del tiempo. Notar que $0mV$ aquí representa el estado de reposo en el modelo de Hodgkin y Huxley.

(b) Corrientes de iones cruzando la membrana en función del tiempo.

(c) Porcentaje de canales activos e inactivos de potasio y sodio en función del tiempo.

B. Estimulo débil y estímulo fuerte

Se simulan dos estímulos distintos, uno débil, inyectando poca corriente, y un estímulo fuerte, inyectando una cantidad de corriente mas significativa.

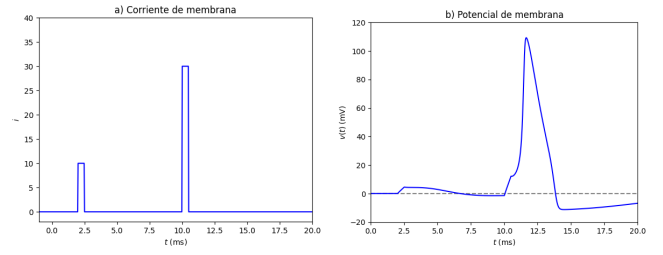


FIG. 3.

(a) Corriente aplicada a la neurona en función del tiempo.

(b) Potencial de membrana a lo largo del tiempo. Se observa una leve reacción ante el estímulo débil y un disparo de potencial ante el estímulo fuerte.

C. Ráfaga

Se simula un estímulo constante, inyectando corriente al interior de la neurona de forma constante a través del tiempo.

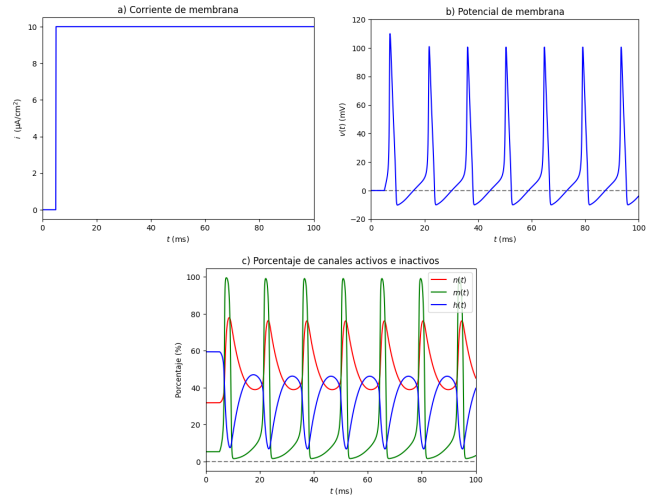


FIG. 4.

(a) Corriente aplicada a la neurona en función del tiempo.

(b) Ráfagas de disparo del potencial de membrana a lo largo del tiempo. Se observan los distintos estados del potencial y el periodo entre ráfagas.

(c) Porcentaje de canales activos e inactivos de la neurona modelada. Notar que el periodo se corresponde a las variación del potencial de membrana del gráfico (b).

D. Periodo refractario

Se simulan estímulos periódicos, inyectando corriente al interior de la neurona cada cierto periodo de tiempo.

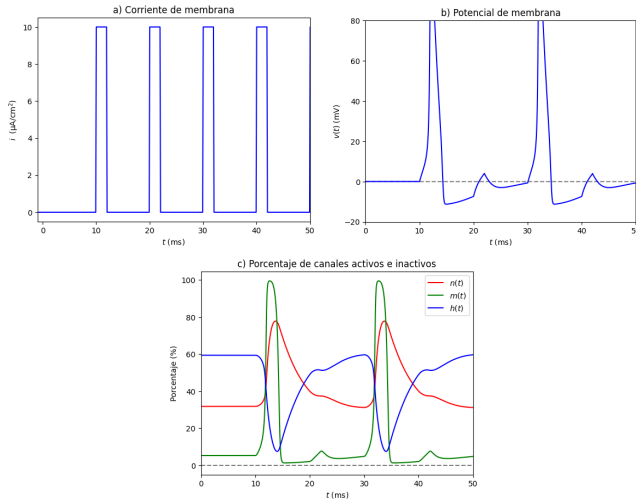


FIG. 5.

- (a) Corriente aplicada a la neurona en función del tiempo.
 (b) Potencial de membrana a lo largo del tiempo. Se observa el efecto de las fases de repolarización y overshoot de la neurona.
 (c) Porcentaje de canales activos e inactivos de potasio y sodio en función del tiempo.

E. Excitaciones espontáneas en respuesta al ruido

Se simulan estímulos de forma estocástica modelada por una corriente de la forma $i(t) = 50 \cdot N(0, 1)$.

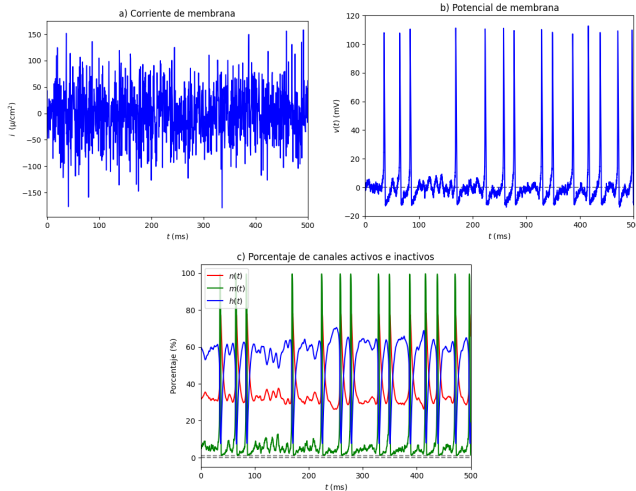


FIG. 6.

- (a) Corriente inyectada, i.e $i(t)$
 (b) Potencial de membrana a lo largo del tiempo. Podemos ver que los disparos responden de forma estocástica.
 (c) Porcentaje de canales activos e inactivos de potasio y sodio en función del tiempo.

IV. DISCUSIÓN

A continuación presentaremos los resultados de experimentos en los cuales partiendo de condiciones iniciales conocidas, variamos la corriente de entrada del modelo, estudiando así distintos comportamientos de la neurona. Las condiciones iniciales con los que fueron realizados los experimentos fueron las siguientes:

- Potencial de membrana: $v_0 = 0mV$.
- Activación de canales de potasio (K): $n_0 = 0$.
- Activación de canales de sodio (Na): $m_0 = 0$.
- Inactivación de canales de sodio (Na): $h_0 = 0$.

A. Valores de equilibrio

Nos planteamos estudiar el modelo de neurona sin intervenir a través de la corriente de entrada para poder enfocarnos en los valores de equilibrio del propio sistema. En particular se estudia y se simula el caso en el cual la corriente de entrada es $i(t) = 0mV$.

Nos enfocaremos en cómo evoluciona el potencial de la membrana, las corrientes de iones que cruzan la membrana y las fracciones de canales activados o inactivados a lo largo de la duración del experimento.

Observamos que el potencial de membrana sufre un disparo al comienzo del experimento (ver Fig 2a), esto se debe a que en un principio los canales de activación e inactivación no estaban en valores de equilibrio, esto desencadena un disparo del potencial de la membrana, luego de la fase de repolarización, vemos como todos los canales se regulan abriendo o cerrando sus compuertas dejando así pasar iones hasta alcanzar un cierto estado de equilibrio. (ver Fig 2c)

Al concluir este disparo de potencial, como no se está inyectando ninguna corriente de entrada, el sistema no reacciona de ninguna manera, quedando el mismo en valores de equilibrio de forma permanente.

B. Estímulo débil y estímulo fuerte

En este experimento se exploró la respuesta del modelo de una neurona a dos estímulos eléctricos de diferente intensidad, un estímulo débil seguido de uno más fuerte. En particular, estudiamos el caso donde la corriente es la siguiente función (ver Fig 3a):

$$i(t) = \begin{cases} 10\mu A/cm^2, & t \in [2ms, 2.5ms] \\ 30\mu A/cm^2, & t \in [10ms, 10.5ms] \\ 0\mu A/cm^2, & c.c. \end{cases}$$

La diferencia clave entre ambos estímulos es la magnitud de la corriente aplicada, lo cual influye de manera notable en el comportamiento de la neurona.

A partir de los resultados observados (ver Fig 3b), el estímulo débil provoca una leve despolarización, la cual no es suficiente para activar por completo los canales iónicos y causar el disparo del potencial de la membrana.

Esto indica que la neurona es capaz de resistir señales pequeñas sin generar una respuesta significativa.

Por lo contrario, un estímulo fuerte produce una fuerte despolarización, activando significativamente los canales de sodio y potasio, lo que causa que el potencial de membrana se dispare.

C. Ráfaga

En este experimento se analiza la respuesta de una neurona a un estímulo constante de corriente. En particular, estudiamos el caso donde la corriente es la siguiente función (ver Fig 4a):

$$i(t) = \begin{cases} 10\mu A/cm^2, & t \in [5ms, \infty ms) \\ 0\mu A/cm^2, & c.c. \end{cases}$$

A partir de los resultados vemos cómo la neurona experimenta una despolarización significativa en su potencial de membrana al inicio del estímulo, impulsada por la apertura de los canales de sodio. A medida que se mantiene el estímulo, se ven las variaciones en el potencial debido a la activación e inactivación de los canales iónicos.

Los canales de sodio se activan rápidamente y luego se inactivan, mientras que los canales de potasio se activan más lentamente, esto desencadena los distintos disparos del potencial de membrana. Como se observa en la Fig 4b.

Este análisis muestra que un estímulo constante provoca continuamente la despolarización y repolarización del potencial de membrana a lo largo del tiempo y cómo los canales iónicos se ajustan a dichos cambios (ver Fig 4c).

D. Periodo refractario

En este experimento se busca estudiar el comportamiento del modelo ante estímulos periódicos a través de la corriente de entrada. Particularmente en este experimento se inyecta corriente a la neurona a largo del tiempo de acuerdo a la siguiente función (ver Fig 5a):

$$i(t) = \begin{cases} 10\mu A/cm^2, & t \in [10ms k, 10ms k + 2ms) \\ 0\mu A/cm^2, & c.c. \end{cases}$$

A partir de los resultados, se observan varios fenómenos interesantes. Aunque el potencial de membrana de la neurona se dispara periódicamente, entre cada disparo ocurre algo notable, cuando se inyecta la misma corriente después de un disparo, el potencial

comienza a elevarse, pero no alcanza otro pico (ver Fig 5b). Esto sucede porque no ha pasado suficiente tiempo desde el disparo anterior, lo que implica que muchas compuertas de los canales iónicos permanecen inactivas (ver Fig 5c).

Aunque las condiciones para un disparo parecen estar presentes, las compuertas inactivas impiden que ocurra, y el potencial vuelve a caer hasta la próxima inyección de corriente.

Este comportamiento se correlaciona con la fase de undershoot del potencial de membrana, donde la diferencia de potencial es demasiado baja para que la inyección de corriente desencadene otro disparo. Este periodo refleja el tiempo que una neurona necesita para estabilizar su potencial antes de poder disparar nuevamente.

E. Excitaciones espontáneas en respuesta al ruido

En este experimento exploramos el comportamiento del modelo ante fenómenos de ruido que pueden ocurrir. Particularmente buscamos inyectar corriente a la neurona a partir de una distribución normal dado por la función (ver Fig 6a):

$$i(t) = 50 \cdot N(0, 1)$$

La simulación muestra cómo una neurona responde a una corriente inyectada que actúa como un ruido, fluctuando de forma aleatoria en el tiempo. Los disparos (ver Fig 6b) no ocurren de manera periódica, sino que surgen de forma irregular, dependiendo de si las variaciones en la corriente superan el umbral necesario para generar un potencial de acción.

La relación entre la intensidad del ruido y los disparos no es directa, ya que también depende del estado en el que se encuentren las compuertas iónicas y de si ha pasado el tiempo necesario para que la neurona pueda volver a disparar.

Esta dinámica refleja cómo la neurona responde ante fluctuaciones aleatorias y su resistencia para no provocar disparos de potencial ante las distintas fluctuaciones de la corriente de entrada de poca intensidad.

V. CONCLUSIONES

A partir de los resultados registrados y la información conocida del comportamiento de la membrana de una neurona, vemos como el modelo desarrollado por Hodgkin y Huxley se aproxima y captura la esencia del comportamiento de una neurona.

El modelo se comportó de forma esperada ante los variados estímulos y luego en un entorno no controlado logró mantener un comportamiento propio.

Por un lado, ante estímulos suficientemente fuertes el potencial de membrana se dispara simulando el comportamiento de la neurona, cuando dicho disparo ocurre, necesariamente se pasa por la fase de repolarización y se necesita un cierto periodo de tiempo para que el potencial de la membrana vuelva a disparar, esto se debe a que los canales iónicos modelados necesitan de cierto tiempo para poder estabilizarse, modelando así el comportamiento conocido de la neurona.

Por el contrario, ante estímulos débiles el potencial de membrana no se dispara, representando cierta resistencia a dichos estímulos.

El modelo no solo captura la esencia del comportamiento del potencial de membrana ante estímulos discretos sino que también lo hace ante estímulos constantes o periódicos, causando que el potencial de membrana se dispare, e ingrese en la fase de undershoot y luego, se

vuelva a disparar de manera periódica, tal cual como ocurre en los resultados experimentales que se obtuvieron.

En resumen, hemos entendido que el modelo de Hodgkin y Huxley aproxima de forma simple y concisa a una neurona a través de un circuito eléctrico.

* tomaspgessi@mi.unc.edu.ar

† victorialopez23@mi.unc.edu.ar

‡ franco.molina13@mi.unc.edu.ar

§ lautaro.ebner@mi.unc.edu.ar

- [1] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve* (From the Physiological Laboratory, University of Cambridge, 1952).
- [2] *Catedra de Redes Neuronales, Guía 08 - El modelo de Hodgkin Huxley.*