



Proyecto final – Modelo actividad neuronal

Guía de actividades

Objetivo de la Actividad	Comprender e implementar procedimientos en el computador que permitan obtener una estimación de la solución de modelos descritos por ecuaciones diferenciales ordinarias.
Resultado de la actividad	Desarrollar una interfaz gráfica en Python que permita a un usuario estimar la solución del modelo computacional de actividad neuronal probando diferentes valores de parámetros y métodos de solución de sistemas numéricos.

Descripción del problema:

Potencial de acción:

Las neuronas son capaces de comunicarse entre sí gracias a un mecanismo de señalización eléctrica conocido como potencial de acción.

Para poder observar este fenómeno, las neuronas son aisladas del tejido cerebral y son colocadas en medios que permiten mantenerlas vivas por mucho tiempo. Las neuronas presentes en el medio pueden ser "pinchadas" con un electrodo muy fino que permite medir su potencial eléctrico utilizando un multímetro o un osciloscopio con características especiales. Al medir la diferencia de potencial entre el medio extra e intracelular, encontraremos que existe un potencial de membrana negativo (alrededor de -70mV). El valor de este voltaje es explicado por la concentración de iones entre el interior y el exterior de la célula.

A partir de la figura anterior podemos identificar la presencia de dos fuerzas, una fuerza difusiva y una electrostática. La difusiva es producida por la diferencia de concentración de iones y la fuerza electrostática es producida por la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. Esta oposición entre fuerzas coloca a la neurona en un estado inestable, por lo que, si estimulamos eléctricamente la neurona (por ejemplo, inyectando iones con carga positiva a través de un electrodo), veremos una actividad espontánea muy característica [Figura 2]. Este es justamente el proceso a través del cual la neurona recibe un mensaje dentro del cerebro.

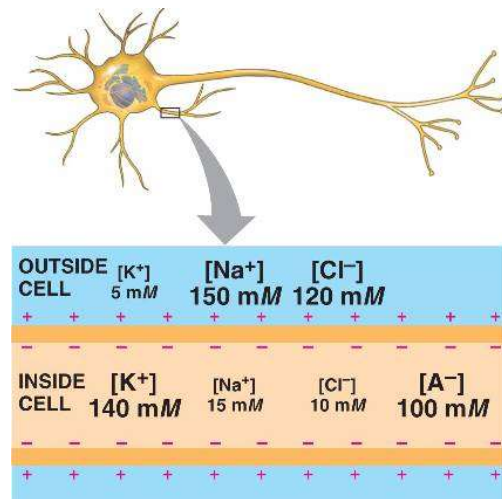


Figura 1. La neurona posee iones distribuidos de manera especial.



Programación Científica

Facultad de Ingeniería

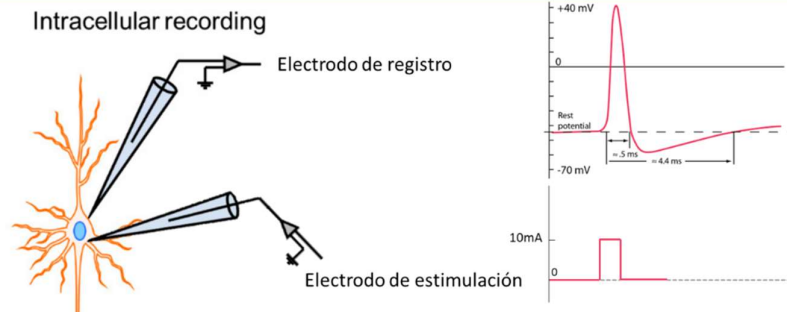


Figura 2. Generación de un potencial de acción. Modificado de [1].

En la figura 2 podemos ver que la neurona pasa de $\sim -45\text{mV}$ a $\sim 40\text{mV}$. Este cambio no es explicado simplemente por el estímulo que aplicamos a la neurona, por lo que podemos suponer que es producido por el movimiento de iones a través de la membrana. Hasta mediados del siglo XX se pensaba que dicho movimiento ocurría a través de poros que existían en la membrana como un colador, sin embargo, el trabajo de cientos de científicos brillantes y la mejora de las técnicas de microscopía permitió establecer que los iones cruzan a través de proteínas que funcionan como compuertas.

Estas proteínas son conocidas como canales, las cuales *perciben* el voltaje de la neurona, y responden abriendo o cerrando compuertas que permiten el paso selectivo de iones de sodio (Na^+ , el signo + denota que se trata de iones con carga positiva) o de potasio (K^+).

Cuando el voltaje alcanza cierto umbral, los canales permeables al sodio responden abriendo masivamente las compuertas y dejando entrar sodio que induce un aumento súbito en el voltaje de la membrana. Al alcanzar determinado voltaje, los canales de sodio se cierran y los de potasio se abren, estos permiten la salida de iones de potasio restableciendo el potencial de la membrana.

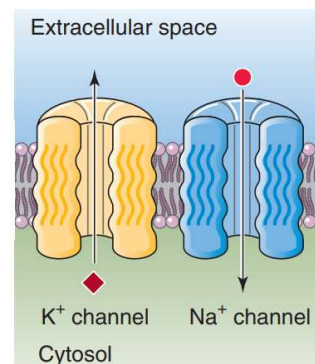


Figura 3. Los canales funcionan como compuertas a través de las cuales pasan iones de manera selectiva.

A partir de la descripción anterior existen tres observaciones importantes acerca de las neuronas:

1. Son capaces de mantener cargas separadas entre el interior y el exterior de la célula.
2. Poseen proteínas que dejan pasar iones a través la membrana dependiendo del voltaje.
3. Poseen cargas separadas y una concentración diferencial de iones, las cuales hacen que el voltaje de la neurona se encuentre en un equilibrio estable. Esta estabilidad dependerá de la magnitud de la estimulación.



Programación Científica

Facultad de Ingeniería

La historia detrás del modelo de Hodgkin y Huxley

En el año 1952, Alan Hodgkin y Andrew Huxley, confirmaron los hechos descritos en el axón gigante de calamar a través de una serie de experimentos en el que utilizaban la técnica descrita en el apartado anterior, esta técnica se denomina *patch clamp*.

Dichas observaciones ya eran conocidas para la época, de modo que los investigadores decidieron modelar el potencial de acción a través de un circuito eléctrico. Su trabajo no pasó desapercibido, este fue el primer modelo matemático en proveer una descripción cuantitativa del mecanismo detrás de los potenciales de acción en las neuronas.



Photo from the Nobel Foundation archive.
Sir John Carew Eccles
Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.
Alan Lloyd Hodgkin
Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.
Andrew Fielding Huxley

Figura 4. Ganadores del premio Nobel en fisiología/medicina 1963.

En el año 1963, Alan Hodgkin y Andrew Huxley junto con Sir John Carew Eccles, fueron ganadores del premio Nobel de medicina: "*por sus descubrimientos sobre los mecanismos iónicos implicados en la excitación y la inhibición en las porciones periférica y central de la membrana de las células nerviosas*".

El modelo

Las células poseen una capa aislante que permite confirmar la observación 1 descrita en el apartado anterior: "[las neuronas] son capaces de mantener cargas separadas entre el interior y el exterior de la célula". Esta capa es un arreglo de una bicapa de fosfolípido (poco conductiva) que separa dos medios conductivos. La definición anterior es la descripción de **un condensador**.

La observación 2: "[las neuronas] poseen proteínas que permiten o impiden el paso de iones a través la membrana (...)", refiere a los canales que limitan el paso de la corriente de iones, esta es la definición de **una resistencia**, a su vez, estos canales son sensibles al voltaje, por lo que el paso a través de este tramo dependerá del voltaje actual.

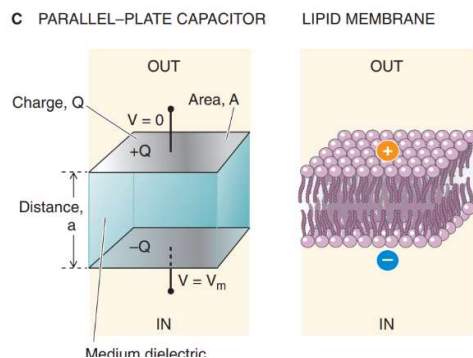


Figura 5. Un condensador separa dos medios conductivos y es capaz de acumular cargas al igual que una membrana celular.

Si fuéramos capaces de abrir cada canal de manera selectiva, cada grupo de canales intentará llevar el voltaje de la membrana hasta un equilibrio donde la fuerza electrostática y difusiva se igualarán, este valor de voltaje se llama potencial de equilibrio, y cada canal posee un valor específico:

$$\begin{aligned} E_{Na} &= 67mV \\ E_K &= -95mV \\ E_l &= -54mV \end{aligned}$$

Para el escenario más sencillo consideraremos una membrana con un canal de potasio como se muestra en la figura 6.



Programación Científica

Facultad de Ingeniería

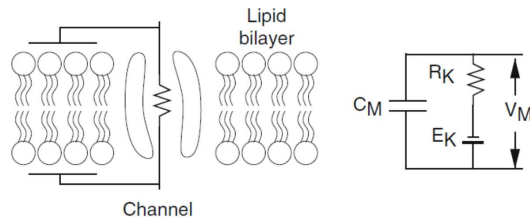


Figura 6. Membrana celular con una bicapa lipídica y un canal de K⁺, permite el flujo de corriente. El circuito eléctrico equivalente es mostrado a la derecha.

Debido a las propiedades bicapa lipídica que constituye la membrana celular, esta se comporta como un capacitor (almacenan carga y luego la liberan en forma de corriente). Esto nos permite modelar la membrana celular con un canal de K⁺ como un circuito eléctrico, donde C_M es la capacitancia de la membrana, V_M es el potencial en la membrana. R_K y E_K representan el canal de potasio. Aplicando la ley de ohm podemos obtener la siguiente ecuación para el canal de potasio:

$$I_K = \frac{V_K}{R_K}$$

Donde podemos establecer R_K en forma de conductancia (g) como su inverso:

$$g = \frac{1}{R_K}$$

Y sabemos que la corriente de iones depende del voltaje y la fuerza, de modo que podemos arreglar la ecuación en término de la corriente:

$$I_K = g_K V_K$$

Donde V_K está definido como la diferencia de voltaje de membrana y el potencial de equilibrio.

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

Para el capacitor, la corriente depende del cambio de voltaje en el tiempo multiplicado por una constante de capacitancia (normalmente es $\sim 1\text{mF}$, microfaradio):

$$I_C = C_M \frac{dV}{dt}$$

De acuerdo con la ley de Kirchhoff, para encontrar la contribución total de estos dos componentes (corriente de potasio y capacitiva), debemos simplemente sumar ambos componentes:

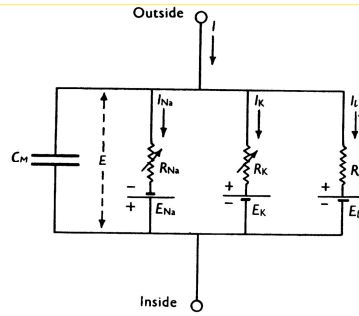
$$I_{Total} = I_C + I_K$$

A partir de lo cual podemos generalizar para el resto de los canales.



Programación Científica

Facultad de Ingeniería



$$I_{Total} = I_C + I_K + I_{Na} + I_L$$

Donde podemos desarrollar cada una de las corrientes

$$I_{Total} = C_M \frac{dV}{dt} + g_K(V_M - E_K) + g_{Na}(V_M - E_{Na}) + \bar{g}_l(V_M - E_l)$$

Y despejando para el cambio de voltaje:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-1}{C_M} (g_K(V_M - E_K) + g_{Na}(V_M - E_{Na}) + \bar{g}_l(V_M - E_l) + I)$$

Esta será la primera ecuación diferencial del modelo, sin embargo, la conductancia va a depender de la probabilidad del cambio de conformación de las proteínas que hacen parte del canal, cada uno de los cuales posee una dinámica de apertura específica frente a distintos voltajes.

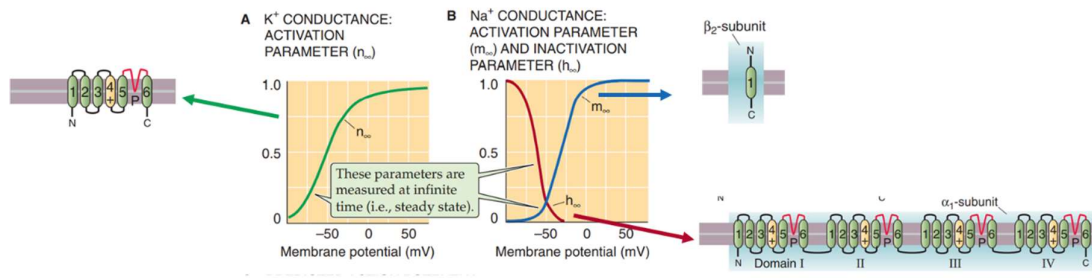


Figura 7. Las subunidades cambian su forma (cambio conformacional) cuando detectan una diferencia de potencial entre el exterior y el interior de la membrana.

De modo que se puede simular el cambio conformacional de las subunidades como:

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$



Programación Científica

Facultad de Ingeniería

Donde $\overline{g_K}$ y $\overline{g_{Na}}$ son las conductancias máximas dadas por cada canal, la corriente máxima de iones si abrimos completamente cada canal (estas constantes son derivadas de los experimentos) y poseen los valores:

$$\overline{g_K} = 36 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^3}$$

$$\overline{g_{Na}} = 120 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^3}$$

$$\overline{g_l} = 120 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^3}$$

Las variables n, m, h representan cada una de las subunidades de cada canal, el canal de potasio posee 4 subunidades n, el sodio posee 3 subunidades m y 1 subunidad h. Como n, m y h representan proporciones y se trata de eventos independientes, se deben multiplicar.

A su vez, estas cantidades son desconocidas, pero pueden ser modeladas como un sistema de 3 ecuaciones diferenciales adicionales. El primer término representa la probabilidad de encontrar una compuerta cerrada y el segundo representa la probabilidad de encontrarla cerrada.

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt} = a_n(V)(1 - n) + \beta_n(V)n \\ \frac{dm}{dt} = a_m(V)(1 - m) + \beta_m(V)m \\ \frac{dh}{dt} = a_h(V)(1 - h) + \beta_h(V)h \end{cases}$$

Como vemos, tanto alfa como beta son funciones del voltaje y existe una función para cada una de ellas.

$$a_n(V) = \frac{0.01(V + 55)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 55}{10}\right)}$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp\left(-\frac{V + 65}{80}\right)$$

$$a_m(V) = \frac{0.1(V + 40)}{\left(1 - \exp\left(-\frac{V + 40}{10}\right)\right)}$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp\left(-\frac{V + 65}{18}\right)$$

$$a_h(V) = 0.07 \exp\left(-\frac{(V + 65)}{20}\right)$$



Programación Científica

Facultad de Ingeniería

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\left(1 + \exp\left(-\frac{V + 35}{10}\right)\right)}$$

Requerimientos:

- En la figura 4 se muestra un ejemplo de cómo puede ser desarrollada esta interfaz, así como los aspectos básicos que debe incluir.
- Se debe implementar una interfaz gráfica que le permita al usuario interactuar con el programa y poder visualizar un potencial de acción dependiendo de los parámetros seleccionados (E_{Na} , E_K , E_l , $\overline{g_K}$, $\overline{g_{Na}}$)
- La solución del modelo debe hacerse implementando los métodos vistos en clase: *Euler hacia adelante*, *Euler hacia atrás*, *Euler modificado*, *Runge–Kutta de segundo orden*, *Runge–Kutta de cuarto orden* y *solve_ivp*.
- El usuario debe poder escoger cuál método utilizar y seleccionar la cantidad de variables en la gráfica del modelo ($V(t)$, $g_K(t)$, $g_{Na}(t)$), éstas deben ser completamente identificables mediante un *label*. (Recuerde que las unidades de voltaje son distintas a las de conductancia)
- El botón de salir debe ser funcional.
- El usuario debe poder exportar e importar los datos de la gráfica en formato binario tipo 'double' (puede ser un archivo para cada variable y vector de tiempo).
- Se deben poder modificar los parámetros y el tiempo de simulación (en milisegundos).
- La interfaz debe integrar una ventana de Matplotlib para poder interactuar con la gráfica (Figura 4).

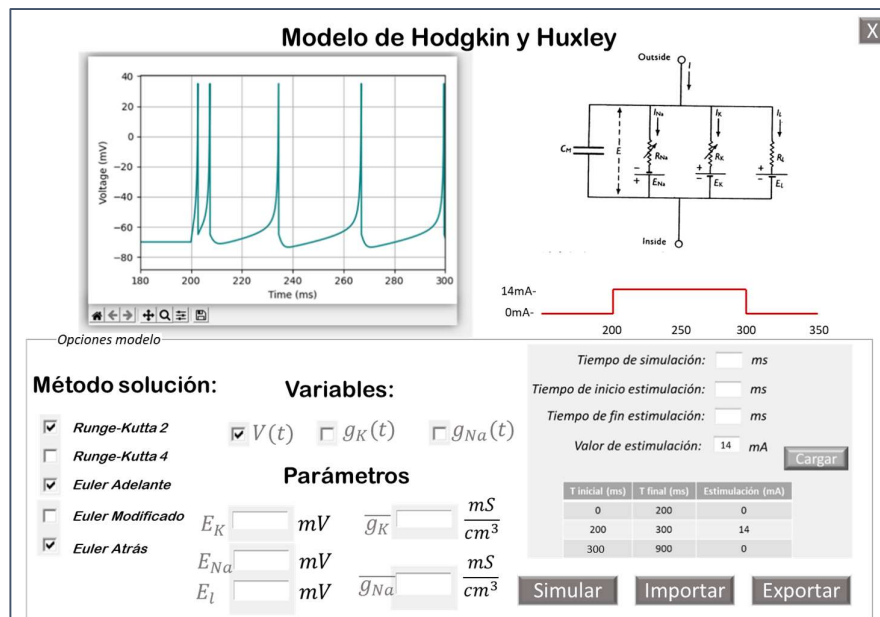


Figura 4. Modelo para la interfaz gráfica. El usuario debe poder escoger las variables dependientes para incluir en las gráficas, el método de solución y debe ser capaz de modificar los parámetros.



Programación Científica

Facultad de Ingeniería

Entregables del proyecto:

Este proyecto contempla la entrega de dos productos: el primero consiste en la interfaz y código desarrollado del sistema y el segundo, una presentación sobre el trabajo realizado. La presentación debe tener una duración de mínimo 6 minutos y máximo 7 minutos, que incluya los siguientes aspectos:

- Breve descripción del problema.
- Se debe explicar qué evalúa el modelo matemático.
- Comentar cómo funciona el código.
- Incluir una demostración de la interfaz y programa realizado en donde se presenten diferentes escenarios de simulación cambiando los valores de las variables del modelo.
- Comentar qué aspectos se podrían mejorar del modelo, como por ejemplo si se pudiera incluir alguna variable adicional o si es realista en relación con la problemática discutida.
- Comentar qué posibles problemas se encontraron al momento de realizar la interfaz, así como las soluciones propuestas.

Instrucciones adicionales:

- El proyecto debe ser presentado por grupos de 4-5 personas (pueden ser de secciones diferentes).
- El código entregado debe estar debidamente comentado.
- La presentación y código deben ser subidas a Bloque Neón el día anterior de la presentación.

Cronograma de entregas:

Entrega 1:

22 de noviembre: Entrega de presentación (3-4 diapositivas) con el contexto general de la problemática del proyecto, descripción de las ecuaciones y los diferentes parámetros incluidos en el modelo. (5%)

Entrega 2:

28 de noviembre: Entrega del "esqueleto" de la interfaz gráfica realizada en Python con la librería Tkinter (15%).

Entrega 3:

5 de diciembre: Entrega de la interfaz gráfica funcional (30%).

Entrega 4:

6-7 diciembre: Presentación final y versión final del código (50%).

Referencias:

[1] <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Biology/actpot.html>

[2] Keener, J. P., & Sneyd, J. (2009). Mathematical physiology 1: Cellular physiology (Vol. 2). New York, NY, USA: Springer.