

Pontificia Universidad Javeriana

Departamento de Ingeniería de Sistemas

Análisis Numérico

16 de Mayo 2018

Proyecto del curso: Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Juan David Rodríguez, Adrián García

Descripción del problema

El modelo Hodgkin-Huxley es un modelo matemático de potencial de acción en una neurona ideado por Alan Hodgkin y Andrew Huxley que es una base para la comprensión y el modelado neuronal de excitabilidad. Su influyente trabajo fue publicado en una serie de artículos en 1952 (con la ayuda de Bernard Katz) y los autores fueron galardonados con un Premio Nobel de Fisiología y Medicina (compartido con John Eccles) en 1963. (Nelson y Rinzel, 2003).

En 1939 Hodgkin y Huxley comenzaron a trabajar juntos en Plymouth en la conducción nerviosa usando el axón gigante de un calamar. Pudieron registrar la diferencia de potencial en el miembro nervioso utilizando un fino electrodo capilar insertado en la fibra nerviosa, por lo tanto, por primera vez se pudo determinar el potencial de acción intracelular. Sus experimentos demostraron que el gran potencial de acción rebasa el potencial cero aparente. La colaboración de Hodgkin y Huxley fue interrumpida por la Guerra Mundial II. (Schwiening, 2012)

A finales de la década de 1940 continuaron con su trabajo. La técnica de abrazadera de tensión les permitió directamente registrar las corrientes iónicas que fluyen a través de la membrana axonal sin cambios en la membrana potencial e investigar la cinética del voltaje en los canales iónicos. El modelo matemático publicado en 1952, incorporó cuatro corrientes: capacitancia, K^+ , Na^+ , Na^- usando tres variables dependientes de tensión y tiempo: K^+ : n como variable de activación; Na^+ : m como variable de activación y h como variable de inactivación.

La ecuación de Hodgkin-Huxley:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_L (V - V_L)$$

predijo con notable precisión el curso temporal de un potencial de acción, haciendo que el Hodgkin Huxley sea un hito importante en el modelado neuronal. (Schwiening, 2012)

Objetivo del proyecto

Desarrollar una herramienta que permita simular el modelo de Hodgkin y Huxley mediante el desarrollo de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que aproximen las características de la excitabilidad en las neuronas.

Desarrollo del proyecto

Para el desarrollo de este proyecto se trabajó sobre el lenguaje Python debido a su facilidad en el desarrollo de ecuaciones y modelos matemáticos además de la recursividad para la presentación de los datos y los resultados. Describiremos a continuación las 3 partes fundamentales de este proyecto.

1. Solución del modelo

El modelo de Hodgkin-Huxley se desarrolla mediante la implementación de una serie de funciones denominadas Alpha y Beta para las 3 variables dependientes mencionadas anteriormente. A continuación, se definen las funciones que describen la intensidad de corriente para las cuatro corrientes de entrada. En este punto se implementó la posibilidad de elegir 3 modelos de comportamiento para los umbrales de intensidad de corriente:

Discreto:

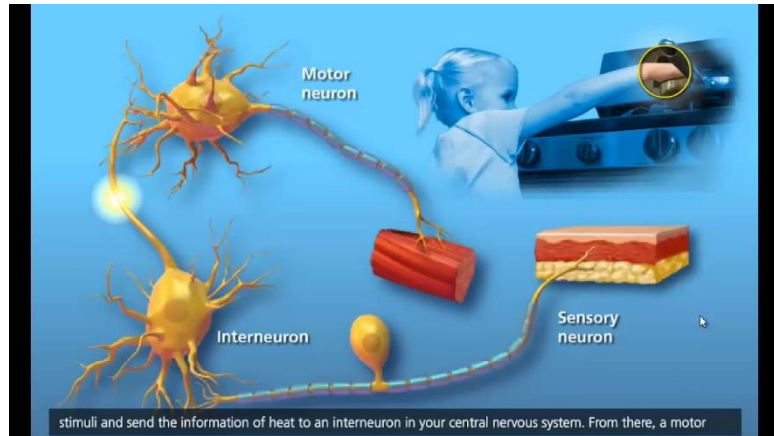
El modelo discreto permite simular intensidades de corrientes en una instancia de tiempo definida. La forma más fácil de entender este modelo es imaginar un objeto que toca la piel en un instante y se retira inmediatamente. Las neuronas reciben un estímulo de corriente externo en un instante tiempo, alcanzan el umbral con el cual notifican a las demás neuronas como neuronas motoras para responder al estímulo.

Continuo:

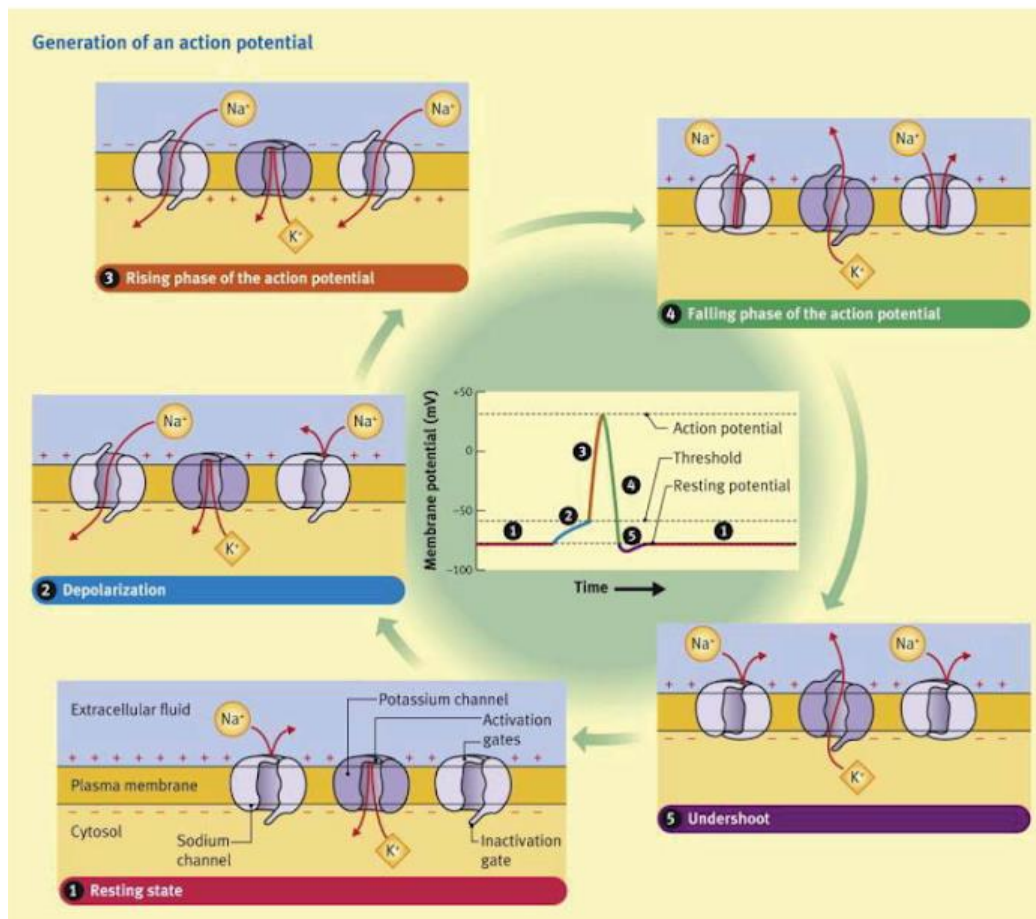
El modelo continuo responde a estímulos constante en un lapso prolongado. Cuando nos sentamos en una silla sentimos la silla constantemente puesto que el estímulo está constante. Para este modelo existe una particularidad más compleja en la cual después de tiempo el cuerpo no se concentra en este estímulo, de cierta manera se normaliza para el cuerpo por lo cual no percibimos la misma sensación después de un tiempo.

Aumento:

Este modelo percibe aquellos estímulos crecientes o decrecientes y se puede percibir fácilmente en estímulos de calor. Cuando exponemos la piel al calor, inmediatamente el cuerpo percibe este estímulo, pero también puede dar una intensidad asociada de manera que si acercamos más la piel o aumentamos la intensidad de calor la piel reaccionará inmediatamente mediante la excitación de las neuronas sensibles y la respuesta de neuronas motoras. Es por esto por lo que definimos algunas acciones como instintivas ya que es una respuesta de las neuronas y no de una acción concebida.



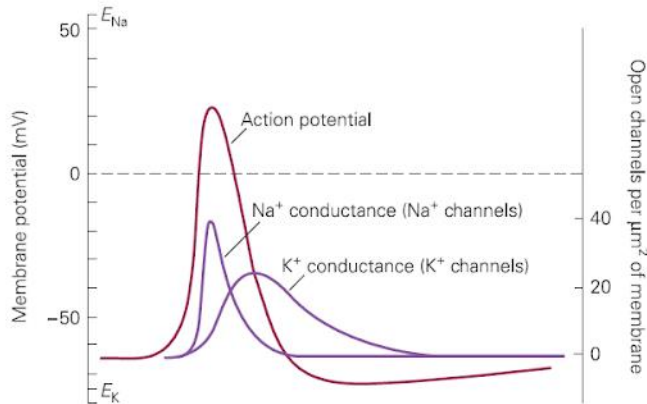
Generación del potencial de acción



Como vemos en el anterior modelo existen dos puntos importantes en los cuales definimos la no excitación o excitación de una neurona regidos bajo el potencial de acción de la membrana celular. En estado normal la neurona está en un estado de reposo en el cual no percibe un estímulo o es mínimo.

Durante la fase despolarización se abren compuertas en la membrana permitiendo el intercambio de iones de sodio y potasio, en la fase de incremento de potencial de acción se cambian las intensidades de cargas de corriente interior y exterior mediante el intercambio de iones hasta el punto umbral en el cual la neurona recibe la suficiente intensidad de corriente para percibir el estímulo.

Progresivamente se efectúa un intercambio de iones para volver al estado de reposo perdiendo iones positivos de sodio y potasio. Finalmente, la neurona vuelve a un estado de reposo. A continuación, una ilustración del comportamiento del potencial de acción al interior de la membrana.



Finalmente se presenta la solución de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley mediante el Método de Runge-Kutta, teniendo en cuenta que estas funciones se integran respecto al tiempo en el que se percibe el estímulo.

$$\begin{aligned}
 C \frac{dV}{dt} &= I - g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) \\
 \frac{dm}{dt} &= a_m(V)(1 - m) - b_m(V)m \\
 \frac{dh}{dt} &= a_h(V)(1 - h) - b_h(V)h \\
 \frac{dn}{dt} &= a_n(V)(1 - n) - b_n(V)n
 \end{aligned}$$

$$\alpha_m(v) = \frac{2.5 - 0.1v}{e^{2.5 - 0.1v} - 1}, \quad \beta_m(v) = 4e^{-v/18},$$

$$\alpha_n(v) = \frac{0.1 - 0.01v}{e^{1 - 0.1v} - 1}, \quad \beta_n(v) = \frac{1}{8}e^{-v/80},$$

$$\alpha_h(v) = 0.07e^{-v/20}, \quad \beta_h(v) = \frac{1}{e^{3 - 0.1v} + 1}.$$

Constantes del modelo de Hodgkin-Huxley, capacitancia, potencial y conductancia.

$$C_M = 1.0 \mu F / cm^2$$

$$V_{Na} = -115 mV$$

$$V_K = +12 mV$$

$$V_L = 10.613 mV$$

$$\bar{g}_{Na} = 120 m \cdot mho / cm^2$$

$$\bar{g}_K = 36 m \cdot mho / cm^2$$

$$\bar{g}_L = 0.3 m \cdot mho / cm^2$$

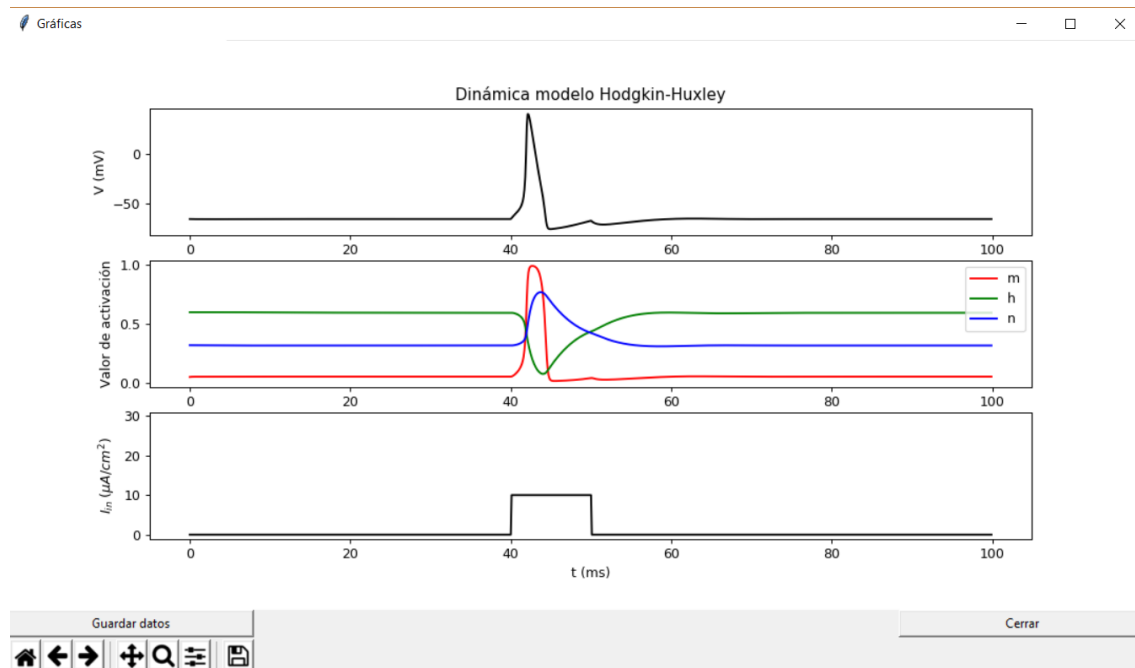
2. Desarrollo de las gráficas

Para presentar los resultados de una forma fácil de entender se utilizaron 3 modelos gráficos mediante la herramienta plot. En estos se relacionan:

1. Potencial de acción intracelular.
2. Valores de activación para las 3 variables dependientes (K+, Na+ e inactivación).
Estos corresponden a los niveles de iones al interior de la neurona.

- K+: m, iones + de potasio.
- Na+: n, iones + de sodio.
- Inactivación: h

3. Percepción del estímulo respecto al tiempo.



3. Desarrollo de la GUI

Finalmente se presenta una interfaz gráfica para la obtención de los datos y la presentación de estos integrando los dos componentes previamente descritos. Para mayor facilidad se sugieren valores de entrada predeterminados de acuerdo con el modelo usado (discreto, continuo, aumento).

Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Parámetros	Ajustes
Capacitancia membrana ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	Tiempo inicio (ms)
Conductancia g_{Na} (mS/cm^2)	Tiempo fin (ms)
Conductancia g_{K} (mS/cm^2)	Corriente de entrada ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
Conductancia g_{L} (mS/cm^2)	<input checked="" type="radio"/> Discreto
Potencial E_{Na} (mV)	Corriente estímulo <input type="radio"/> Continuo
Potencial E_{K} (mV)	<input type="radio"/> Aumento
Potencial E_{L} (mV)	Inicio estímulo(ms)
	Fin estímulo(ms)
Establecer parámetros predeterminados	Establecer ajustes de prueba
Simular	Limpiar
	Ayuda
	Salir

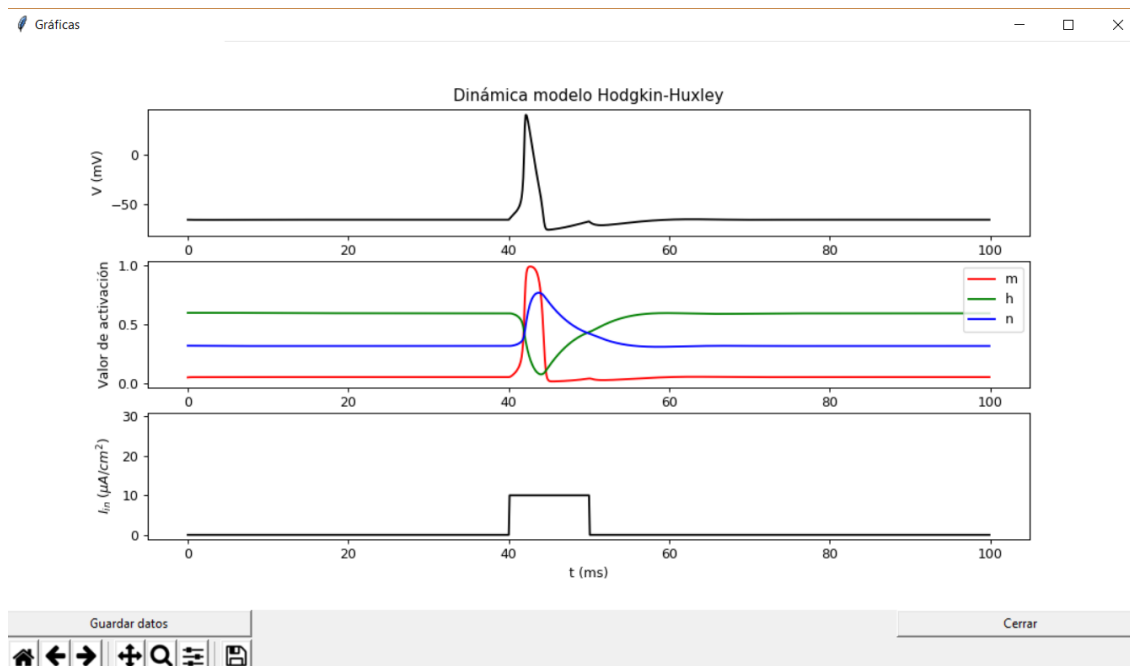
Esta herramienta permite obtener los datos ofrecidos por la solución del modelo en una base de datos csv en el que se presenta valores de tiempo, potencial de acción, valores de activación de sodio, potasio e inactivación. Esto con el fin de trabajar sobre estos datos para futuros proyectos y/o herramientas.

Ejemplos con los valores predeterminados

Modelo discreto

Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Parámetros	Ajustes
Capacitancia membrana ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	1.0
Conductancia g_{Na} (mS/cm^2)	120.0
Conductancia g_{K} (mS/cm^2)	36.0
Conductancia g_{L} (mS/cm^2)	0.3
Potencial E_{Na} (mV)	50.0
Potencial E_{K} (mV)	-77.0
Potencial E_{L} (mV)	-54.387
<input type="button" value="Establecer parámetros predeterminados"/>	
Tiempo inicio (ms)	0
Tiempo fin (ms)	100.0
Corriente de entrada ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	10.0
<input checked="" type="radio"/> Discreto	
<input type="radio"/> Continuo	
<input type="radio"/> Aumento	
Corriente estímulo	
Inicio estímulo (ms)	40.0
Fin estímulo (ms)	50.0
<input type="button" value="Establecer ajustes de prueba"/>	
<input type="button" value="Simular"/> <input type="button" value="Limpiar"/> <input type="button" value="Ayuda"/> <input type="button" value="Salir"/>	



Modelo continuo

Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Parámetros	Ajustes
Capacitancia membrana ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	Tiempo inicio (ms)
Conductancia g_{Na} (mS/cm^2)	Tiempo fin (ms)
Conductancia g_{K} (mS/cm^2)	Corriente de entrada ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
Conductancia g_{L} (mS/cm^2)	<input type="radio"/> Discreto
Potencial E_{Na} (mV)	Corriente estímulo <input checked="" type="radio"/> Continuo
Potencial E_{K} (mV)	<input type="radio"/> Aumento
Potencial E_{L} (mV)	

Establecer parámetros predeterminados

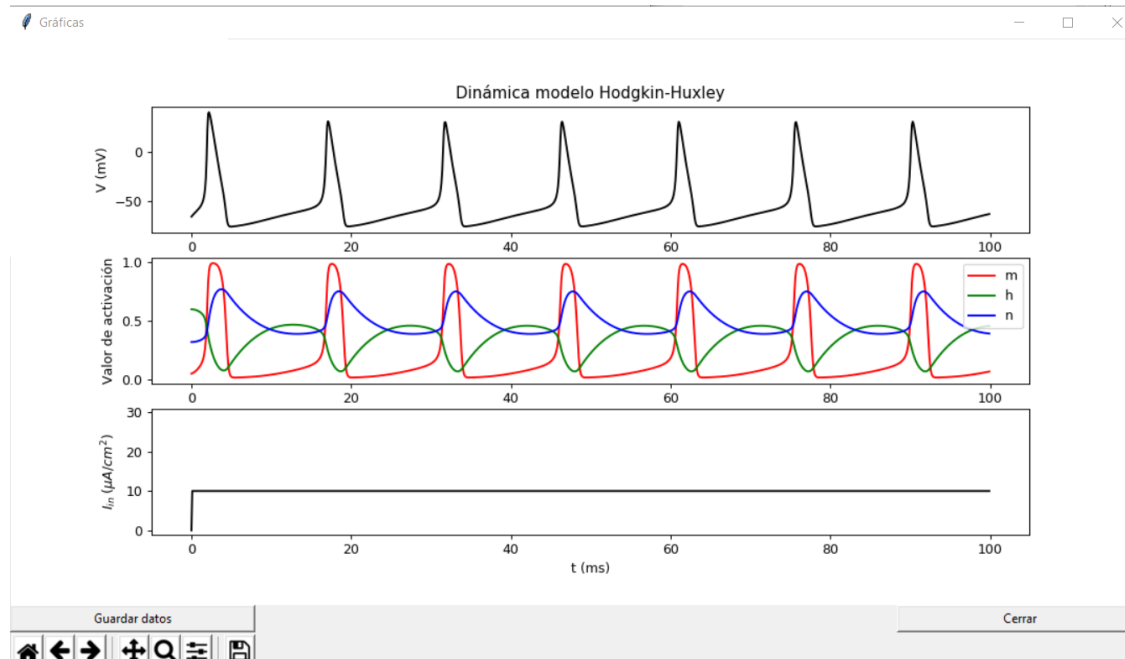
Establecer ajustes de prueba

Simular

Limpiar

Ayuda

Salir



Modelo en aumento

Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Simulador modelo Hodgkin-Huxley

Parámetros

Capacitancia membrana ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)

1.0

Conductancia g_{Na} (mS/cm^2)

120.0

Conductancia g_{K} (mS/cm^2)

36.0

Conductancia g_{L} (mS/cm^2)

0.3

Potencial E_{Na} (mV)

50.0

Potencial E_{K} (mV)

-77.0

Potencial E_{L} (mV)

-54.387

Establecer parámetros predeterminados

Ajustes

Tiempo inicio (ms)

0

Tiempo fin (ms)

100.0

Corriente de entrada ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)

10.0

☐ Discreto

☐ Continuo

☒ Aumento

Corriente estímulo

Aumento de corriente ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)

3.0

Cada (ms)

20.0

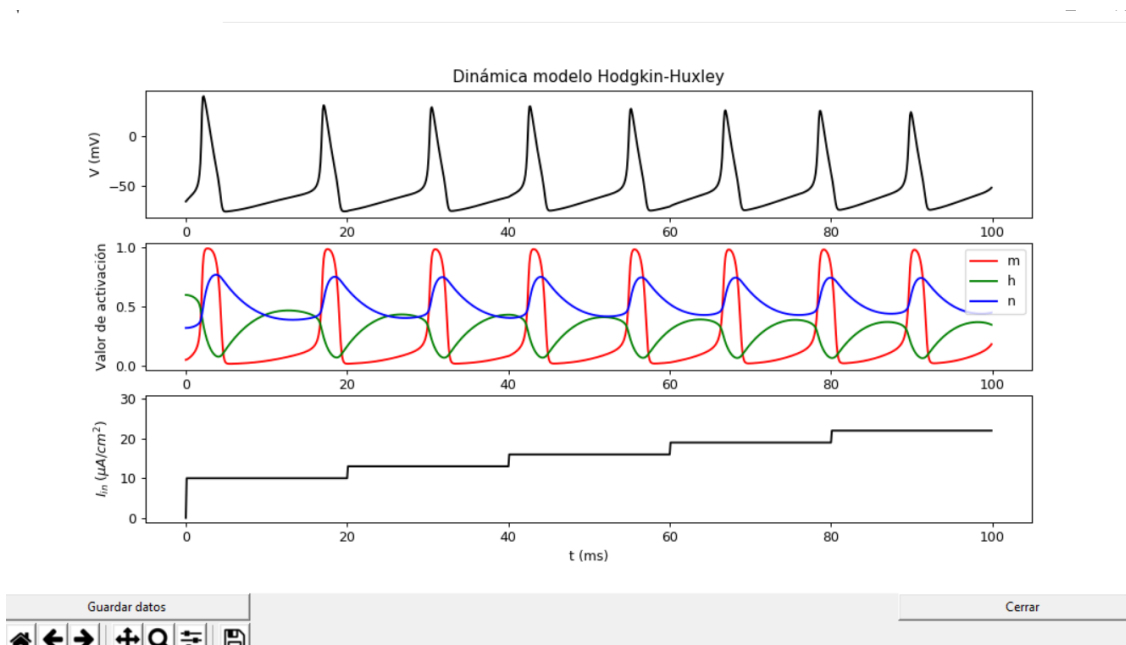
Establecer ajustes de prueba

Simular

Limpiar

Ayuda

Salir



Referencias bibliográficas

Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology, 117(4), 500–544.

Sauer, T. (2013). Análisis numérico, 2da Edición.

Nelson, M., & Rinzel, J. (2003). The Hodgkin-Huxley Model. In M. J. Bower, & D. Beeman, The Book of GENESIS. Exploring Realistic Neural Models with the GEneral NEural SIMulation System (pp. 29-50).

Schwiening, C. J. (2012). A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley. The Journal of Physiology, 590(11), 2571-2575.