

Modelización de sistemas biológicos por computadora

Guía de Trabajos Prácticos N° 4

Modelos por Analogías: Membrana Exitable

1. Introducción

Algunas células, particularmente las neuronas, tienen la habilidad de realizar breves cambios en el potencial de membrana, los cuales toman la forma de un pulso conocido como potencial de acción. La generación de los potenciales de acción es un mecanismo fisiológico fundamental, debido a que la actividad neuronal es responsable de actividades muy importantes como la sensibilidad, el movimiento y el pensamiento.

En este trabajo práctico estudiaremos el modelo de conducción eléctrica de un potencial de acción. Este modelo fue propuesto por Hodgking y Huxley en un trabajo realizado sobre el axón gigante de calamar, lo que les valió el Premio Nobel.

2. Modelo conceptual

Haciendo algunas simplificaciones entre las que se incluye considerar que las concentraciones internas y externas de los diferentes iones se mantienen constantes durante el potencial de acción y que el axón no se encuentra recubierto por células de Schwann, se puede plantear la membrana de la neurona como un circuito eléctrico como el que se ve en la Figura 1.

En este modelo se plantean cuatro ramas en paralelo, con tres fuentes que corresponden a los potenciales electroquímicos del potasio (E_K), del sodio (E_{Na}) y del resto de los iones (E_L), tres conductancias, cada una de las cuales modela los canales para sus correspondientes iones (g_K , g_{Na} y g_L) y un capacitor (C_m) que representa la capacitancia de la membrana. La diferencia de potencial V_M , denotada aquí como V representa el potencial transmembrana de la célula. La corriente I representa una corriente aplicada, y puede modelar una corriente sináptica fluyendo naturalmente debido a que los canales iónicos fueron abiertos por un neurotransmisor o a una corriente aplicada a través de un electrodo de manera externa.

3. Modelo físico y matemático

Este circuito puede ser resuelto aplicando las leyes de Kirchoff para obtener:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + g_K(V - E_K) + g_{Na}(V - E_{Na}) + g_L(V - E_L) \quad (1)$$

Si miramos con más detalle las conductancias al sodio y al potasio del circuito notamos que no son constantes, sino variables, y de hecho esta es la clave de este modelo ya que

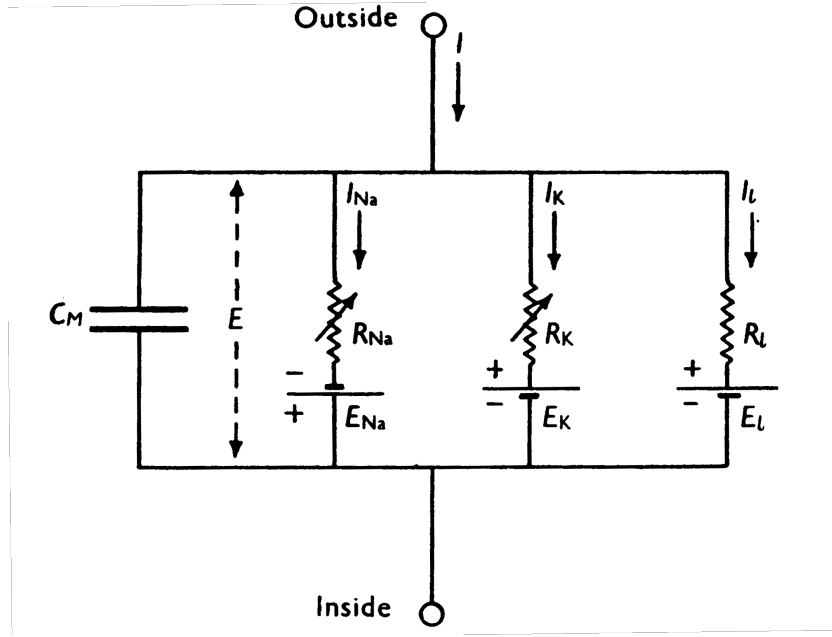


Figura 1: Esquema de mallas del modelo de Hodgking y Huxley.

ajustando las conductancias al sodio (g_{Na}) y el potasio (g_K) es que la célula genera la despolarización y el consecuente potencial de acción. En el modelo se considera a las conductancias como funciones del potencial transmembrana (V) y del tiempo. A continuación expondremos las ecuaciones básicas que modelan el comportamiento de las conductancias (canales iónicos):

$$\begin{aligned} g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h \\ g_K &= \bar{g}_K n^4 \\ g_L &= \bar{g}_L. \end{aligned}$$

Donde m , n y h son variables adimensionales que pueden ser interpretadas como la probabilidad de activación de las subunidades de los canales y su comportamiento esta determinado por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1 - n) - \beta_n n. \end{aligned}$$

En dichas ecuaciones las variables α_j y β_j (con $j \in m, h, n$) determinan las tasas de activación y desactivación de las subunidades y son dependientes de V de acuerdo a las

siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{(V + 45)/10}{1 - e^{-(V+45)/10}} & \beta_m &= 4e^{-(V+70)/18} \\ \alpha_h &= 0,07e^{-(V+70)/20} & \beta_h &= \frac{1}{1 + e^{-(V+40)/10}} \\ \alpha_n &= \frac{(V + 60)/100}{1 - e^{-(V+60)/10}} & \beta_n &= 0,125e^{-(V+70)/80}.\end{aligned}$$

Note que para algunos valores de V se puede obtener la indeterminación $0/0$, que puede ser salvada aplicando el límite de la función y la regla de L'Hôpital.

Hasta ahora se han omitido las unidades por simplicidad. V se encuentra en milivolts, y todos los α y β se encuentran en el recíproco de milisegundo ($1/\text{ms}$).

Por último, presentamos los valores de los parámetros que aparecen en las ecuaciones del modelo presentado.

$$\begin{aligned}\bar{g}_{Na} &= 120 \frac{\text{ms}}{\text{cm}^2} & \bar{g}_K &= 36 \frac{\text{ms}}{\text{cm}^2} & \bar{g}_L &= 0,3 \frac{\text{ms}}{\text{cm}^2} \\ E_{Na} &= 45\text{mV} & E_K &= 82\text{mV} & E_L &= 59\text{mV} \\ C_m &= 1 \frac{\mu\text{Ams}}{\text{cm}^2}.\end{aligned}$$

4. Simulación

Para la experimentación se proponen las siguientes actividades:

1. Implemente en un programa de MatLab el modelo de Huxley-Hodgkin con las ecuaciones y los parámetros dados.
2. Pruebe el modelo mediante la aplicación de un pulso de corriente (I) de $15 \mu\text{A}$ durante 1 ms a una neurona que se encuentra estable antes del pulso ($V = -70 \text{ mV}$ para neurona estable). Grafique V , g_{Na} y g_K con respecto al tiempo.
3. Pruebe el modelo mediante la aplicación de varios pulsos de corriente de diferentes amplitudes y duración, espaciados por intervalos de distinta duración.
4. Experimente con distintos valores de inicialización de V manteniendo I en cero para determinar el umbral de disparo del potencial de acción.
5. Las neuronas sensoriales típicamente trabajan generando un tren de estímulos como respuesta a un estímulo estable y de larga duración. Evalúe el comportamiento del modelo implementado para simular esta situación mediante la aplicación de un valor de corriente estable durante un período de tiempo prolongado.

Referencias

- [1] Huxley AL and Hodgkin AF. *Measurement of Current-Voltage Relations in the Membrane of the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1: 424-448, 1952(a).
- [2] Huxley AL and Hodgkin AF. *Currents Carried by Sodium and Potassium Ions Through the Membrane of the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1:449-472, 1952 (b).

- [3] Huxley AL and Hodgkin AF. *The Components of Membrane Conductance in the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1: 473-496, 1952 (c).
- [4] Huxley AL and Hodgkin AF. *The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1: 497-506, 1952 (d).
- [5] Huxley AL and Hodgkin AF. *A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve*. Journal of Physiology 1: 500-544, 1952 (e).