

Análisis Numérico del modelo de Hodgkin-Huxley

Mauricio Morán,^{*} Kevin Gaston Mansilla,[†] and Bruno Principi[‡]

(Dated: October 15, 2024)

En este trabajo se estudia el comportamiento del voltaje de una membrana celular simulada mediante el modelo de Hodgkin-Huxley bajo varias situaciones, como lo son un estímulo débil y fuerte, una ráfaga, un período reflectario y excitaciones espontáneas en respuesta al ruido. El sistema de ecuaciones del modelo fue resuelto mediante el método de Runge-Kutta de orden cuatro, excepto en el último caso que mencionamos, en el cual se utilizó el método de Euler ya que cuando se integran procesos estocásticos las técnicas cambian. Los resultados obtenidos concuerdan con lo esperado teóricamente y se discuten en la sección de resultados.

I. INTRODUCCIÓN

El modelo de Hodgkin-Huxley busca describir el potencial sobre una membrana celular previo, durante y después de un potencial de acción. Para ello se encarga de caracterizar, el voltaje V_m de la membrana en función del tiempo t y de parámetros como el número y tipo de bombas de sodio-potasio que permiten el paso de iones positivos (Na^+ y K^+) desde o hacia la parte interna de la célula. Lo cual genera un despolarización que desemboca, si se supera un cierto umbral en v_m , en la creación de un potencial de acción el cual se muestra a continuación

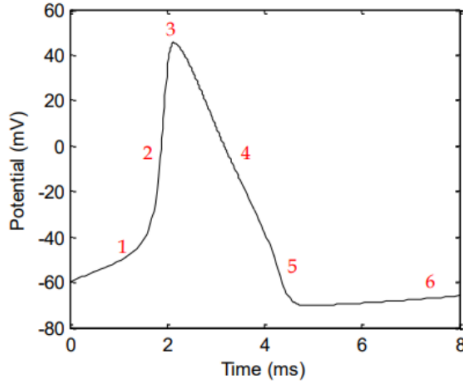


FIG. 1: Voltaje V_m vs t para un potencial de acción

En general, el potencial de equilibrio en una neurona se encuentra alrededor de los -65mV y se mantiene por el flujo de Na^+ hacia el exterior y de K^+ hacia el interior. Sin embargo, durante la aplicación de un estímulo o corriente externa, V_m puede variar y después de llegar a un valor umbral que se corresponde con el número 1 de la figura 1, se abren completamente los canales en la membrana que permiten el flujo de Na^+ hacia el interior superando el flujo entrante de K^+ , causando un aumento o despolarización en V_m que se muestra en el número 2 de la figura.

Mientras el potencial aumenta se abren completamente los canales que permiten la salida de K^+ fuera de la membrana, es por esto que cuando el potencial alcanza su máximo (punto 3), los canales que permiten la entrada de Na^+ se cierran y el potencial comienza a retornar a su valor de equilibrio (punto 4).

Luego en 5, los canales que permiten la salida de los iones se cierran en un voltaje menor a -65mV y en 6 se retorna al voltaje de equilibrio, cuando los canales de Na^+ y K^+ retornan a su estado de reposo. ([1])

II. MODELO MATEMÁTICO

En el modelo la descripción del potencial en la membrana V_m con su respectiva capacitancia por unidad de área C_m y donde se aplicaba un estímulo externo o corriente $I(x, t)$, describe un circuito eléctrico que se muestra en la figura 2, donde las corrientes iónicas y corrientes de fuga netas, se caracterizan por capacitancias g_j y capacitores E_j acoplados a la membrana

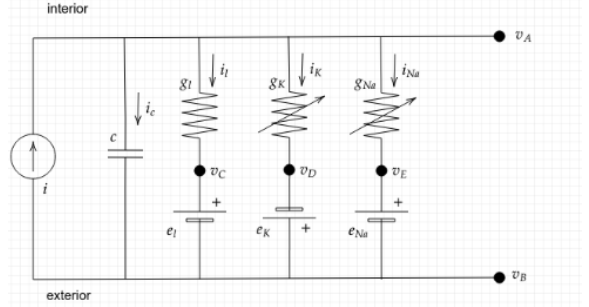


FIG. 2: Circuito que describe el potencial en la membrana

La siguiente ecuación describe la evolución temporal del potencial de membrana

$$C_m \frac{dV}{dt} = \underbrace{I(x, t)}_{\text{corriente externa}} - \underbrace{g_{Na}(v_m - e_{Na})}_{\text{Corriente } \text{Na}^+} - \underbrace{g_K(v_m - e_K)}_{\text{Corriente } \text{K}^+} - \underbrace{g_L(v_m - e_L)}_{\text{corriente de fuga}}$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana, $\frac{dV}{dt}$ es el potencial de membrana en el tiempo t , $I(x, t)$ es la corriente externa. v_m es el potencial de membrana en reposo. Las conductancias de los canales de sodio, potasio y de fuga están representadas por g_{Na} , g_K y g_L mientras que los potenciales de equilibrio para estos mismos iones son e_{Na} , e_K y e_L .

Además Hodgkin y Huxley postularon que las conductancias del sodio y del potasio dependían del tiempo y del potencial de membrana. Por lo que introdujeron variables adimensionales m , n y h que describen la probabilidad de que los canales de sodio y potasio estén abiertos o cerrados. Estas variables evolucionan de acuerdo a las siguientes ecuaciones diferenciales

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

donde α_k y β_k con $k \in \{m, n, h\}$ son constantes de velocidad de cambio de canales abiertos a cerrados y de cerrados a abiertos, respectivamente.

Entonces el modelo completo es:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I(x, t) - g_{Na} m^3 (v_m - e_{Na}) - g_K n^4 (v_m - e_K) - g_L (v_m - e_L)$$

donde

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

con

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= \frac{0.1(25 - V)}{\exp\left(-\frac{25 - V}{10}\right) - 1} \\ \beta_m(V) &= 4 \exp\left(-\frac{V}{18}\right) \\ \alpha_n(V) &= \frac{0.01(10 - V)}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1} \\ \beta_n(V) &= 0.125 \exp\left(-\frac{V}{80}\right) \\ \alpha_h(V) &= 0.07 \exp\left(-\frac{V}{20}\right) \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{30 - V}{10}\right)} \end{aligned}$$

y los valores de los parámetros obtenidos experimentalmente son:

$$\begin{aligned} C_m &= 1 \mu F / cm^2 \\ g_{Na} &= 120 mS / cm^2 \\ g_K &= 36 mS / cm^2 \\ g_L &= 0.3 mS / cm^2 \\ E_{Na} &= 120 mV \\ E_K &= -12 mV \\ E_L &= -10.6 mV \\ i(t) &= 10 \mu A / cm^2 \\ t &= 5 ms \end{aligned}$$

Nosotros resolveremos este sistema de ecuaciones mediante el método numérico de Runge-Kutta de cuarto orden y analizaremos los resultados obtenidos en la siguiente sección.

III. RESULTADOS

Para implementar la solución del sistema de ecuaciones diferenciales acopladas se usó el método de Runge-Kutta de cuarto orden para los casos de corriente externa con estímulo débil y fuerte, una ráfaga, un período reflectario. Y para el caso de excitaciones espontáneas en respuesta al ruido se utilizó el método de Euler.

A. EL estado estacionario

El estado estacionario del modelo se caracteriza por la anulación de las derivadas temporales de las variables m , n y h . Para ver como se comporta esta situación se obtuvo el comportamiento de m , n y h en función de V . El resultado se muestra en la figura 3. Tal como se esperaba como son probabilidades de apertura de los canales en presencia de un determinado voltaje, los valores de cada uno se encuentran entre 0 y 1. Además se observa como la apertura de los canales tipo n y m por donde transitan los iones potasio y sodio, aumenta con el voltaje de la membrana. Por otro lado, un comportamiento contrario se obtiene para la probabilidad de apertura del canal tipo h donde circulan los iones de sodio.

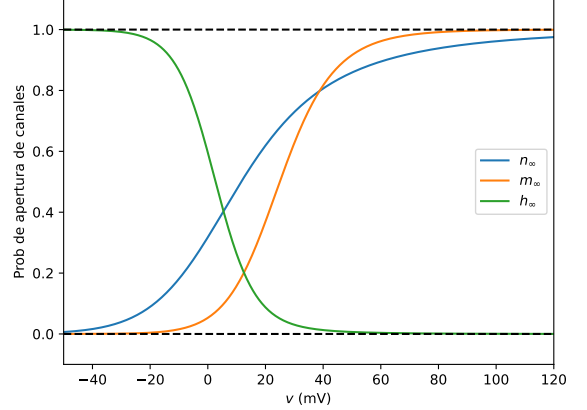


FIG. 3: Comportamiento de m , n y h en función de V para estado estacionario.

La figura anterior no es muy ilustrativa para representar el potencial de acción, pues la definición del mismo implica un cambio en V con respecto al tiempo. Es por ello que en las siguientes secciones se estudiarán las características de los potenciales de acción en respuesta a diferentes estímulos.

B. Corriente externa nula

Al hacer la corriente externa nula, por Runge Kutta se obtiene la siguiente figura 4, donde se observa como el voltaje alcanza un estado de equilibrio alrededor de los $-12 mV$. al no tener estímulos externos aparte del ingreso de iones de sodio y potasio, para los cuales las probabilidad de apertura de las puertas también alcanzan un valor de equilibrio como lo muestra la figura 5.

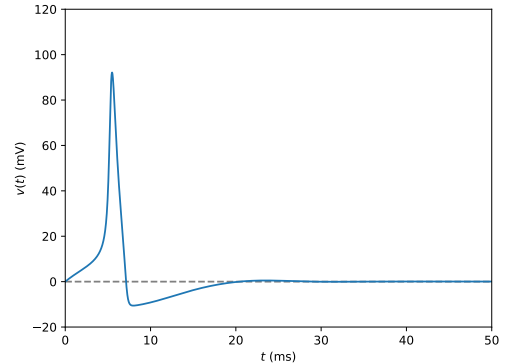


FIG. 4: V vs t para el caso sin corriente externa, y condiciones iniciales $V, n, m, h = 0$

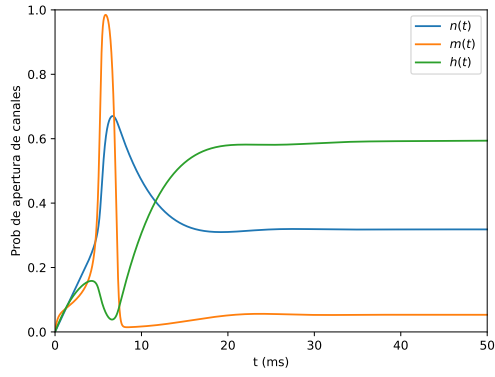


FIG. 5: n, m, h para el caso sin corriente externa, y condiciones iniciales $V, n, m, h = 0$

C. Estimulo débil y estimulo fuerte

En la siguiente figura 6 se muestra el comportamiento del potencial de membrana en respuesta a un estimulo débil y fuerte. En el caso del estimulo débil a los 2.5 ns, el potencial de membrana no alcanza el umbral necesario para generar un potencial de acción, mientras que en el caso del estimulo fuerte (10 ns), el potencial de membrana supera el umbral y se genera un potencial de acción.

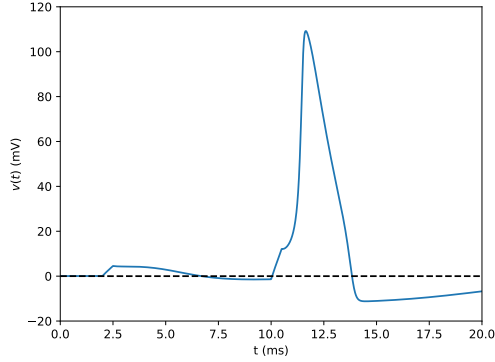


FIG. 6: V vs t de un estimulo débil y fuerte

Lo mismo ocurre con las variables n, m y h que se muestran en la figura 7. En el caso del estimulo débil, las variables apenas cambian debido a la corriente aplicada y luego de los 10ns cuando se aplica el estimulo fuerte $m(t)$ sube rapidamente, activando los canales de sodio y permitiendo la despolarización. $h(t)$ baja para desactivar los canales de sodio y $n(t)$ sube mas lentamente para activar los canales de potasio, contribuyendo a la repolarización y la hiperlolarización de la membrana.

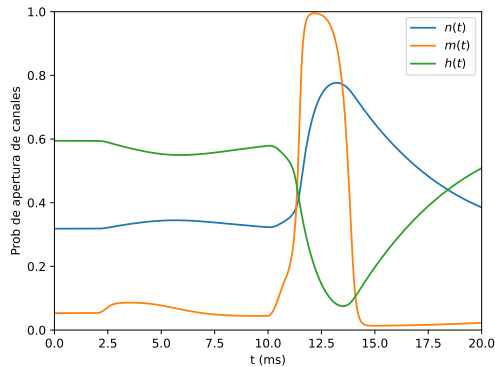


FIG. 7: n, m, h para el caso de un estimulo débil y fuerte

D. Ráfaga

Con un estimulo tipo ráfaga, de $10/\mu A/cm^2$ a partir de $t = 5$ como lo muestra la figura 8, es claro que el estimulo es suficiente para que la neurona este en estado activo durante un tiempo prolongado. Lo mismo se observa en la figura 9 donde las variables n, m y h se mantienen en un estado activo durante un tiempo prolongado.

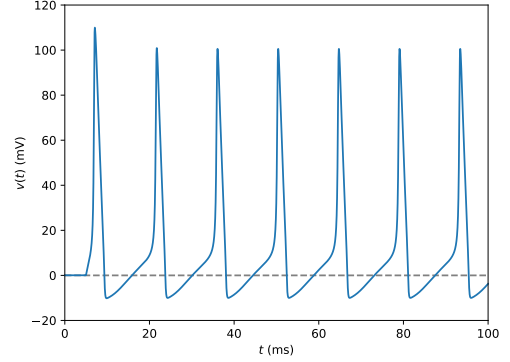


FIG. 8: V vs t para el caso de una ráfaga

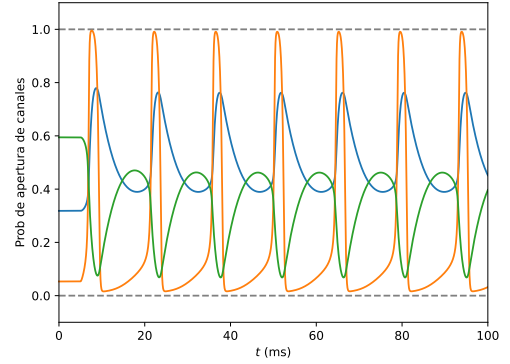


FIG. 9: n, m, h para el caso de una ráfaga

E. Período reflectario

Por otro lado si el estimulo es un período reflectario, como se muestra en la figura 10, se observa que el potencial de membrana no alcanza el umbral necesario para generar un potencial de acción para determinados periodos de tiempo, pero para los t que son multiples de 10 ns, el potencial de membrana supera el umbral y se genera un potencial de acción. Lo mismo ocurre con las variables n, m y h que se muestran en la figura 11.

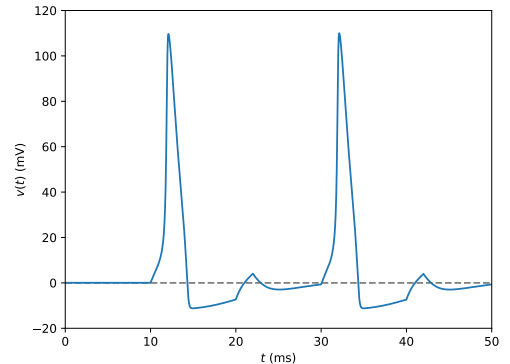


FIG. 10: V vs t para el caso de un período reflectario

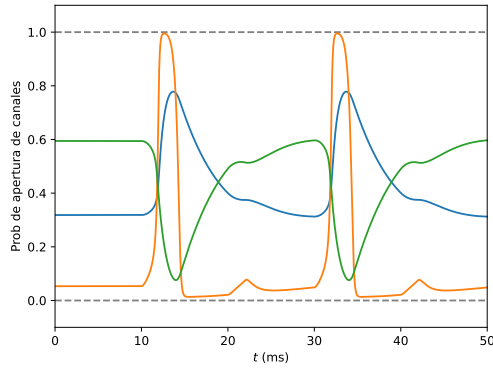


FIG. 11: n, m, h para el caso de un período reflectario

F. Exitaciones espontaneas en respuesta al ruido

Por último, con exitaciones espontaneas en respuesta al ruido, es decir, una corriente estocástica con distribución normal estandar, el comportamiento del potencial de membrana se observa que hay un comportamiento oscilatorio en el potencial de membrana, es decir, la neurona se encuentra en un estado activo durante un tiempo prolongado, como se muestra en la figura 12.

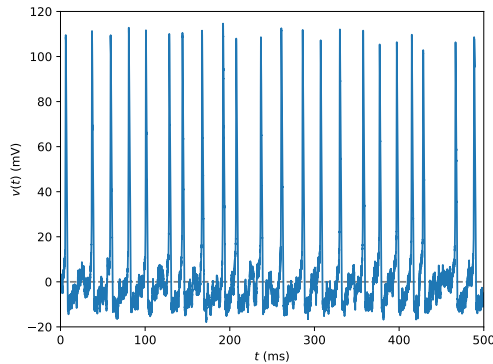


FIG. 12: V vs t para el caso de exitaciones espontaneas en respuesta al ruido

En cuanto a las variables n , m y h la figura 13 también muestra un comportamiento oscilatorio.

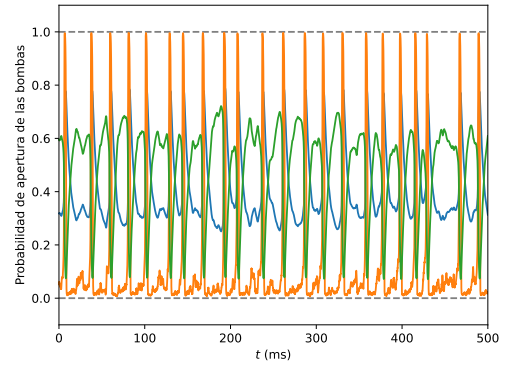


FIG. 13: n, m, h para el caso de exitaciones espontaneas en respuesta al ruido

IV. CONCLUSIONES

En este trabajo se resolvió el modelo de Hodgkin-Huxley al cual aplicamos diferentes estímulos para estudiar el comportamiento del potencial de membrana en respuesta a estos.

En ausencia de estímulos de corriente externos, se encontró como el potencial de membrana alcanza un estado de equilibrio alrededor de los $-12mV$, indicando la existencia de un voltaje de equilibrio, para el cual las probabilidades de apertura de los canales por donde fluyen los iones de sodio y potasio se mantienen constantes en el tiempo.

En presencia de estímulos débiles y fuertes, se observó como el potencial de membrana cuando el estímulo es débil no alcanza el umbral necesario para generar un potencial de acción, mientras que en el caso de un estímulo fuerte sí lo alcanza. Cuando estamos en presencia de una ráfaga, el potencial de membrana se mantiene activo durante un tiempo prolongado. En el caso de un período reflectario el potencial de membrana no alcanza el umbral necesario para generar un potencial de acción para determinados periodos de tiempo, pero para los t que son múltiplos de 10 ns, el potencial de membrana supera el umbral y se genera un potencial de acción. Por último, con exitaciones espontaneas en respuesta al ruido, el comportamiento del potencial de membrana es oscilatorio, es decir, la neurona se encuentra en un estado activo durante un tiempo prolongado.

* maurijmoran@gmail.com

† kevin.mansilla@mi.unc.edu.ar

‡ principi.bruno@gmail.com

[1] P. W. Lamberti and V. Rodríguez, Desarrollo del modelo matemático de hodgkin y huxley en neurociencias, *Electroneurobiología* **15**, 31 (2007).