Análisis Numérico del modelo de Hodgkin-Huxley

Mauricio Morán,* Kevin Gaston Mansilla,† and Bruno Principi‡

(Dated: October 9, 2024)

En este trabajo se estudia el modelo de Hodgkin-Huxley, que describe la transmisión del potencial de acción en células excitables. Con el objetivo de comprender el compotamiento del mismo, primero se explicará brevemente el funcionamiento de una neurona y la transmisión del potencial de acción. Para luego, presentar el modelo matemático propuesto por Hodgkin y Huxley y resolverlo mediante el método numérico de Runge-Kutta de cuarto orden. Finalmente, se analizarán los resultados obtenidos.

I. INTRODUCCIÓN

Una neurona es una unidad funcional básica del sistema nervioso y su función principal es recibir estímulos y transmitirlos a otras células. Las dendritas reciben señales químicas de otras neuronas que convierten en señales eléctricas y las transmiten al cono axónico, y en caso que el estimulo supere un umbral, en esa zona se desencadena el potencial de acción, que es conducido a lo largo del axón hasta las terminaciones nerviosas.

Diversos estudios anteriores a los experimentos de Hodgkin y Huxley ya habían mostrado que la transmisión del impulso nervioso estaba relacionada con el movimiento de partículas cargadas, iones, a través de la membrana celular. Sin embargo, fueron ellos los que determinaron las leyes que gobiernan este movimiento iónico y, en última instancia, las formalizaron en términos matemáticos.

Realizaron sus experimentos con el axón de calamar gigante, y lograron mostrar que las corrientes iónicas a través de la membrana neuronal son las responsables de la transmisión del impulso nervioso. Además, observaron que el comportamiento de la membrana celular puede ser descrito en términos de un circuito eléctrico.

En una célula, las especies iónicas más frecuentes son el ion sodio (Na^+), el ion potasio (K^+) y, en menor medida, aniones orgánicos. El movimiento de estos iones a través de la membrana celular es la base del inicio y propagación del potencial de acción, pero este movimiento no es arbitrario, sino que obedece a las características estructurales de la membrana celular.

La membrana celular es una barrera formada por lípidos y proteínas que regula el paso de sustancias entre el interior y el exterior de la célula. Solo permite el paso de moléculas pequeñas y sin carga, mientras que iones y otras moléculas necesitan canales y bombas iónicas para atravesarla.

Las diferentes concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula determinan que exista una diferencia de potencial entre el interior y el exterior velular que se denomina potencial de membrana. En ausencia de un estímulo nervioso, es decir, en una neurona en reposo, el medio extracelular es rico en Na^+, mientras que en el medio intracelular se encuentran altas concentraciones de K^+ y aniones orgánicos. Esta distribución distribución asimétrica genera una diferencia de cargas de alrededor de $-70mV$, y se lo conoce como potencial de membrana en reposo.

En reposo, está polarizada, con el interior más negativo que el exterior. Si la membrana se despolariza lo suficiente, se genera un potencial de acción, que constituye la forma de transmisión de un estímulo nervioso y se desencadena como respuesta a una despolariza de la membrana celular que provoca que el potencial de membrana alcance un umbral de voltaje aproximadamente de $-55mV$. En este sentido, el potencial de acción responde, de acuerdo a Hodgkin y Huxley, a la ley del todo o nada: si el estímulo eléctrico no es suficiente para que el potencial de membrana rebase el umbral, la respuesta no se genera y, si llega al umbral, el potencial de acción se desarrolla completamente. De esta forma, siempre que se supere el umbral, la amplitud y duración del potencial de acción es la misma, independientemente de la magnitud del estímulo aplicado.

Por otra parte, si la magnitud del estímulo es lo suficientemente grande, en lugar de un único potencial de acción puede producirse una secuencia de varios potenciales de acción (disparos neuronales) separados por períodos de inactividad. Así, aunque la intensidad del estímulo no afecta a la forma y velocidad del potencial de acción, produce un aumento proporcional de la frecuencia de disparos neuronales. De esta manera, el sistema nervioso utiliza la frecuencia de los impulsos para codificar la intensidad del estímulo.

En la figura 1 podemos ver como se comporta el potencial de membrana. En 1 un estimulo eléctrivo despolariza la membrana al alcanzar el umbral de voltaje, esto provoca que en 2 la apertura de canales de socio, permitiendo la entrada de iones Na^+ lo cual aumenta la carga en el interior de la célula. En 3, la apertura de canales de potasio permite la salida de iones K^+. En 4 la despolarización continua hasta llegar a un momento en el que se cierran los canales de sodio y comienza la repolarización.

Luego en 5 durante la repolarización, los canales de potasio permanecen abiertos, lo que reduce la carga positiva en el interior y hace que el potencial de membrana disminuya. En 6 la repolarización continua hasta alcanzar el potencial de equilibrio resultando en un hiperpolarización de la membrana. Finalmente en 7 la bomba de sodio-potasio restablece el potencial de membrana en reposo.

Durante la transmisión de un potencial de acción, existe un intervalo de tiempo conocido comoperíodo refractario, en el cual los canales regulados por voltaje aún no hanrecobrado su estado original y la neurona no responde de la misma forma a un estímulo

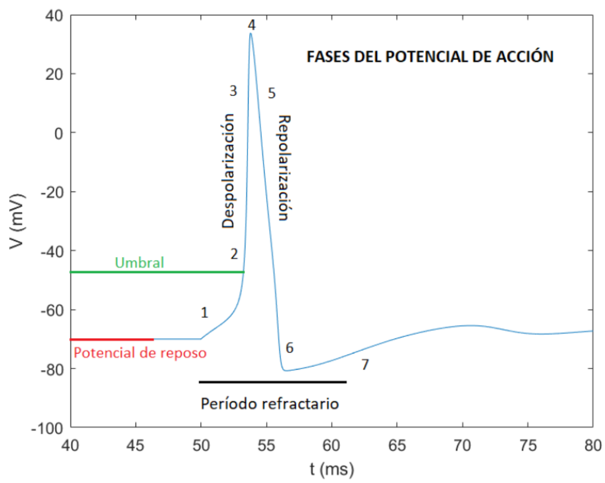

FIG. 1: Fases del potencial de membrana

II. MODELO MATEMÁTICO

La siguiente ecuación describe la evolución temporal del potencial de membrana

$$C_m\frac{dV}{dt} = \underbrace{I(x,t)}_{\text{corriente externa}} - \underbrace{g_{Na}(V_m - E_{Na})}_{\text{Corriente } Na^+} - \underbrace{g_K(V_m - E_K)}_{\text{Corriente } K^+} - \underbrace{g_L(V_m - E_L)}_{\text{corriente de fuga}}$$

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 caneles 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.

Ademas Hodgkin y Huxley postularon que las conductancion 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:

$$\begin{aligned}C_m\frac{dV_m}{dt} =& I(x,t) - g_{Na}m^3(V_m - E_{Na})\\ &- g_K n^4(V_m - E_K) - g_L(V_m - E_L)\end{aligned}$$

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:

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

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

IV. CONCLUSIONES

* maurijmoran@gmail.com
† kevin.mansilla@mi.unc.edu.ar
‡ principi.bruno@gmail.com