

El modelo de Hodgkin-Huxley

Un modelo matemático con circuitos eléctricos

Verónica E. Arriola-Rios

Facultad de Ciencias, UNAM

30 de septiembre de 2020



Unión sináptica eléctrica

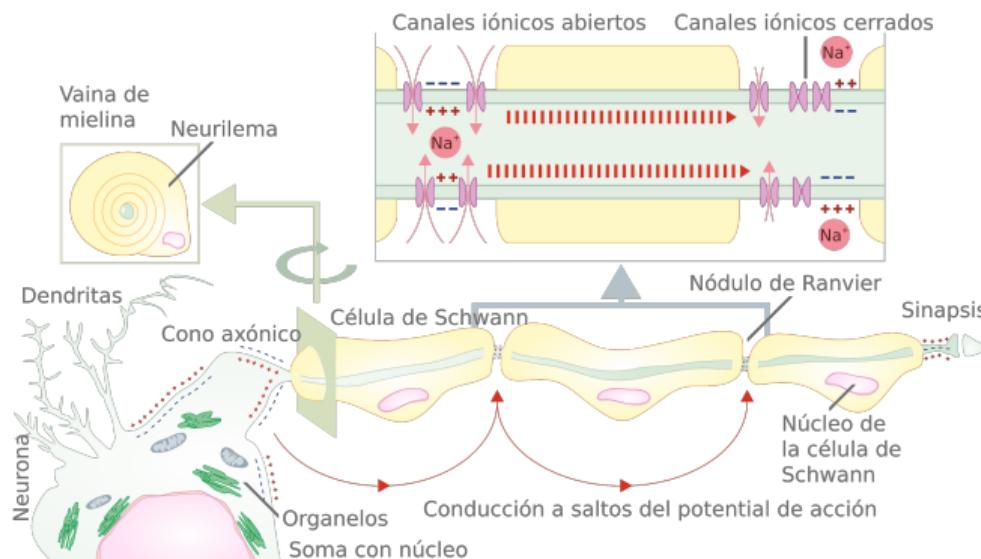


Figura: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Propagation_of_action_potential_along_myelinated_nerve_fiber_en.svg

Figura: Corriente iónica (efecto sincronizado de corto plazo)

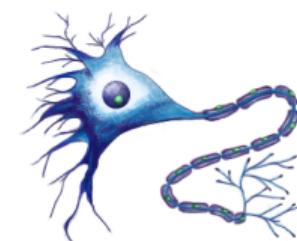
Modelo de Hodgkin Huxley

1 Modelo de Hodgkin Huxley

2 Dinámica del voltaje

3 Simulación

4 Información codificada en las dendritas



Axón gigante de calamar

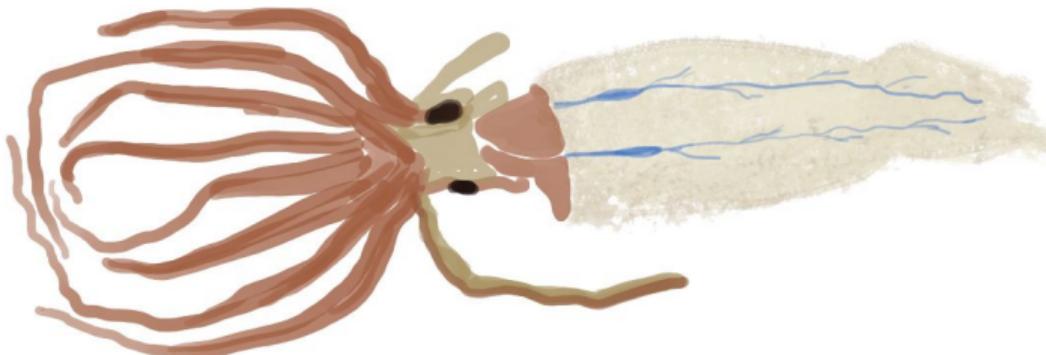


Figura: El calamar puede medir hasta 4m de largo. Este axón tiene aproximadamente 0.5mm de diámetro.

Modelo de Hodgkin Huxley

El modelo fue propuesto originalmente en 1952, aunque tomó varios años comprender los mecanismos detrás del comportamiento descrito.

- Estudiaron las conductancias de Na^+ y K^+ .

Modelo de Hodgkin Huxley

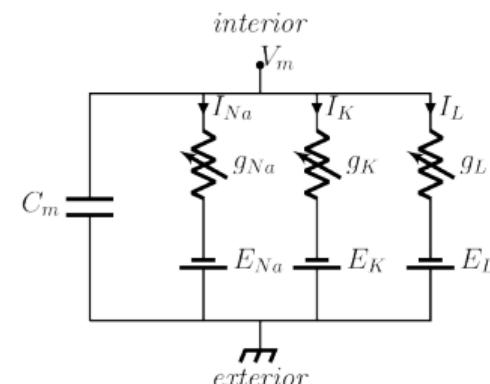
Se presentan dos Canales Controlados por Voltaje (*Voltage Gated Channel (VGC)*)
Wells s.f.:

Na^+ Un canal transitorio (con compuerta para inactivación).

K^+ Un canal persistente.

Adicionalmente un canales para intercambio aleatorio de otros iones (ej: Cl^-).

L Un canal aleatorio (*leaky*).



Repasso de conceptos de electricidad

Potenciales eléctricos E ó V. resultan de la separación de cargas opuestas. Se mide en mV.

Corriente I. Movimiento de cargas. Se mide en μA .

Resistencia R. Medida de la oposición al movimiento de las partículas cargadas.

Conductancia g. Inverso de la resistencia, es decir, facilidad de transmisión de las partículas cargadas.

Capacitancia o capacidad eléctrica C. Cantidad de energía eléctrica almacenada en un capacitor para una diferencia de potencial eléctrico dada.

Potenciales de Nerst o de reposo

Son los potenciales a los cuales el flujo neto de iones a través de los canales abiertos es cero: E_{Na} , E_K y, agrupando otros iones como el Cl^- , E_L .

$$\begin{array}{ll} E_{Na} & 50\text{mV} \\ E_{Ca} & 150\text{mV} \\ E_K & -80\text{mV} \\ E_{Cl} & -60\text{mV} \end{array}$$

La membrana de una neurona es modelada como un elemento de un circuito con **capacitancia** C_m y **potencial** V , los cuales están regidos por las ecuaciones siguientes:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_Kn^4(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I_{ext} \quad (1)$$

$$\frac{1}{\gamma(T)} \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n = \frac{n^\infty(V) - n(t)}{\tau_n(V)} \quad (2)$$

$$\frac{1}{\gamma(T)} \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m = \frac{m^\infty(V) - m(t)}{\tau_m(V)} \quad (3)$$

$$\frac{1}{\gamma(T)} \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h = \frac{h^\infty(V) - h(t)}{\tau_h(V)} \quad (4)$$

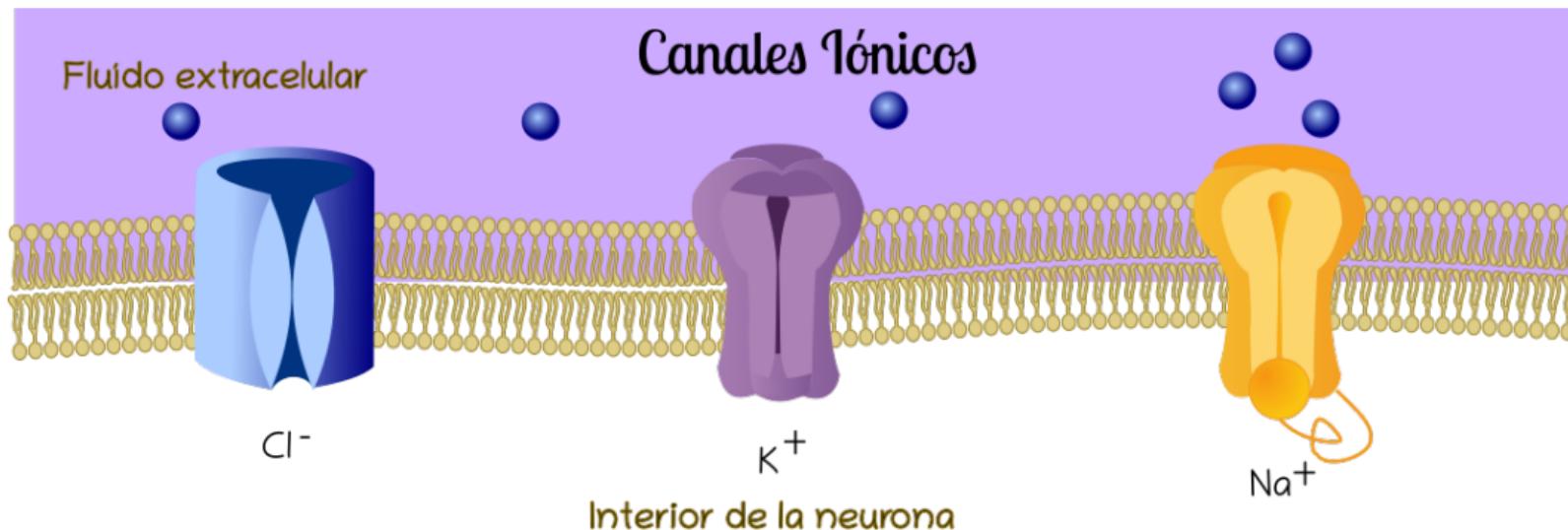
con los potenciales de Nernst E_{Na} , E_K , E_L .

Temas

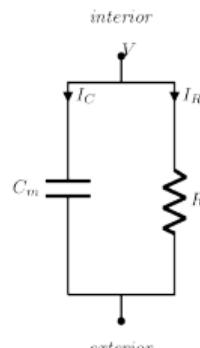
1 Modelo de Hodgkin Huxley

- Bi-capa de lípidos
- Compuertas iónicas

Bi-capa de lípidos



Bi-capa de lípidos



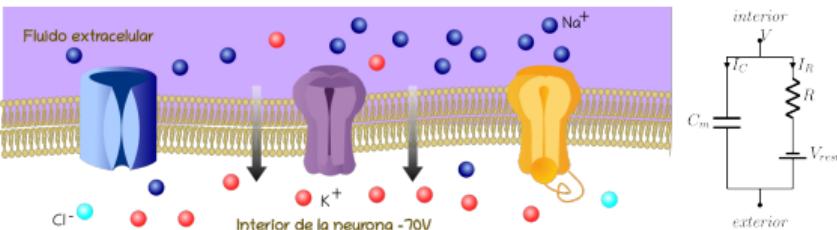
$$I_C + I_R - I_{ext} = 0 \quad (5)$$

$$C \frac{dV}{dt} + \frac{V}{R} - I_{ext} = 0 \quad (6)$$

$$C \frac{dV}{dt} = -\frac{V}{R} + I_{ext} \quad (7)$$



- Una pequeña cantidad de carga pasa entre ambas capas.
- La carga es almacenada por un breve periodo, comportándose como un *capacitor* $C = \frac{Q}{V}$.
- Ofrece cierta *resistencia* al paso de corriente $V = RI$.



$$C \frac{dV}{dt} = -\frac{(V - V_{rest})}{R} + I_{ext} \quad (8)$$

- Reacomodar como:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + V_\infty \quad (9)$$

- ¿Cuánto vale la constante de tiempo τ ?
- ¿Cuál es el estado estacionario $\frac{dV}{dt} = 0$? ¿Cuánto vale V_∞ ?

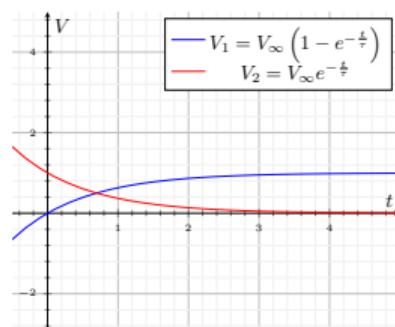
Solución para un pulso escalón

- Demostrar que las soluciones para los segmentos de un pulso escalón son:

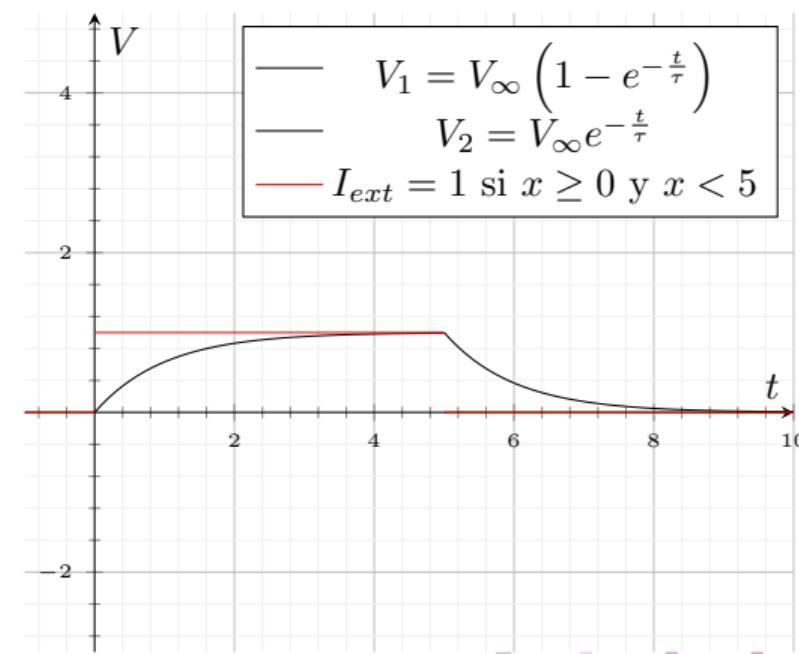
$$V = V_\infty \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \quad \text{si } I_{ext} > 0 \quad (10)$$

$$V = V_\infty e^{-\frac{t}{\tau}} \quad \text{si } I_{ext} = 0 \quad (11)$$

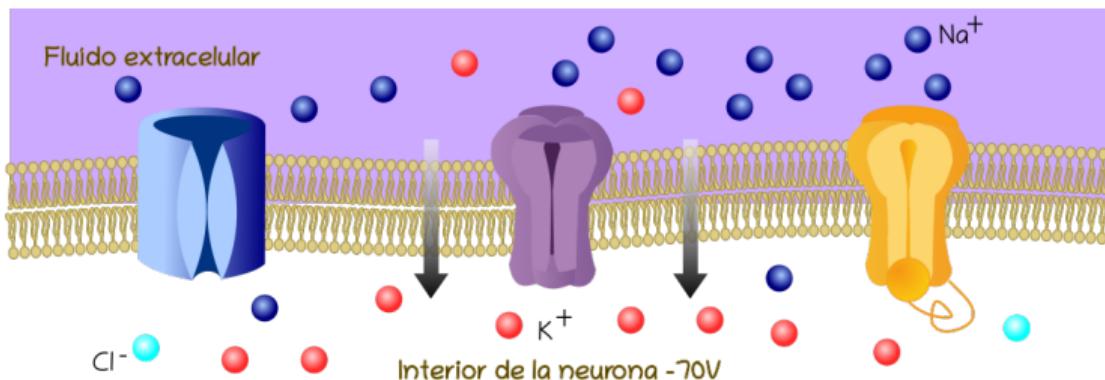
Soluciones para el pulso



Soluciones para el pulso



Diferencia de potencial afuera y adentro

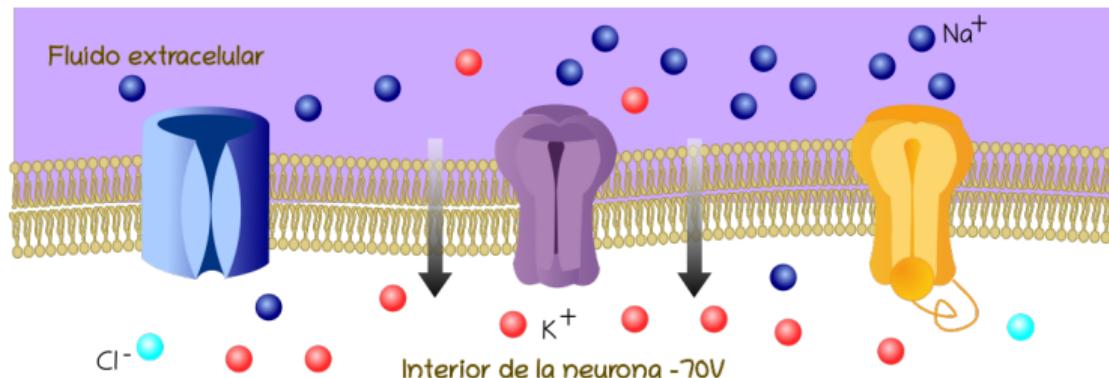


- Esto provoca el efecto de una pila.
- Potenciales de Nernst E_{Na} , E_{K} , E_{L} dados por:

$$E = \frac{k_B T}{zq} \ln \frac{[\text{adentro}]}{[\text{afuera}]} \quad (12)$$

con k_B la constante de Boltzman, q es la carga del ion y z , el número de iones.

Polarización



La membrana se puede encontrar:

Polarizada en su estado de reposo con $V < 0$ ($V \approx -70\text{mV}$).

Despolarizada cuando $V \geq 0$.

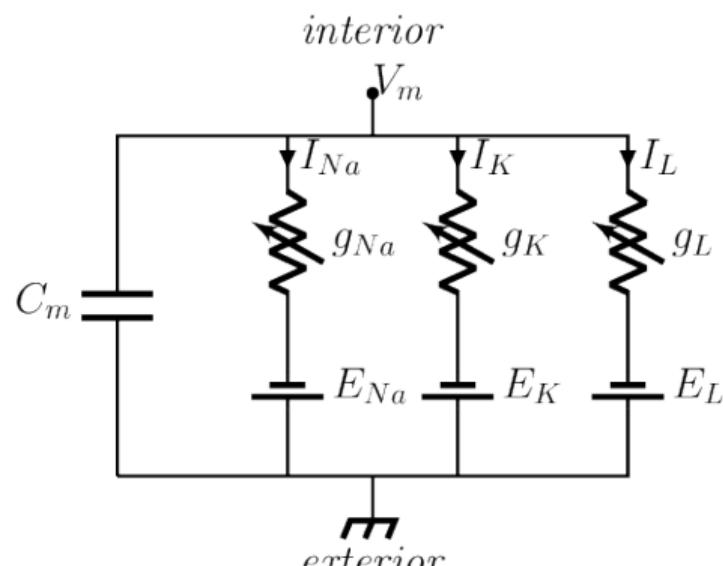
Hiperpolarizada cuando la diferencia de potencial incrementa su magnitud $V \ll 0$

Temas

1 Modelo de Hodgkin Huxley

- Bi-capa de lípidos
- Compuertas iónicas

Modelo de Hodgkin Huxley



$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_L (V - E_L) + I_{ext} \quad (1)$$

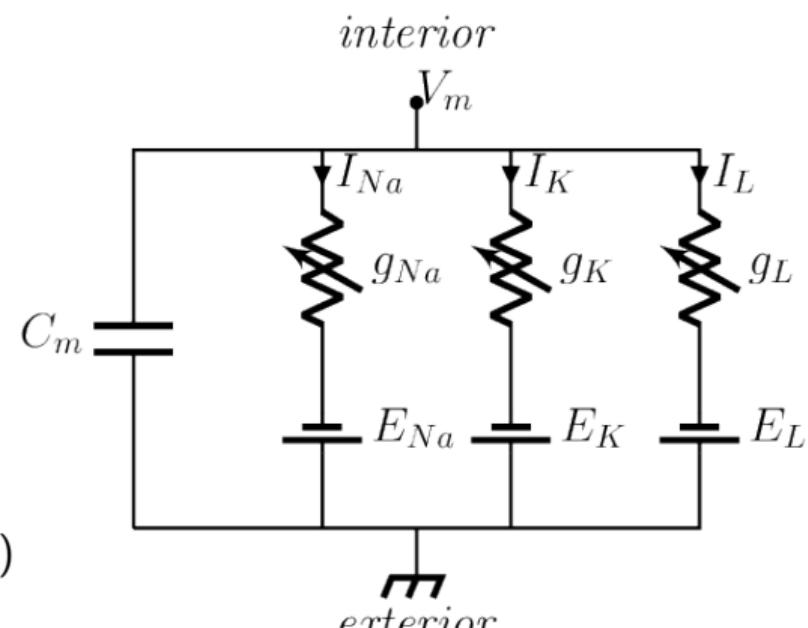
Conductancias

$$G = \frac{1}{R}$$

$$G_{Na} = g_{Na} m^3 h$$

$$G_K = g_K n^4$$

$$C_m \frac{dV}{dt} = - G_{Na}(V - E_{Na}) - G_K(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I_{ext} \quad (1)$$



Canal persistente Tiene un sólo tipo de compuerta y dos estados posibles:

Activado

Desactivado

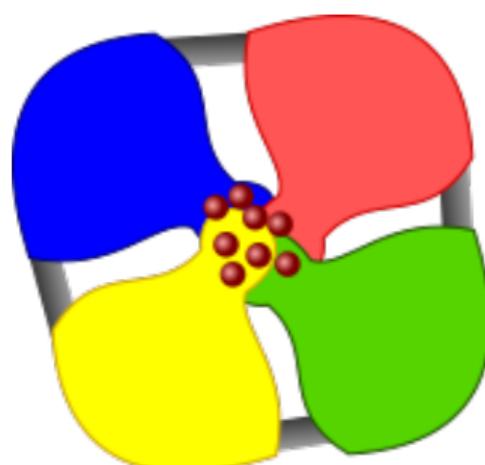
Canal transitorio Tiene compuertas de *activación* e *inactivación*, y tres estados.

Desactivada Compuerta de activación cerrada, inactivación abierta.

Activada Ambas compuertas abiertas.

Inactivada Compuerta de inactivación cerrada.

Modelo estadístico de conductancia de los canales



Compuerta para el Potasio (K)

n Probabilidad de que cada compuerta esté abierta.

$(1 - n)$ Probabilidad de que cada compuerta esté cerrada.

$P_K \sim n^4$ Probabilidad de que el canal de K se abra.

Cada compuerta se abre o cierra con una probabilidad independiente de las otras puertas, pero dependiente del voltaje V de la membrana.

$\gamma(T)$ Escala temporal dependiente de la temperatura.

$\alpha_n(V)$ Probabilidad de que una compuerta transite de cerrada a abierta.

$\beta_n(V)$ Probabilidad de que una compuerta transite de abierta a cerrada.

$$\frac{1}{\gamma(T)} \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = \frac{n^\infty(V) - n(t)}{\tau_n(V)} \quad (2)$$

$$\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (13)$$

$$n^\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (14)$$

$n^\infty(V)$ probabilidad de compuerta abierta en el equilibrio cuando $t \rightarrow \infty$.

$\tau_n(V)$ Tiempo que toma llegar al equilibrio.

Canales controlados por voltaje para el Sodio (Na)

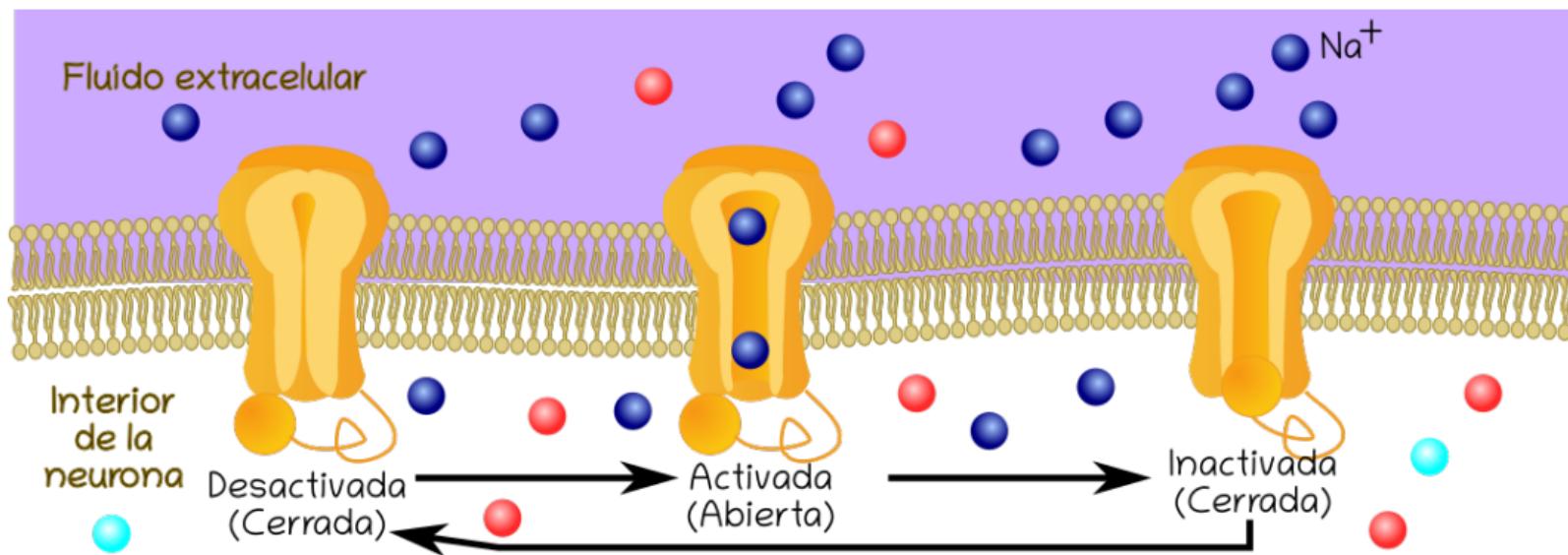


Figura: Vista de los estados desactivado, activado e inactivado.

m Probabilidad de que cada compuerta esté abierta.

$(1 - m)$ Probabilidad de que cada compuerta esté cerrada.

h Probabilidad de que la puerta de activación no esté cerrada.

$$P_{Na} \sim m^3 h$$

$$\frac{1}{\gamma(T)} \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = \frac{m^\infty(V) - m(t)}{\tau_m(V)} \quad (3)$$

$$\frac{1}{\gamma(T)} \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h = \frac{h^\infty(V) - h(t)}{\tau_h(V)} \quad (4)$$

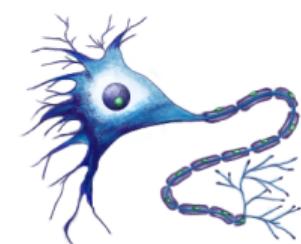
Dinámica del voltaje

1 Modelo de Hodgkin Huxley

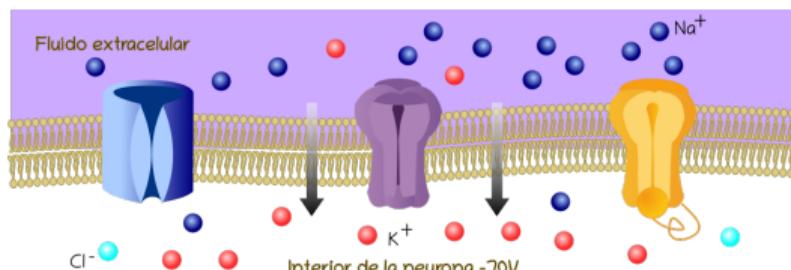
2 Dinámica del voltaje

3 Simulación

4 Información codificada en las dendritas



Polarización



La membrana se puede encontrar:

Polarizada en su estado de reposo con $V < 0$ ($V \approx -70\text{mV}$).

Despolarizada cuando $V \geq 0$.

La despolarización puede ser provocada por corrientes positivas externas.
(Iones positivos entran a la célula).

Hiperpolarizada cuando la diferencia de potencial incrementa su magnitud $V \ll 0$

La hiperpolarización puede ser provocada por corrientes positivas desde el interior. (Iones positivos salen de la célula).

Dinámica del voltaje

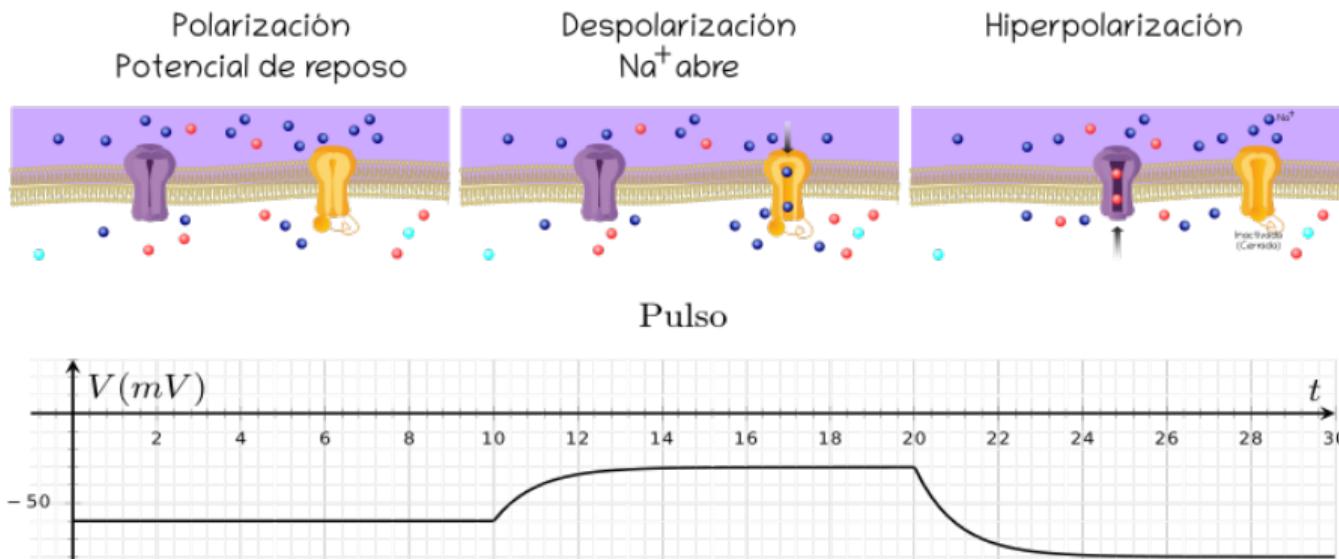


Figura: Cuando se rebasa el voltaje umbral, los canales de Na^+ y K^+ interactúan para producir una rápida despolarización de la membrana, para luego hiperpolarizarla.

α y β medidas experimentalmente

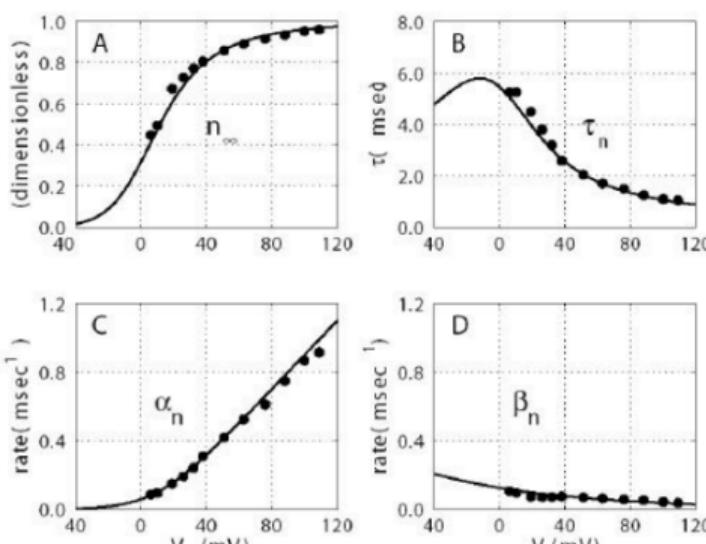


Figura: Medición experimental de los parámetros y ajuste manual de curvas. Imagen de Nelson 2004

Curvas paramétricas ajustadas

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(10 - V)}{e^{\left(\frac{10-V}{10}\right)} - 1} \quad \beta_n(V) = 0.125e^{-\frac{V}{80}} \quad (15)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(25 - V)}{e^{\left(\frac{25-V}{10}\right)} - 1} \quad \beta_m(V) = 4e^{-\frac{V}{18}} \quad (16)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-\frac{V}{20}} \quad \beta_h(V) = \frac{1}{e^{\left(\frac{30-V}{10}\right)} + 1} \quad (17)$$

Activación e inactivación de los canales

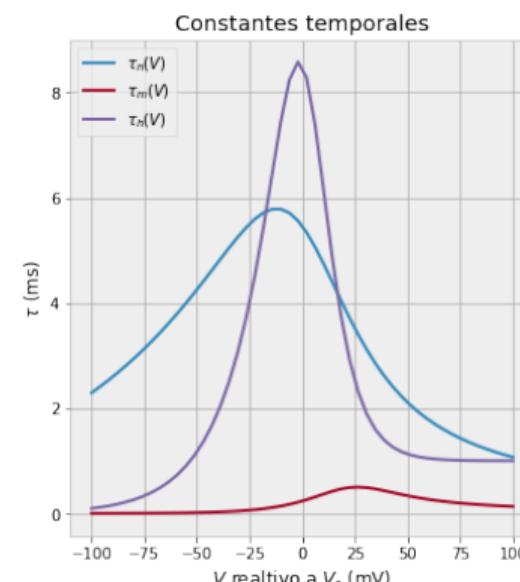
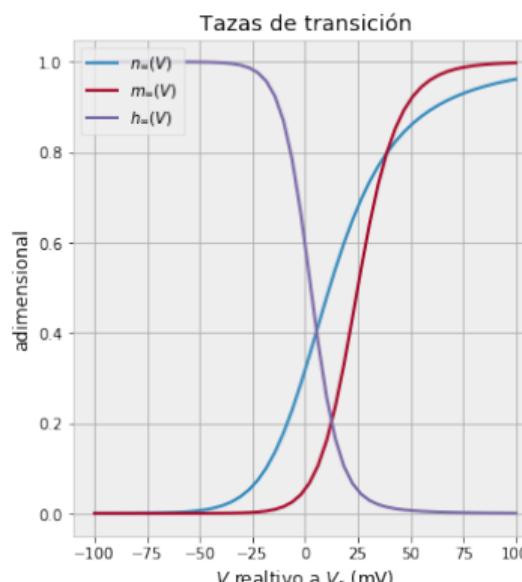
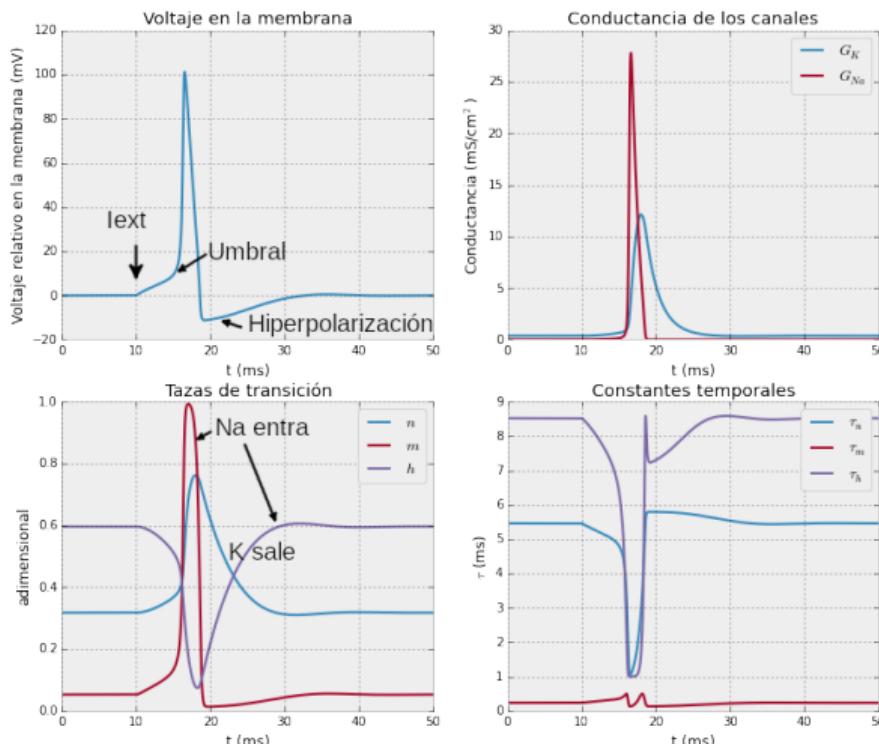


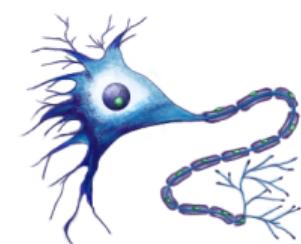
Figura: Las compuertas de Na^+ se abren primero, luego las de K^+ y esto provoca que se inactiven las de Na^+ .

Disparo



Simulación

- 1 Modelo de Hodgkin Huxley
- 2 Dinámica del voltaje
- 3 Simulación
- 4 Información codificada en las dendritas



Algoritmo de integración de Euler I

Algoritmo 1 Algoritmo de integración de Euler [Wells pp51].

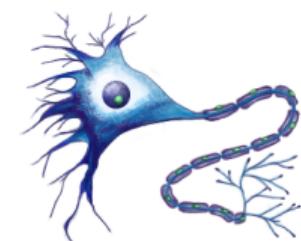
- 1: **function** INTEGRADISPARO($T, \Delta T, V_0, I_{ext}(t)$)
- 2: Inicializar arreglos de longitud T :
 $T[], V[], n[], m[], h[], GNa[], GK[], \tau_{nN}, \tau_{mM}, \tau_{hH} \leftarrow$
 arreglo[numeroDePasos]
- 3: $V[0] \leftarrow V_0$
- 4: **for** $t = 0$ a $t = T$ cada Δt **do**
- 5: Calcular $\alpha_n, \beta_n, \alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h$ utilizando $V(t)$.
- 6: Calcular las τ_x y x^∞ a partir de las anteriores.
- 7: Calcular las probabilidades de las compuertas n, m, h , utilizando las
 ecuaciones en diferencias en su forma matricial $\Pi(t + \Delta t) = A_\pi \Pi(t) + B_\pi$.

Algoritmo de integración de Euler II

- 8: Calcular $G_{Na} = g_{Na}m^3h$ y $G_K = g_Kn^4$.
- 9: Almacenar los resultados de este paso en los arreglos
 $T[], V[], n[], m[], h[], GNa[], GK[], tauN[], tauM[], tauH[]$.
- 10: $I_{ext} \leftarrow IEXT(t)$
- 11: Calcular $V_m(t + \Delta t)$
- 12: Devolver los arreglos $T[], V[], n[], m[], h[], GNa[], GK[], tauN[], tauM[], tauH[]$
con los resultados para los tiempos $[0, T]$.

Información codificada en las dendritas

- 1 Modelo de Hodgkin Huxley
- 2 Dinámica del voltaje
- 3 Simulación
- 4 Información codificada en las dendritas



Disparos de una neurona

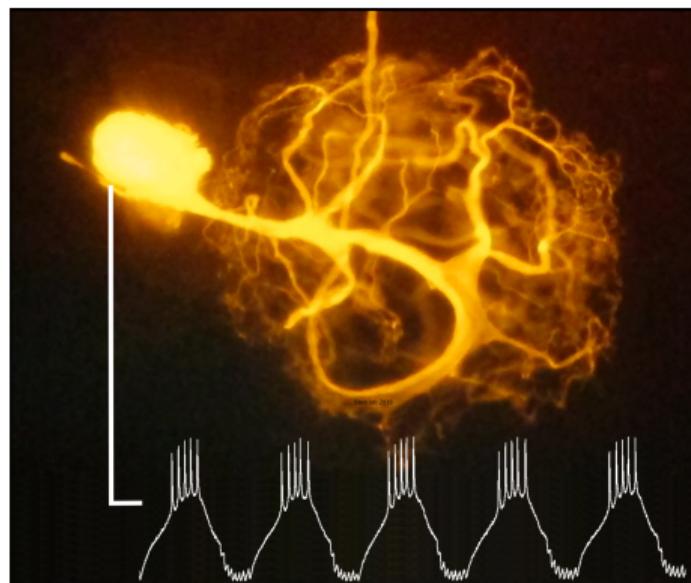


Figura: Tinción fluorescente de una neurona de cangrejo. También se muestran las oscilaciones rítmicas del potencial en la membrana.

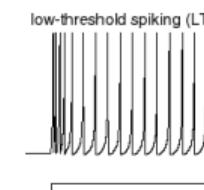
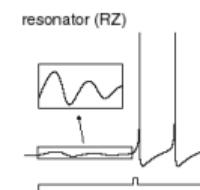
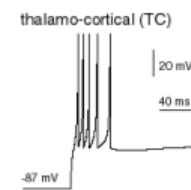
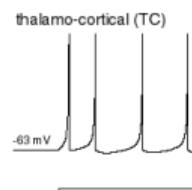
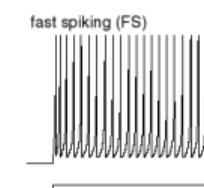
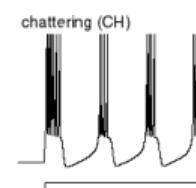
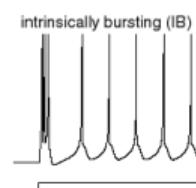
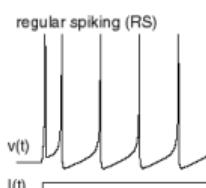
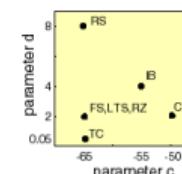
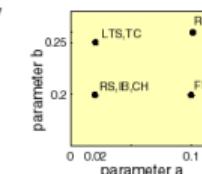
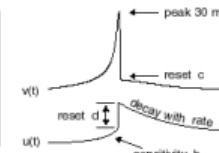
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PD_neuron_staining_and_recording.png

Diferentes patrones de disparo (simulados)

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + l$$

$$u' = a(bv - u)$$

if $v = 30 \text{ mV}$,
then $v \leftarrow c$, $u \leftarrow u + d$



<http://www.izhikevich.org/publications/spikes.htm>

Localización del sonido por disparidad

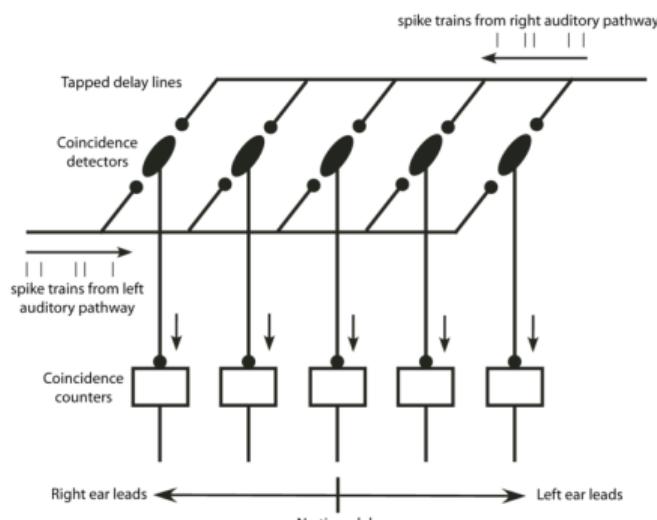


Figura: El sistema auditivo registra y analiza pequeñas diferencias en el tiempo de llegada de los sonidos a los dos oídos para estimar la dirección desde la cual el sonido es emitido.

Fuente: http://www.scholarpedia.org/article/Jeffress_model

Referencias |

-  Nelson, M. E. (2004). «Databasing the Brain: From Data to Knowledge». En: ed. por S. Koslow y S. Subramaniam. New York: Wiley. Cap. Electrophysiological Models, Hodgkin-Huxley Models.
-  Wells, Richard B. (s.f.). «Biological Signal Processing». En: cap. 3 The Hodgkin-Huxley Model, págs. 41-65.
Chapter 7 - Nerve Cells and Electric Signaling