

4. Modelos de conductancia: modelo de Hodgkin-Huxley

4.1. Introducción

- Aunque las neuronas reales presentan un comportamiento extremadamente complejo y rico, a la hora de construir redes de estas neuronas, debemos modelar la actividad neuronal con modelos sencillos que hagan sencillo el tratamiento analítico y computacional de estas redes.
- Una descripción más realista y completa de la actividad neuronal se basa en ajustes analíticos de experimentos de medición de voltaje y corrientes iónicas en la membrana celular (*voltage and current clamp experiments*). Dado que en general hay muchos tipos y cantidad de corrientes iónicas involucradas, hace que los modelos realistas de neuronas sean extremadamente complejos. El modelo más simple de este tipo es el modelo del axón gigante del calamar de Hodgkin-Huxley [67]. Aun en este caso el estudio de redes grandes con estas neuronas es extremadamente complejo. En el otro extremo están los modelos binarios de neuronas (McCulloch-Pitts, Little o Hopfield) que usualmente han sido utilizados para estudiar redes neuronales atractoras [68] dado que permite hacer estudios detallados del comportamiento de la red aunque eliminan mucha de la complejidad biológica de las neuronas reales.
- Entre estos dos extremos existen otras descripciones como los modelos de integración y disparo [69] y el modelo de FitzHugh-Nagumo [70] que se construyen de forma fenomenológica para reproducir el comportamiento observado en el modelo de Hodgkin-Huxley (HH) y en menor medida en las neuronas reales. En este capítulo y siguientes vamos a ver como partiendo del modelo HH llegar a los modelos binarios mencionados anteriormente.

4.2. El modelo de Hodgkin-Huxley

Las propiedades eléctricas de las células y en particular de las neuronas pueden ser descritas en términos de la densidad y tipo de canales iónicos en su membrana. Podemos representar la membrana de la célula por el siguiente esquema:

La ecuación básica que gobierna la dinámica de cualquier neurona con potencial de membrana constante V está dada por la ecuación de conservación de la carga,

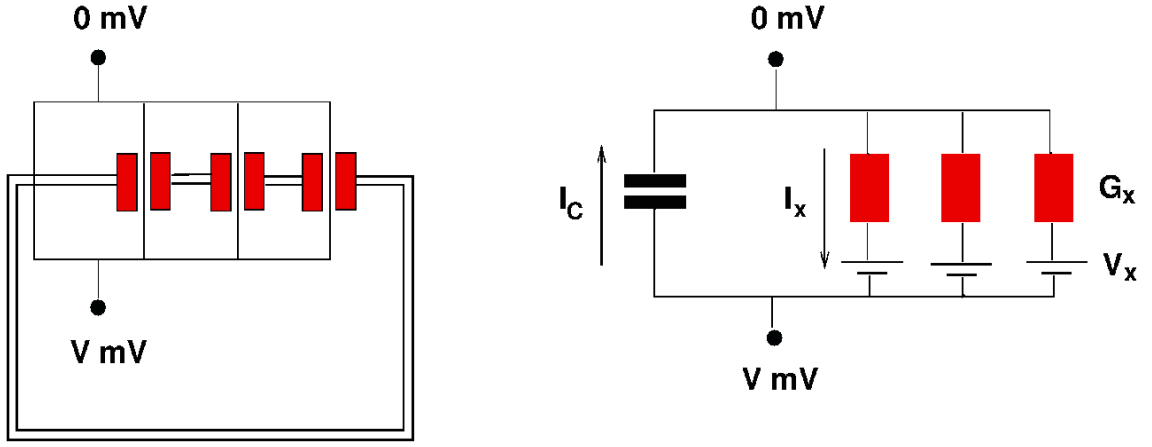


Figura 11: Circuito equivalente a una membrana celular con canales iónicos

$$C \frac{dV}{dt} = -F + I$$

donde C es la capacidad de la membrana celular ($C = 1\mu F/cm^2$), F representa las corrientes iónicas de la membrana e I es la suma de la corrientes externas y sinápticas entrando en la célula, cada una de ellas por unidad de área de la membrana celular (Si el potencial no es uniforme es necesario incluir un término laplaciano que hace el análisis más complejo). En el modelo HH, el término F proviene de la conducción de iones sodio y potasio a través de canales en la membrana cuya apertura o cierre depende de V . Además se incluyen otras corrientes ionicas mediante un término óhmico difusivo (*leakage*). F es una función de V y tres conductancias dependientes del voltaje, m , h y n

$$F(V; m; h; n) = g_L(V - V_L) + g_K n^4 (V - V_K) + g_{Na} h m^3 (V - V_{Na}) \quad (96)$$

con $g_L = 0,3mS/cm^2$, $g_K = 36mS/cm^2$, $g_{Na} = 120mS/cm^2$, $V_L = -54,402mV$, $V_K = -77mV$ and $V_{Na} = 50mV$. Las variables m , h y n dependen del voltaje y del tiempo y toman valores entre 0 y 1. Se aproximan asintóticamente a $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ y $n_\infty(V)$ con constantes de tiempo $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$ y $\tau_n(V)$ respectivamente,

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m; \quad \tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_\infty(V) - h; \quad \tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (97)$$

con $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$, $\tau_n(V)$, $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ y $n_\infty(V)$ obtenidas mediante ajuste de datos experimentales. Se tiene:

$$\tau_{(m;h;n)} = \frac{1}{\alpha_{(m;h;n)} + \beta_{(m;h;n)}}; \quad (m_\infty; h_\infty; n_\infty) = \frac{\alpha_{(m;h;n)}}{\alpha_{(m;h;n)} + \beta_{(m;h;n)}} \quad (98)$$

con

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0,1(V + 40)}{1 - \exp[-0,1(V + 40)]} & \alpha_h &= 0,07 \exp[-0,05(V + 65)] \\ \alpha_n &= \frac{0,01(V + 55)}{1 - \exp[-0,1(V + 55)]} & \beta_m &= 4 \exp[-0,0556(V + 65)] \\ \beta_h &= \frac{1}{1 + \exp[-0,1(V + 35)]} & \beta_n &= 0,125 \exp[-0,0125(V + 65)] \end{aligned} \quad (99)$$

Las funciones m_∞ , h_∞ y n_∞ junto con las correspondientes constantes de tiempo aparecen representadas en la figura 12 (Notar que $\tau_m \ll \tau_h, \tau_n$ lo cual será importante para reducir la dimensionalidad del modelo).

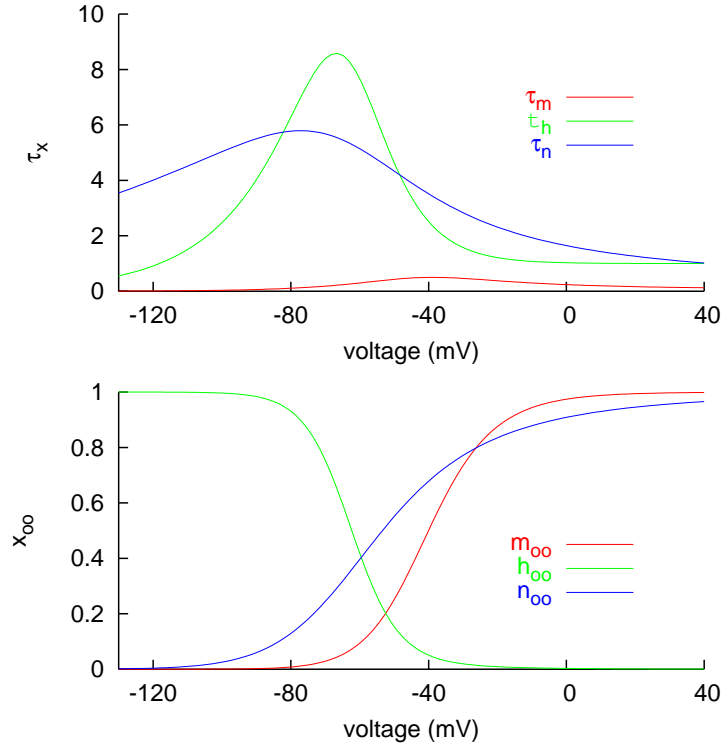


Figura 12: Comportamiento con V de las constantes de tiempo y valores asintóticos para las conductancias activas del modelo de HH

Para $I = 0$, V permanece en el nivel de reposo a $-65mV$. Un pulso $I > 0$ (suficientemente grande y suficientemente largo) produce una depolarización repentina hasta $50mV$ seguido de una hiperpolarización rápida por debajo del nivel de reposo y finalmente una recuperación lenta hasta el nivel de reposo (ver figura 13). El resultado es un potencial de acción (PA). El crecimiento rápido del PA está producido por la variable m que inicia una corriente positiva de sodio. El PA se acaba cuando las variables h y n lentamente se van ajustando a los cambios de V : a potenciales altos h empieza a decrecer, apagando la corriente de sodio, y n empieza a incrementarse iniciando una corriente de potasio que hiperpolariza la célula. El tiempo de recuperación involucra un reajuste de h y n a sus valores de reposo.

Entonces las principales características que debe incluir un modelo de dinámica neuronal son:

1. Un potencial de acción
2. Un periodo refractario después de un PA, en el que la recuperación lenta de las conductancias tiene un fuerte impacto en las propiedades eléctricas de la célula.
3. La habilidad del modelo para integrar capacitativamente los pulsos de corriente.

Los dos últimos requisitos son necesarios para contruir modelos que reaccionen de forma apropiada a impulsos sinápticos.

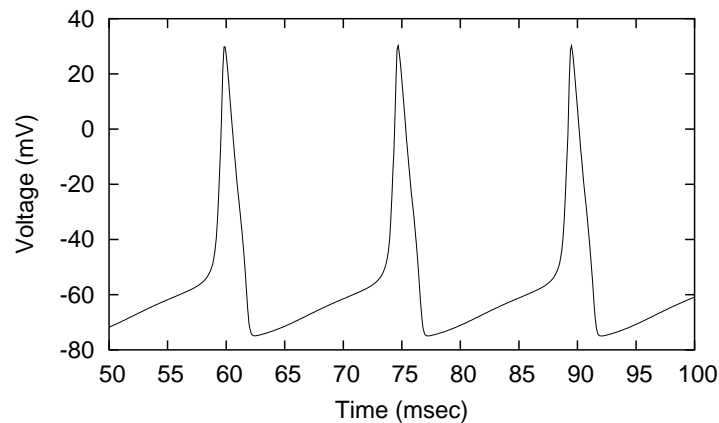


Figura 13: Generación repetitiva de potenciales de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley para $I = cte = 10\mu A/cm^2$.

5. Reducción del modelo de Hogkin-Huxley: modelo de Fitzhugh-Nagumo

El espacio de las fases del modelo de HH tiene dimensión cuatro (V, m, h, n) lo que hace muy difícil visualizar y entender intuitivamente como funciona. La técnica usual es tratar de reducir la dimensionalidad del modelo. Vamos a describir aquí un procedimiento particular de reducción de la dimensionalidad.

Primero debemos notar que la escala de tiempo asociada a cambios en m es mucho más corta que la asociada a cambios en h y n . Entonces m alcanzará su valor asintótico más rápidamente que las otras. Si nos restringimos a escalas de tiempo cortas podemos reemplazar m por su valor asintótico.

$$m \approx m_\infty(V)$$

y

$$F(V; m; h; n) \approx F(V; m_\infty(V); h; n) \equiv F$$

Podríamos simplificar aún más si sustituyéramos h y n por sus valores asintóticos pero, si así lo hacemos, quitamos la posibilidad de generar potenciales de acción (los potenciales de acción terminarían al mismo tiempo que se iniciaran). En vez de esto consideraremos que estas variables van retrasadas y alcanzan su estado estacionario más lentamente. Esto se puede simular introduciendo una variable auxiliar de voltaje U y reemplazando h y n por sus valores asintóticos en el potencial U . La dinámica de U la hace retrasarse a V pero se aproxima a ella de forma asintótica:

$$h \approx h_\infty(U) \quad n \approx n_\infty(U)$$

entonces

$$F(V; m; h; n) \approx F(V; m_\infty(V); h_\infty(U); n_\infty(U)) \equiv f(V; U)$$

Puesto que h y n son funciones monótonas el sustituirlas por sus valores asintóticos no es más que hacer un cambio de variables. Sin embargo la aproximación radica en sustituir dos variables (n, h) por una sola (U). En este sentido debemos de elegir U con cuidado para minimizar los efectos de la aproximación. La dependencia temporal de U en f debe incluir la dependencia temporal de h y n en F . Entonces se tiene:

$$\frac{\partial F}{\partial h} \frac{dh(V)}{dt} + \frac{\partial F}{\partial n} \frac{dn(V)}{dt} = \left(\frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty(U)}{dU} + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty(U)}{dU} \right) \frac{dU}{dt}.$$

y

$$\tau_h \frac{dh}{dt} \approx h_\infty(V) - h_\infty(U) \quad \tau_n(V) \frac{dn}{dt} \approx n_\infty(V) - n_\infty(U)$$

Usando este resultado podemos resolver la dependencia temporal $\frac{dU}{dt}$ en función de V y U dando lugar a una versión bidimensional del modelo de HH:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -f(V; U) + I \\ \frac{dU}{dt} &= g(V; U) \end{aligned} \tag{100}$$

donde

$$g(V; U) = \frac{A}{B}$$

con

$$A = \frac{\partial F}{\partial h} \left(\frac{h_\infty(V) - h_\infty(U)}{\tau_h(V)} \right) + \frac{\partial F}{\partial n} \left(\frac{n_\infty(V) - n_\infty(U)}{\tau_n(V)} \right),$$

y

$$B = \frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty(U)}{dU} + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty(U)}{dU},$$

donde $\frac{\partial F}{\partial h}$ y $\frac{\partial F}{\partial n}$ están evaluadas en $h = h_\infty(U)$ y $n = n_\infty(U)$. Notar que para $U = V$ se tiene $g(V, U) = 0$.

Simulaciones de este modelo reducido muestran que es una buena aproximación del modelo original (hacerlo como ejercicio). En la figura 14 mostramos el espacio de las fases (U, V) del modelo reducido. donde las líneas representan las curvas isoclinas, $dV/dt = 0$ y $dU/dt = 0$ para $I = 0$ (panel de la izquierda) y para varios valores positivos de I (derecha). El punto $V = -65$, $U = -65$ es el punto de equilibrio (potencial de reposo). Las flechas indican los flujos de las trayectorias hacia las dos isoclinas.

Este modelo es similar al modelo de FitsHugh-Nagumo [70] (FN) que también involucra dos ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= V - \frac{V^3}{3} - U + I \\ \frac{dU}{dt} &= \phi(V + a - bU) \end{aligned} \tag{101}$$

Sin embargo en el modelo FN, $g(V, U)$ es lineal en U y V mientras que $f(V, U)$ es cúbica en V y lineal en U . La forma lineal para g no es una aproximación mala pero la forma para f distorsiona considerablemente la dinámica. Por ejemplo, la amplitud de los PA en el modelo de HH y en este modelo reducido, decrece cuando la frecuencia aumenta (como consecuencia del incremento de

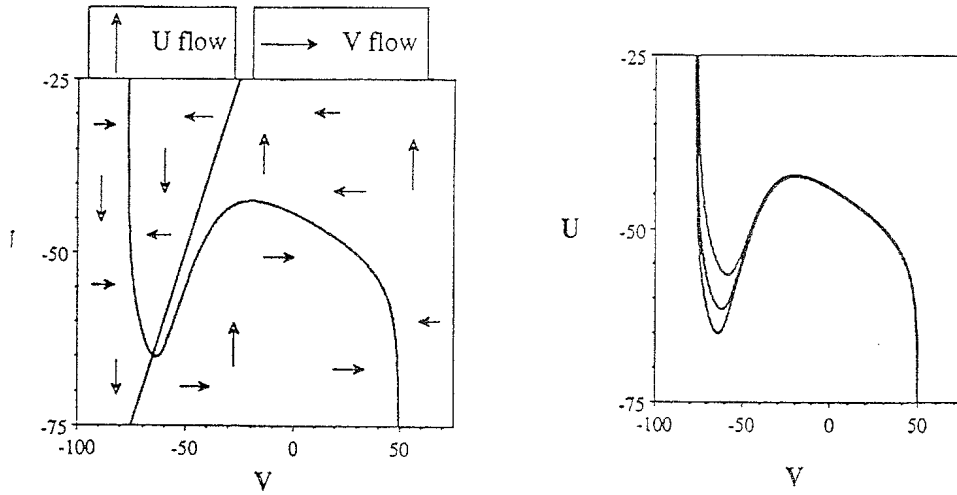


Figura 14: Espacio de las fases del modelo reducido para $I = 0$ (izquierda) y para valores positivos y creciente de I

la corriente inyectada, cf. figura 15) mientras que en el modelo de FN la amplitud es independiente de la frecuencia de disparo. Además no existe una relación directa entre los parámetros del FN y los del modelo de HH.

Podemos visualizar el comportamiento del modelo reducido dibujando en el plano (U-V) las curvas isoclinas $\frac{dV}{dt} = 0$ y $\frac{dU}{dt} = 0$ y viendo como evolucionan las trayectorias cuando inyectamos un pulso de corriente I . La figura 16 muestra el espacio de las fases para $I = 0$ (trayectoria inferior) y para un valor $I > 0$ (constante) (trayectoria superior) que produce respuesta repetitiva como muestra la aparición de un ciclo límite. El círculo muestra el punto de reposo para $I = 0$ y es estable. Para un cierto $I > 0$ este punto de intersección de las dos isoclinas cae dentro de la porción de dV/dt que es positiva y deja de ser estable iniciando entonces un ciclo límite.

Otra forma de visualizar la dinámica del modelo reducido es viendo su respuesta a pulsos de corriente de diferente amplitud y duración (cf. figuras 17 y 18) suponiendo que inicialmente se encuentra en el potencial de reposo ($V = U = -65$). La figura muestran la trayectoria del potencial de membrana en el espacio de las fases en línea de puntos marcados a intervalos de tiempo iguales y las flechas indicando el sentido del movimiento. El panel de la izquierda de la figura 17 muestra la respuesta a un pulso de corriente pequeño. El cambio producido en V es insuficiente para mover V fuera de la región $dV/dt < 0$ (cf. figura 14) y el potencial se vuelve otra vez a su potencial de reposo. Los efectos sobre V son más dramáticos que sobre U . El panel de la derecha muestra la respuesta a un pulso mucho más grande y que

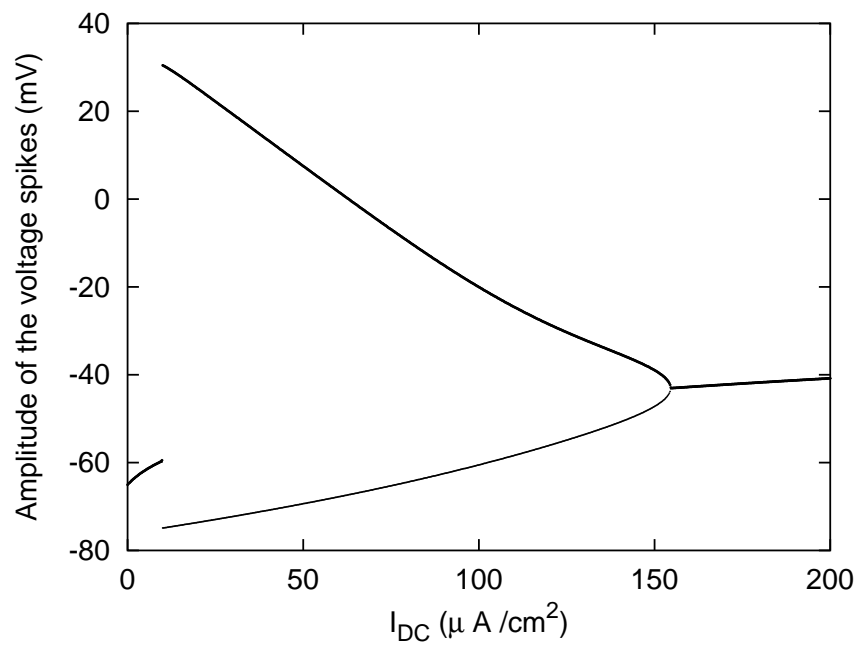


Figura 15: Diagrama de bifurcación del modelo de Hodgkin-Huxley en función de la corriente inyectada I_{DC} .

tampoco genera un PA. En este caso la dinámica de la U juega un papel más importante. Aunque el potencial entra en la región en que $dV/dt > 0$ un incremento en U hace que el potencial vuelva a salir de dicha región y el

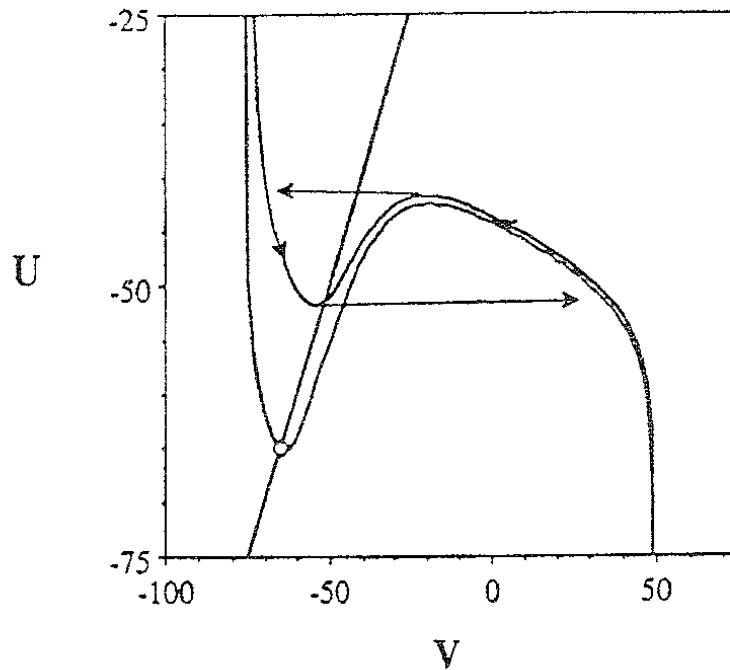


Figura 16: Respuesta del modelo reducido en función de la corriente I .

potencial vuelva a ir al potencial de reposo.

La figura 18 muestra lo que ocurre cuando el pulso de corriente es aún más grande. En este caso el pulso pone el potencial tan alejado de la línea $dV/dt = 0$ que un incremento en U no puede llevarlo otra vez a la región $dV/dt < 0$ y el flujo lleva el sistema a la región de alto voltaje de la isoclinas $dV/dt = 0$ y se produce la generación de un PA. La figura muestra que durante la mayor parte del PA el potencial está cerca de la isoclinas $dV/dt = 0$.

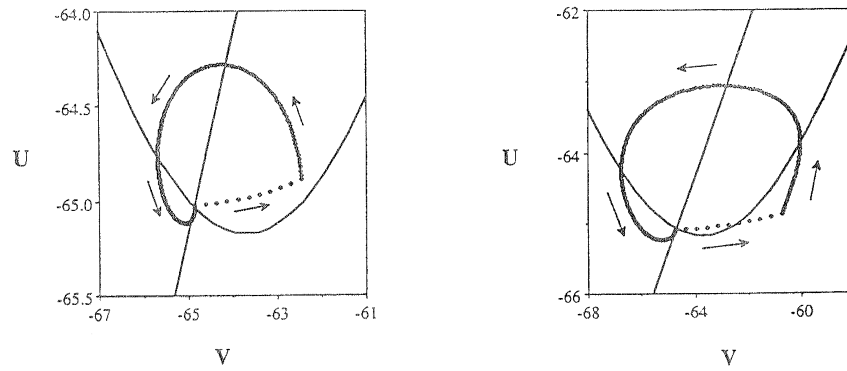


Figura 17: Respuesta del modelo reducido a diferentes pulsos de corriente generando un evento subumbral.

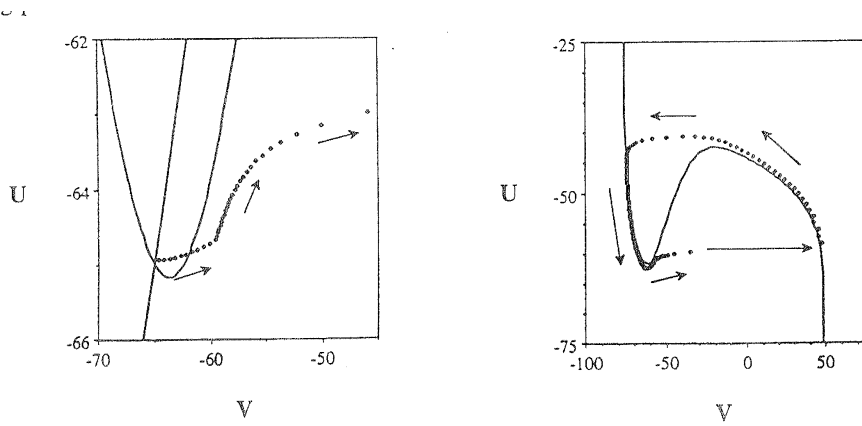


Figura 18: Respuesta del modelo reducido a diferentes pulsos de corriente y generación de un potencial de acción.

6. Modelo de Integración y disparo y su reducción a neuronas binarias

Un sistema con dos ecuaciones diferenciales podemos simplificarlo aún más ignorando una de ellas. La ecuación para V refleja las propiedades capacitivas de la membrana celular que son responsables del comportamiento integrativo de la célula. Por otra parte la ecuación diferencial para la U reproduce la dependencia temporal de la conductancia a través de la membrana y es responsable del periodo refractario. Como veremos los modelos de integración y disparo (IFM) ignoran la variación temporal de la U e incluyen el periodo refractario de una forma muy simple. Los modelos de neuronas binarias en cambio ignoran la ecuación para la V y no simulan las propiedades de integración y de retraso temporal dadas por los efectos capacitivos. Sin embargo ambos modelos reproducen con bastante aproximación el resto de propiedades dinámicas.

Un procedimiento estandar para reducir el sistema de dos ecuaciones (100) es tratar una de las variables como instantánea. Por ejemplo, si $\frac{dV}{dt} \gg \frac{dU}{dt}$, V se moverá rápidamente hasta un valor que hace $\frac{dV}{dt} = 0$ momento en el que la dinámica vendrá dada por la ligadura $-f + I = 0$ y la dinámica lenta asociada a la U . Esto ocurre para la mayor parte del rango de V y U y puede verse en la figura 18 donde la trayectoria de un potencial de acción transcurre muy cerca a la isocline $\frac{dV}{dt} = 0$ (Esto se puede deducir viendo que $|f| \gg |g|$ que implica que V esté cerca de esa isocline durante la mayor parte del tiempo). Sin embargo para reproducir de forma precisa el patrón de disparo necesitamos restringir nuestro estudio a lo que ocurre cerca del potencial de reposo y del umbral de disparo donde la situación es más compleja. Una inspección detallada alrededor de $U = -65$ muestra que en esa región f y g son comparables (ver figura 19). Por debajo del potencial de reposo f tiende a ser mayor. Así en esta región V puede ser considerado instantáneo y la dinámica está determinada por la ligadura $-f + I = 0$ y la ecuación $\frac{dU}{dt}$. Por otra parte para potenciales ligeramente superiores al potencial de reposo f es menor que g . Esta región es esencial para disparar un potencial de acción y por tanto ignorar los efectos capacitivos incorporados en $\frac{dV}{dt}$ es un error. Por lo tanto el reducir la dimensionalidad del modelo sugiere llegar a un acuerdo. Si nos interesa la región entre el potencial de reposo y el umbral de disparo entonces la dinámica más relevante es la de V . Esta es la aproximación que se utiliza en los modelos de integración y disparo. En cambio la aproximación $\frac{dV}{dt} = 0$ es válida para la mayor parte de los valores de V excepto en la región umbral, y da lugar a los modelos binarios.

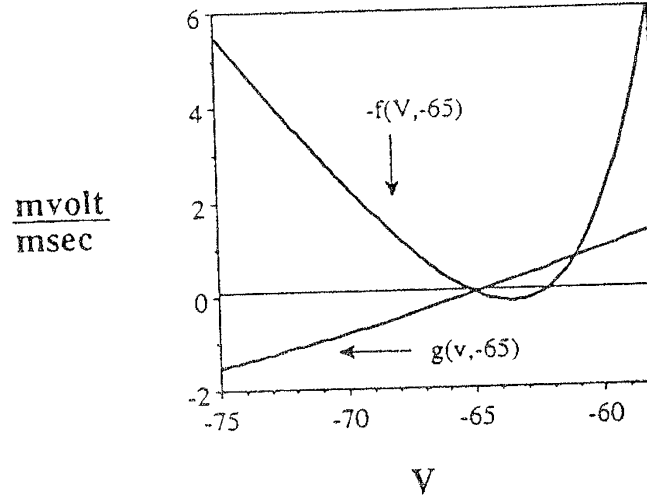


Figura 19: Comportamiento de $I = -f(V, -65)$ y $g(V, -65)$ mostrando que son comparables.

6.1. Modelos de Integración y disparo

Los modelos de integración y disparo puede reproducir el comportamiento capacitivo de la membrana pero trantan los periodos refractarios de forma muy burda. Podemos derivar un modelo de IF del modelo reducido ignorando la dinámica de la U . En estas condiciones el modelo no puede generar un PA. Para incluir esta posibilidad se asume que cuando V excede un cierto umbral V_{th} se genera de forma instantánea un PA. La existencia de un periodo refractario se introduce congelando el potencial V justo después del PA y durante un determinado periodo de tiempo.

Podemos eliminar la dinámica de la U de dos formas. Primero podemos hacer $U = V$ haciendo $\frac{dU}{dt} = 0$ quedando

$$C \frac{dV}{dt} = -f(V, V) + I$$

De la figura 20 izquierda se ve que $f(V, V)$ es casi lineal, aproximación que se hace muchas veces obteniendo los modelos de IF lineales. En este caso se tomando $V = v - 65$ se tiene:

$$C \frac{dv}{dt} = -\frac{v}{R} + I$$

con $R = 0,8kOhm cm^2$ (obtenido mediante ajuste de la curva $f(V, V)$).

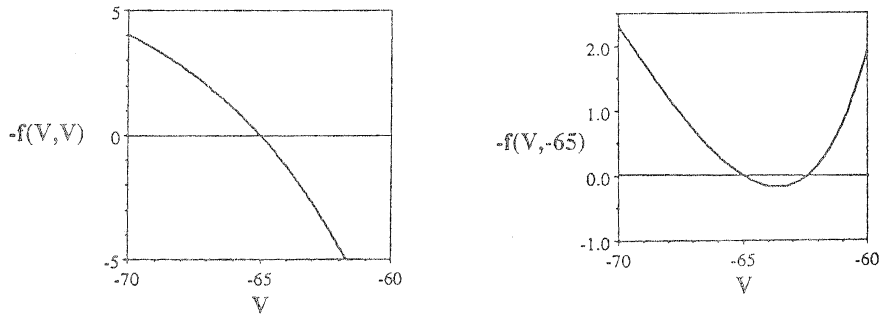


Figura 20: Comportamiento de $I = -f(V, V)$ en función de V .

La aproximación $U = V$ es bastante dramática pues esa condición sólo se cumple cerca del valor de reposo. Una aproximación más razonable es considerar $U = -65$. Entonces V sigue la dinámica:

$$C \frac{dV}{dt} = -f(V, -65) + I.$$

La curva $f(V; -65)$ (ver Figura 20 derecha) es altamente no lineal y pasa dos veces por el zero. El valor más alto de V para el que $f = 0$ define el umbral de disparo puesto que para potenciales mayores se tiene $dV/dt > 0$. Un ajuste de esta curva en la región relevante da el siguiente modelo de integración y disparo no lineal:

$$C \frac{dv}{dt} = -0,250v + 0,083v^2 + 0,008v^3 + I$$

con umbral $v_{th} = 2,5$.

6.2. Modelos binarios

Como hemos visto antes el potencial V tiende a estar muy cerca de la isoclima $\frac{dV}{dt} = 0$ durante la mayor parte del tiempo en el espacio de las fases. Así, otra aproximación para reducir aún más el sistema es asumir que la membrana celular tiene una capacidad C tal que la ecuación diferencial para V puede reemplazarse por la ligadura $f(V, U) = I$. En otras palabras, asumimos que la capacidad es suficientemente pequeña tal que los cambios de V causados por cambios en la corriente I y en U pueden considerarse instantáneos. Podemos resolver entonces la ecuación de ligadura para V como una función de U . Para definir correctamente la función inversa introducimos una variable binaria S que indica en qué parte de la curva estamos en cada

momento. En la figura 21 se muestra un nivel superior por encima del cual $S = +1$ y una nivel inferior por debajo del cual $S = -1$. En esta figura $I = 0$. Podemos relacionar esta variable binaria con las del modelo de Hopfield de la siguiente forma: $S = +1$ cuando el potencial de membrana toma valores grandes característicos de un PA y $S = -1$ cuando la célula no dispara y está cerca de su potencial de reposo. La región entre $S = +1$ y $S = -1$ no necesita ser considerada puesto que V nunca entra en esta región. V salta instantáneamente de la región $S = -1$. Esto es una una aproximación instantánea del principio y final del PA resultado de ignorar la capacidad de la membrana. Esta es una buena aproximación pues estos procesos son extremadamente rápidos. V puede ser eliminada en términos de S y U . Entonces $\frac{dU}{dt}$ depende

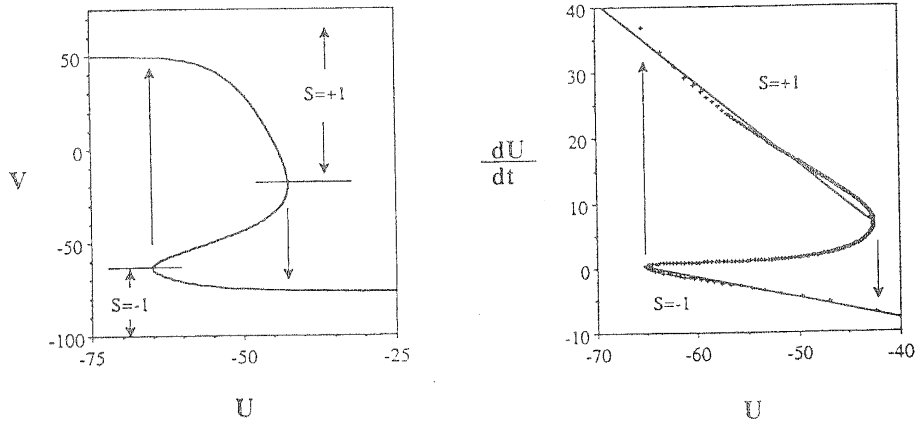


Figura 21: Relación entre el modelo reducido y el modelo binario.

de U y S . Esto se muestra en el panel de la derecha de la figura 21. También se muestra con línea continua un ajuste lineal de $\frac{dU}{dt}$ en la región $S = +1$ y $S = -1$ que se puede utilizar para simplificar aún más el modelo. Una corriente no nula se puede introducir notando que para $S = +1$ la corriente no tiene apenas impacto mientras que para $S = -1$ cambia efectivamente la variable U (cf. figura 14). Se tiene:

$$\frac{dU}{dt} = -0,3(U + 65 - 0,6I)$$

para $S = -1$ y

$$\frac{dU}{dt} = -1,3U - 50$$

para $S = +1$. El punto débil de esta aproximación es el hecho que la ecuación diferencial para U es lineal en I cuando en realidad la respuesta es no lineal si la corriente es muy grande.

El modelo binario final involucra dos ecuaciones, una para mantener el valor de S y la otra la ecuación diferencial para U obtenida por combinación de las dos ecuaciones para $\frac{dU}{dt}$ dadas anteriormente. S cambia de -1 a $+1$ cuando U pasa -66 desde potenciales mayores y de $+1$ a -1 cuando U pasa -43 cuando se incrementa. Introduciendo el cambio de variables:

$$U = 11,5u - 65 \quad i = 0,03I$$

Entonces el modelo binario viene dado por

$$S = \text{sign}[S + 0,9 - u + (1 - S)i]$$

con

$$\frac{du}{dt} = -(0,8 + 0,5S)u + 1,5(1 + S) + 0,3(1 - S)i \quad (102)$$

La ecuación para S es similar a la del modelo de Hopfield a $T = 0$ con tres propiedades extras: 1) La presencia de S en el argumento de la función signo origina histéresis. 2) la variable u actúa como un umbral dependiente del tiempo, ecuación (102). 3) La corriente i solo se acopla cuando $S = -1$. El considerar estas tres propiedades hace que este modelo binario incluya, con la excepción de las propiedades capacitivas, la dinámica completa del modelo de HH. La ecuación para u es lineal por lo que se puede resolver sencillamente y se pueden obtener resultados analíticos.

Una version discreta del modelo binario se puede hacer en forma de mapa iterado:

$$\begin{aligned} S(t + \Delta t) &= \text{sign}[S(t) + 0,9 - u(t) + (1 - S(t))i(t)] \\ u(t + \Delta t) &= \bar{u} + (u(t) - \bar{u}) \exp[-(0,8 + 0,5S(t))\Delta t] \end{aligned} \quad (103)$$

donde

$$\bar{u} = \frac{1,5(1 + S(t)) + 0,3(1 - S(t))i(t)}{0,8 + 0,5S(t)}$$

Sistemas de neuronas binarias pueden construirse usando

$$i = \frac{1}{2} \sum_j J_j (S_j + 1)$$

para la corriente sináptica con J_j representando las intensidades sinápticas.