

Guía 5: Excitabilidad

Física de los sistemas biológicos - 2^o cuatrimestre 2006

1. Considere el modelo de **Hodgkin-Huxley**:

$$\begin{aligned} C_m \dot{v} &= -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{app}, \\ \dot{m} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \\ \dot{n} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \\ \dot{h} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \alpha_m &= 0,1 \frac{25 - v}{\exp\left(\frac{25-v}{10}\right) - 1}, & \beta_m &= 4 \exp\left(\frac{-v}{18}\right), \\ \alpha_h &= 0,07 \exp\left(\frac{-v}{20}\right), & \beta_h &= \frac{1}{\exp\left(\frac{30-v}{10}\right) + 1}, \\ \alpha_n &= 0,01 \frac{10 - v}{\exp\left(\frac{10-v}{10}\right) - 1}, & \beta_n &= 0,125 \exp\left(\frac{-v}{80}\right), \\ \bar{g}_{Na} &= 120, & \bar{g}_K &= 36, & \bar{g}_L &= 0,3, \\ v_{Na} &= 115, & v_K &= -12, & v_L &= 10,6, & C_m &= 1 \end{aligned}$$

los voltajes están medidos en mV desde el potencial de reposo ($v \equiv V - V_{reposito}$), las corrientes en mA/cm^2 , las conductancias en mS/cm^2 y la capacidad en $\mu F/cm^2$. Estudie mediante simulaciones numéricas su comportamiento para distintas condiciones iniciales y valores del estímulo externo (I_{app}). En particular, parta de la solución asintótica o de equilibrio para un potencial igual al del reposo ($v = 0$) y pruebe aplicar corrientes, I_{app} , de distinta intensidad durante distintos intervalos de tiempo (cortos). Compare los distintos comportamientos que se observan dependiendo de la duración del pulso de corriente externa. Observe la existencia de un umbral a partir del cual es posible generar un potencial de acción. Analice qué tipo de canales son los que están abiertos en cada instante.

2. Excitabilidad con dos variables. Estudie el modelo de **FitzHugh-Nagumo**:

$$\begin{aligned} \epsilon \dot{v} &= Av(v - \alpha)(1 - v) - w - w_0, \\ \dot{w} &= v - \gamma w - v_0. \end{aligned}$$

¿Cómo puede vincularse al de Hodgkin-Huxley? Grafique sus nulclinas (las curvas $w(v)$ sobre las cuales $\dot{v} = 0$ o $\dot{w} = 0$) y analice los comportamientos posibles. ¿Qué sucede si ϵ es muy pequeño?

3. **Bursting:** La información viaja dentro de las neuronas como potenciales de acción. En muchos casos estos potenciales de acción aparecen en forma periódica. Muchos tipos de células exhiben comportamientos más complicados que éste, caracterizados por la presencia de “bursts” breves de actividad periódica que aparecen entremezclados con períodos de mayor quiescencia. No existe todavía un consenso de cuáles son las causas de este comportamiento, por lo que existen diversos modelos que lo exhiben. Uno de los primeros modelos aparecidos en la literatura con estas características fue el desarrollado por Chay y Keizer para explicar las oscilaciones observadas en la liberación de insulina desde células β . Se trata de un modelo tipo Hodgkin-Huxley en donde sólo dos corrientes iónicas son descritas con cierto detalle: las corrientes de potasio y de calcio. Se supone que el potasio fluye a través de dos tipos de canales: uno cuya activación depende del calcio intracelular “libre”, $[Ca^{2+}]$, con una conductancia, $g_{K,Ca}$, dada por $g_{K,Ca} = \bar{g}_{K,Ca} \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + K_d}$ (*discutir qué significa*), y otro, voltaje-dependiente, estilo Hodgkin-Huxley, con una conductancia de la forma $g_K = \bar{g}_K n^4$, (*discutir qué significa*). Por otro lado, el calcio fluye a través de un único tipo de canales, voltaje-dependientes, cuya conductancia está dada por $g_{Ca} = \bar{g}_{Ca} m^3 h$. El modelo usa ecuaciones de evolución para n , h y m idénticas a las de Hodgkin-Huxley, pero con un voltaje corrido en V^* en el caso de los canales de potasio y en V' en el de los de calcio (es decir, usa las expresiones listadas en el problema 1, pero reemplazando v por $V + V^*$ en el caso de n y por $V + V'$ en el caso de m y h). El modelo incluye también una corriente de pérdida (leak), idéntica a la del modelo de Hodgkin-Huxley. Finalmente, el modelo supone que el calcio intracelular libre es removido a una cierta tasa, de modo que la ecuación que rige su evolución es: $[Ca^{2+}] = f(-k_1 I_{Ca} - k_c [Ca^{2+}])$, donde I_{Ca} es la corriente de calcio que ingresa a la célula a través de los canales voltaje-dependientes mencionados anteriormente. Este modelo fue posteriormente simplificado por Rinzel y Lee, tratando a las variables m y h como constantes. En ese caso, las ecuaciones dinámicas se reducen a 3 de la forma:

$$\begin{aligned} C_m \dot{V} &= - \left(\bar{g}_K n^4 + \bar{g}_{K,Ca} \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + K_d} \right) (V - V_K) - \bar{g}_{Ca} m_\infty^3(V) h_\infty(V) (V - V_{Ca}) - \bar{g}_L (V - V_L), \\ \dot{n} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \\ [Ca^{2+}] &= f(-k_1 \bar{g}_{Ca} m_\infty^3(V) h_\infty(V) (V - V_{Ca}) - k_c [Ca^{2+}]), \end{aligned}$$

donde $m_\infty(V) = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$, $h_\infty(V) = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$ son las soluciones asintóticas de las “ecuaciones descartadas” (las que rigen la evolución de m y h en el modelo original), y los valores de los distintos parámetros son: $C_m = 1 \mu F/cm^2$, $\bar{g}_K = 3 mS/cm^2$, $\bar{g}_L = 0,012 mS/cm^2$, $\bar{g}_{K,Ca} = 0,02 mS/cm^2$, $\bar{g}_{Ca} = 3,2 mS/cm^2$, $V_{Ca} = 100 mV$, $V_K = -75 mV$, $V_L = -40 mV$, $V^* = 30 mV$, $V' = 50 mV$, $K_d = 1 \mu M$, $f = 0,007$, $k_c = 0,02/ms$, $k_1 = 0,0275 \mu M cm^2/nC$.