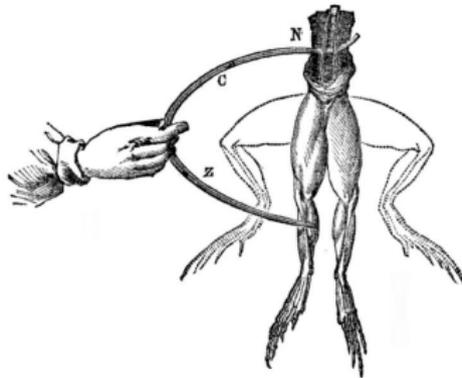


Propagación activa de señales

Experimentos de Hodgkin y Huxley sobre los mecanismos responsables del potencial de acción

Antecedentes

- Volta (1745-1827) sostenía que la electricidad no podía provenir de organismos vivos.
- Galvani (1737-1798) descubrió que la aplicación de electricidad al nervio de una pata de rana generaba una contracción muscular.



Antecedentes

- Se conocía la existencia de una señal todo o nada generada por neuronas.

Antecedentes

- Se conocía la existencia de una señal todo o nada generada por neuronas.
- Bernstein (1839-1917) descubrió que las membranas biológicas eran permeables al potasio. Además, postuló que el potencial de membrana sólo podía llegar hasta 0 mV, por lo que la amplitud del potencial de acción debía ser menor a 60 mV.

Antecedentes

- Se conocía la existencia de una señal todo o nada generada por neuronas.
- Bernstein (1839-1917) descubrió que las membranas biológicas eran permeables al potasio. Además, postuló que el potencial de membrana sólo podía llegar hasta 0 mV, por lo que la amplitud del potencial de acción debía ser menor a 60 mV.
- Hodgkin (1914-1998) realizó una estadía de investigación en Woods Hole (USA) con Cole (1900-1984), quien lo introdujo al axón gigante del calamar.

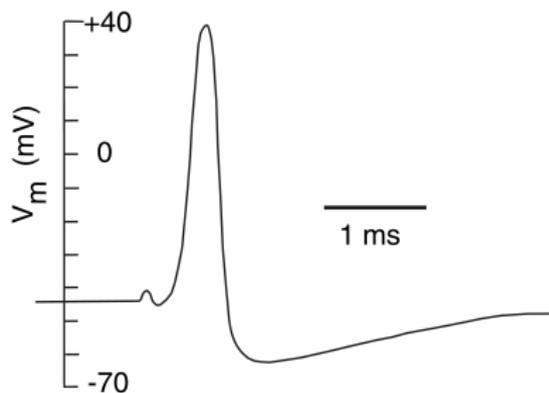
Loligo forbesii



Antecedentes

En Cambridge (Reino Unido), Huxley (1917-2012) se une al laboratorio de Hodgkin.

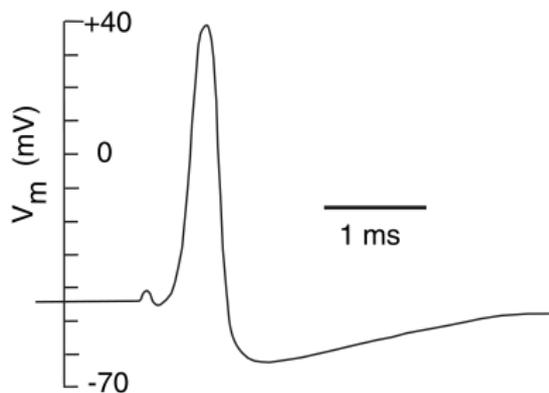
- En agosto de 1939, insertan un electrodo dentro del axón gigante y logran registrar el potencial de membrana.



Antecedentes

En Cambridge (Reino Unido), Huxley (1917-2012) se une al laboratorio de Hodgkin.

- En agosto de 1939, insertan un electrodo dentro del axón gigante y logran registrar el potencial de membrana.
- En setiembre, comienza la guerra e interrumpen sus experimentos.



Antecedentes

Mientras tanto, en Woods Hole, Cole y Curtis (1906-1972) también registran el potencial de acción en el axón del calamar.

Antecedentes

Mientras tanto, en Woods Hole, Cole y Curtis (1906-1972) también registran el potencial de acción en el axón del calamar.

- Sustituyen isotómicamente el sodio en el medio extracelular, sin ver modificaciones de su amplitud.

Antecedentes

Mientras tanto, en Woods Hole, Cole y Curtis (1906-1972) también registran el potencial de acción en el axón del calamar.

- Sustituyen isotómicamente el sodio en el medio extracelular, sin ver modificaciones de su amplitud.
- Además, observan que el valor del potencial de membrana puede superar el potencial de reversión del Na^+ .

Antecedentes

Mientras tanto, en Woods Hole, Cole y Curtis (1906-1972) también registran el potencial de acción en el axón del calamar.

- Sustituyen isotómicamente el sodio en el medio extracelular, sin ver modificaciones de su amplitud.
- Además, observan que el valor del potencial de membrana puede superar el potencial de reversión del Na^+ .
- En 1942, publican un artículo mostrando potenciales de acción de 168 mV de amplitud.

Antecedentes

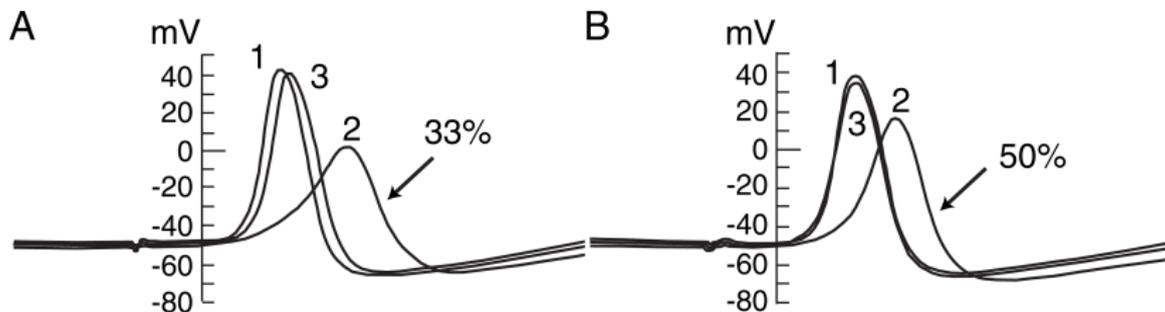
Mientras tanto, en Woods Hole, Cole y Curtis (1906-1972) también registran el potencial de acción en el axón del calamar.

- Sustituyen isotómicamente el sodio en el medio extracelular, sin ver modificaciones de su amplitud.
- Además, observan que el valor del potencial de membrana puede superar el potencial de reversión del Na^+ .
- En 1942, publican un artículo mostrando potenciales de acción de 168 mV de amplitud.
- Proponen que el equivalente eléctrico de la membrana plasmática tiene una inductancia.

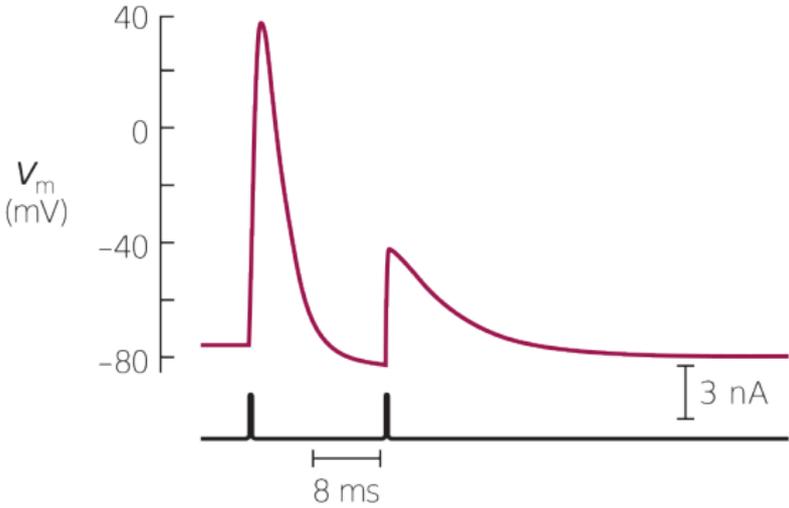
Rol de la concentración extracelular del Na^+

Hodgkin & Katz, 1949

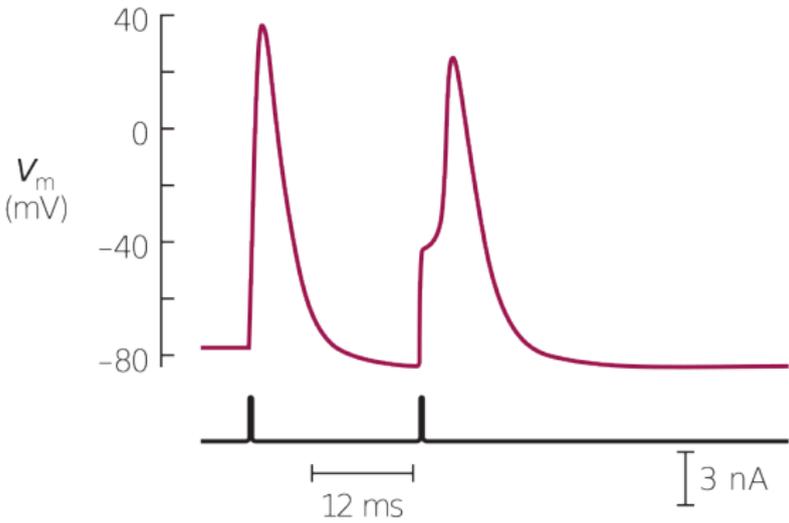
En 1949, Hodgkin y Katz (1911-2003) muestran que la disminución de la concentración extracelular del Na^+ reduce la amplitud del potencial de acción.



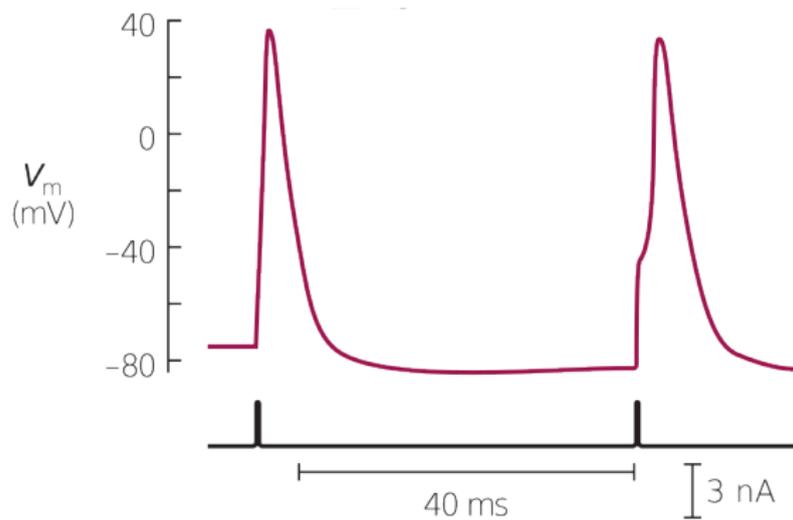
Periodo refractario



Periodo refractario



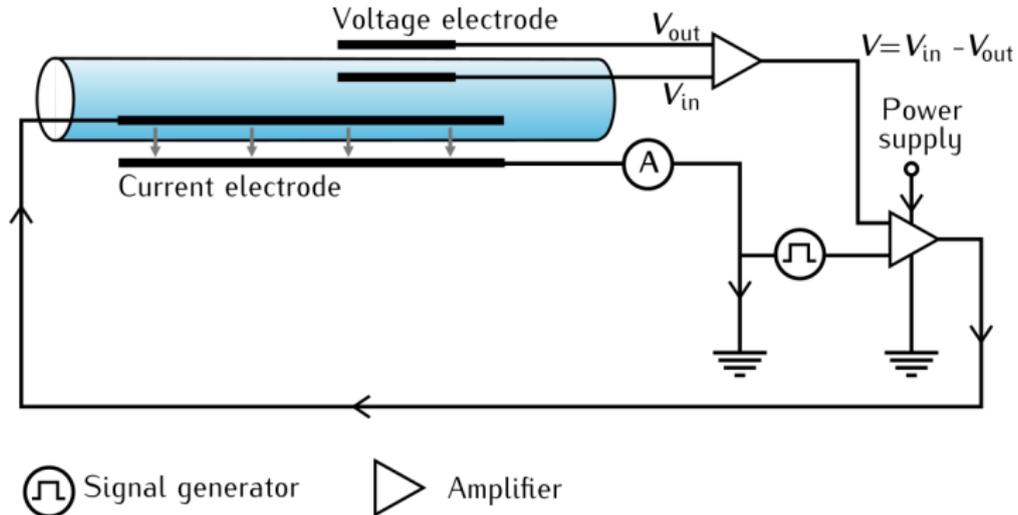
Periodo refractario



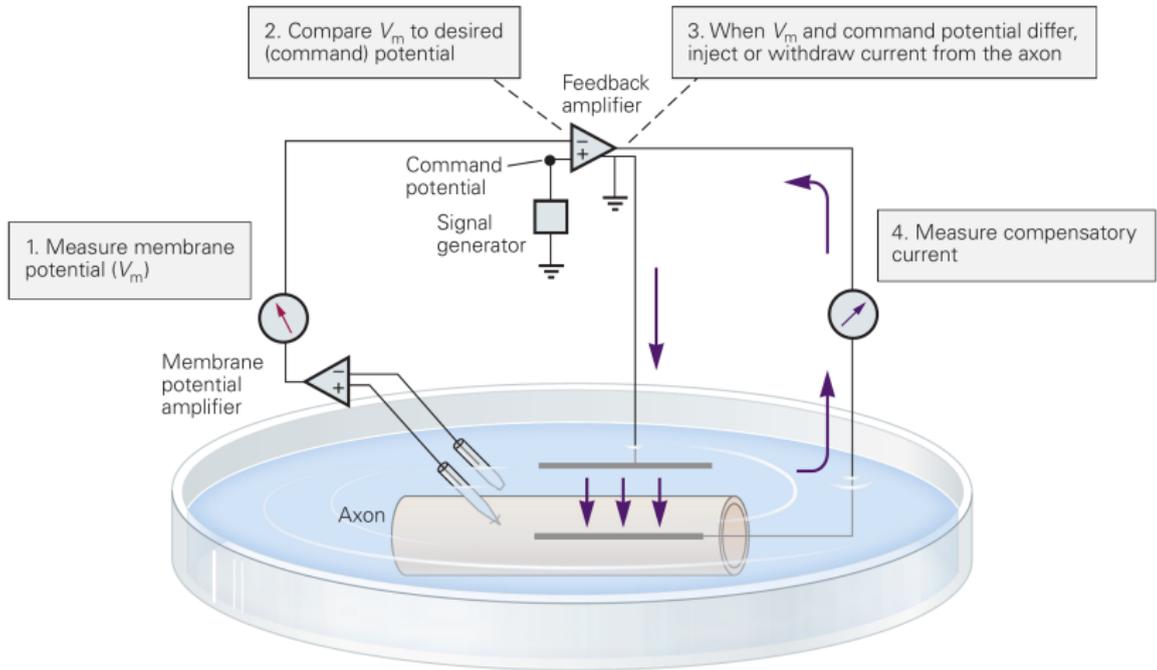
¿Cuáles son los mecanismos responsables del potencial de acción?

Técnica de fijación de voltaje (voltage-clamp)

Hodgkin, Huxley & Katz, 1952

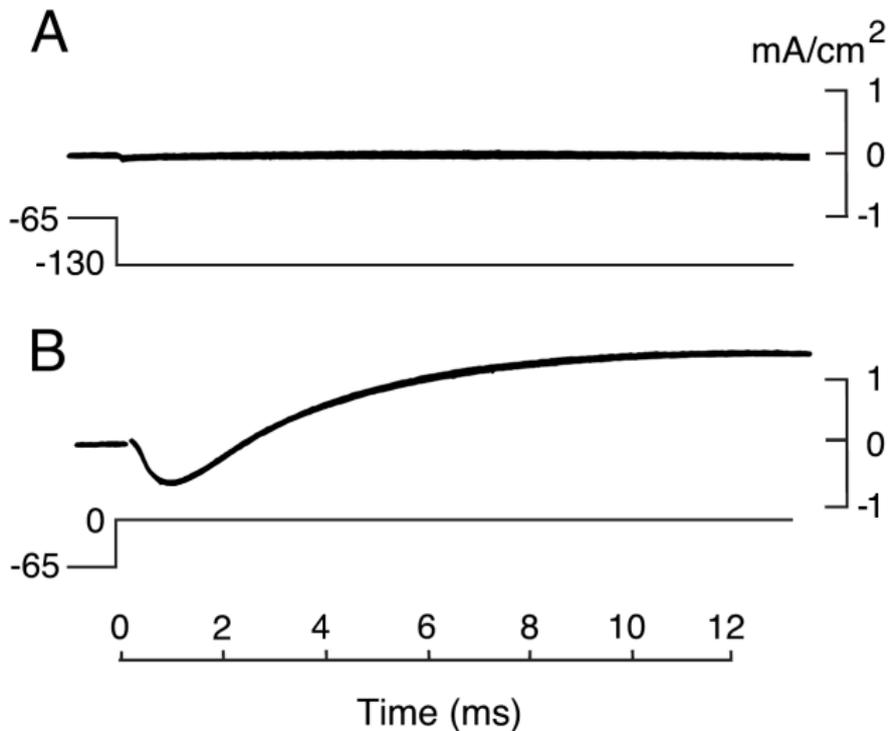


Técnica de fijación de voltaje (voltage-clamp)

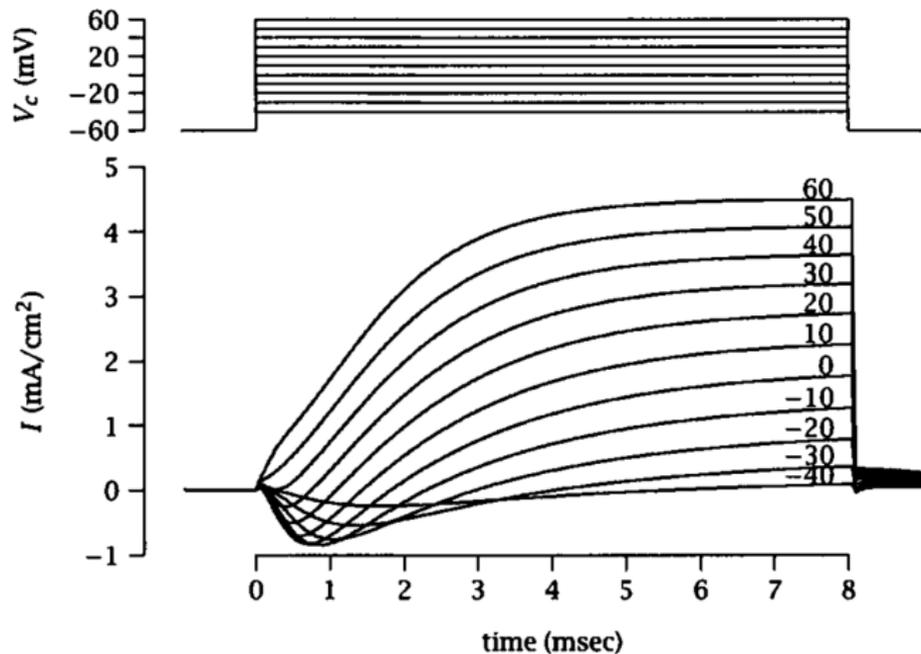


Respuestas en corriente de membrana a escalones de voltaje

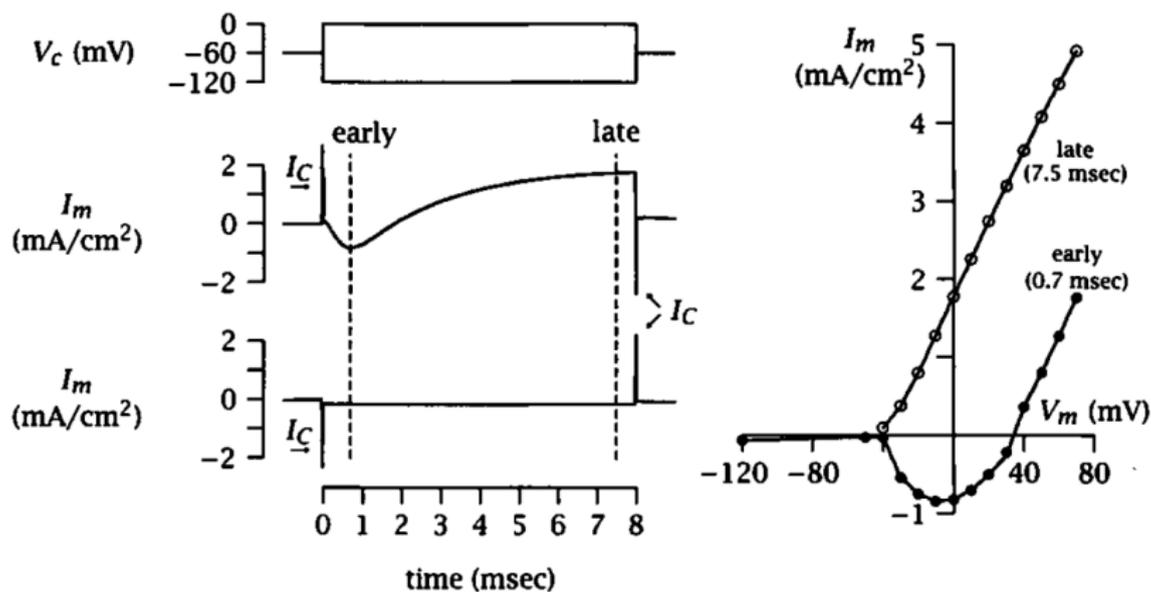
Hodgkin, Huxley & Katz, 1952



Respuestas en corriente de membrana a escalones de voltaje

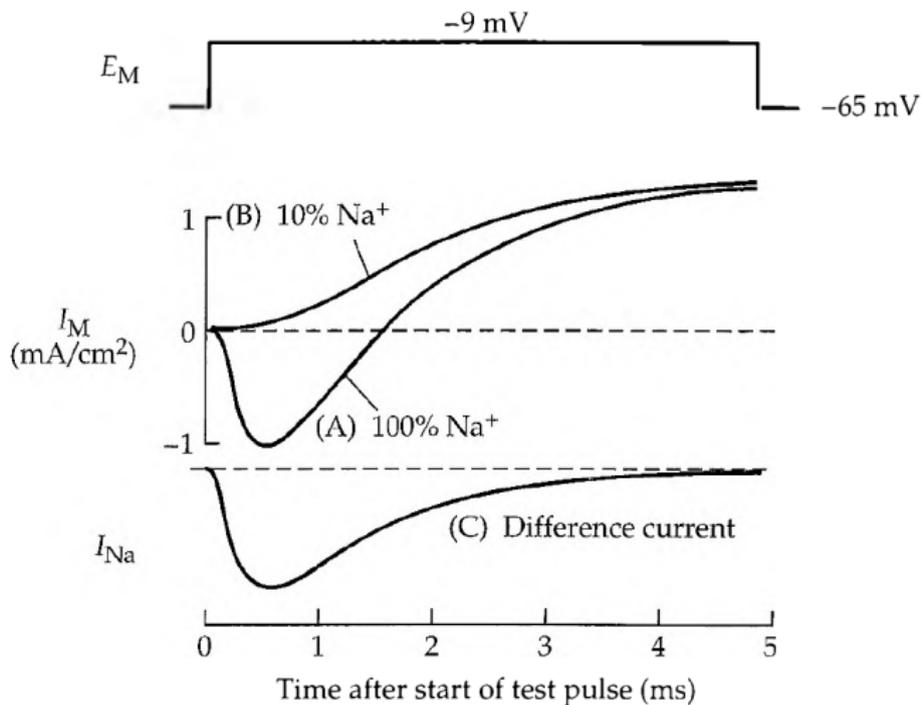


Curvas I-V temprana y tardía

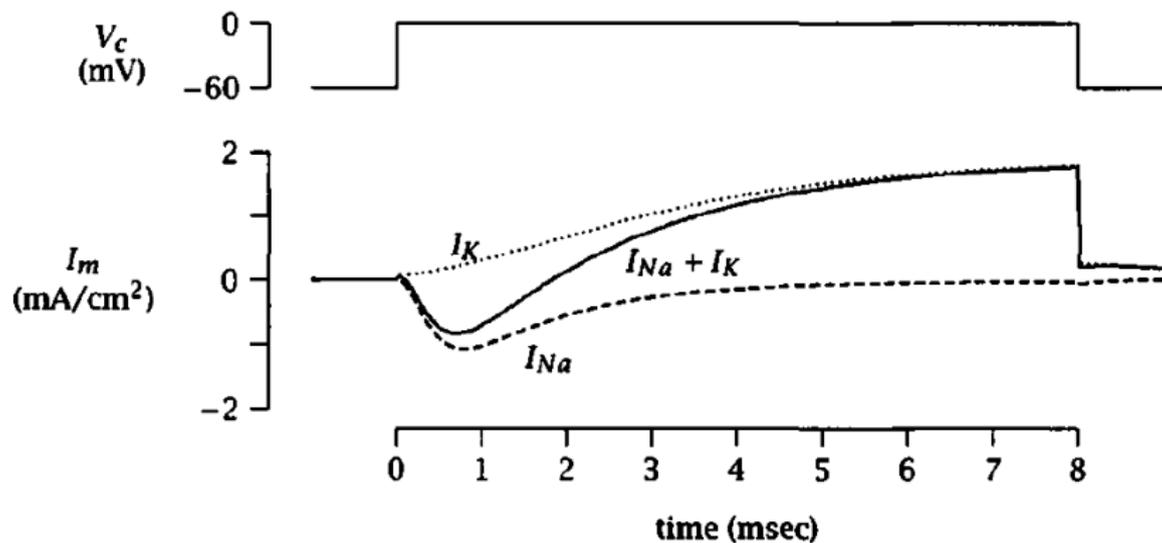


Medición de la corriente de Na^+

Sustitución de Na^+ por colina



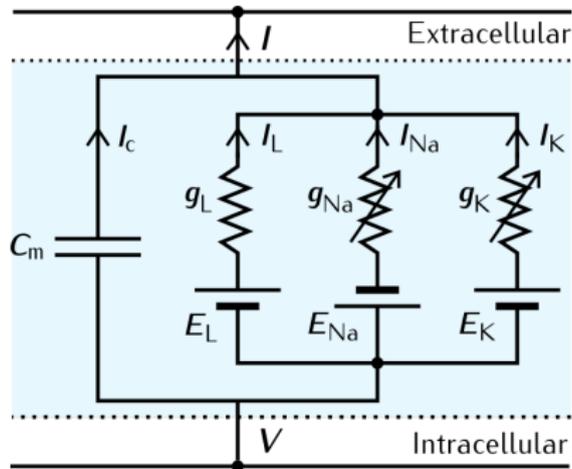
Corrientes de sodio y potasio



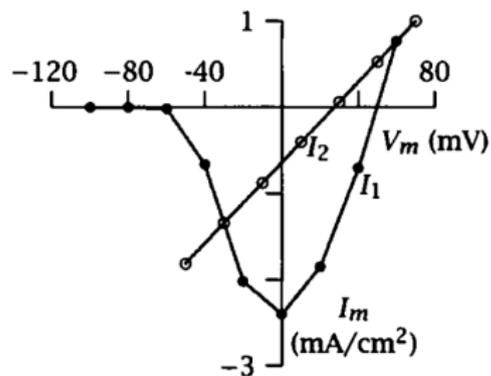
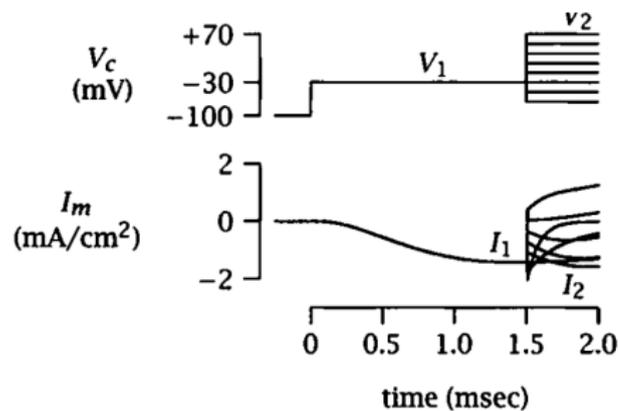
Modelo de Hodgkin y Huxley

Circuito equivalente

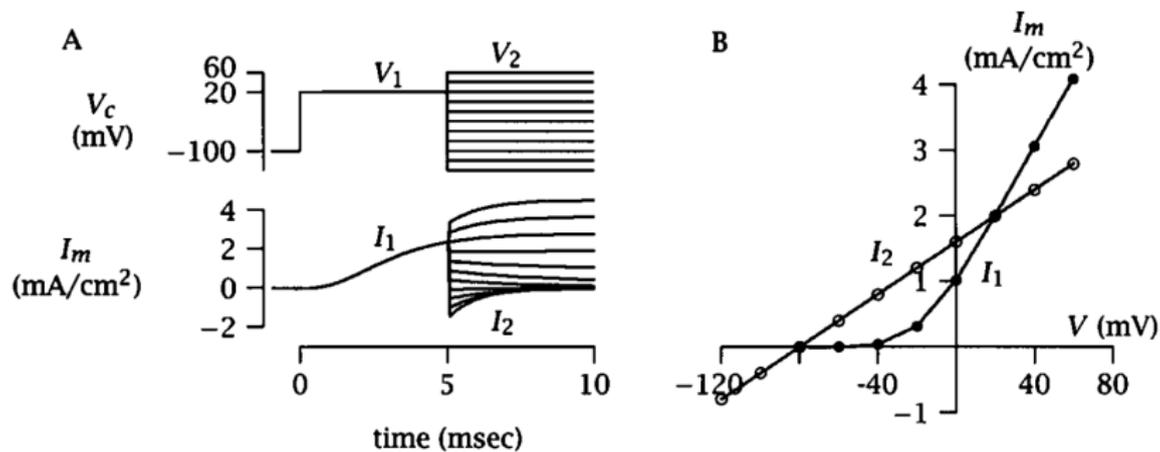
$$I = I_C + I_{Na} + I_K + I_L$$



¿La corriente de Na^+ es óhmica?



¿Y la corriente de K^+ también?



Modelo de Hodgkin y Huxley

Corrientes de membrana

$$I = I_C + I_L + I_{Na} + I_K,$$

donde las corrientes son:

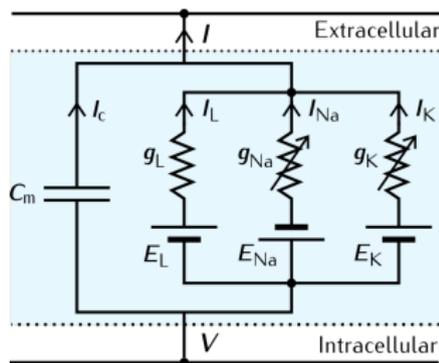
$$I_C = C_m \frac{dV}{dt} = C_m \dot{V}$$

$$I_L = g_L (V - E_L)$$

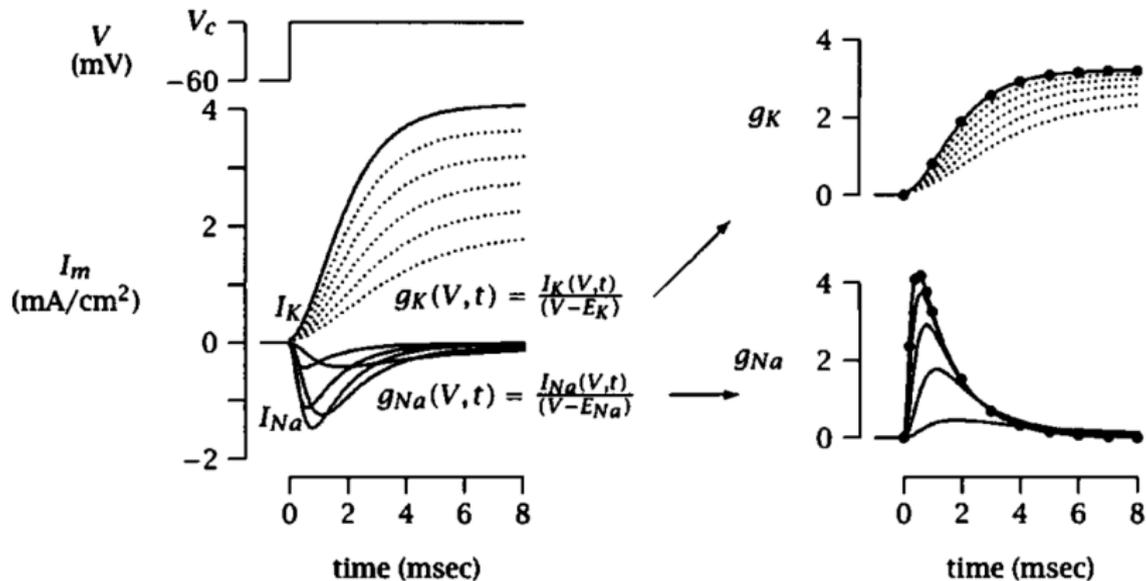
$$I_{Na} = g_{Na} (V - E_{Na})$$

$$I_K = g_K (V - E_K)$$

Las conductancias g_{Na} y g_K son variables:
dependen del potencial de membrana V y del
tiempo t .



Conductancias g_{Na} y g_K



Modelo de Hodgkin y Huxley

Objetivo

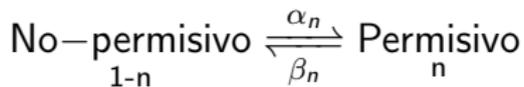
*“Our object here is to find equations which describe the conductances with **reasonable accuracy** and are **sufficiently simple** for theoretical calculation of the action potential and refractory period.”*

A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, J. Physiol. (1952) 117, página 506.

Modelo de Hodgkin y Huxley

Corriente de potasio

La activación de la conductancia de potasio g_K depende de la posición de varias “partículas de compuerta” independientes, cada una de las cuales puede estar en estado permisivo o no-permisivo. La fracción de ellas en estado permisivo se denota n .



$$\frac{dn}{dt} = \dot{n} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n,$$

donde α_n y β_n dependen del potencial de membrana V .

Se necesitan que todas las “partículas de compuerta” estén en estado permisivo para que el canal esté abierto y deje pasar corriente I_K .

Modelo de Hodgkin y Huxley

Corriente de potasio

Se definen:

- **Curva de activación** $n_{\infty}(V) = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$ ($0 \leq n_{\infty}(V) \leq 1$),
- **Constante de tiempo** $\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$,

donde $n_{\infty}(V)$ y $\tau_n(V)$ son funciones del potencial de membrana V .

La ecuación diferencial para la **variable de activación** n se puede expresar como:

$$\dot{n} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n}$$

Modelo de Hodgkin y Huxley

Corriente de potasio

Si, en $t = 0$, el potencial de membrana pasa de V_0 a V (escalón de voltaje):

$$n(t) = n_{\infty}(V) - [n_{\infty}(V) - n_{\infty}(V_0)] \exp(-t/\tau_n(V))$$

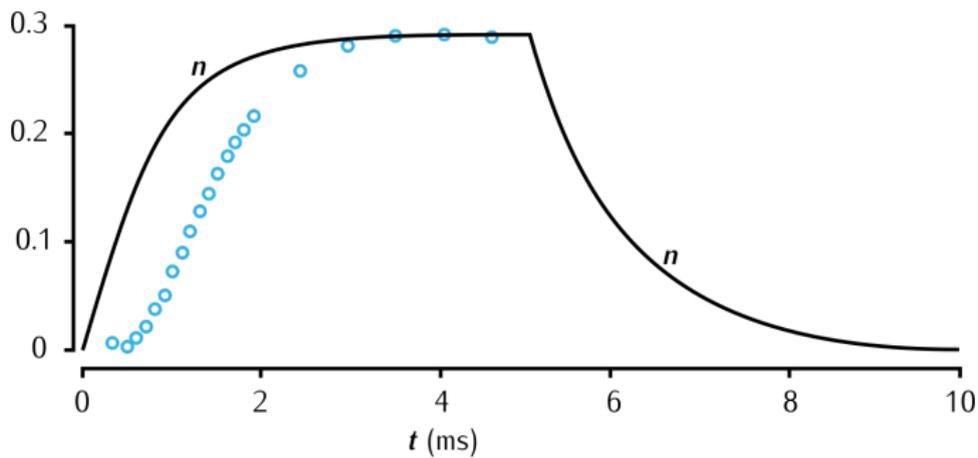
La conductancia de potasio g_K va a ser:

$$g_K = \bar{g}_K n^?$$

Modelo de Hodgkin y Huxley

Ajuste de la conductancia de potasio

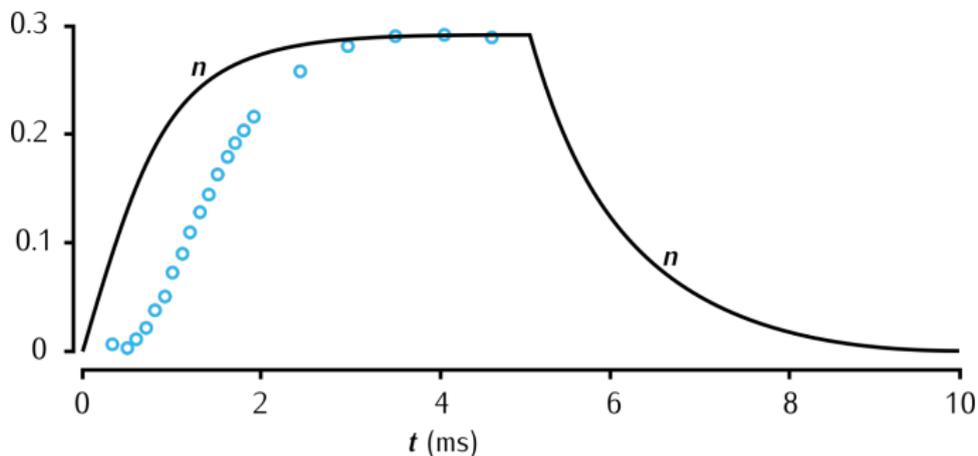
$$i_K = \bar{g}_K n^4 ?$$



Modelo de Hodgkin y Huxley

Ajuste de la conductancia de potasio

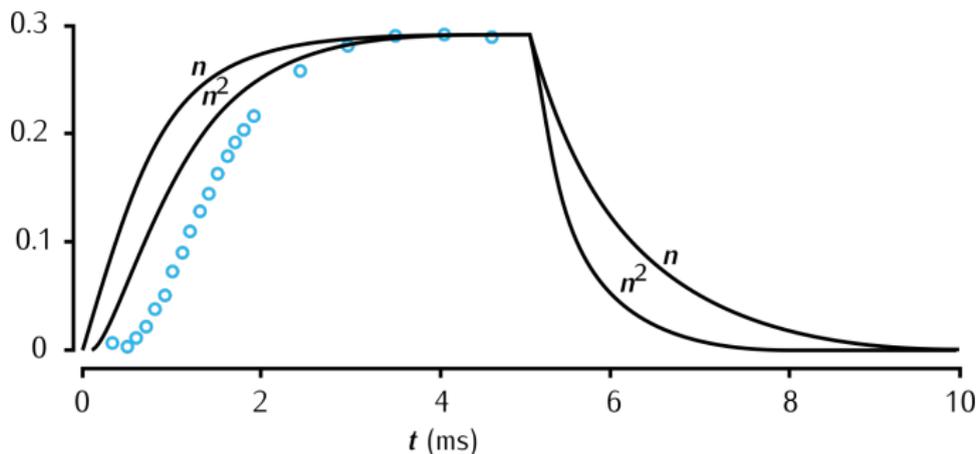
$$i g_K = \bar{g}_K \{ n_\infty(V) - [n_\infty(V) - n_\infty(V_0)] \exp(-t/\tau_n(V)) \}^1 ?$$



Modelo de Hodgkin y Huxley

Ajuste de la conductancia de potasio

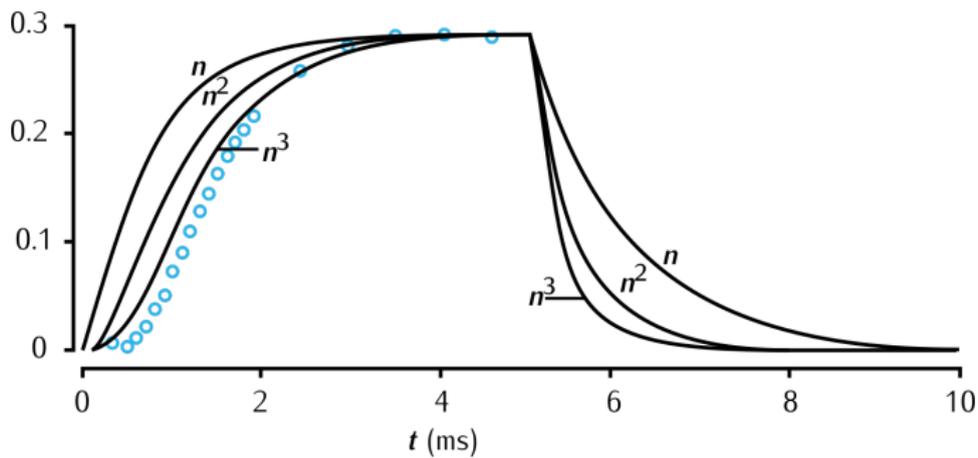
$$i_K = \bar{g}_K n^2 ?$$



Modelo de Hodgkin y Huxley

Ajuste de la conductancia de potasio

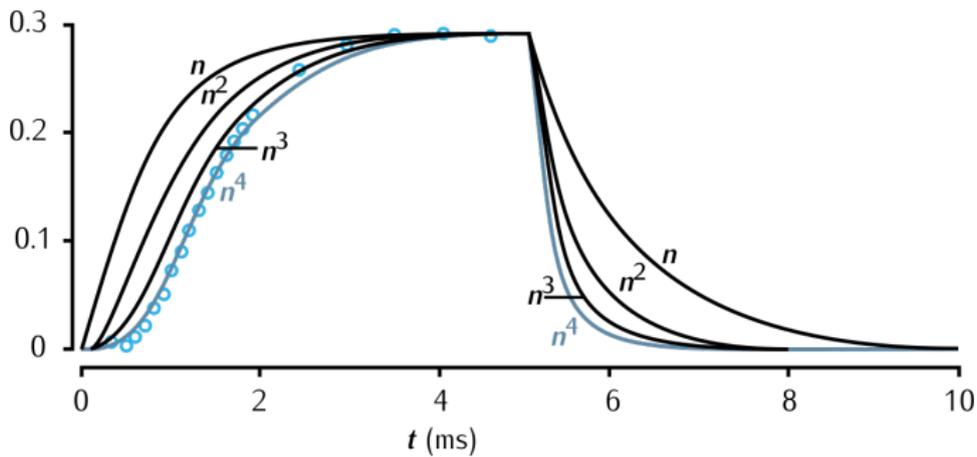
$$\dot{g}_K = \bar{g}_K n^3 ?$$



Modelo de Hodgkin y Huxley

Ajuste de la conductancia de potasio

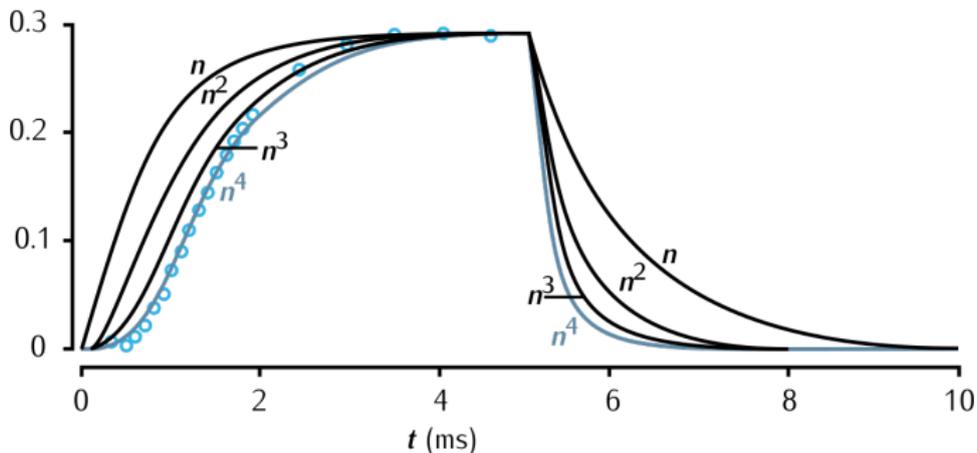
$$g_K = \bar{g}_K n^4$$



Modelo de Hodgkin y Huxley

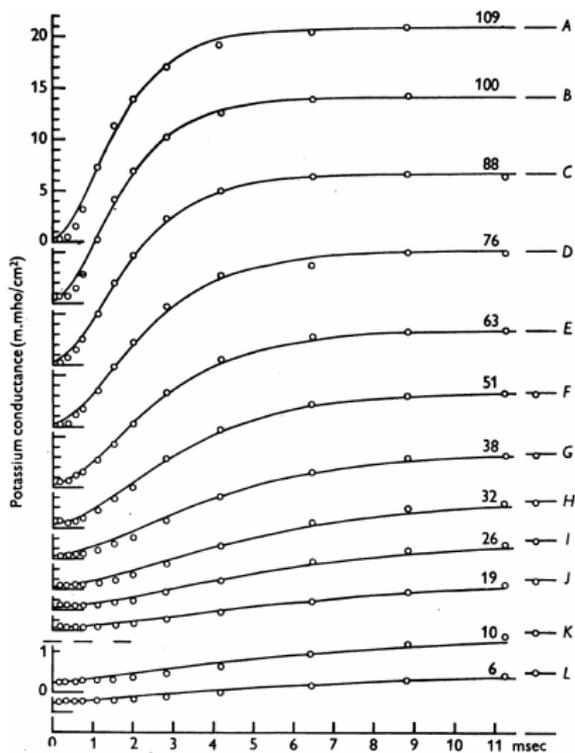
Ajuste de la conductancia de potasio

*“Our object here is to find equations which describe the conductances with **reasonable accuracy** and are **sufficiently simple** for theoretical calculation of the action potential and refractory period.”*



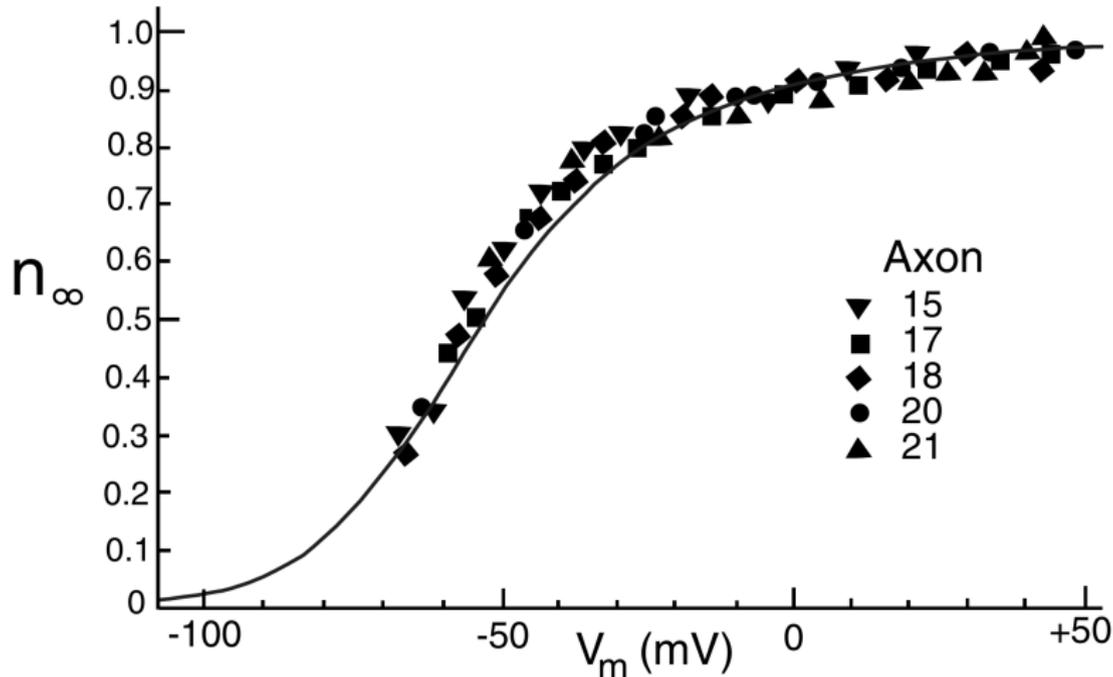
Modelo de Hodgkin y Huxley

Trazos individuales de g_K , en respuesta a pulsos de voltaje



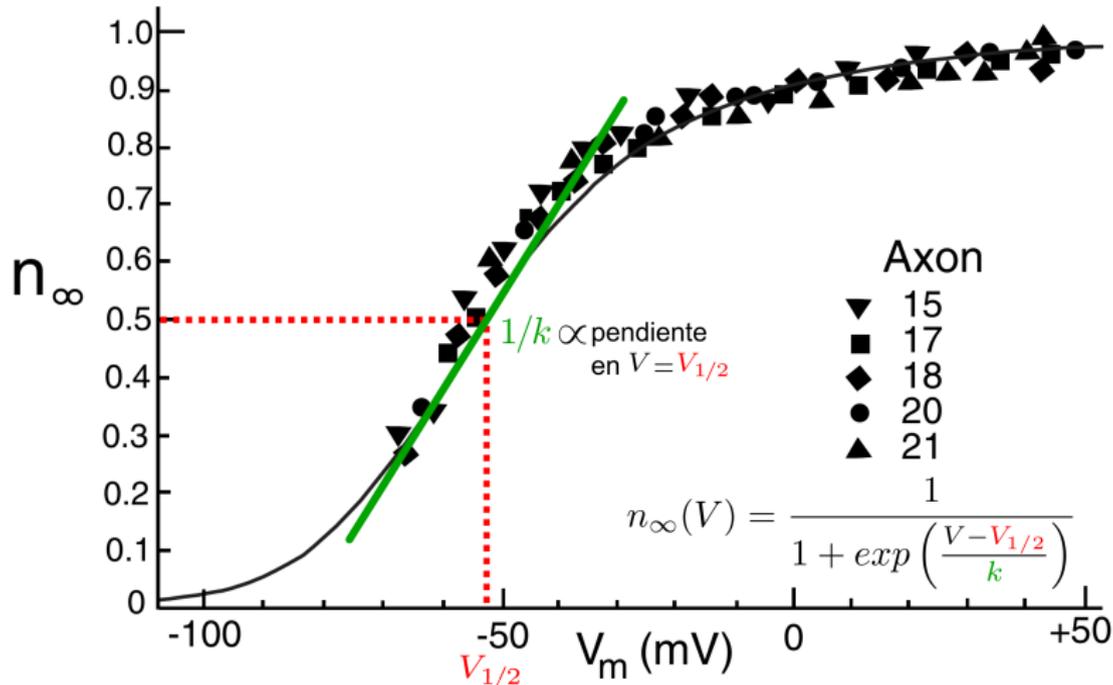
Modelo de Hodgkin y Huxley

Curva de activación $n_{\infty}(V)$ para la corriente de K^+



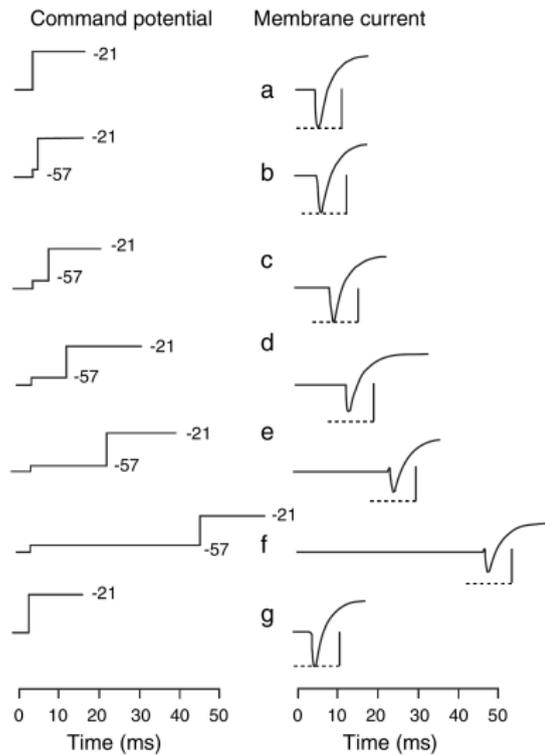
Modelo de Hodgkin y Huxley

Curva de activación $n_{\infty}(V)$ para la corriente de K^+



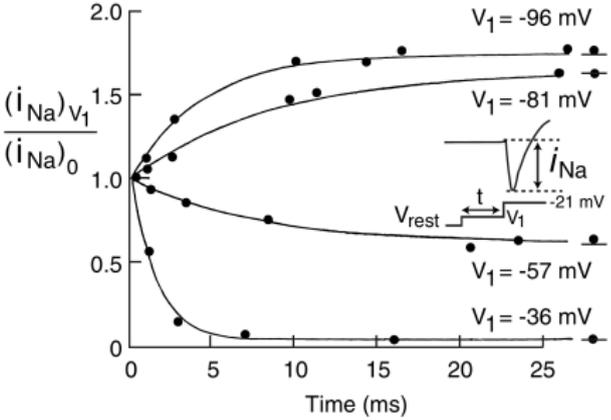
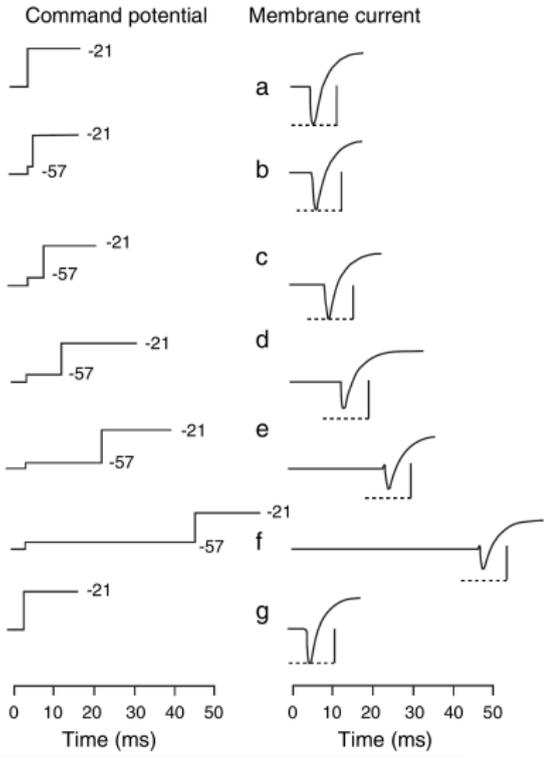
Modelo de Hodgkin y Huxley

Dependencia del tiempo de la inactivación de la corriente de Na^+



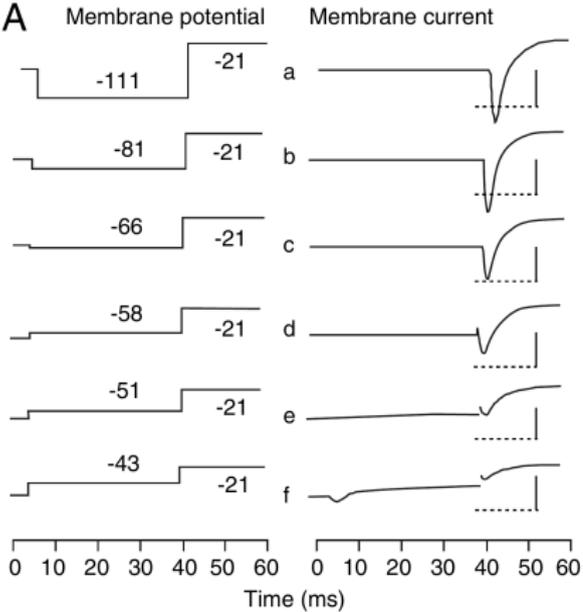
Modelo de Hodgkin y Huxley

Dependencia del tiempo de la inactivación de la corriente de Na^+ , para distintos voltajes



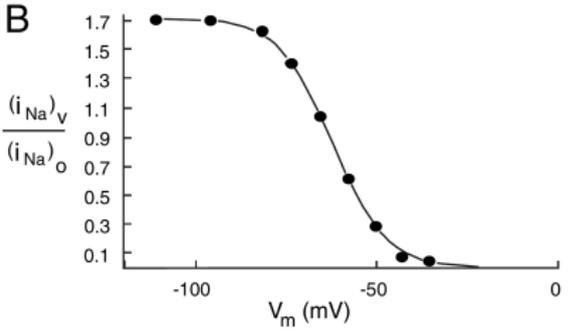
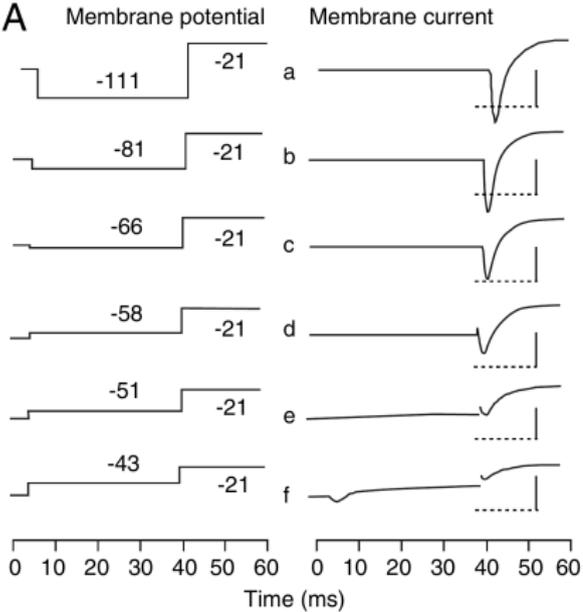
Modelo de Hodgkin y Huxley

Dependencia de la inactivación de la corriente de Na^+ al voltaje de estado estacionario



Modelo de Hodgkin y Huxley

Dependencia de la inactivación de la corriente de Na^+ al voltaje de estado estacionario



Modelo de Hodgkin y Huxley

Corriente de Na⁺

*“There are **at least** two general methods of describing the transient changes in sodium conductance. First, we might assume that the sodium conductance is determined by a variable which obeys a second-order differential equation. Secondly, we might suppose that it is determined by two variables, each of which obeys a first-order equation. (...) The second alternative was chosen since **it was simpler to apply to the experimental results.**”*

A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, J. Physiol. (1952) 117, página 512.

Modelo de Hodgkin y Huxley

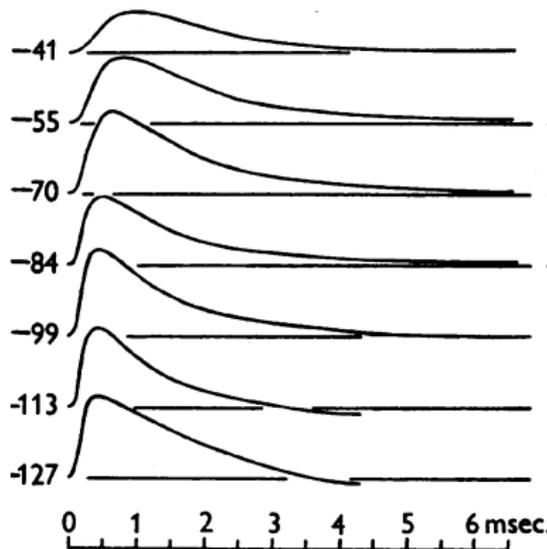
Corriente de sodio

La corriente de sodio I_{Na} presenta dos tipos de “partículas de compuerta” diferentes:

- Variable de activación: m
- Variable de inactivación: h

que satisfacen ecuaciones diferenciales similares:

$$\dot{m} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m}$$
$$\dot{h} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h}$$

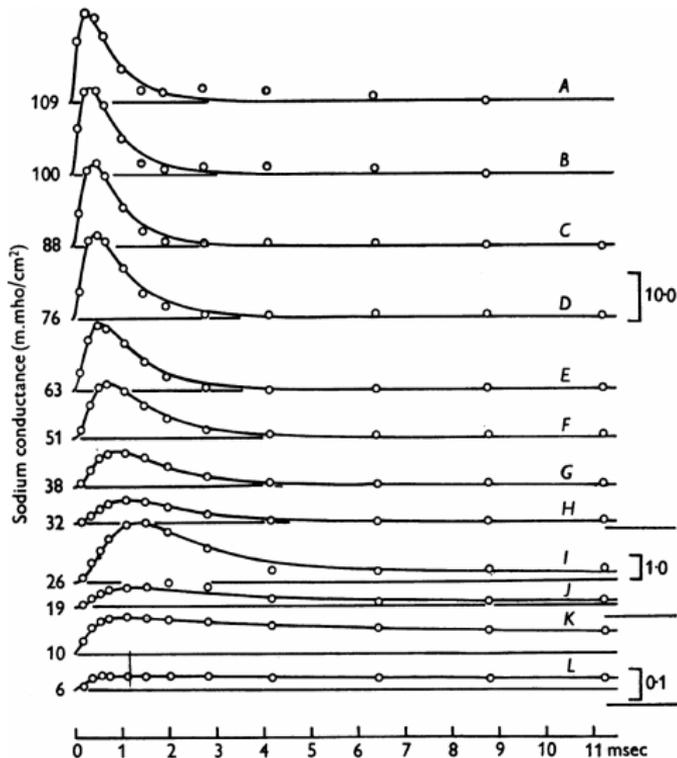


Modelo de Hodgkin y Huxley

Corriente de sodio

El mejor ajuste a los datos experimentales es:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

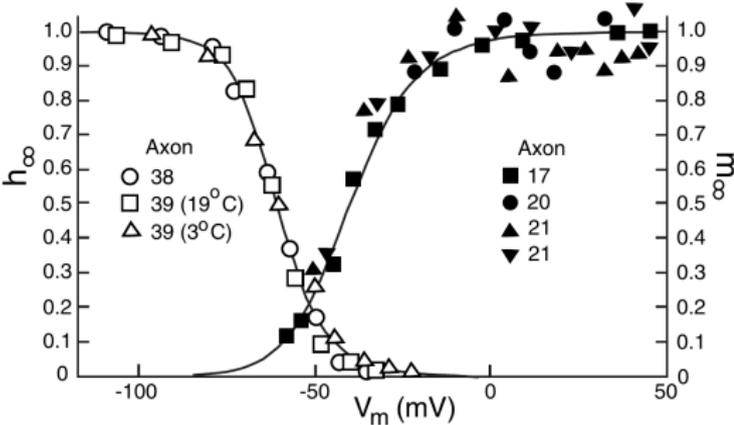


Modelo de Hodgkin y Huxley

Corriente de sodio

El mejor ajuste a los datos experimentales es:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$



Modelo de Hodgkin y Huxley

Modelo completo

La corriente de membrana I es:

$$I = I_C + I_L + I_{Na} + I_K,$$

donde las corrientes son:

$$I_C = C_m \dot{V}$$

$$I_L = g_L (V - E_L)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$$

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K)$$

y m , h y n están gobernadas por ecuaciones diferenciales de primer orden.

Modelo de Hodgkin y Huxley

Modelo completo

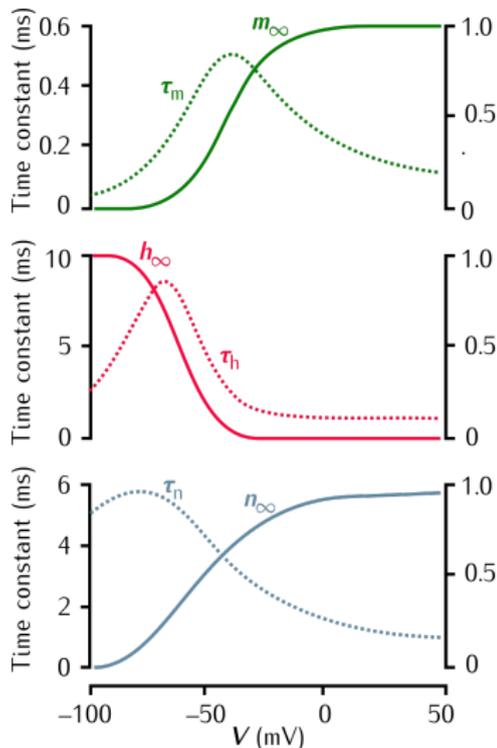
Variables de **activación** m e **inactivación** h de g_{Na} :

$$\dot{m} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m}$$

$$\dot{h} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h}$$

Variable de **activación** n de g_K :

$$\dot{n} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n}$$



Modelo de Hodgkin y Huxley (HH)

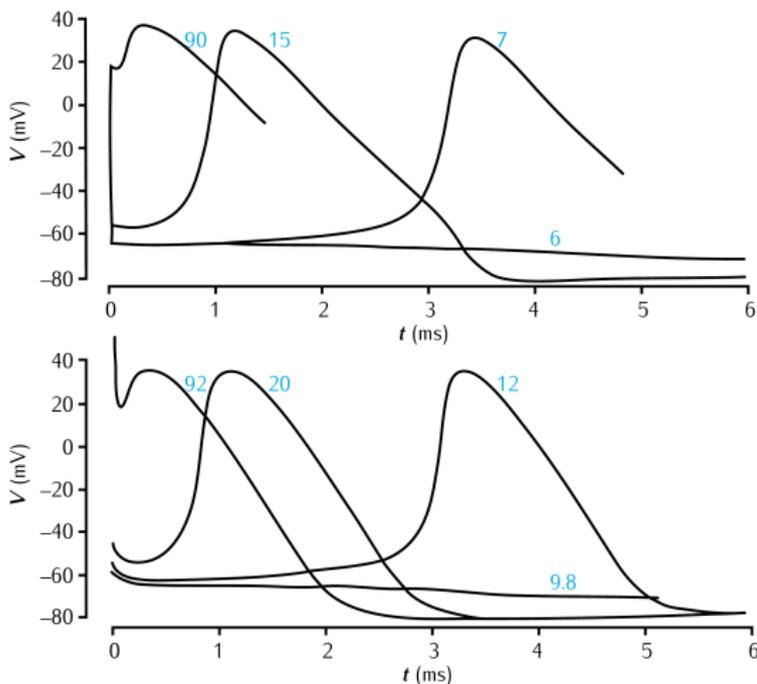
Modelo completo

Sustituyendo y reordenando, el modelo HH se puede sintetizar como un sistema de 4 ecuaciones diferenciales, no lineales, de primer orden:

$$\begin{aligned}C_m \dot{V} &= I - g_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \\ \dot{m} &= \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \\ \dot{h} &= \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \\ \dot{n} &= \frac{n_\infty - n}{\tau_n}\end{aligned}$$

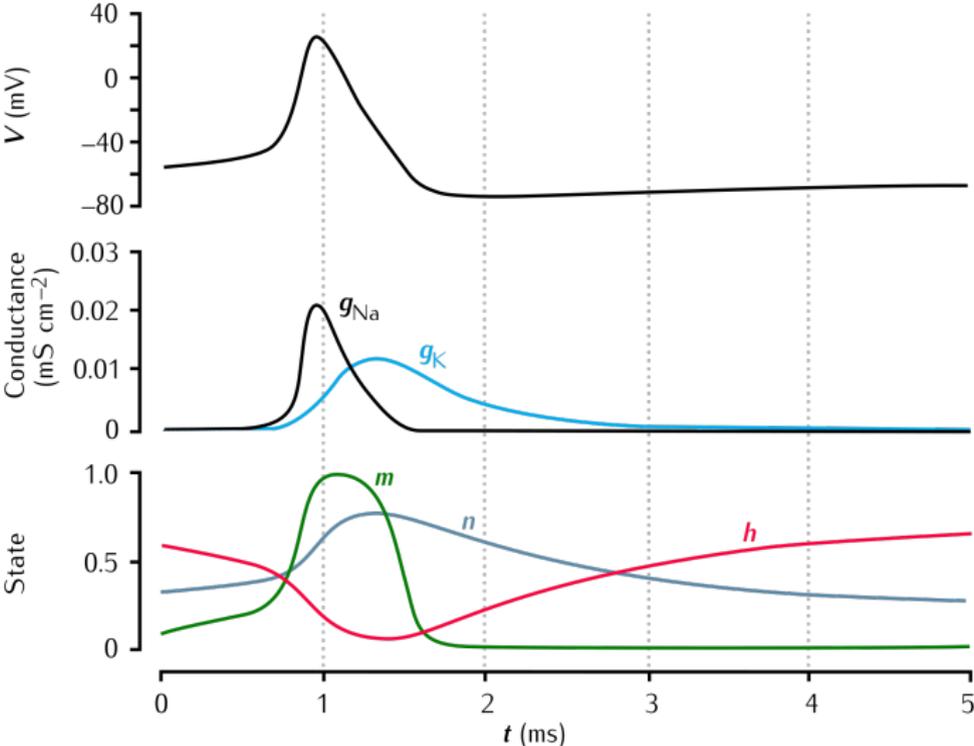
Modelo de Hodgkin y Huxley

Potenciales de acción: simulación y experimentos

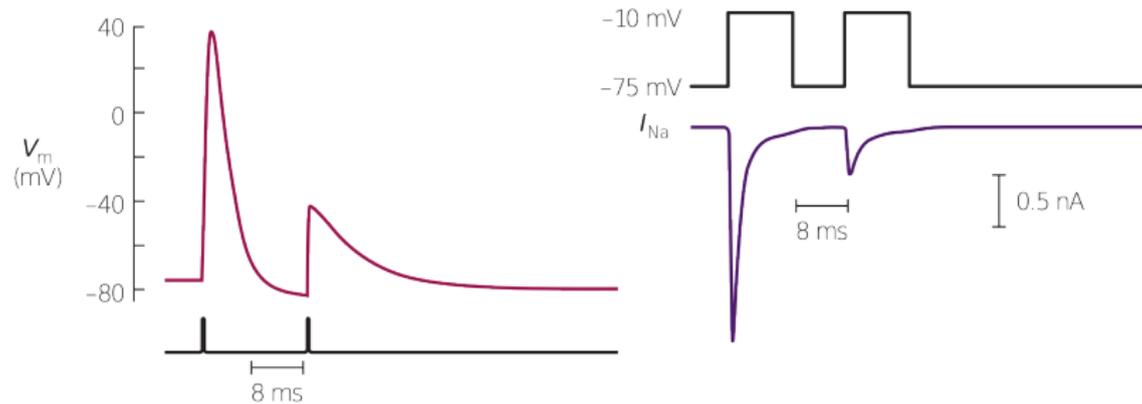


Modelo de Hodgkin y Huxley

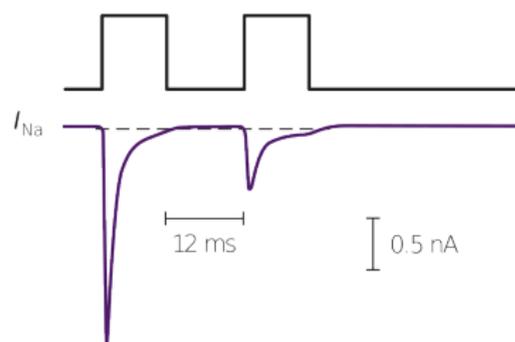
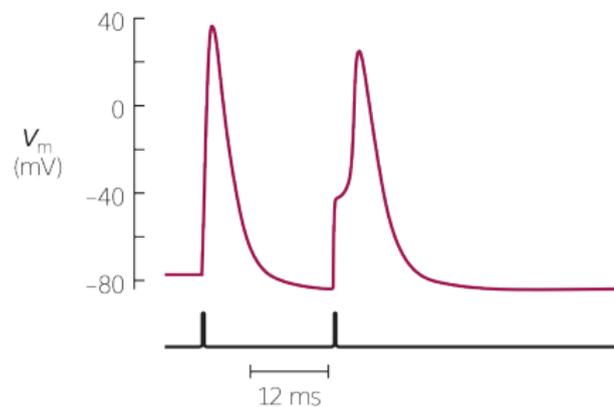
Potencial de acción, conductancias y variables de estado



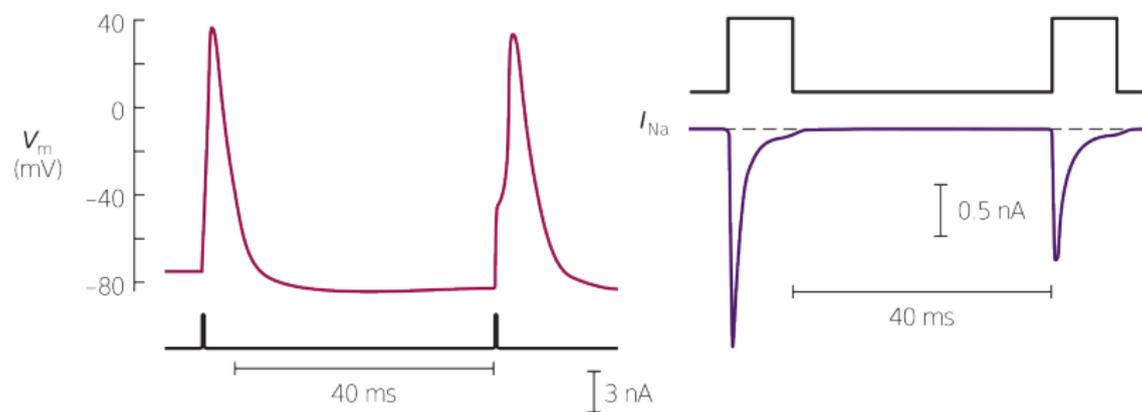
Periodo refractario



Periodo refractario



Periodo refractario



Modelos de corrientes iónicas con el formalismo de HH

Una corriente por un canal iónico voltaje-dependiente se puede modelar como:

$$I_{\text{canal}} = \bar{g}_{\text{canal}} m_{\text{canal}}^p h_{\text{canal}}^q (V - E_{\text{ion}})$$

Las ecuaciones diferenciales de la neurona son:

$$\begin{aligned} C_m \dot{V} &= I - I_{\text{canal 1}} - I_{\text{canal 2}} - \dots - I_{\text{canal N}} \\ \dot{m}_{\text{canal 1}} &= \frac{m_{\infty \text{canal 1}} - m_{\text{canal 1}}}{\tau_{m_{\text{canal 1}}}} \\ \dot{h}_{\text{canal 1}} &= \frac{h_{\infty \text{canal 1}} - h_{\text{canal 1}}}{\tau_{h_{\text{canal 1}}}} \\ \dot{m}_{\text{canal 2}} &= \dots \end{aligned}$$

Resumen

- El Na^+ permea la membrana del axón gigante del calamar, durante el potencial de acción.

Resumen

- El Na^+ permea la membrana del axón gigante del calamar, durante el potencial de acción.
- El potencial de acción emerge de la interacción entre las propiedades pasivas y las activas de las permeabilidades del Na^+ y el K^+ .

Resumen

- El Na^+ permea la membrana del axón gigante del calamar, durante el potencial de acción.
- El potencial de acción emerge de la interacción entre las propiedades pasivas y las activas de las permeabilidades del Na^+ y el K^+ .
- La corriente de K^+ puede explicarse utilizando una variable $n = n(V, t)$ de activación.

Resumen

- El Na^+ permea la membrana del axón gigante del calamar, durante el potencial de acción.
- El potencial de acción emerge de la interacción entre las propiedades pasivas y las activas de las permeabilidades del Na^+ y el K^+ .
- La corriente de K^+ puede explicarse utilizando una variable $n = n(V, t)$ de activación.
- La corriente de Na^+ también presenta inactivación, por lo que puede ser descrita utilizando dos variables: $m = m(V, t)$ (activación) y $h = h(V, t)$ (inactivación).

Resumen

- El Na^+ permea la membrana del axón gigante del calamar, durante el potencial de acción.
- El potencial de acción emerge de la interacción entre las propiedades pasivas y las activas de las permeabilidades del Na^+ y el K^+ .
- La corriente de K^+ puede explicarse utilizando una variable $n = n(V, t)$ de activación.
- La corriente de Na^+ también presenta inactivación, por lo que puede ser descrita utilizando dos variables: $m = m(V, t)$ (activación) y $h = h(V, t)$ (inactivación).
- La inactivación de la corriente de Na^+ explica el periodo refractario.

Bibliografía

- Fain, *Molecular and Cellular Physiology of Neurons*, segunda ed.: capítulo 5.
- Sterrat, *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*: capítulo 3.
- Johnston & Wu, *Foundations of Cellular Neurophysiology*, quinta ed.: capítulo 6.