SOLUZIONE NUMERICA DEL MODELLO DI NEURONE DI HODGKIN-HUXLEY

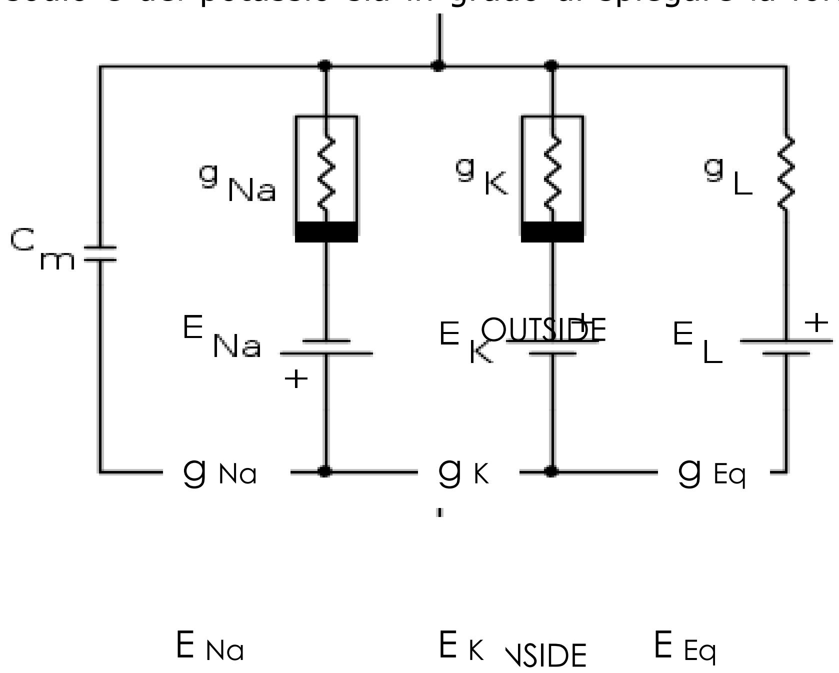
Progetto 50

1. INTRODUZIONE AL PROBLEMA

Tra le funzioni della cellula vi è quella di regolare, mediante canali ionici, il potenziale di membrana ai capi della stessa. Alcune cellule inoltre, tra cui i neuroni, utilizzano tale potenziale come un segnale. Si tratta, infatti, di cellule eccitabili che se sottoposte ad un impulso di corrente di sufficiente ampiezza, mostrano una rapida escursione del potenziale di membrana, detto **potenziale d'azione**, per poi tornare ad una situazione di equilibrio.
Il potenziale d'azione presenta caratteristiche tipiche:

- Presenza di una SOGLIA. Solo se lo stimolo perturba il potenziale di riposo oltre un certo valore (≈-55 mV) si innesca il fenomeno.
- FORMA STEREOTIPATA. Quando si verifica, il potenziale d'azione è del tipo "tutto o nulla". La forma è indipendente dall'intensità dello stimolo, piuttosto la modulazione avviene in termini di frequenza di scarica. Partendo da una situazione di riposo di circa -70mV, si raggiunge a valle di un processo di depolarizzazione un picco positivo di +20/30 mV, quindi segue un processo di ripolarizzazione con undershoot a -90mV e ritorno al valore di equilibrio.
- TEMPI REFRATTARI. Nel periodo successivo al verificarsi di un potenziale d'azione vi è un primo lasso di tempo detto refrattario assoluto in cui la cellula è insensibile a qualunque ulteriore stimolo ed un secondo lasso di tempo, detto refrattario relativo, in cui la cellula per potersi eccitare deve ricevere uno stimolo di intensità superiore alla norma.

I meccanismi in grado di generare il potenziale d'azione sono stati descritti da A. Hodgkin e A. Huxley nel 1952.
L'idea di fondo è che una variazione della conducibilità ionica dei canali del sodio e del potassio sia in grado di spiegare la forma d'onda d'eccitazione. La genesi del modello matematico deriva dall'implementazione di un analogo elettrico della membrana cellulare in cui tutti i contributi diversi dai canali ionici del sodio e del potassio sono inglobati in una conduttanza equivalente g_{Eq} e in un potenziale equivalente E_{eq}.



Supponendo di stimolare il neurone con una corrente i di almeno 6 μA si genera un potenziale d'azione di durata di qualche msec. E_{Na} ed E_k sono i potenziali di Nernst rispettivamente del sodio e del potassio che si considerano costanti anche durante un'onda depolarizzante, poiché le concentrazioni ioniche variano di poco. Il punto di partenza consiste nel considerare che i canali posseggano dei gate che regolino in maniera selettiva il passaggio di ioni e che si possano aprire o chiudere in funzione del potenziale di membrana. Sono quindi detti *voltage-dependent*.

2. DESCRIZIONE DEL MODELLO MATEMATICO

Il modello matematico si compone di quattro equazioni differenziali ordinarie del primo ordine nelle variabili di stato V,m,h,n e sei equazioni algebriche che descrivono la dipendenza dei valori $\alpha_m(V)$, $\beta_m(V)$, $\alpha_h(V)$, $\beta_h(V)$, $\alpha_n(V)$, $\beta_n(V)$ dalla variabile di stato V.

$$C\frac{dV}{dt} + g_{Na\max} m^3 h\left(V - E_{Na}\right) + g_{k\max} n^4\left(V - E_k\right) + g_{eq}\left(V - E_{eq}\right) = i \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)\, m \quad (2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)\, h \quad (3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)\, n \quad (4)$$

L'equazione differenziale (1) descrive la variazione del potenziale di membrana in risposta ad uno stimolo esterno di corrente i. I parametri che vi compaiono sono E_{Na}, E_k, E_{eq}, g_{Namax} (conduttanza massima del sodio), g_{kmax} (conduttanza massima del potassio) e g_{Eq}.
L'equazione differenziale (2) descrive la cinetica del gate di attivazione, m, relativo al canale del sodio; $\alpha_m(V)$ indica il rateo di apertura del gate, $\beta_m(V)$ è invece il rateo di chiusura, essendo $(1-m)$ la frazione dei canali chiusi e m la frazione di quelli aperti. Analogamente le equazioni (3) e (4) descrivono le cinetiche rispettivamente del gate di inattivazione del sodio, h, (il canale del sodio possiede infatti gate di attivazione e inattivazione differenti, in rapporto 3:1. Si veda infatti il termine $m^3 \cdot h$ nell'eq. (1)) e di attivazione del canale del potassio, n (il potassio ha un unico gate di attivazione e deattivazione). In entrambe le equazioni (3) e (4) compaioni funzioni algebriche di V rappresentate da $\alpha_h(V)$, $\beta_h(V)$, rispettivamente ratei di apertura e chiusura del cancello di inattivazione del sodio e $\alpha_n(V)$, $\beta_n(V)$, ratei di apertura e chiusura del gate del potassio. Di seguito si riportano le sei equazioni algebriche di riferimento:

$$\alpha_m(V) = 0.1\frac{-40-V}{\exp\left(\frac{-40-V}{10}\right)-1}$$

$$\beta_m(V) = 4\exp\left(\frac{-65-V}{18}\right)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07\exp\left(\frac{-65-V}{20}\right)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{-35-V}{10}\right)+1}$$

$$\alpha_n(V) = 0.01\frac{-55-V}{\exp\left(\frac{-55-V}{10}\right)-1}$$

$$\beta_n(V) = 0.125\exp\left(\frac{-65-V}{80}\right)$$

Si determini la soluzione imponendo un valore di correnti stimolante di i=6, con l'obiettivo di visualizzare la genesi di un unico spike di potenziale d'azione.
I parametri, che hanno dei corrispondenti fisiologici, si scelgano coerentemente con quest'ultimi, noti da letteratura:
g_{Namax} = 120; g_{kmax} = 36; g_{eq} = 0.3; C = 4; E_{Na} = 55; E_k = -77; E_{eq} = -54.4 (le tensioni sono in mV, le conduttanze sono in mS/cm^2, il tempo è in ms, tutte le altre unità di misura sono congruenti).
Come valore dello stato iniziale del potenziale (prima variabile di stato) si usi il valore V_0 =-65mV. Si determino sperimentalmente i valori iniziali delle restanti variabili m,n,h in modo che in assenza di corrente il modello rimanga in equilibrio; quindi ponendo $\frac{dm}{dt}=0$ si ricavi $m_0 = \frac{\alpha_m}{(\alpha_m+\beta_m)}$ ed analogamente per h_0 ed n_0.