ESTUDO DA DINÂMICA DA MEMBRANA NEURAL ATRAVÉS DO MODELO HODGKIN HUXLEY.

Marina T. González*, Marco Aurélio Granero** e Mariana P. M. A. Baroni**

*Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia Campus São Paulo (IFSP) – Engenharia Eletrônica, São Paulo, Brasil.

** IFSP – Matemática, São Paulo, Brasil.

email: marinatl35@gmail.com

e-

Resumo: O primeiro modelo matemático relativamente completo da dinâmica da membrana neuronal, que permitiu uma abordagem quantitativa no entendimento fisiológico dos mecanismos responsáveis pela geração do potencial de ação (PA) no neurônio foi publicado em 1952 por Alan L. Hodgkin e Andrew F. Huxley, ficando conhecido na literatura como modelo de Hodgkin-Huxley ou modelo H-H. Este modelo é descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias, não lineares e acopladas. O estudo tem como objetivo avaliar o comportamento dinâmico de um sistema fisiológico neuronal através de um método numérico do modelo H-H que simule o Potencial Transmembrana para diferentes estímulos observando características importantes que possam revelar anomalias.

Palavras-chave: Potencial de ação, célula neural, modelo matemático, Hodgkin Huxley.

Abstract: *The first relatively complete mathematical model of the dynamics of the neuronal membrane, which allowed a quantitative approach physiological understanding of the mechanisms responsible for the action potential generation (PA) neuron was published in 1952 by Alan L. Hodgkin and Andrew F. Huxley, getting known in the literature as Hodgkin-Huxley model or H-H model. This model is described by Differential Equation System Common, nonlinear and coupled. The study to evaluate the dynamic behavior of neuronal physiological system through a numerical method H-H that simulate Potential Transmembrane paragraph different stimuli noting features important can reveal anomalies.*

Keywords: *Modeling, Numerical Simulation and Optimization, System Biology, Time Series Analysis, HH model, Nerve cell.*

Introdução

O processo fisiológico de geração do potencial de ação ocorre a partir da troca de íons do meio extracelular para o meio intracelular na célula neural

[1]. Esse processo pode ser analisado em três etapas distintas: a despolarização, a repolarização e o repouso. Em um primeiro momento a célula se encontra em repouso, polarizada num potencial transmembrana conhecido como potencial de equilíbrio. Primeiramente a membrana apresenta um aumento na permeabilidade aos cátions de sódio permitindo que um grande número desses íons se difunda para o interior da célula por meio de uma difusão simples iniciando a despolarização. Esse fenômeno realiza a inversão do potencial intracelular em relação ao de repouso, ficando positivo. Nesse momento existe a possibilidade da célula atingir o valor limiar necessário à propagação do potencial de ação (+30 mV), caso ela alcance ou até mesmo ultrapasse esse valor, um impulso elétrico causado pela diferença de potencial dará origem ao potencial de ação que será transmitido pelo axônio [2].

Durante a repolarização ocorre a inativação dos canais de sódio e a ativação dos canais de potássio, dessa maneira o sódio não entrará na célula e o potássio fluirá em direção ao meio extracelular, reestabelecendo os valores de repouso do potencial da membrana. Em um primeiro momento há uma hiperpolarização da membrana, onde ela fica mais negativa do que os valores de repouso, porém o potencial da membrana retoma seus valores de repouso gradativamente. Todas as etapas para a geração de um potencial de ação podem ser observadas na Figura 1.

Figura 1: Potencial de membrana. Fonte: Laboratório de Proteínas Tóxicas UFRGS. Neurotoxicidade de uréases e peptídeos derivados. [3]

Durante a fase de hiperpolarização a célula passa por um período chamado refratário. Nesse período a célula não responde aos estímulos dados, não importando a intensidade do estímulo.

O período refratário pode ser dividido em dois momentos distintos: absoluto e relativo. O período refratário absoluto ocorre quando se inicia um potencial de ação. Uma vez iniciado o P.A., é impossível iniciar outro enquanto o primeiro ainda não chegou à fase da hiperpolarização. O período refratário relativo ocorre milissegundos após o absoluto. Nesse período é necessária uma corrente despolarizante maior que o normal para levar o potencial de membrana ao limiar [4]. Os diferentes momentos do período refratário podem ser observados na Figura 2.

Figura 2. Período refratário absoluto e período refratário relativo. Adaptado de KOLB, B; WHISHAW, I.Q. An Introduction To Brain and Behavior [5].

É importante destacar que existem outros íons que auxiliam no processo do potencial de ação além dos íons do sódio e potássio, todavia eles apresentam valores de interferência muito menores do que os

principais íons. Esses íons são representados no modelo H-H por íons de vazamento (vaz). [6]

Materiais e métodos

O modelo de Hodgkin Huxley descreve o potencial de ação por meio de equações diferenciais não lineares e acopladas. Estas equações relacionam a condutância dos íons às respectivas correntes através de variáveis de ativação e inativação dos canais de sódio, potássio e vazamento (m , n e h).

$$I = C_M \cdot \frac{dV_M}{dt} + \dot{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_M - E_{Na}) + \dot{G}_K \cdot n^4 \cdot (V_M - E_K) + \dot{G}_{vaz} \cdot (V_M - E_{vaz}) \quad (1)$$

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

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

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

A equação (1) relaciona a capacitância e o potencial de membrana (C_M e V_M) com os respectivos potenciais de equilíbrio para o sódio, potássio e íons de vazamento (E_{Na} , E_K e E_{vaz}). As variáveis m , n e h foram determinadas experimentalmente e relacionadas ao número de partículas envolvidas no controle da condutância.

Enquanto que as (2), (3) e (4) relacionam os coeficientes α 's e β 's, os quais são funções dependentes de V_M determinados experimentalmente, que representam a taxa de transição das variáveis de estado da condição ativada para inativada e vice-versa dos canais, o conjunto de equações apresentadas anteriormente formam o modelo matemático H-H para o PA de um neurônio [7].

Resultados

As simulações do potencial de ação foram realizadas com o software Matlab e os resultados para diferentes estímulos estão expostos e discutidos abaixo.

Na Figura 3 o estímulo aplicado foi de $5\mu A/cm^2$ entre os instantes 30 e 32 segundos. Pode-se observar que o potencial apresenta um comportamento orientado pelas condutâncias aos íons sódio (m), potássio (n) e a inativação do sódio (h).

Figura 3: Acima temos o comportamento do Potencial de Ação. Abaixo temos o comportamento das condutâncias em função dos parâmetros de ativação dos canais de sódio (m), potássio (n) e inativação (h).

Na Figura 4 foi aplicado um estímulo de $2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ entre os instantes 30 a 32 segundos, diferente da figura 1, não há acurva do PA, porém é possível observar uma pequena alteração nas curvas de condutâncias.

Figura 4: Acima temos o comportamento do Potencial não Limiar. Abaixo temos o comportamento das condutâncias em função dos parâmetros de ativação dos canais de sódio (m), potássio (n) e inativação (h).

A Figura 5 apresenta um gráfico de uma célula que recebeu dois estímulos ($2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ entre $20 < t < 22 \text{ s}$ e $3.7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ entre $30 < t < 32 \text{ s}$), porém não gerou nenhum potencial de ação. Pode-se observar a “quase” propagação do potencial e a condutância entre os instantes $30 < t < 40 \text{ s}$. É importante destacar que houve a alteração dos canais de sódio de potássio, mas não o suficiente para alcançar o valor limiar do PA.

Figura 5: Acima temos o comportamento do Potencial não Limiar em dois instantes distintos. Abaixo temos o comportamento das condutâncias em função dos parâmetros de ativação dos canais de sódio (m), potássio (n) e inativação (h).

A Figura 6 apresenta a situação onde dois estímulos foram aplicados, sendo o primeiro entre $20 < t < 22 \text{ s}$ com um valor de estímulo menor do que o necessário para atingir um potencial de ação ($3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$), e o segundo estímulo aplicado entre $30 < t < 32 \text{ s}$ suficiente para atingir o valor limiar ($5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$).

Figura 6: Acima temos o comportamento do Potencial de Ação em dois instantes distintos. Abaixo temos o comportamento das condutâncias em função dos parâmetros de ativação dos canais de sódio (m), potássio (n) e inativação (h).

Para exemplificar o período refratário (Figura 7), foram aplicados dois estímulos com valores suficientes para alcançar o valor limiar para a obtenção de um PA, entretanto o intervalo entre os estímulos foi pequeno, ou seja, a célula se encontrava no período refratário e, desta forma não foi possível obter um Potencial de Ação. A situação marcada pelo retângulo verde corresponde ao segundo estímulo, nela é possível observar que há alteração na condutância, porém não nenhum vestígio de potencial, devido ao período refratário.

Figura 7: Acima temos o comportamento do Potencial de Ação em dois instantes distintos. Abaixo temos o comportamento das condutâncias em função dos parâmetros de ativação dos canais de sódio (m), potássio (n) e inativação (h).

O período refratário é constituído por dois momentos, como visto na “Introdução” deste artigo. A distinção destes momentos pode ser vista comparando-se duas curvas de um PA, onde a curva destacada pelo retângulo vermelho ressalta o período refratário absoluto e a curva destacada pelo retângulo verde ressalta o período refratário relativo (Figura 8).

Figura 8: Período Refratário Absoluto e Período Refratário Relativo.

Analisando o PA pode-se pensar na curva de Intensidade x Duração do estímulo aplicado. A relação entre essas grandezas é caracterizada por uma hipérbole da Figura 9.

Figura 9: Curva Intensidade x Duração de um estímulo.
Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Rheobase>

A curva Intensidade x Duração, é a curva que relaciona a intensidade do estímulo dado com o período que estímulo é aplicado. Quanto maior o valor do estímulo em $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ será necessário um intervalo menor de aplicação do estímulo em milissegundos. E quanto maior o intervalo de aplicação do estímulo menor será o valor do estímulo. O valor da Cronaxia é valor de encontro do dobro do valor da Reobase na própria curva Intensidade x Duração.

Com os dados experimentais encontrados nas simulações, utilizando o valor mínimo de estímulo para a geração de um PA ($5\mu\text{A}/\text{cm}^2$), construiu-se o gráfico de Intensidade x Duração encontrando os valores para Reobase e Cronaxia como pode ser visto na Figura 10.

Figura 10: Curva Intensidade x Duração.

Conclusão

Este trabalho apresentou os resultados da simulação numérica do P.A da membrana neuronal através do modelo H-H. Para exemplificar e ilustrar as potencialidades do modelo foram gerados diferentes ensaios numéricos com intuito de ilustrar situações distintas, como quando um estímulo é dado e possui intensidade suficiente para abrir os canais dos íons ao ponto da diferença de potencial alcançar, ou mesmo ultrapassar, o valor limiar, gerando um potencial de ação, como pode ser observado na Figura 3.

Porém, quando um estímulo é dado e não possui intensidade suficiente para abrir os canais dos íons, deixando de atingir o valor limiar para gerar um potencial de ação, a curva criada tem características

peculiares como exemplifica a Figura 4.

No período refratário pode se observar que há uma alteração nas condutâncias, mas elas não significam nada para célula que está inativa para outros estímulos em um determinado tempo (período refratário absoluto), conforme observado na Figura 8.

Como consequência à geração do potencial de ação, têm-se fenômenos como a cronaxia e reobase que exploram a relação entre a intensidade do estímulo e o tempo. As características dessa relação ser observadas em “Resultados”.

Concluimos que a reobase é o menor estímulo que gera um Potencial de Ação num tempo infinito, enquanto cronaxia é o tempo que um estímulo demora para gerar um potencial de ação.

Com base nos resultados obtidos foi possível concluir que o modelo responde adequadamente aos resultados esperados para a membrana neuronal real.

Referências

- [1] ANTONIO ROQUE. Introdução à Neurociência Computacional – Aula 5 [internet]. [acessado em 17 de Novembro de 2015]. Disponível em: <http://sisne.org/Disciplinas/PosGrad/IntrodNeuroComput/aula5.pdf>.
- [2] CARDOSO, S. H; MELLO, L. S; SABBATINE, R. M. E. Como Funcionam as Células Nervosas- Parte II. O potencial de ação. Fundamentos do Cérebro e Mente [internet]. 2000 [acessado em 27 de Abril de 2016]. Disponível em: <http://www.cerebromente.org.br/n10/fundamentos/pot2.htm>.
- [3] Laboratório de Proteínas Tóxicas da UFRGS-LAPROTOX. Neurotoxicidade de ureases e peptídeos derivados [internet]. 2014 [acessado em 29 de Março de 2016]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/laprottox/o-que-fazemos/linhas-de-pesquisa/neurotoxicidade-de-ureases-e-peptideos-derivados>
- [4] AIDLEY, J.D. The Physiology of Excitable Cells. Cambridge University Press, 3rd. Cambridge.1989
- [5] KOLB, B; WHISHAW, I.Q. An Introduction To Brain and Behavior. 3ª Edição 2009.
- [6] HODGKIN, AL.L.; HUXLEY, A.F. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. Journal of Physiology, v. 117, p 500-544, 1952.
- [7] BASSANI, J.M.W. Introdução à Engenharia Biomédica. Janeiro de 2007.

SÓ BIOLOGIA. O caminho do impulso nervoso [internet] 2008 [acessado em 17 de Novembro de 2015]. Disponível em: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/FisiologiaAnimal/nervoso3.php>.

SILVERTHRON, D. U. Fisiologia: Uma Abordagem Integrada. Tradução da 2ª edição original de Ivana B. M. da Cruz. - Barueri, SP: Manole, 2013.

RUGGIERO, M.A.G.; LOPES, V.L.R. Cálculo Numérico, Aspectos Teóricos e Computacionais - 2 Edição.