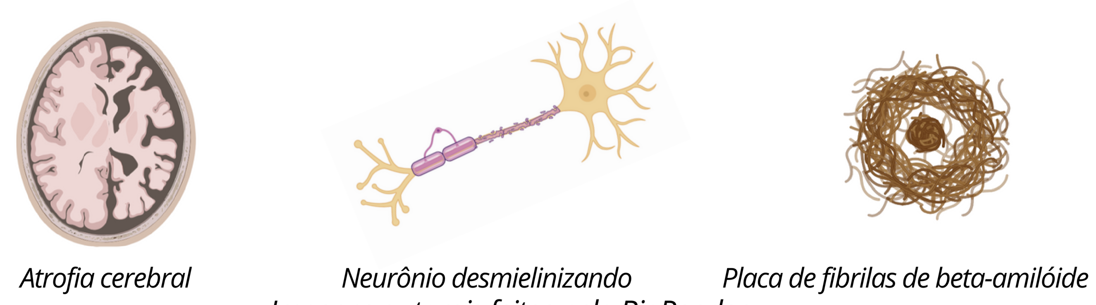
Estudo do comportamento das membranas neuronais pela modelagem de Hodgkin-Huxley

Vitória Yumi Uetuki Nicoleti & Vinicius Francisco Wasques
Ilum Escola de Ciência, Campinas/SP - Brasil
Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM)
E-mail: vitoria220056@ilum.cnpem.br

Introdução

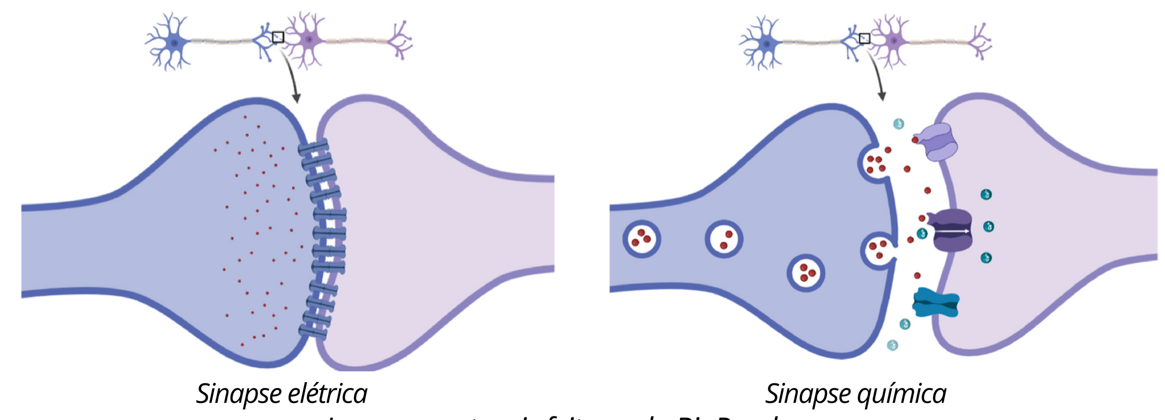
A neurociência pode ser entendida como um fascinante universo a ser descoberto, tendo variados tópicos, desde processos biológicos, proteínas, até doenças neurodegenerativas, em pesquisa.



Imagens autorais feitas pelo BioRender

Uma de suas possíveis área de estudos a qual recebe bastante destaque por seu longo trabalho é a neurofisiologia. Para isso, é amplamente utilizada a modelagem matemática.
Na década de 50, Hodgkin e Huxley desenvolveram um trabalho pioneiro em propor um mecanismo base da comunicação do nosso sistema nervoso, sendo também essencial em futuros saberes adquiridos.

Esse mecanismo ocorre por transmissão de sinais elétricos e químicos por sinapses entre os neurônios e demais componentes do corpo. Para ocorrer essa propagação do sinal, é necessário que se atinja um potencial de ação e a membrana neuronal se despolarize. Assim, há fluxos iônicos por meio de canais e bombas transmembranas, que produzem corrente elétrica. E, até mesmo sob condições de equilíbrio, certo fluxo é mantido.



Imagens autorais feitas pelo BioRender

Visto que o modelo de Hodgkin-Huxley sugerido apresenta múltiplas equações, muito pode se detalhar a partir delas. Com isso, foi feito um estudo inicial, o qual ainda é desenvolvido, acerca desse modelo matemático.

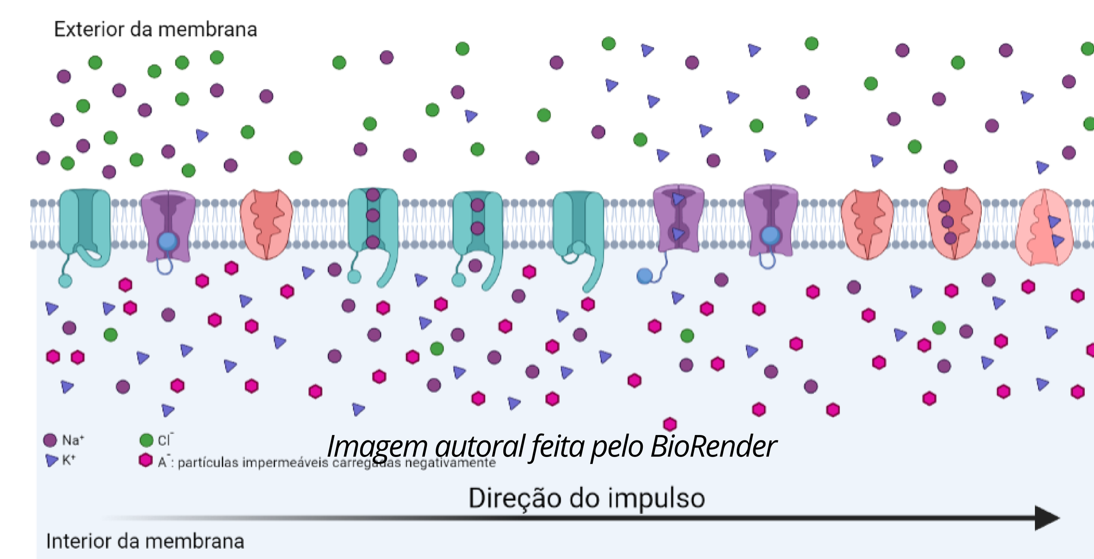


Imagem autoral feita pelo BioRender

Modelagem

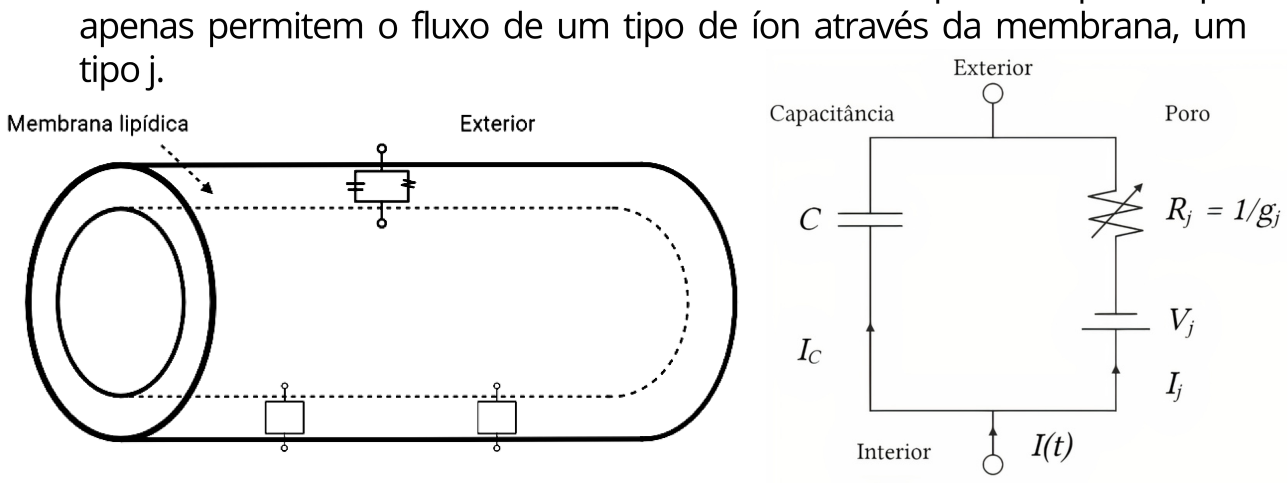
O modelo de Hodgkin-Huxley estudado é composto por um sistema de equações diferenciais, o qual visa descrever a dinâmica da membrana neuronal representando-a por um circuito equivalente. Como objeto de estudo, foi escolhido um axônio gigante de lula, além de eliminar a variável espacial.

$$C\frac{dV}{dt} = -[g_{Na}(V)\cdot(V-V_{Na}) + g_K(V)\cdot(V-V_K) + \overline{g}_L\cdot(V-V_L)] + I \ ,$$
$$\frac{dn}{dt} = -\phi k_-^{(n)}(V)\cdot n + \phi k_+^{(n)}(V)\cdot(1-n) \ ,$$
$$\frac{dm}{dt} = -\phi k_-^{(m)}(V)\cdot m + \phi k_+^{(m)}(V)\cdot(1-m) \ ,$$
$$\frac{dh}{dt} = -\phi k_-^{(h)}(V)\cdot h + \phi k_+^{(h)}(V)\cdot(1-h) \ .$$

sendo,

$$g_{Na}(V) = \overline{g}_{Na}[m(V)]^3 h(V) \ ,$$
$$g_K(V) = \overline{g}_K[n(V)]^4 \ .$$

Como um modelo adequado pra uma compreensão inicial, foi considerado um axônio de um neurônio abstrato que tem poros que apenas permitem o fluxo de um tipo de íon através da membrana, um tipo j.



Imagens autorais feitas no BioRender

A partir dessa consideração e das propriedades físicas envolvidas, pode-se considerar algumas afirmações que se resumem em:

1. $I(t) = I_C + I_j$
2. $\frac{dV}{dt} = \frac{I_C}{C}$
3. $I_j = \frac{(V-V_j)}{R_j}$ ou $I_j = g_j\cdot(V-V_j)$

Juntas implicam que

$$C\frac{dV}{dt} = -g_j\cdot(V-V_j) + I$$

cuja solução corresponde ao estado de estabilidade. A solução analítica encontrada foi

$$V(t) = c_1 e^{\frac{-g_j}{c}t} + \frac{g_jV_j + I}{g_j} \quad ,$$

Apesar dessa possível abordagem, uma propriedade interessante que torna os neurônios hábeis a responderem aos estímulos é o fato de que a condutância g_j não é constante, mas, ao invés disso, uma propriedade dependente da voltagem do poro da membrana. Fazendo essa suposição, temos que

$$g_j = g_j(V) = \overline{g}_j q(V)$$

sendo q a fração de canais abertos e g_j >0 uma constante.
A partir de algumas características do fenômeno, pudemos estudar também o esquema:

$$\overline{Q} \underset{k_{-1}(V)}{\overset{k_1(V)}{\rightleftarrows}} Q$$

cujo sistema de equações diferenciais associado é dado por

$$\frac{d\overline{Q}}{dt} = -k_1(V)\overline{Q} + k_{-1}(V)Q$$
$$\frac{dQ}{dt} = k_1(V)\overline{Q} - k_{-1}(V)Q$$

Discussão do modelo

Todo o modelo base apresentado anteriormente se baseia nas definições dos parâmetros da seguinte forma:

$V(t)$: diferença de potencial entre o interior e exterior da membrana axonal;
C : capacitância da membrana; propriedade de qualquer elemento que tende a separar fisicamente um grupo de partículas carregadas de outro;
$g_j = 1/R_j$: condutividade; R_j : propriedade do material que tende a impedir o fluxo de partículas carregadas;
I_j : corrente; fluxo de íons j através da membrana;
V : diferença de potencial líquido através da membrana, visto que há diferentes íons cujas concentrações diferem no interior e no exterior.

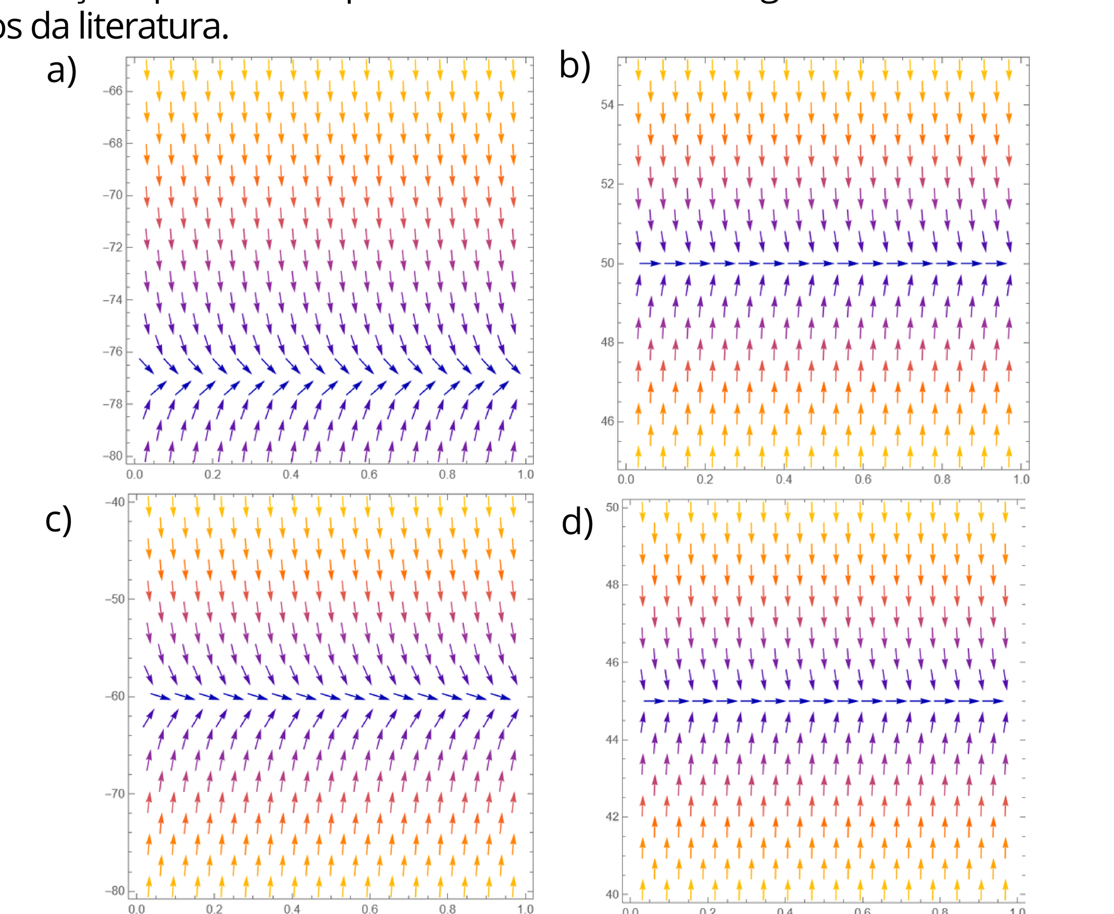
Sobre a solução analítica apresentada para V(t), pudemos realizar uma análise de ponto de equilíbrio. Observamos, tanto analisando de maneira literal quanto atribuindo valores, que V se trata de um ponto atrator. Assim,

$$V = \frac{I}{g_j} + Vj \qquad \overline{V}$$

$V > \overline{V}$
$$\frac{dV}{dt} = \frac{-g_jV + g_jV_j + I}{C} < 0$$

$V < \overline{V}$
$$\frac{dV}{dt} = \frac{-g_jV + g_jV_j + I}{C} > 0$$

A partir da plataforma Wolfram Mathematica, foi possível simular condições para íons específicos e o resultado e significado coincidem com os da literatura.



Gráficos de dV/dt para: a) equilíbrio K+; b) equilíbrio Na+; c) com fluxo K+; d) com fluxo Na+.

Referente ao minimodelo também estudado, temos que os canais podem estar em dois estados, logo podem ser representados pelas EDOs apresentadas anteriormente :

$$2\ estados : \begin{cases} Aberto\ (Q) \\ Fechado\ (\overline{Q}) \end{cases}$$

$k_1(V)$: razão de abertura
$k_{-1}(V)$: razão de fechamento
*coeficientes k: constantes com respeito a $\overline{Q}$ e Q dependentes da voltagem

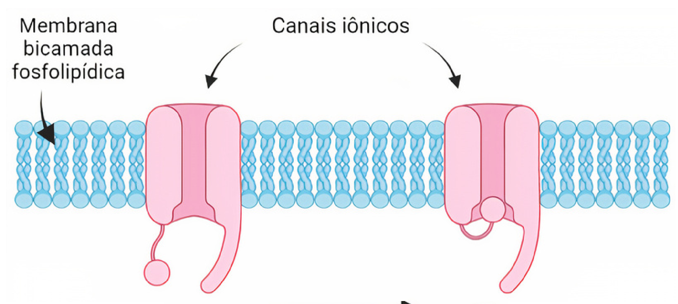


Imagem autoral feita pelo BioRender

Desse modelo, podemos pensar como se fosse uma análise populacional e, então, compreendemos que: em relação aos canais no estado fechado, está sendo subtraída a proporção deles que está se abrindo ao passo que está sendo adicionada a proporção dos que estavam abertos, mas que agora está se fechando; enquanto para os canais abertos, ocorre o contrário, soma-se a quantidade que estava fechada, porém está se abrindo, simultaneamente com que retira-se os canais abertos que passam a se fechar.

Tratando das equações do modelo, ainda é possível fazer algumas conclusões. Pela lei da conservação:

$$Q(t) + \overline{Q}(t) = Q_{MAX}$$
$$\frac{dQ}{dt} + \frac{d\overline{Q}}{dt} = \frac{d}{dt}(Q+\overline{Q}) = 0$$

Constante: $Q + \overline{Q}$

$$\overline{Q}(t) = Q_{MAX} - Q(t)$$
$$\frac{dQ}{dt} = -(k_1(V) + k_{-1}(V))Q + k_1(V)Q_{MAX}$$

Considerando, agora, t=0, ou seja, uma condição inicial, temos que

$$PVIs : \begin{cases} Q(0) = Q_0 \\ \overline{Q}(0) = Q_1 \end{cases} \qquad Q_0 + Q_1 = Q_{MAX} \longrightarrow$$ número total de canais por unidade de área da membrana

Além de que

$q(t) = \frac{Q(t)}{Q_{MAX}}$: fração de canais abertos $\qquad \frac{\overline{Q}}{Q_{MAX}}$: fração de canais fechados

Aplicando o diferencial e substituindo dQ/dt,

$$\frac{dq}{dt} = \frac{d}{dt}\frac{Q}{Q_{MAX}}$$
$$\frac{dq}{dt} = -k_{-1}(V)q + k_1(V)(1-q)$$

Como sob condições de repouso há poucos canais abertos, pode-se aderir a condição inicial $q(0) = 0$ e propor uma solução, assumindo uma voltagem fixa.

$$q(t) = \frac{k_1(V)}{k_1(V) + k_{-1}(V)}[1 - e^{-[k_1(V)+k_{-1}(V)]t}]$$

Ademais, os coeficientes apresentados também podem ser analisados de acordo com suas formas observadas fenomenologicamente.

$$k_{-1}(V) = ae^{-\alpha V}$$
$$k_1(V) = be^{\beta V}$$

$$k_{-1}(V) = 4e^{-0.05V}$$
$$k_1(V) = 0.2e^{0.05V}$$

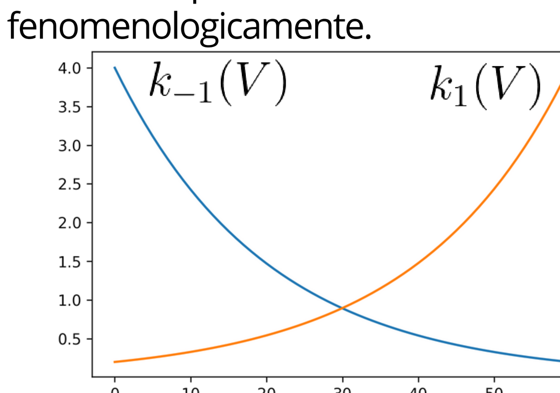


Gráfico autoral produzido por Python

Considerações finais

Como fechamento deste estudo, nos ficou claro a elevada possibilidade de análises biofísicas que a modelagem matemática proporciona. O modelo de Hodgkin-Huxley, especificamente, é referência em seu potencial descritivo e pressupostos desconhecidos à época, mas também evidencia a importância de comparações com experimentos.
Atualmente estamos estudando as especificidades de cada íon, diferença de voltagem transmembrana, corrente iônica, potencial de repouso e condutância dependente da voltagem.

Agradecimentos

Agradecemos à Ilum Escola de Ciência e ao CNPEM pelo auxílio financeiro para a produção do pôster.

Referências

[1] Lee A. Segel e Leah Edelstein-Keshet. A Primer on Mathematical Models in Biology. Philadelphia, PA-USA: Society for Industrial e Applied Mathematics, 2013. ISBN: 9781611972498.
[2] Eric R. Kandel et al. Princípios de Neurociências. 5a ed. Posto Alegre: AMGH, 2014. ISBN: 9788580554069.