

08 a 11 de Outubro de 2018
Instituto Federal Fluminense
Búzios - RJ

USO DO MODELO DE HODGKIN-HUXLEY PARA SIMULAÇÃO NUMÉRICA DE POTENCIAL DE AÇÃO

João Paulo Silva Fernandes¹ – joaopaulosilvafernandes@hotmail.com

Maria Eduarda Mendes Carvalho² – mariaeduardamendes_c@hotmail.com

Renan Zuba Parrela³ – renan_zuba@hotmail.com

¹ Instituto Federal do Norte de Minas Gerais – Montes Claros, MG, Brazil

² Universidade Estadual de Montes Claros – Montes Claros, MG, Brazil

³ Universidade Federal de Santa Catarina – Santa Catarina, SC, Brazil

Resumo. Os seres humanos são movidos a estímulos comportamentais regidos, principalmente, pelas células presentes no sistema nervoso central e periférico. Muitas patologias, tais como epilepsia e “mal” de Parkisson, estão diretamente associadas à frequência dos impulsos e outros aspectos dos neurotransmissores. Dessa forma, estudar o fenômeno que ocorre nos neurônios do âmbito biológico à descrição computacional tem sido de grande importância, visto que pode colaborar em métodos de diagnósticos e/ou de tratamentos na neurociência. Em 1952, Hodgkin e Huxley propuseram modelos que correlacionavam a diferença de potencial elétrico entre os meios intra e extracelular (potencial de membrana) com o potencial de repouso do axônio de lula gigante. A partir deste grande feito, cujo mérito foi reconhecido com um Nobel, cientistas tem atestado a aplicabilidade das equações com uso de dados diversos. Com o exposto, o presente trabalho objetivou avaliar o comportamento do modelo de Hodgkin-Huxley com software Matlab e dados da literatura existente. Assim, pôde-se concluir, que a simulação ocorreu conforme o esperado e os gráficos representaram o real processo biológico, uma vez que o emprego das equações ocorreu como se fosse para organismo vivo.

Palavras-Chave: Potenciais elétricos, Neurociência, Impulsos nervosos, Bomba de Sódio-Potássio

1. INTRODUÇÃO

As perturbações mentais e comportamentais são comuns e afetam mais de 25% da população. Sendo entendidas por condições clinicamente significativas caracterizadas por alterações do modo de pensar e do humor (emoções) ou por comportamentos associados com a angústia pessoal e/ou deterioração do funcionamento. Na Classificação Estatística

Internacional (CID-10), entre as principais doenças relacionadas, destacam-se ansiedade, depressão, esquizofrenia, doença de Alzheimer, tiques e outros (Organização Mundial de Saúde, 2002).

As patologias mentais e comportamentais têm origem nas células nervosas. Os neurônios formam uma rede de atividades elétricas e são conectados entre si, os impulsos elétricos recebidos pelos dendritos de um neurônio são levados ao corpo celular para processá-los e gerar um potencial de ação que viajará ao longo de toda a extensão do axônio para ser transmitido a(s) outra(s) célula(s) pelos terminais de transmissão (Souza, 2017).

A transdução de sinais no sistema nervoso, que ocorre nas sinapses (pontos de contato entre células cerebrais), são cruciais no avanço da compreensão do funcionamento normal do cérebro e de como as perturbações dessa transdução de sinais podem resultar em perturbações mentais e comportamentais. Essas descobertas já levaram ao aperfeiçoamento de novos medicamentos eficazes (Butcher, 2000).

Diversos estudos possibilitaram a construção da descrição matemática de um dos mais sofisticados modelos biológicos, que foi a pesquisa de Hodgkin e Huxley. A membrana que envolve o axônio foi descoberto e teve sua capacitância medida por Fricke (1923). Young, em 1936, contribuiu com a exposição do axônio gigante de lula. E, por último, mas não menos importante, Cole (1949) aponta que a propriedade importante de ser mensurada na membrana é a diferença de potencial. O ensaio experimental do modelo tratado no escopo deste trabalho foi possibilitado pelo axônio de grande diâmetro (cerca de 0,5 mm) (Cronin, 1987).

A influência do potencial de membrana na permeabilidade da célula da lula gigante pode ser fundamentada segundo dois aspectos principais: O primeiro baseado na despolarização que provoca aumento transitório na condutância de sódio e um aumento (mais lento), porém constante, na condutância do potássio; E, o segundo, de que essas mudanças podem ser revertidas conforme a repolarização da membrana. Para explicar os efeitos associados ao potencial de ação foram sugeridas expressões que relacionavam as condutâncias de sódio e potássio, o tempo e o potencial de membrana (Hodgkin e Huxley, 1952).

Sepulveda (2017) analisa o uso do *software* Matlab[®], baseado no método de Euler, para solução das expressões de Hodgkin-Huxley, como sendo vantajoso quanto ao menor custo de tempo para implementar no computador, porém, avalia-o como menos exato que o Runge-Kutta, ao utilizar esse último, verifica que a solução é próxima a exata mas com alto custo computacional. Soriano, Ricardo e Bassani (2006) haviam testado a solução com o mesmo *software* e método numérico para fins didáticos e atestaram a viabilidade do uso. Nesses trabalhos, foram empregadas importantes constantes para simular o modelo do potencial de ação.

Conforme apresentada a importância do Modelo de Hodgkin-Huxley para a neurociência, esse trabalho objetivou verificar a sua aplicabilidade através do *software* Matlab[®] e seu módulo *Simulink*, com uso de propriedades da literatura (constantes das equações), realizou-se simulação e avaliação dos gráficos e parâmetros obtidos, sendo explicadas as variações nos mesmos e a representação numérica do estímulo nervoso suposto.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Potencial de Ação

Antagônico ao transporte passivo, o transporte ativo ocorre com gasto de energia, sendo essa oriunda da molécula de adenosina trifosfato (ATP) - nucleotídeo composto por um radical fosfato, uma pentose e uma base nitrogenada. O ATP provém da respiração celular

especificamente da fosforilação oxidativa e armazena a energia da decomposição da glicose que, posteriormente, pode ser utilizada em outros processos metabólicos da célula, incluindo a Bomba de Sódio e Potássio – um tipo específico de transporte ativo antiporte que possibilita o equilíbrio iônico entre o meio intracelular e o extracelular (Junqueira, 2000).

Sempre que ocorre um transporte de substâncias contra um gradiente eletroquímico há a atuação de proteínas transportadoras que quebram a molécula de adenosina trifosfato (ATP) e utilizam sua energia para a efetuação de sua tarefa. Dessa forma, pode-se inferir que o transporte de íons de sódio e de potássio pela proteína Bomba Na^+ e K^+ ou Na^+/K^+ ATPase é um transporte ativo devido ao direcionamento dos íons: Sódicos que deslocam do meio menos para o mais concentrado e o mesmo ocorre com os Potássicos que vão do meio hipotônico para o hipertônico (Alberts *et al.*, 2002).

Ainda consoante a Alberts *et al.* (2002), as proteínas transportadoras apresentam três diferentes tipos de possibilidades de transporte: O uniporte, quando um único soluto é transportado, o simporte, quando dois solutos vão para a mesma direção e são dependentes e o antiporte, quando dois solutos são transportados em direções contrárias, assim como no caso da Bomba de Sódio e Potássio.

As células nervosas possuem diferença de voltagem entre o meio externo e o interno. No primeiro, há maior ocorrência de íons potássicos, enquanto no segundo (intracelular) verifica-se maior quantidade de íons de sódio. No interior tem-se mais íons carregados negativamente do que positivamente. Por isso, a carga da célula é negativa em relação ao meio externo. O que mantém esse Potencial de Repouso da Membrana, estimado em -70 mV , é o processo Bomba de Sódio e Potássio, exposto na Fig. 1, em que é realizado o transporte ativo de três íons sódio para o meio externo e de dois íons potássio para o meio interno (Torre *et al.*, 1995; Bennett, 1999).

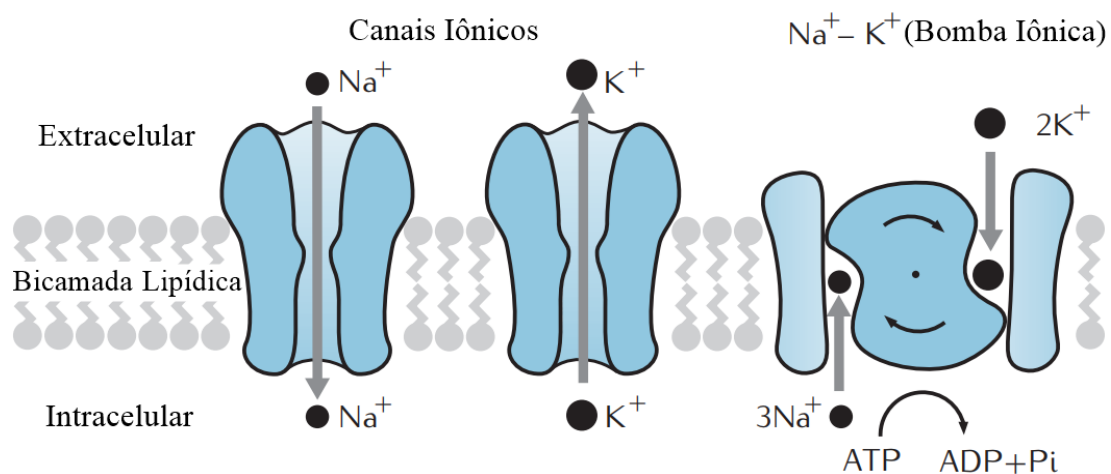


Figura 1 – Processo Bomba de Sódio e Potássio (Sterrat *et al.*, 2011 - Adaptado).

O Potencial de Ação surge a partir de um estímulo interno ou externo percebido por receptores químicos, mecânicos ou térmicos, posteriormente, é convertido em sinal elétrico pelo processo de transdução (Torre *et al.*, 1995; Schmidt *et al.*, 1979; Kandel *et al.*, 1991). Para que algum estímulo seja perceptível aos receptores, ele deve atingir um limiar de aproximadamente -55 mV , considerando a lei do “Tudo ou Nada”, portanto, o mesmo só apresenta algum efeito se a voltagem mínima necessária para sua efetuação for alcançada (Krueger-Beck *et al.*, 2011).

Quando o limiar é atingido a despolarização da célula nervosa é desencadeada, pois proteínas específicas, canais de sódio presentes na membrana celular, se abrem permitindo que os íons sódio que estão em maior concentração no meio extracelular entrem na célula por difusão - um tipo de transporte passivo, sem gasto de energia - e tornem-a mais positiva que o meio externo. Após essa despolarização haverá a propagação do impulso nervoso, conspícuo na Fig. 2, onde os íons de sódio se deslocam por todo axônio do neurônio até que ele chegue a canais de cálcio, tratando-se de um neurônio pré-sináptico, e concretize a liberação de neurotransmissores.

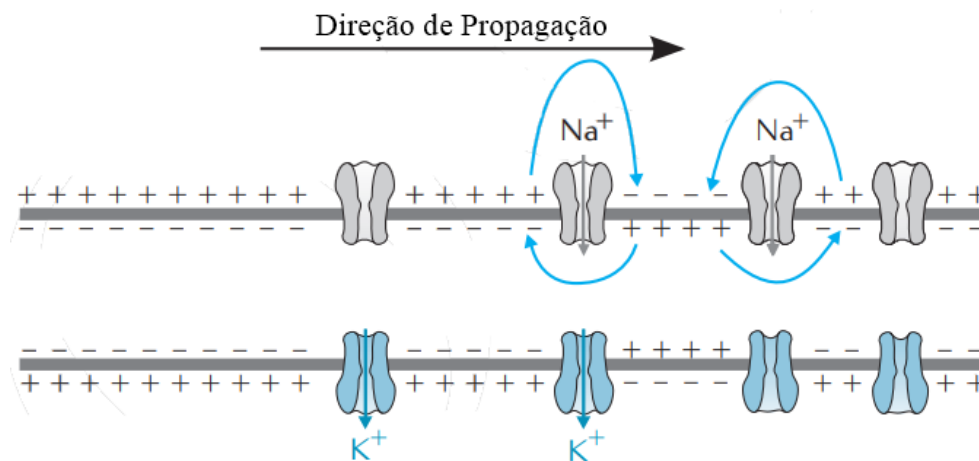


Figura 2 – Deslocamento do impulso nervoso (Sterrat *et al.*, 2011 - Adaptado).

Os neurotransmissores produzidos pelo próprio neurônio pré-sináptico para que uma informação seja repassada irão encontrar e se ligar a receptores de membrana em um órgão efetor como uma glândula e um músculo ou em um neurônio pós-sináptico. Isso ocorrerá através de uma fenda sináptica ou sinapse em um local específico para a transmissão das informações recebidas após a propagação do impulso nervoso. Existem diversos tipos de neurotransmissores, sendo que cada um tem uma atuação específica como, por exemplo, a acetilcolina que atua em células musculares e a serotonina que, entre outras funções fisiológicas, é um vasoconstritor. Esses dois hormônios possuem função excitatória na maioria das vezes (Junqueira, 2000).

Após a passagem do Potencial de Ação ou impulso nervoso, devido à alta concentração intracelular de íons carregados positivamente, os canais de sódio se fecham e os canais de potássio são abertos permitindo que seus íons saiam da célula por difusão (visto que o meio interno possui maior concentração de potássio). Dessa forma, a célula vai sendo repolarizada, tornando-se mais negativa em relação ao meio externo. Porém, a quantidade de íons de potássio que fica na célula torna-se inferior à que existia em seu estado de repouso, o que causa hiperpolarização celular – meio excessivamente negativo.

Por fim, posteriormente ao deslocamento do impulso nervoso pelo axônio e devido à hiperpolarização, a Bomba de Sódio e Potássio volta a agir restaurando o equilíbrio dos íons de sódio e de potássio dentro e fora da célula, de forma que sejam retomadas as quantidades desses íons existentes no Potencial de Repouso da membrana celular.

2.2. Modelo de Hodgkin e Huxley

Os resultados obtidos por Hodgkin & Huxley (1952) sugerem que o comportamento da membrana pode ser representado pelo circuito mostrado na Fig. 3:

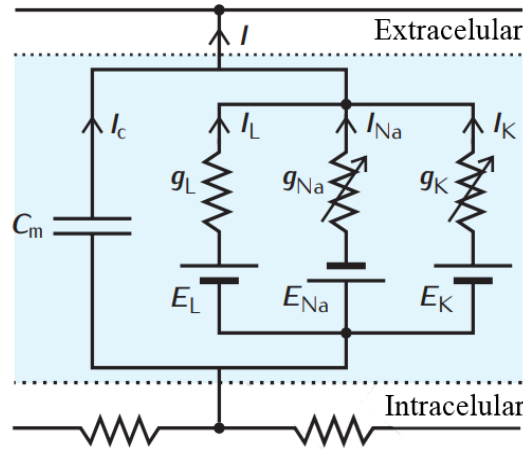


Figura 3 – Circuito do potencial de ação (Sterrat *et al.*, 2011 - Adaptado).

Aplicando as leis de Kirchoff nesse circuito (Fig. 3), a dinâmica do potencial de membrana $V(t)$ de uma seção de neurônio, assumido ser homogêneo espacialmente, é dada por:

$$C_m \frac{\partial(V)}{\partial t} = -J_m(V, t) + \frac{I_{inj}(t)}{A} \quad (1)$$

C_m é a capacitância específica da membrana, $I_{inj}(t)$ é a corrente injetada na célula e A é a área da superfície da membrana da célula. $J_m(V, t)$ é descrito pela seguinte equação:

$$J_m(V, t) = \bar{g}_{Na} P_{Na}(V - E_{Na}) + \bar{g}_K P_K(V - E_K) + \bar{g}_V(V - E_V) \quad (2)$$

\bar{g}_x é a condutância máxima de canais do tipo X , E_x é o potencial reverso para canal do tipo X , P_x é a probabilidade de canais do tipo X se abrirem, os subscritos Na , K e V se referem, respectivamente, ao sódio, ao potássio e ao vazamento. Outra forma de escrever tal equação é em função dos parâmetros m , n e h que estão relacionados a abertura do canal de ativação e variam entre 0 e 1, determinando a fração de condutância máxima dos elementos que influenciarão no potencial da membrana.

$$J_m(V, t) = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_V (V - E_V) \quad (3)$$

As dinâmicas desses parâmetros são governadas pelas equações diferenciais 4, 5 e 6, com o emprego das condições iniciais $n(0) = 0,317677$; $m(0) = 0,052932$; $h(0) = 0,596121$:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = a_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (4)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = a_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (5)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = a_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (6)$$

$\alpha_x(V)$ e $\beta_x(V)$ foram determinadas empiricamente por Hodgkin e Huxley e possuem a seguinte forma:

$$a_n(V) = \frac{0,01(10 - V)}{e^{(\frac{10-V}{10})} - 1} \quad (7)$$

$$\beta_n(V) = 0,125e^{\frac{-V}{80}} \quad (8)$$

$$a_m(V) = \frac{0,1(25 - V)}{e^{(\frac{25-V}{10})} - 1} \quad (9)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{\frac{-V}{18}} \quad (10)$$

$$\alpha_h(V) = 0,07e^{\frac{-V}{20}} \quad (11)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{\frac{30-V}{10}} + 1} \quad (12)$$

A voltagem $V(t)$ que aparece nessas equações é o potencial da membrana medido em relação ao potencial de repouso do axônio gigante da lula (i. e. $V(0) = 0$), em milivolts.

3. METODOLOGIA

Para simulação do potencial de ação e da dinâmica dos parâmetros foi confeccionado no *Simulink*, ferramenta do *software* Matlab®, o diagrama de blocos presente na Fig. 4. Ele inclui todas as equações apresentadas na sessão 2.2. Os dados obtidos foram transferidos para o *software* Excel possibilitando a plotagem dos gráficos que serão apresentados na sessão 4.

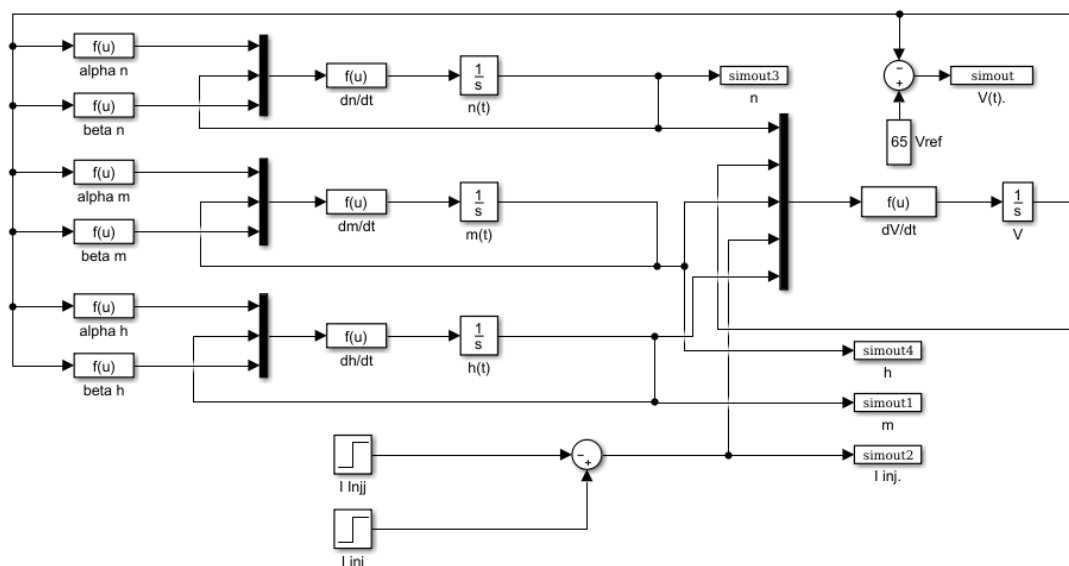


Figura 4 – Diagrama de blocos construído no *Simulink*, ferramenta do Matlab®.

Os parâmetros constantes utilizados podem ser vistos na Tab. 1 e foram retirados dos artigos redigidos por Sepulveda (2017) e Soriano *et al.* (2006). Nos cálculos admitiu-se as mesmas unidades de medida dos dados disponíveis nesses trabalhos. A densidade de corrente injetada é de $J_{inj} = 0,10 \text{ A/m}^2$ com duração de 0,001 s aplicada em $t = 0$.

Tabela 1 – Parâmetros de entrada.

| $\bar{g}_{Na} \text{ (S/m}^2\text{)}$ | $\bar{g}_{K} \text{ (S/m}^2\text{)}$ | $g_V \text{ (S/m}^2\text{)}$ | $E_{Na} \text{ (V)}$ |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 1200 | 360 | 3 | 0,115 |
| $E_K \text{ (V)}$ | $E_V \text{ (V)}$ | $C_m \text{ (F/m}^2\text{)}$ | $V_{rep} \text{ (V)}$ |
| -0,012 | 0,0102 | 0,01 | -0,065 |

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo biológico citado anteriormente nos referenciais teóricos, Potencial de Ação, pode ser analisado na Fig. 5 que configura inicialmente o Potencial de Repouso e, logo, aponta um aumento na variação infinitesimal da voltagem, $V(t)$, decorrente da inserção de uma corrente, $I_{inj}(t)$, que está representando o estímulo necessário para a ocorrência do impulso nervoso. Com isso, desencadeou-se um aumento expressivo de íons de sódio no meio intracelular, devido a abertura dos canais de sódio causada pela corrente injetada anteriormente, e consequente despolarização da célula como pode ser visto na parte ascendente da curva $V(t)$.

Ainda analisando o gráfico conforme as suas etapas, observa-se o decréscimo da voltagem, o que indica o momento da repolarização da célula devido à saída de íons potássio e o fechamento de canais de sódio, ocasionado pela grande quantidade de sódio em meio intracelular. No ponto mínimo da curva, devido ao número reduzido de íons potássio que resta na célula, em relação à quantidade existente quando ela encontra-se em estado de repouso, a Bomba de Sódio e Potássio retorna a agir, objetivando a obtenção do equilíbrio potencial da membrana.

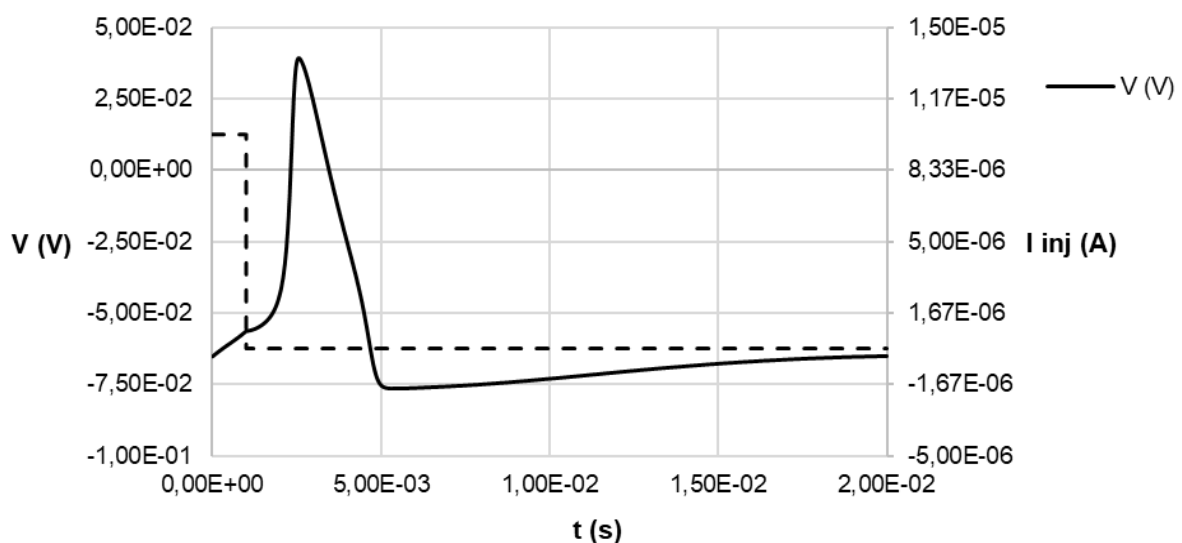


Figura 5 – Gráfico que relaciona a diferença de potencial e a corrente injetada com o tempo.

Já na Fig. 6, inicialmente as variáveis de ativação do sódio “ m ”, do potássio “ n ” e a variável de inativação do sódio “ h ” encontram-se em equilíbrio, demonstrando a ação da Bomba de Sódio e Potássio no Potencial de Repouso no qual há entrada de íons potássio na célula e saída de íons sódio. No instante em que ocorre o aumento da voltagem representado na Fig. 5, percebe-se a atuação desse impulso nervoso na Fig. 6 quando há acentuado crescimento da variável de ativação do Na “ m ” indicando a abertura dos canais de sódio e consequente despolarização da célula.

A variável de ativação do K “ n ” também cresce apontando o movimento da corrente de potássio para fora da célula, devido à alta concentração de sódio no meio intracelular que adiante acarretará o aumento da variável de inativação “ h ” representando o fechamento de seus canais na membrana celular e, conseqüentemente, a variável de ativação do sódio decresce, mesmo que os íons do sódio, assim como os do potássio, possuem carga positiva.

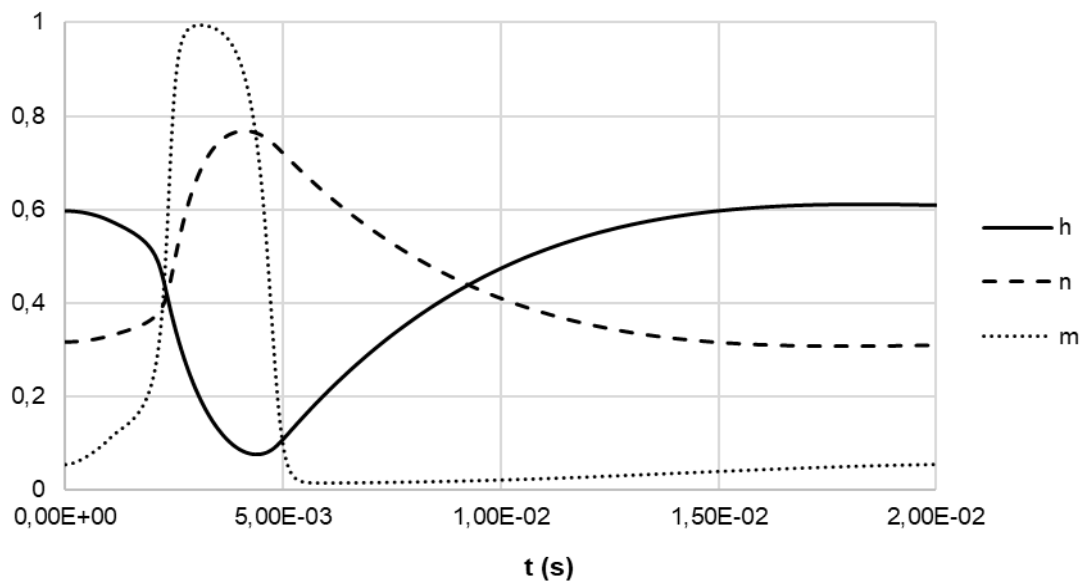


Figura 6 – Dinâmica dos parâmetros h , n e m .

Após a intensa saída de potássio da célula e do fechamento dos canais de sódio ocorre a hiperpolarização. Por fim, observa-se a normalização da dinâmica dos parâmetros “ h , n e m ” como no início, resultante da reativação da Bomba de Sódio e Potássio em que as proteínas “Bomba Sódio Potássio” agem mantendo o equilíbrio de entrada e saída de íons Na e K conforme a demanda do Potencial de Repouso.

5. CONCLUSÃO

A realização deste estudo científico corrobora o que foi feito no Modelo de Hodgkin-Huxley. Dessa forma, pode-se afirmar que ele comprovou que é possível simular em um *software* o que ocorre em um corpo biológico. Como visto anteriormente, o Potencial de Ação é criado a partir de um estímulo, interno ou externo, sendo que ele necessita atingir um limiar para que se torne perceptível aos receptores presentes em uma membrana celular, no caso do Modelo de Hodgkin-Huxley, a membrana do axônio gigante de uma lula.

Logo, simulou-se tal processo, Potencial de Ação, reproduzindo-o como se fosse a uma célula de um organismo vivo. Quando a corrente, representando o estímulo, foi inserida

durante a simulação, a variação infinitesimal da voltagem aumentou, fazendo com que o limiar necessário para a ocorrência do impulso nervoso fosse atingido, -55mV. Após a simulação, gráficos foram plotados permitindo a visualização da dinâmica do potencial da membrana celular ao receber o impulso nervoso, mostrando as variações conforme a entrada e saída dos íons de sódio e de potássio. A dinâmica dos gráficos obtidos coincide com o que ocorre no processo real biológico, observado através das variáveis “*m*, *n* e *h*” apresentadas.

REFERÊNCIAS

- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. (2002), *Molecular Biology of the cell*. 4.ed. New York: Garland Science, 618-624.
- Bennett M. R. (1999), The early history of the synapse: from Plato to Sherrington. *Brain Res Bull*, 50(2): 95-118.
- Butcher J. (2000), A Nobel pursuit. *Lancet*, 356(9328): 1331.
- Cole, K. S. (1949), Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane. *Arch. Sci. Physiol*, 3:253.
- Cronin, J. (1987), *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory*. New York: Cambridge University Press.
- Fricke, H. (1923), The electric capacity of cell suspensions. *Phys. Rev.*, 21:708-709.
- Hodgkin A, Huxley A. F. (1952), A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117:500–544.
- Junqueira, L. C.; Carneiro, J. (2000), *Biologia Celular e Molecular*. 7ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan.
- Kandel, E. R.; Jessell, T. M.; Schwartz, J. H. (1991), *Principles of neural science*. 3rd ed. New York: Elsevier.
- Krueger-Beck, E.; Scheeren E. M.; Nogueira-Neto, G. N.; Button, V. L. S. N.; Neves, E. B.; Nohama, P. (2011), Potencial de Ação: do estímulo à adaptação neural. *Fisioter. Mov.*, Curitiba, v. 24, n. 3, p. 535-547.
- Organização Mundial de Saúde. (2002), *O Peso das Perturbações Mentais e Comportamentais. Relatório Mundial da Saúde - Saúde mental: nova concepção, Nova Esperança*.
- Schmidt, R.; Dudel, J.; Jänig, W.; Zimmermann, M.; Silva, J. F. A. (1979), *Neurofisiologia*. São Paulo: EPU.
- Sepulveda, A. F. (2017), Modelo de Hodgkin-Huxley resolvido pelo método de Runge-Kutta. *CQD Revista Eletrônica Paulista de Matemática*. 11ic. 107-122. 10.21167/cqdvoll1ic201723169664afs107122.
- Souza, M. T. De. (2017), Modelagem de população de neurônios via equações diferenciais parciais. Dissertação de Mestrado, Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis.
- Soriano, D. C.; Ricardo, R. A.; Bassani, W. M. (2006), Resolvendo o modelo de Hodgkin – Huxley: uma proposta didática, *XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*.
- Sterrat, D.; Graham, B.; Gillies, A.; Willshaw, D. (2011), *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*, Cambridge eBooks, Cambridge (UK), 390 p.
- Torre V.; Ashmore J. F.; Lamb T. D.; Menini A. (1995), Transduction and adaptation in sensory receptor cells. *J Neurosci*. 15(12):7757-68.
- Young, J. Z. (1936), Structure of nerve fibers and synapses in some invertebrates. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol*, 4:1-6.

USE OF THE HODGKIN-HUXLEY MODEL FOR NUMERICAL SIMULATION OF ACTION POTENTIAL

Abstract. *Human beings are driven by behavioral stimuli governed mainly by the cells present in the central and peripheral nervous system. Many pathologies, such as epilepsy and Parkinson's disease, are directly associated with the frequency of impulses and other aspects of neurotransmitters. Thus, studying the phenomenon that occurs in neurons from the biological scope to the computational description has been of great importance, since it may collaborate in methods of diagnosis and treatments in neuroscience. In 1952, Hodgkin and Huxley proposed models that correlated the electrical potential difference between the intra- and extracellular media (membrane potential) with the resting potential of the giant squid axon. From this great achievement, whose merit was recognized with a Nobel, scientists have*

attested the applicability of the equations with the use of diverse data. With the above, the present work aimed to evaluate the behavior of the Hodgkin-Huxley model with Matlab software and data from the existing literature. Thus, it could be concluded that the simulation occurred as expected and the graphs represented the real biological process, since the use of the equations occurred as if it were for the living organism.

Keywords: *Electrical potential, Neuroscience, Nervous impulses, Sodium-Potassium Pump*