

REMODELAGEM DAS EQUAÇÕES DE HODGKIN E HUXLEY PARA O AXÔNIO DO NERVO

por

RUY BARBOZA¹

RESUMO – Uma nova versão matemática para o modelo da membrana do axônio do nervo é apresentada, obtida do modelo de Hodgkin e Huxley através de modificações das equações originais, mas preservando suas propriedades quantitativas. A formulação aqui proposta possibilita um melhor exame do comportamento do modelo original e proporciona um entendimento sobre quantas variáveis são necessárias para a descrição de cada resultado experimental conhecido. Outros aspectos do modelo são comentados.

INTRODUÇÃO

O modelo de Hodgkin e Huxley (Hodgkin e Huxley, 1952) para a membrana do axônio do nervo constitui-se de quatro equações e quatro variáveis, além das coordenadas espaciais e da excitação externa. Desde sua proposição, em 1952, o modelo tem sido vastamente aplicado e estudado por neurofisiologistas, biofísicos e matemáticos. Dada sua complexidade, a busca de um entendimento qualitativo das equações tem levado à realização de simplificações, como as de FitzHugh (Fitzhugh, 1969), que serviram de base para o muito utilizado, pelos matemáticos principalmente, modelo simplificado do axônio: as equações de FitzHugh-Nagumo (Hastings, 1975); alternativamente, outros tipos de modelos simplificados têm sido utilizados por pesquisadores para facilitar o estudo de sistemas de comportamento mais complexo, como a geração de pulsos em salvas (Chay, 1990). O presente trabalho trata, também, da construção de uma nova versão do modelo de Hodgkin e Huxley, diferindo entretanto em relação ao procedimento empregado por outros autores. A abordagem aqui utilizada é tal que facilita o entendimento qualitativo sem sacrificar as propriedades quantitativas do modelo original. Com isto esperamos poder explorar outras possibilidades de análise e aplicação do modelo modificado.

¹-Escola de Engenharia de São Carlos - Depto. Eletricidade Universidade de São Paulo São Carlos, SP

As novas equações

O sistema de equações que ora apresentamos foi obtido do modelo de Hodgkin e Huxley mediante uma série de transformações e modificações das equações originais, sem alterar-lhes as propriedades quantitativas. Uma consequência deste trabalho foi a descoberta de que a forma precisa dos potenciais de ação pode ser descrita por apenas duas variáveis, as outras duas sendo necessárias apenas para descrever detalhadamente situações em que a membrana é submetida a excitações que não ocorrem naturalmente, isto é, fora do laboratório. Podemos então apresentar o modelo da membrana como um sistema de difusão e reação dado por:

$$D \frac{\partial^2 x}{\partial s^2} - C \frac{\partial x}{\partial t} = (1-z) [w \Phi(x) + \Psi(x, y)] + ax + b - I(t) \quad (1)$$

$$z e^{-.11T} \frac{\partial y}{\partial t} = \sigma(x) - y/\tau(x) \quad (2)$$

Nestas equações, s é a distância ao longo da fibra; $x = V - V_K$, onde V é a tensão elétrica através da membrana; y é uma variável auxiliar e $I(t)$ é a excitação externa. z e w são também variáveis auxiliares, mas para a descrição de potenciais de ação ambas podem ser substituídas pelas funções $\zeta(x, y)$, $\eta(y)$, respectivamente. $D = d/4R$, onde d é o diâmetro da fibra e R a resistência elétrica do axoplasma; C é a capacitância membrana; T é a temperatura em graus Célsius; $a = g_L$ e $b = g_L(V_K - V_L)$, onde g_L , V_K e V_L são constantes. As várias funções, definidas abaixo, foram estabelecidas mediante ajuste aos dados experimentais disponíveis. Φ e Ψ assemelham-se, graficamente, às qcaracterísticas experimentais das correntes de sódio e de potássio.

$$\Phi(x) = .54 \bar{g}_{Na} (x + 12 - V_{Na}) / [(1 + e^{.65(x+54)}) (1 + e^{.23(x+37.5)}) (1 + e^{.2(x+16.3)})] \quad \mu A/cm^2 \quad (3)$$

$$\Psi(x, y) = \bar{g}_K x / [(1 + e^{-2.5 + 9.1 e^{-.022y/\tau}}) (1 + e^{-.003(y/\tau + 23)})^2 (1 + e^{.35(x+106)}) + e^{-.01(x+39)^2}] \quad \mu A/cm^2 \quad (4)$$

$$\zeta(x, y) = e^{-.017(y+46.3) + .5 e^{-.12(y+46.3)^2} \cdot x + 22} \quad (5)$$

$$\eta(y) = 1.678 / (1 + 1.678 e^{-0.0185(y+46.3)}) - .075 e^{-.002(y+155)^2} \quad (6)$$

$$\sigma(x) = x (1 + .36 e^{-.008(x+33)^2} + .75 e^{-.008(x+53)^2}) \quad \mu V \quad (7)$$

$$\tau(x) = 2.93 + .8 e^{-.0002(x+102)^2} / (1 + e^{-.13(109)}) + \\ + (.3 + .6 e^{-.003(x+22)^2}) / (1 + e^{-.3(x+42)}) \quad ms \quad (8)$$

RESULTADOS E CONCLUSÕES

As Figuras 1 e 2 mostram algumas soluções do sistema apresentado, obtidas por integração numérica. Por estas Figuras observamos que a precisão das novas equações é comparável à obtida com as equações de Hodgkin e Huxley. Um grande número de resultados conhecidos foi já ou segue sendo reproduzido pelas equações (1) e (2). Isto encoraja-nos a conjecturar sobre a possibilidade de que a fibra do nervo em seu estado natural em vida, sujeita apenas a excitações naturais, possa ser sempre descrita em seu funcionamento por apenas duas variáveis de estado. Se tal interpretação for admitida, temos então um caminho para um melhor entendimento do modelo de Hodgkin e Huxley, cujas variáveis adicionais seriam relevantes apenas em situações especiais, atuando exclusivamente sobre o fluxo de sódio. A Fig. 3 mostra algumas trajetórias no plano de fase x-y. A linha pontilhada, porém, representa a projeção de uma trajetória tridimensional correspondente à simulação de experiência de excitação por interrupção anodal, cujo potencial de ação é igual ao calculado com as equações de Hodgkin e Huxley, embora aqui obtido com o auxílio de uma terceira variável, z, apenas. Já para descrever a corrente de sódio em experiências de grameamento de tensão de grandes despolarizações, torna-se necessária a presença da quarta variável, w.

Outra propriedade decorrente das transformações realizadas é a bidirecionalidade dos fluxos de potássio e de sódio (Fig. 4), não explícitas na forma original do modelo, e cujos valores calculados concordam com os dados experimentais fornecidos em (Hodgkin e Huxley, 1952). Esta bidirecionalidade fica aparente no circuito equivalente da membrana, referido a abaixo. É interessante observar também que, enquanto a independência dos fluxos iônicos de diferentes espécies é uma premissa do modelo original, aqui o fluxo de sódio é dependente do fluxo de potássio. No que se refere às propriedades das novas equações do ponto de vista puramente matemático, é importante o fato de poderem as trajetórias ser facilmente visualizadas e estudadas sem aproximações nos espaços de fase bi e tridimensional. Nisto contrasta com o modelo original de Hodgkin e Huxley, cuja geometria somente é desvendada utilizando métodos aproximados ou assintóticos. Por outro lado, o sistema de duas variáveis, sendo suficientemente exato, facilita o estudo da estabilidade das soluções e a análise de

bifurcações. Outra possibilidade desta versão é a dedução de um novo e detalhado circuito elétrico equivalente para a membrana (Barboza, 1990), e uma posterior simplificação e aplicação na construção de circuito eletrônico análogo. As fotografias mostradas na Fig. 5 referem-se a sequências de pulsos de potenciais de ação obtidas do circuito protótipo montado em nosso laboratório.

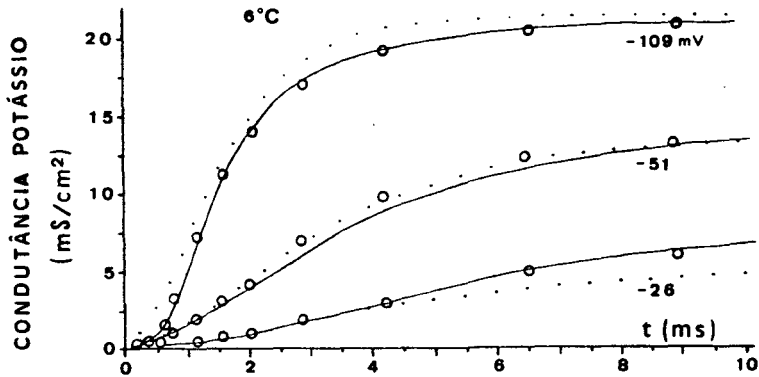


Figura 1. Condutância do potássio durante grameamento de tensão. Os círculos correspondem a resultados experimentais (Hodgkin e Huxley, 1952), os pontos às equações de Hodgkin e Huxley e a curva contínua ao modelo aqui apresentado.

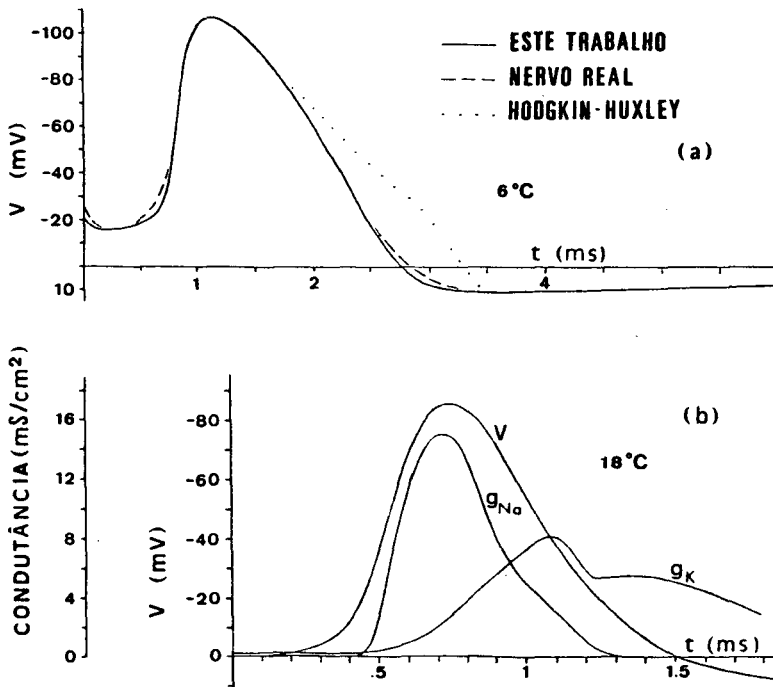


Figura 2. a) Potencial de ação de membrana. Choque inicial de 20 nC/cm^2 . #b) Potencial de ação de propagação e condutâncias associadas, calculados com as equações do presente modelo.

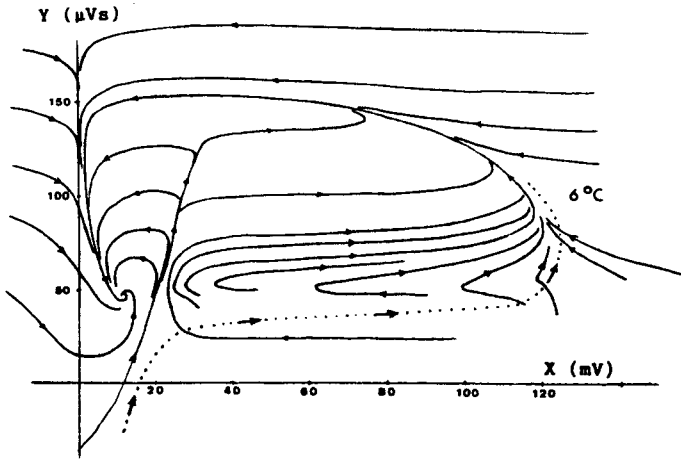


Figura 3. Plano de fase correspondente ao modelo proposto. A linha pontilhada refere-se a trajetória tridimensional (vide texto).

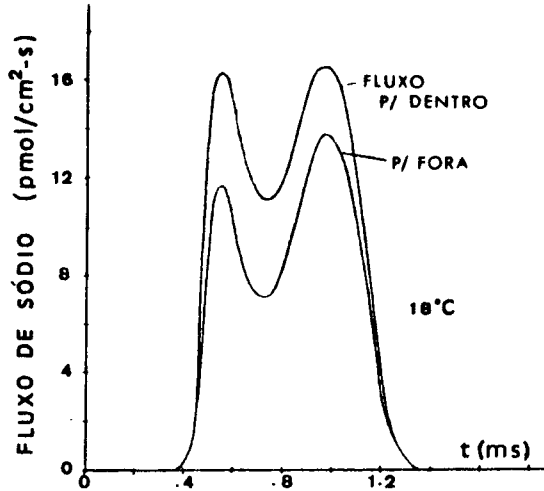


Fig. 4 - Fluxo bidirecional de sódio, durante potencial de ação de propagação.

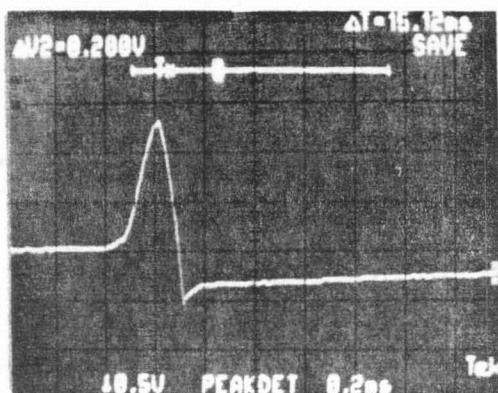
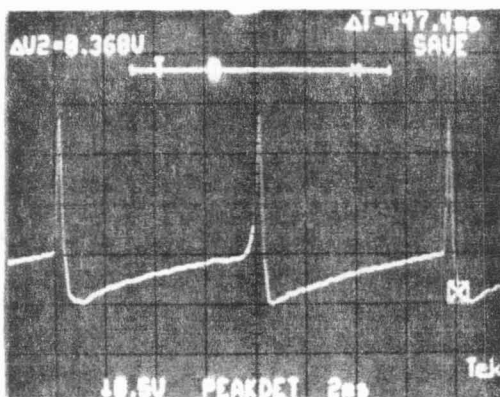


Figura 5. Fotografias da tela de osciloscópio mostrando os pulsos obtidos com a montagem de análogo eletrônico deduzido a partir do modelo matemático proposto neste trabalho.

REFERÊNCIAS

- A. L. HODGKIN e A. F. HUXLEY, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, 117 (1952), pp. 500, 544.
- R. FITZHUGH., Mathematical models of excitation and propagation in nerve, in: *Biological Engineering*, editado por H. P. Schwan, McGraw Hill, New York (1969), pp. 1-85.
- S. P. HASTINGS, Some mathematical problems from neurobiology, *Amer. Math. Monthly*, 82 (1975), pp.881-895.
- T. R. CHAY, Bursting excitable cell models by a slow Ca current, *J. Theor. Biol.*, 142 (1990), pp.305-315.
- R. BARBOZA, Alternative circuit model for the Hodgkin-Huxley nerve axon, submetido à 12th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Philadelphia (nov. 1990).

REMODELLING OF THE HODGKIN-HUXLEY EQUATIONS FOR THE NERVE AXON

ABSTRACT – A new mathematical version for the nerve axon membrane model is presented. This was derived from the Hodgkin-Huxley model by means of modifications of the original equations while preserving their quantitative properties . The proposed formulation affords better insights into the behaviour of the original model and provides an understanding of how many variables are necessary to explain each of the known experimental results. Other aspects of the model are commented.