

UM MODELO HODGKIN-HUXLEY ESTOCÁSTICO NÃO-MARKOVIANO

V. M. Chaud⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Brasil

⁽²⁾ Laboratório de Engenharia Biomédica (LEB) da USP, São Paulo, Brasil

e-mail: vitor@icte.uftm.edu.br

Resumo: Neste trabalho, apresento um modelo estocástico, não-Markoviano, como uma extensão do modelo de Hodgkin-Huxley, para representar a fisiologia neuronal. Ao invés de supor que os canais iônicos sejam unidades sem memória, modelados como processos Poisson, utilizo processos gama para representar as mudanças de estado de suas subunidades. Apesar de a alteração ser sutil, nota-se que a curta memória adicionada aos canais iônicos gera efeitos para níveis mais sistêmicos, alterando as características de disparos de potenciais de ação no neurônio modelado.

Palavras-chave: modelo Hodgkin-Huxley estocástico, modelo não-markoviano, modelo de neurônio.

Abstract: I present a non-Markovian stochastic model of neuronal physiology as extension of previous Markovian approaches. Instead of considering ionic channels as memoryless Poisson-like units, I used gamma processes to model events in channel subunits. The addition of a short memory at the channel level causes effects at systemic levels modifying spiking characteristics in the neuron model.

Keywords: Stochastic Hodgkin-Huxley model, non-Markovian model, neuron model.

Introdução

Apesar do imenso sucesso do modelo de Hodgkin e Huxley (HH) [1], o qual possui natureza determinística, sabe-se que os canais iônicos presentes na membrana neuronal apresentam dispersão nos seus comportamentos, levando muitos a acreditarem que a melhor maneira de modelar tais comportamentos seja por processos estocásticos [2, 3, 4, 5]. Desde que o modelo original foi publicado, houve várias tentativas de representar efeitos estocásticos em vários níveis hierárquicos do modelo HH. Veja uma revisão em [6].

Uma abordagem simples para um modelo HH estocástico é considerar que um canal iônico possua um número limitado (geralmente pequeno) de estados, podendo ser representado por um processo Markoviano de tempo contínuo. Neste caso, os intervalos de tempo entre mudanças de estados dos canais seguem distribuição Poisson e, conseqüentemente, este modelo não possui memória. Ou seja, em um dado instante de tempo, a probabilidade de um canal iônico mudar de estado independe de há quanto tempo ele está no estado atual. Esta abordagem Markoviana para modelagem de canais iônicos é amplamente utilizada e possibilita o emprego de algoritmos eficientes para simulação, tendo em vista as propriedades dos processos Poisson [2, 4, 7].

Entretanto, sob uma outra ótica, os estados conformacionais das subunidades de um canal sofrem transições contínuas e podem exibir efeitos de memória. Vários trabalhos indicam que este é o caso para pelo menos alguns canais iônicos. Ver revisão em [8].

Neste trabalho, o efeito de memória nos canais iônicos é testado pelo uso de processos pontuais gama, ao invés de Poisson, para modelar as transições de estados das subunidades do canal. Os resultados das simulações mostram que a maior regularidade associada aos processos gama se propaga para níveis mais sistêmicos afetando os disparos de potenciais de ação (PAs). Observa-se ainda que, devido a uma maior sincronia entre os canais iônicos, no caso do processo gama, há elevação da taxa de disparos média do neurônio e diminuição de seu coeficiente de variação.

Materiais e métodos

Modelo de Hodgkin Huxley (HH) – O modelo HH original [1] descreve o comportamento do potencial de membrana, em um seguimento isotopotencial, em termos de condutâncias iônicas como nas equações seguintes.

$$C_m \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na}m^3h^1(V - E_{Na}) - \bar{g}_Kn^4(V - E_K) + I \quad (1)$$

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

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

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

em que C_m é a capacitância por unidade de área; V é a diferença de potencial entre os meios intra e extracelular (conversão moderna, oposta àquela adotada originalmente em [1]); \bar{g}_L é a condutância de fuga por unidade de área; \bar{g}_{Na} e \bar{g}_K são as condutâncias máximas por unidade de área de sódio (Na) e de potássio (K), respectivamente; m , h e n são as variáveis de ativação de Na, de inativação de Na e de ativação de K, respectivamente; E_L , E_{Na} e E_K são os potenciais de reversão associados as condutâncias de fuga, de Na e de K, respectivamente; I é a corrente injetada por unidade de área; α_m , β_m , α_h , β_h , α_n e β_n são taxas associadas às dinâmicas de m , h e n , respectivamente, e modeladas como nas seguintes equações

$$\alpha_m(V) = 0,1(25 - V)/\exp\left[\frac{(25-V)}{10} - 1\right] \quad (5)$$

$$\beta_m(V) = 4 \times \exp(-V/18) \quad (6)$$

$$\alpha_h(V) = 0,07 \times \exp(-V/20) \quad (7)$$

$$\beta_h(V) = 1/\exp\left[\frac{(30-V)}{10} + 1\right] \quad (8)$$

$$\alpha_n(V) = 0,01(10 - V)/\exp\left[\frac{(10-V)}{10} - 1\right] \quad (9)$$

$$\beta_n(V) = 0,125 \times \exp(-V/80) \quad (10)$$

A variável m é interpretada como a fração de subunidades deste tipo que se encontram aptas (abertas) para a passagem iônica. O mesmo vale para h e n . A Tabela 1 mostra os parâmetros adotados, os quais foram baseados nos valores originais de [1], tendo o potencial sido deslocado para que o equilíbrio fosse próximo a zero, apenas por referência.

Tabela 1: Parâmetros adotados.

Parâmetro	Valor	Unidade
C_m	1,0	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$
\bar{g}_L	0,3	mS/cm^2
\bar{g}_{Na}	120,0	mS/cm^2
\bar{g}_K	36,0	mS/cm^2
E_L	10,6	mV
E_{Na}	115,0	mV
E_K	-12,0	mV
Área do segmento de membrana isopotencial	5,0	μm^2
Densidade de canais Na	60,0	Canais por μm^2
Densidade de canais K	18,0	Canais por μm^2
I (corrente injetada)	0,0	$\mu\text{A}/\text{cm}^2$
Tempo simulado	500,0	s
Passo fixo de tempo	0,005	ms

Modelo HH estocástico – Para contabilizar efeito sobre a condutância total, supõe-se que um canal iônico possua apenas dois estados possíveis: aberto ou fechado, representados respectivamente pelos valores 1 e 0. O k -ésimo canal Na_k e o j -ésimo canal K_j estão no seu respectivo estado aberto apenas se todas as suas subunidades estão abertas, assim como mostrado nas Equações (11) e (12).

$$Na_k(t) = \tilde{m}_{1,k}(t) \times \tilde{m}_{2,k}(t) \times \tilde{m}_{3,k}(t) \times \tilde{h}_k(t) \quad (11)$$

$$K_j(t) = \tilde{n}_{1,j}(t) \times \tilde{n}_{2,j}(t) \times \tilde{n}_{3,j}(t) \times \tilde{n}_{4,j}(t) \quad (12)$$

em que $\tilde{m}_{p,k}(t)$ representa o processo discreto (valor 0 ou 1) de tempo contínuo associado à subunidade m_p do k -ésimo canal Na. O análogo vale para as outras subunidades. A Figura 1 ilustra os estados e as taxas de transição para as subunidades associadas ao canal Na. É suposto que as subunidades sejam independentes entre si, assim como [1]. O mesmo vale para as subunidades associadas ao canal K.

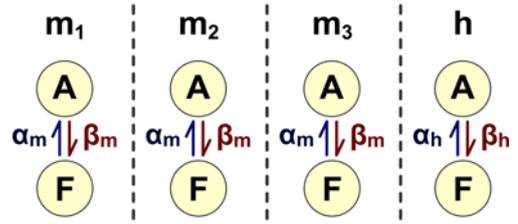


Figura 1: Diagrama ilustrando os estados e as taxas de transição para as subunidades associadas ao canal Na. “A” é o estado aberto e “F” é o estado fechado.

A quantidade de canais Na no estado aberto em um instante t é dada por $N_{Na}(t) = \sum_{k=1}^{N_{Na}^{max}} Na_k(t)$, sendo N_{Na}^{max} a quantidade total de canais Na. Portanto, neste modelo, a Equação (1) pode ser reescrita para

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na} \frac{N_{Na}(t)}{N_{Na}^{max}} (V - E_{Na}) - \bar{g}_K \frac{N_K(t)}{N_K^{max}} (V - E_K) + I \quad (1')$$

Já as equações (2), (3) e (4) não são utilizadas no modelo estocástico. No modelo aqui proposto, os intervalos para mudança de estado em cada subunidade obedecem a um processo pontual gama. Por exemplo, se a subunidade m_1 de um canal Na encontra-se fechada, o intervalo de tempo para que ela abra obedece a um processo gama com função intensidade condicional (também chamada de função de propensão) dada por $\alpha_m(V)$. Caso m_1 esteja fechada, o intervalo de tempo para que ela abra obedece a um processo gama com função intensidade condicional dada por $\beta_m(V)$. É importante notar que, neste caso, a função intensidade condicional é estocástica, pois depende do potencial de membrana, o qual depende da atividade dos canais iônicos. Para a condição estrita de grampeamento de potencial (*voltage clamp*) a função densidade de probabilidade do intervalo de tempo para abertura ou fechamento de uma subunidade é dada por

$$f(\tau) = \frac{\lambda^n}{\Gamma(n)} \tau^{n-1} e^{-\lambda\tau} \quad (13)$$

em que τ é o intervalo de tempo; n é o fator de forma (ordem); λ é função intensidade (taxa de transição de estado) e $\Gamma(\cdot)$ é a função gama.

O método de simulação aqui adotado é semelhante àquele descrito em [3]. Foram realizadas três simulações de longa duração (500 segundos simulados), com a ordem n dos processos gama valendo 1, 2 e 3 em cada uma delas. Este foi o único parâmetro alterado dentre as simulações. Não houve corrente injetada e os potenciais de ação ocorridos foram devidos a atividade espontânea, em virtude das flutuações associadas às condutâncias iônicas. A fim de inferir o grau de sincronismo entre os canais iônicos, foi calculada a covariância cruzada entre dois processos representativos $Na_k(t)$ e $Na_p(t)$ adquiridos como resultados das simulações. O mesmo foi feito para dois processos representativos de atividades de canais K.

As simulações e os processamentos de dados foram feitos utilizando o Matlab (MathWorks®).

Resultados

A Figura 2 ilustra os decursos temporais do potencial de membrana e das frações de canais Na e K encontrando-se no estado aberto. É possível notar que estas variáveis exibem flutuações (estocásticas), o que contrasta com o modelo HH original (determinístico). Apenas o caso de ordem $n = 3$ é ilustrado. Entretanto, os outros casos ($n = 1$ e 2) são qualitativamente indiferentes, sob este tipo de gráfico.

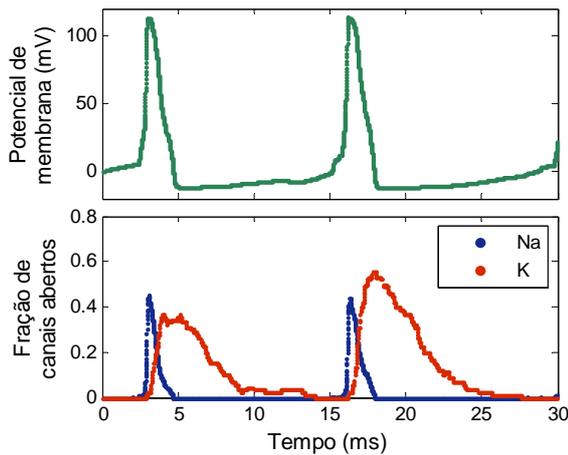


Figura 2: Trecho do decurso temporal do potencial de membrana (acima) e das frações de canais iônicos Na e K abertos (abaixo), no caso da ordem n igual a 3.

Histogramas dos intervalos de tempo em que um canal iônico permanece aberto ou fechado são mostrados na Figura 3. Para ilustrar, foram escolhidos os canais Na_1 e K_1 e dois cenários apenas ($n = 1$ e 3). Observa-se maior regularidade (histogramas mais estreitos) para o caso de maior ordem n .

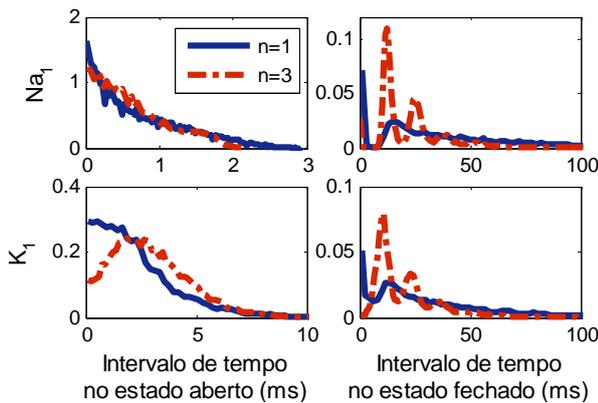


Figura 3: Histogramas normalizados dos intervalos de tempo em que um canal iônico (Na na primeira linha; K na segunda linha) permanece aberto (primeira coluna) ou fechado (segunda coluna) para $n = 1$ e 3 .

Foram obtidos também histogramas de intervalos de tempo em que uma subunidade de cada tipo (m, h e n)

se manteve no estado aberto ou fechado. Estes histogramas foram omitidos por falta de espaço. Alguém poderia esperar que estes histogramas seguissem uma distribuição gama. Porém, este não é o caso, tendo em vista que há variação da função intensidade. No caso em que o potencial de membrana fosse mantido constante, tais distribuições seriam do tipo gama. Além disto, observa-se também uma maior regularidade dos intervalos, conforme aumenta a ordem n .

Os resultados a seguir mostram características de disparos dos PAs espontâneos, para os três cenários simulados. Na Figura 4, são mostrados os histogramas dos intervalos entre disparos (ISIs, do inglês). Nota-se que quanto maior a ordem n , mais regulares são os ISIs e menores são seus valores médios.

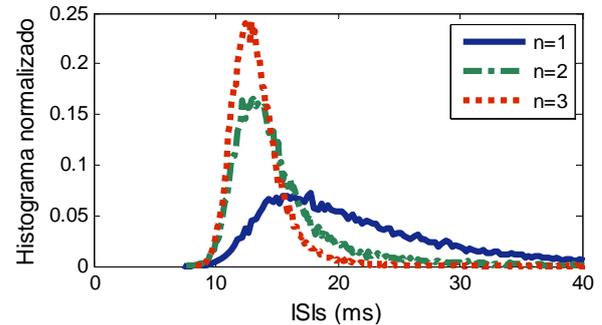


Figura 4: Histogramas normalizados dos intervalos entre potenciais de ação (ISIs) para $n = 1, 2$ e 3 .

Já a Figura 5a mostra os decursos temporais das frequências instantâneas (IFs, do inglês) dos disparos, calculadas pelo o inverso dos ISIs. Apenas dois cenários ($n = 1$ e 3) são mostrados para facilitar a visualização. As Figuras 5b e 5c mostram os valores médios e os coeficientes de variação (CVs) das IFs. Consistentemente com o que se observava nos histogramas dos ISIs, as IFs médias aumentam com a ordem n , enquanto que seus CVs diminuem.

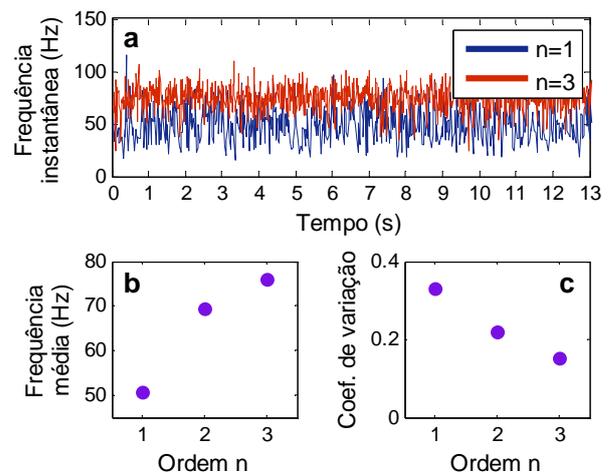


Figura 5: Medidas comparativas para $n = 1, 2$ e 3 . a) Trecho do decurso temporal da frequência instantânea de disparos de potenciais de ação. b) Médias das frequências instantâneas. c) Coeficientes de variação das frequências instantâneas.

As Figuras 6a e 6b mostram as covariâncias cruzadas normalizadas entre as atividades de dois canais Na e dois canais K, respectivamente. As Figuras 6c e 6d mostram os coeficientes de correlação entre as atividades dos mesmos dois canais Na e K utilizados na Figura 6a e 6b, respectivamente. O coeficiente de correlação é igual ao valor da covariância cruzada normalizada em deslocamento zero. Nota-se, tanto para o canal de Na quanto para o K, um aumento do coeficiente de correlação entre atividades de canais, conforme aumenta a ordem n .

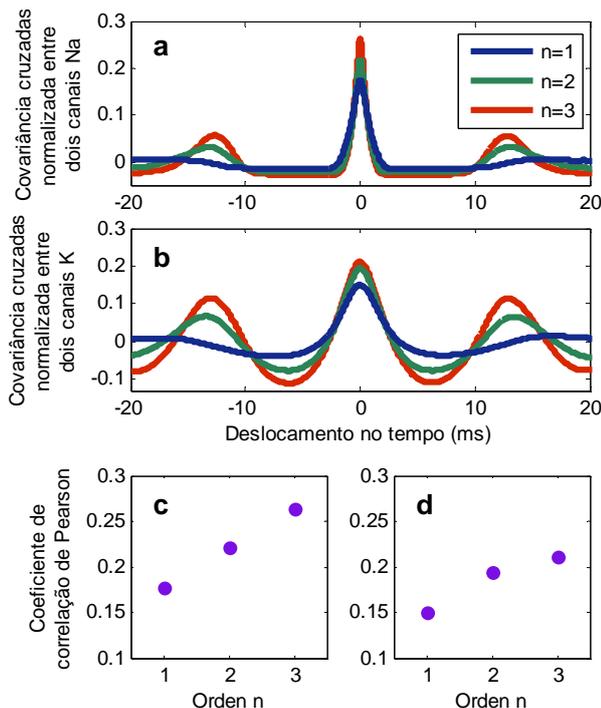


Figura 6: Medidas comparativas para $n = 1, 2$ e 3 . a) Covariância cruzada normalizada entre as atividades de dois canais Na; b) Covariância cruzada normalizada entre as atividades de dois canais K c) Coeficiente de correlação da atividade de dois canais Na. d) Coeficiente de correlação da atividade de dois canais K.

Discussão

Neste trabalho, apresento um modelo HH estocástico, não-Markoviano, para representar a fisiologia neuronal. Ao invés de supor que os canais iônicos sejam unidades sem memória, modelados por processos Poisson, utilizo processos gama para representar suas mudanças de estado.

A característica estocástica, associada aos canais iônicos é facilmente observada na Figura 1. A tendência geral é que quanto maior a ordem n dos processos gama, mais concentrados ficam os intervalos entre eventos nos níveis de subunidades, de canais iônicos (Figura 3) e de disparos de PAs (Figura 4). Consequentemente, conforme aumenta a regularidade do comportamento dos canais iônicos, aumenta a frequência média de disparos de PAs e diminui seu CV (Figura 5).

A Figura 6 mostra que quanto maior a ordem n ,

maior o grau de correlação entre as atividades dos canais iônicos, o que indica uma explicação para o aumento da frequência de disparos de PAs. Conforme os canais iônicos se tornam mais regulares, seus comportamentos tornam-se mais síncronos quando modulados por variações do potencial de membrana. Isto mostra, então, uma relação entre a codificação neural por frequência de disparos e pela atividade da população de canais iônicos.

Os valores médios das frequências de disparos espontâneos exibidos nas simulações podem ser superiores aos valores encontrados experimentalmente, dependendo do tipo de neurônio [2]. A alta frequência exibida nas simulações é consequência do baixo número de canais iônicos adotado. Isto foi feito propositalmente para que o efeito estocástico ficasse evidente. Foi verificado por meio de simulações não exibidas que aumentar a quantidade de canais iônicos, diminui a frequência média de disparos de PAs espontâneos. Entretanto, o efeito de maior sincronia exibido para maiores ordens n , deve persistir mesmo quando o número de canais iônicos é maior. Portanto, mesmo no caso em que a quantidade de canais iônicos é alta e o potencial de membrana tende a exibir menos flutuações, as características de dispersão e sincronia dos canais iônicos devem estar presentes.

Trabalhos futuros devem investigar mais profundamente o comportamento do modelo apresentado para diferentes escalas de tempo e se é possível criar um algoritmo simplificado para sua simulação, análogo ao algoritmo de Gillespie [7] para sistemas Markovianos.

Referências

- [1] Hodgkin AL, Huxley AF. Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*. 1952; 117(4): 500–544.
- [2] White JA, Rubinstein JT, Kay, AR. Channel noise in neurons. *Trends in Neurosc*. 2000; 23(3): 131–137.
- [3] Rubinstein JT. Threshold fluctuations in N sodium channel model of the node of Ranvier. *Biophysical Journal*. 1995; 68(3): 779–785.
- [4] Rowat P. Interspike Interval Statistics in the Stochastic Hodgkin-Huxley Model. *Neural Computation*. 2007; 19(5): 1215–1250.
- [5] Huang Y, Rudiger S, Shuai J. Channel-based Langevin approach for the stochastic Hodgkin-Huxley neuron. *Physical Review*. 2013; 87.
- [6] Goldwyn JH, Shea-Brown E. The what and where of adding noise to the Hodgkin-Huxley equations. *Plos Computational Biology*. 2011; 7(11): 1–9.
- [7] Gillespie DT. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The Journal of Physical Chemistry*. 1977; 81(25): 2340–2381.
- [8] Liebovitch LS, Krekora P. The physical basis of ion channel kinetics: the importance of dynamics; in *Membrane Transport and Renal Physiology*, vol. 129, pp. 27–52, Springer, Berlin, 2002.