

# COMPORTAMENTO DE UM MODELO HODGKIN-HUXLEY NÃO-MARKOVIANO EM DIFERENTES ESCALAS DE TEMPO

V. M. Chaud<sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Brasil

<sup>(2)</sup> Laboratório de Engenharia Biomédica (LEB) da USP, São Paulo, Brasil  
e-mail: vitor@icte.uftm.edu.br

**Resumo:** Neste trabalho, foi estudado o comportamento de um modelo do tipo Hodgkin-Huxley estocástico, não-Markoviano, para representar a fisiologia neuronal em diferentes escalas de tempo. Ao invés de supor que os canais iônicos sejam unidades sem memória, modelados por processos Poisson, são utilizados processos gama para representar as mudanças de estado de suas subunidades. Apesar desta sutil alteração, importantes efeitos são notados no nível de características de disparos de potenciais de ação, principalmente em escalas de tempo próximas a dos intervalos entre disparos.

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

**Abstract:** *I studied the behavior of a new non-Markovian stochastic Hodgkin-Huxley model at different time scales. Because of a small memory introduced at the channel level, it was possible to detect important effects at spiking level, mainly at time scales similar to the interspike intervals.*

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

## Introdução

Embora a versão original do modelo de Hodgkin-Huxley (HH) seja puramente determinística, várias abordagens têm sido adotadas na tentativa de representar efeitos estocásticos no comportamento neuronal, mas tendo como base o formalismo matemático proposto por Hodgkin e Huxley [1]. Apenas para citar algumas possibilidades, a estocasticidade pode ser introduzida nos níveis de canais iônicos, de condutâncias iônicas ou de correntes na membrana neuronal [2]. A motivação para adoção destas abordagens advém das dispersões das grandezas medidas experimentalmente em todos os níveis organizacionais. Busca-se, então, modelos que representem tais dispersões e que contemplem ao menos parte da estatística associada.

No campo da biofísica, modelos Markovianos atingiram alto nível de sucesso para a representação funcional de canais iônicos. Nestes modelos, um canal iônico é abstraído como uma entidade que possui um número limitado de estados, aptos ou não para a passagem de íons, e de taxas de transição para a mudança entre os estados. Embora modelos Markovianos possam apresentar resultados para os quais

certos parâmetros estatísticos concordam com aqueles adquiridos experimentalmente, é importante destacar dois aspectos: 1) Para caracterizar completamente um processo estocástico genérico é necessário o conhecimento de sua função densidade de probabilidade condicionada a todo histórico de eventos 2) Supõe-se, nos modelos Markovianos, que as mudanças entre estados seguem processos Poisson, ou seja, a probabilidade do canal iônico sofrer uma transição de estado independe do histórico de eventos neste canal. Dito de outra maneira, o canal iônico não possui memória de eventos anteriores. Estas suposições contrastam com a natureza mecanicista observada em pelo menos alguns canais iônicos, os quais apresentam transições aparentemente contínuas entre seus estados conformacionais e efeitos de memória em várias escalas de tempo [3, 4].

A simplificação inerente à abordagem Markoviana possibilita a implementação de algoritmos eficientes para simulação de tais processos e de ferramentas computacionais para ajuste de parâmetros de um modelo deste tipo a dados adquiridos experimentalmente. Quanto maior a quantidade de estados adicionados a um modelo Markoviano, mais a sua resposta pode ser ajustada para concordar com o parâmetro estatístico escolhido. Porém, deve-se considerar o quanto este tipo de modelo nos informa sobre a natureza física do canal iônico. Este trabalho, representa uma tentativa de melhor compreender as consequências da adoção de um modelo de canal iônico com pouca memória sobre as características de disparos de potenciais de ação. Para isto foi adotado um modelo no qual a suposição de que os canais não possuem memória é substituída pela suposição de que os canais possuem memória apenas do instante de seu último evento. Matematicamente, substitui-se a modelagem de eventos de processos Poisson para processos de renovação, mais especificamente, processos gama.

## Materiais e métodos

O modelo tratado neste trabalho é descrito em detalhes em outro artigo submetido a este mesmo congresso. O leitor interessado no desenvolvimento deste modelo é convidado a se referir a [5].

**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  $N_{a_k}$  e o  $j$ -ésimo canal  $K_j$  estão no estado aberto apenas se todas as suas subunidades estão abertas, assim como mostrado nas Equações (1) e (2).

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

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

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  $N_a$ . O análogo vale para as outras subunidades. A Figura 1 ilustra os estados e as taxas de transição para as subunidades associadas ao canal  $N_a$ . É suposto que as subunidades sejam independentes entre si, assim como [1]. O mesmo vale para as subunidades associadas ao canal  $K$ .

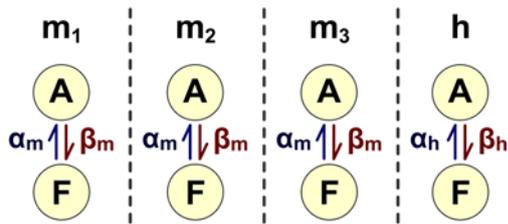


Figura 1: Diagrama ilustrando os estados e as taxas de transição para as subunidades associadas ao canal  $N_a$ . “A” é o estado aberto e “F” é o estado fechado.

A quantidade de canais  $N_a$  no estado aberto em um instante  $t$  é dada por  $N_{Na}(t) = \sum_{k=1}^{N_{Na}^{max}} N_{a_k}(t)$ , sendo  $N_{Na}^{max}$  a quantidade total de canais  $N_a$ . O análogo vale para  $N_K(t)$ . A Equação 3 mostra o balanço de corrente no modelo.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_{Na} \frac{N_{Na}(t)}{N_{Na}^{max}} (V - E_{Na}) - \bar{g}_K \frac{N_K(t)}{N_K^{max}} (V - E_K) + I \quad (3)$$

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  $N_a$  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.

Foram realizadas cinco simulações de longa duração (500 segundos simulados), com a ordem  $n$  dos processos gama valendo 1,2,3,4 e 5, 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 condutância iônicas.

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

Apenas para fim de ilustração alguns dos resultados de simulações do modelo aqui tratado são acompanhados de resultados de um outro modelo ainda em desenvolvimento e referido como modelo 2. Este é baseado em um modelo determinístico para canais iônicos [6], seguindo um mapeamento iterativo não-linear, e exibindo comportamento caótico e fractal. Este modelo determinístico não será discutido aqui.

**Análise dos resultados** – Nesta seção são mostrados os métodos adotados para análise dos resultados das simulações. Tais métodos foram principalmente baseados em [4].

Seja  $\{Z_k\}$  o processo associado à quantidade de eventos (i.e., potenciais de ação, PAs) ocorridos na  $k$ -ésima janela de tempo, sendo  $T$  o tamanho da janela. A frequência de disparos, considerando uma janela e de comprimento  $T$  é então dada por  $\{Z_k/T\}$ .

O fator Fano ( $FF$ ) possibilita uma estimativa de correlação entre uma sequência de eventos. Seu valor, em função do tamanho de janela  $T$  escolhido, é dado pela equação seguinte.

$$FF(T) = \frac{\text{VAR}[Z_k(T)]}{E[Z_k(T)]} \quad (4)$$

O fator Allan ( $AF$ ) também permite uma estimativa de correlação do processo para diferentes escalas de tempo e é calculado pela Equação 5.

$$AF(T) = \frac{E\{[Z_{k+1}(T) - Z_k(T)]^2\}}{2E[Z_k(T)]} \quad (5)$$

Para processos pontuais ordinários, tanto o fator Fano quanto o Allan tendem a 1 quando  $T \rightarrow 0$ . Além

disto, estes fatores indicam tendências de agrupamento (*clustering*) ou anti-agrupamento (*anticlustering*) dos eventos com relação ao processo Poisson homogêneo, para o qual  $FF(T) = 1$  e  $AF(T) = 1, \forall T$ . Valores abaixo da unidade, para uma determinada escala de tempo  $T$ , indicam um processo mais regular que o Poisson. Já valores acima da unidade indicam tendência de agrupamento de eventos.

A fim de verificar se tendências indicadas pelos valores destes fatores são devidas à ordem/sequência de eventos foram também realizados cálculos destes fatores para versões modificadas dos trens de disparos de PAs. Mais especificamente, faz-se permutações dos intervalos entre eventos (ISIs) associados ao trem de disparos original. Estes processos modificados possuem histogramas de ISIs idênticos ao processo original, porém eventuais dependências temporais são destruídas.

O coeficiente de correlação serial (SCC) de primeira ordem dos ISIs é calculado pela Equação 6.

$$SCC_1 = \frac{\langle (I_{i+1} - \langle I_i \rangle)(I_i - \langle I_i \rangle) \rangle}{\langle (I_i - \langle I_i \rangle)^2 \rangle} \quad (6)$$

em que  $\{I_i\}$  é a sequência de ISIs e a média  $\langle \dots \rangle$  é executada sob o índice  $i$ . O SCC foi também calculado para processos com ISIs permutados com o intuito de prover uma visualização da significância do resultado para o trem de disparos original.

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

## Resultados

A Figura 2 ilustra decursos temporais do potencial de membrana e das frações de canais Na e K 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  $n = 5$  é ilustrado. Entretanto, os outros casos ( $n = 1, 2, 3$  e  $4$ ) seriam qualitativamente indiferentes, sob este tipo de gráfico.

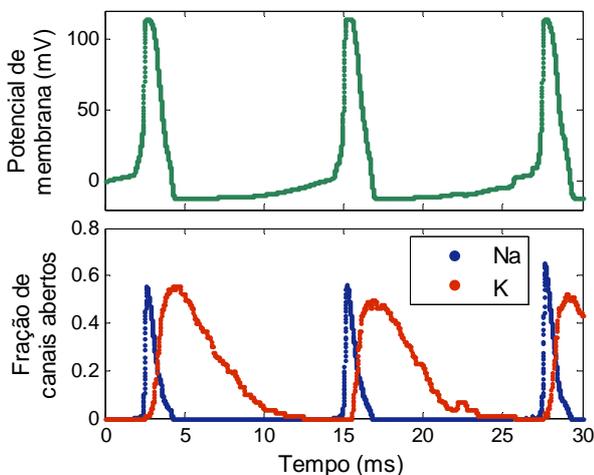


Figura 2: Trecho do decurso temporal do potencial de membrana (acima) e das frações de canais iônicos Na e K abertos (abaixo), no caso da ordem  $n$  igual a 5.

A Figura 3 mostra características das frequências de disparos de PAs para  $n=1, 3$  e 5. Na parte superior são mostradas estimativas das frequências de disparos, para  $T = 5, 10$  e 25 s. O gráfico abaixo mostra os coeficientes de variação (CVs) em função do tamanho da janela.

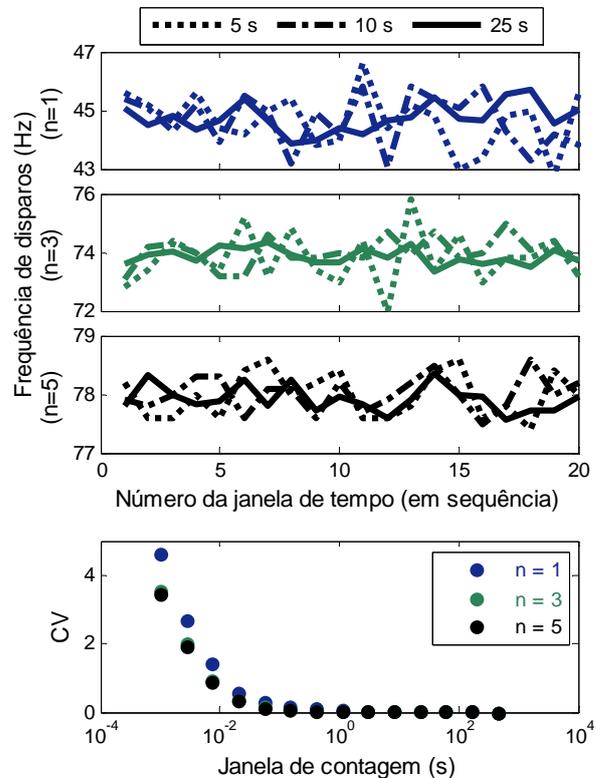


Figura 3: Acima: Frequências de disparos de PAs, utilizando  $n=1, 3$  e 5, calculadas com janelas de tempo de 5, 10 e 25 s. Abaixo: CVs das frequências de disparos em função do tamanho de janela utilizado.

A Figura 4 mostra resultados de cálculos do fator Fano para todos cenários simulados em função do tamanho da janela  $T$ .

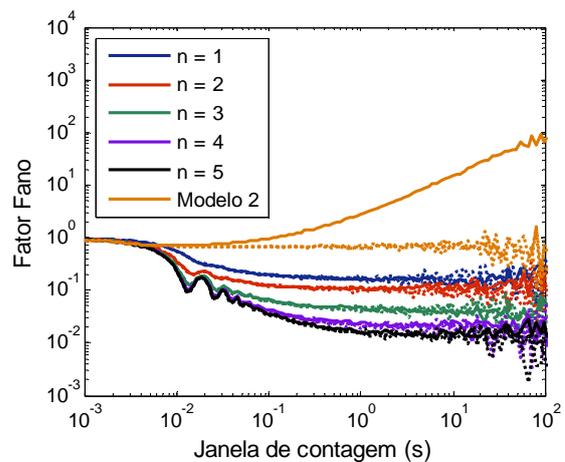


Figura 4: Fator Fano, calculado para diferentes janelas de tempo, para  $n=1, 2, 3, 4$  e 5 e para o modelo 2. As linhas tracejadas são resultantes de cálculos baseados em permutações dos ISIs, para cada caso (codificado por cores).

A Figura 5 mostra resultados de cálculos do fator Allan para todos cenários simulados e para diferentes escalas de tempo.

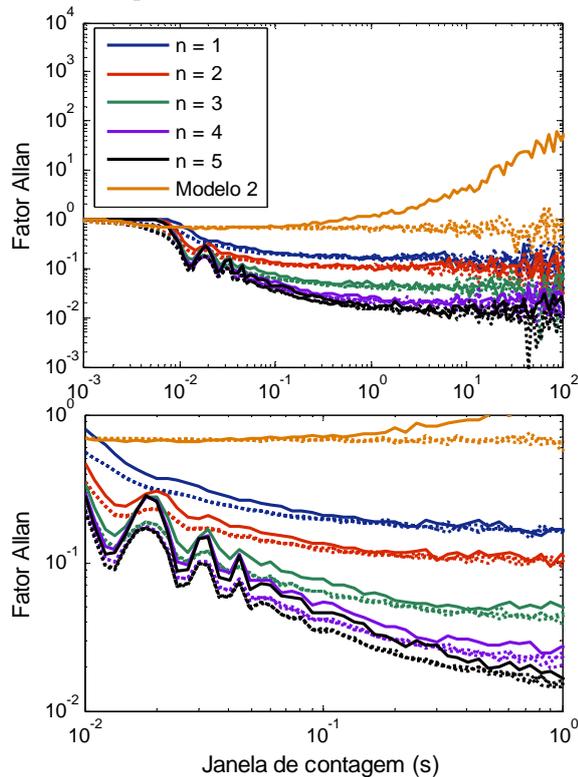


Figura 5: Acima: fator Allan, calculado para diferentes janelas de tempo, para  $n=1,2,3,4$  e para o modelo 2. As linhas tracejadas são resultantes de cálculos baseados em permutações dos ISIs, para cada caso (codificado por cores). Abaixo: ampliação do gráfico acima no trecho de janelas de tempo próximas às frequências médias de disparos.

A Figura 6 mostra o coeficiente de correlação serial (SCC) entre os ISIs, para  $n=1,2,3,4$  e 5. Círculos cheios representam os ISIs na ordem original, enquanto que cruzeiros indicam cálculos baseados em ISIs permutados

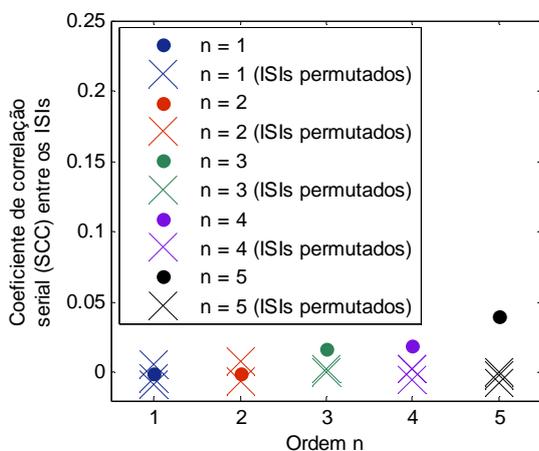


Figura 6: Coeficientes de correlação serial (SCC) entre os ISIs, para  $n=1,2,3,4$  e 5. Círculos cheios representam os ISIs na ordem original, enquanto que cruzeiros indicam cálculos baseados em ISIs permutados.

## Discussão

Neste trabalho, o comportamento de um modelo Hodgkin-Huxley estocástico descrito em [5] é estudado em diversas escalas de tempo (da ordem de  $10^{-3}$  a  $10^3$ s). Uma importante diferença com relação a outros modelos presentes na literatura é que permite-se aos canais iônicos possuírem uma pequena memória, obedecendo a processos gama. Em [5] foi mostrado que conforme aumenta a ordem  $n$  dos processos gama, aumenta-se a regularidade dos disparos de PAs e se aumenta também a média da frequência instantânea de disparos. Nota-se pela Figura 3 que a frequência de disparos calculada para um tamanho de janela  $T$  tende a ficar mais regular, conforme se aumenta  $T$ . Assim como em [5] fica também evidente o aumento da frequência média de disparos, conforme aumenta a ordem  $n$ .

Tanto o fator Fano quanto o Allan (Figuras 4 e 5) mostram a maior regularidade resultante do aumento de  $n$ . Nota-se ainda que, para maiores valores de  $n$ , estes fatores apresentam oscilações em  $T$ , com vales (maior regularidade) nas frequências médias de disparos e seus harmônicos. Pode-se observar grande distinção do comportamento do modelo 2, o qual apresenta características fractais, frequentemente encontradas em neurônios reais [4]. Tal característica é marcada pelo aumento aproximadamente linear destes fatores, quando mostrados nas escalas log-log.

Conforme destacado na Figura 5, apesar da pequena memória adicionada no nível de canal iônico, os disparos de PAs resultantes exibem tendência de agrupamento para significativa faixa temporal (da ordem de  $10^{-2}$  a  $10^0$ s). Esta tendência de correlação positiva é confirmada pelos resultados de SCC mostrados na Figura 6.

## 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] 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.
- [3] 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.
- [4] Lowen SB, Teich MC. Auditory-nerve action potentials form a nonrenewal point process over short as well as long time scales. *J. Acoust. Soc. Am.* 1992; 92(2): 803–806.
- [5] Chaud VM. Um modelo Hodgkin-Huxley estocástico não-Markoviano. In: *Anais do Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (Submetido)*.
- [6] Liebovitch LS, Toth TI. A model of ion channel kinetics using deterministic chaotic rather than stochastic processes. *J. of Theor. Bio.*, 1991; 148(2):243-67.