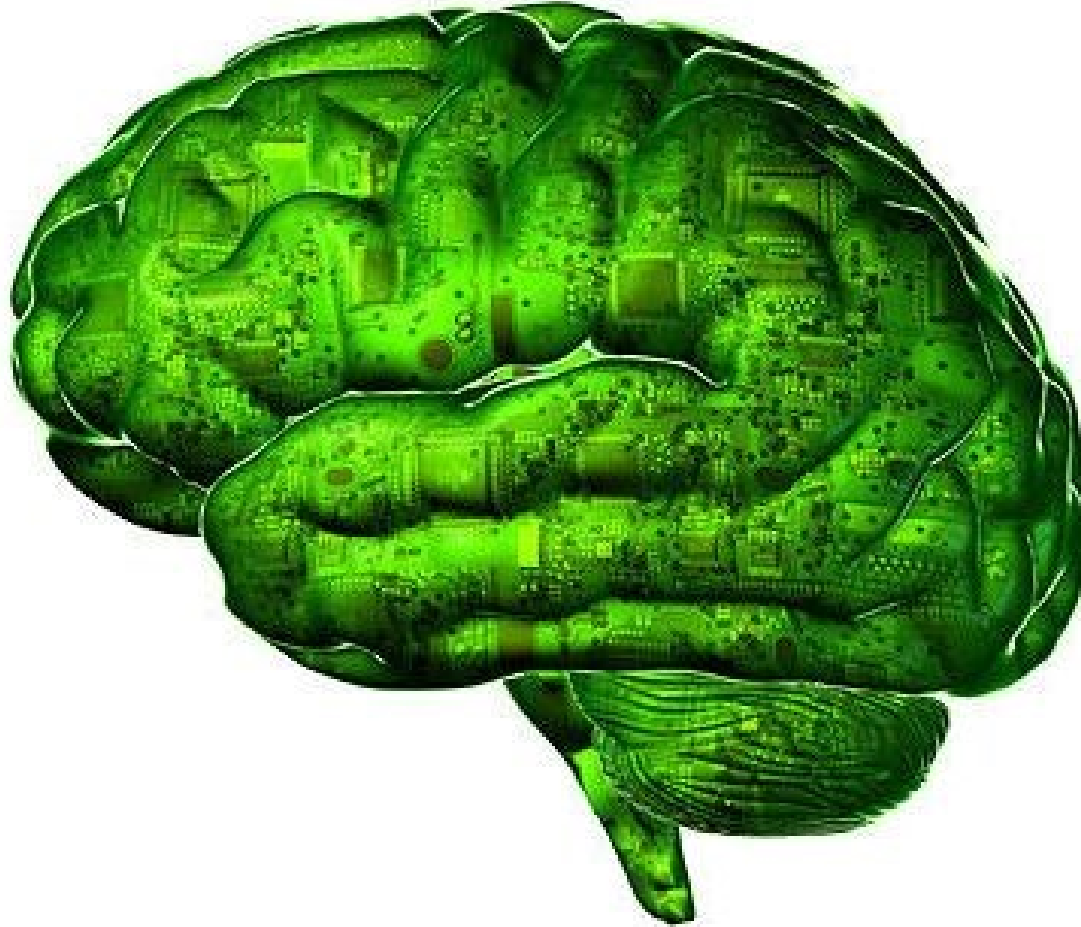
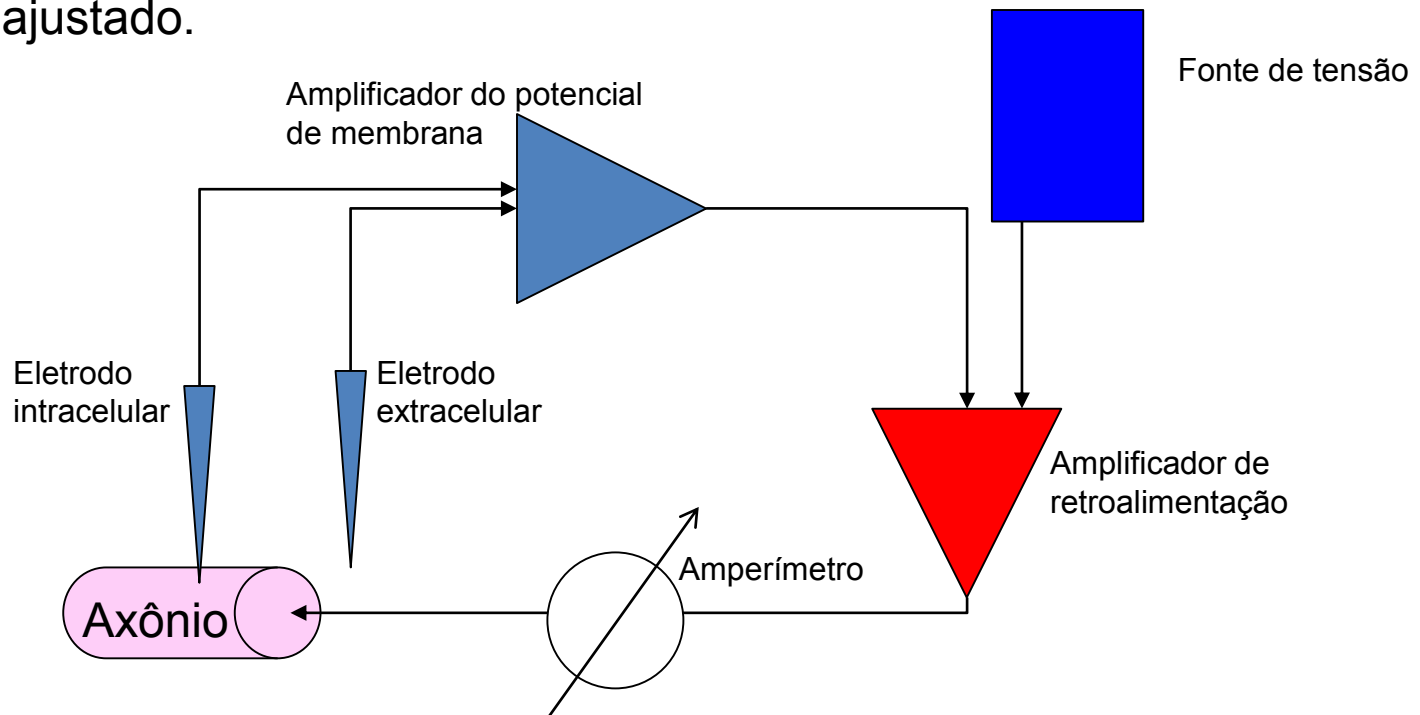


HHSim

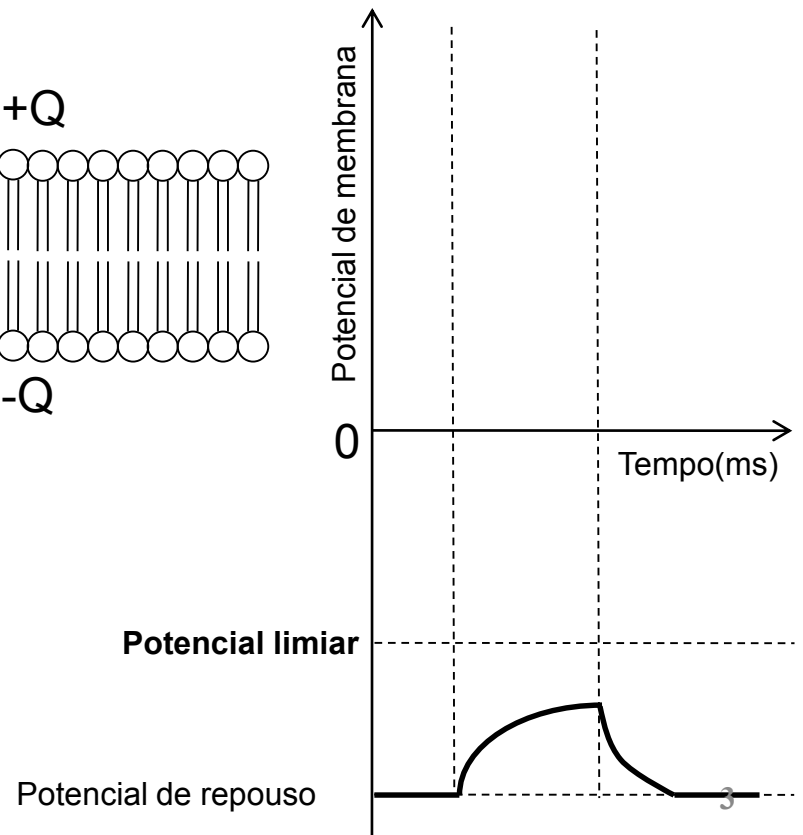
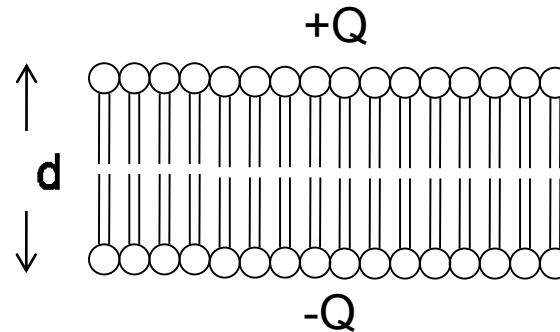
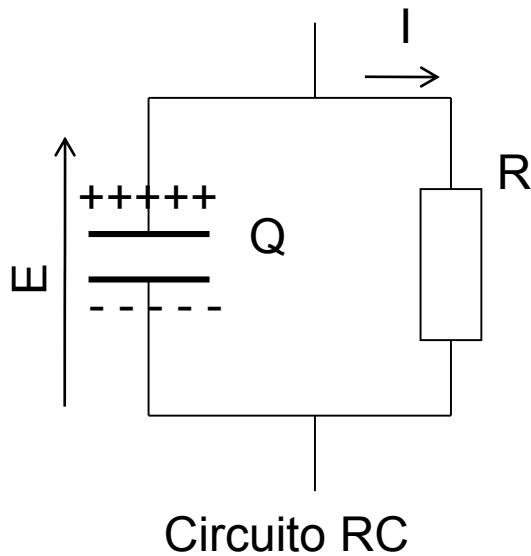
Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.



O modelo de Hodgkin-Huxley foi proposto em 1952 para modelar o potencial de ação do axônio de sépia. Os dados sobre a corrente iônica foram obtidos a partir do uso da técnica de “voltage clamp”. Nessa técnica, o potencial elétrico da célula é mantido constante, independente das concentrações iônicas. Na situação abaixo as correntes iônicas são medidas. O diagrama esquemático abaixo ilustra a técnica. Um sistema de retroalimentação permite que o potencial seja mantido num valor de referência, onde toda vez que o potencial de membrana desvia-se um pouco do valor ajustado, uma tensão adicional, fornecida pela fonte de tensão, leva o potencial de membrana de volta ao valor ajustado.



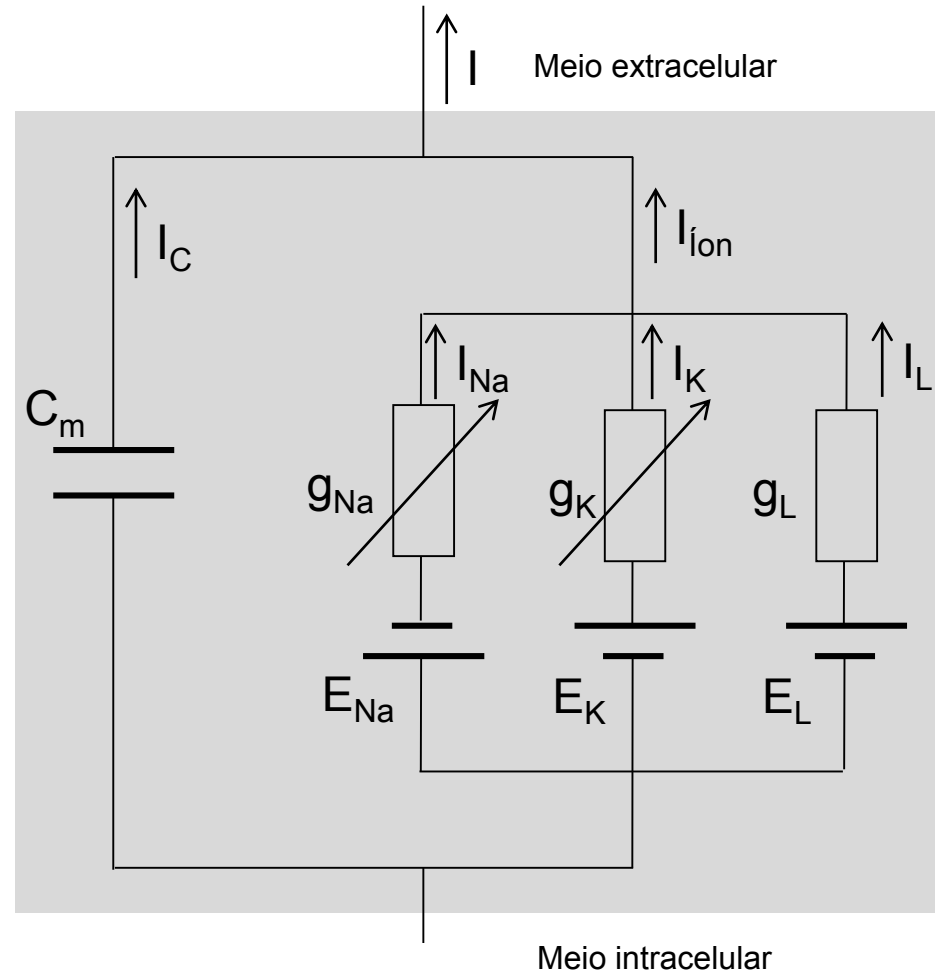
O modelo de Hodgkin-Huxley usa o conceito de condutância (g), para elaborar uma equação diferencial que mostra o potencial de membrana em função do tempo $E(t)$. Não é objetivo do presente curso detalhar a dedução matemática, iremos somente ilustrar a equação, destacando as principais características. O neurônio em repouso apresenta um comportamento elétrico similar a um circuito resistivo-capacitivo (circuito RC) simples, ilustrado abaixo.



Na figura ao lado, temos o circuito elétrico equivalente da membrana celular durante o potencial de ação, chamado de **modelo de Hodgkin-Huxley**. No circuito temos 3 tipos de correntes iônicas, a corrente do Sódio (I_{Na}), a corrente do Potássio (I_K) e uma terceira corrente chamada em inglês de “leak current” (I_L), que é composta principalmente de íons de cloro. A principal contribuição do modelo Hodgkin-Huxley, foi a introdução das condutâncias na análise do comportamento elétrico do axônio. **A condutância (g) é o inverso da resistência elétrica (R), conforme a equação abaixo:**

$$g = \frac{1}{R}$$

A unidade de condutância é o Siemens (1 S = 1/Ohm).



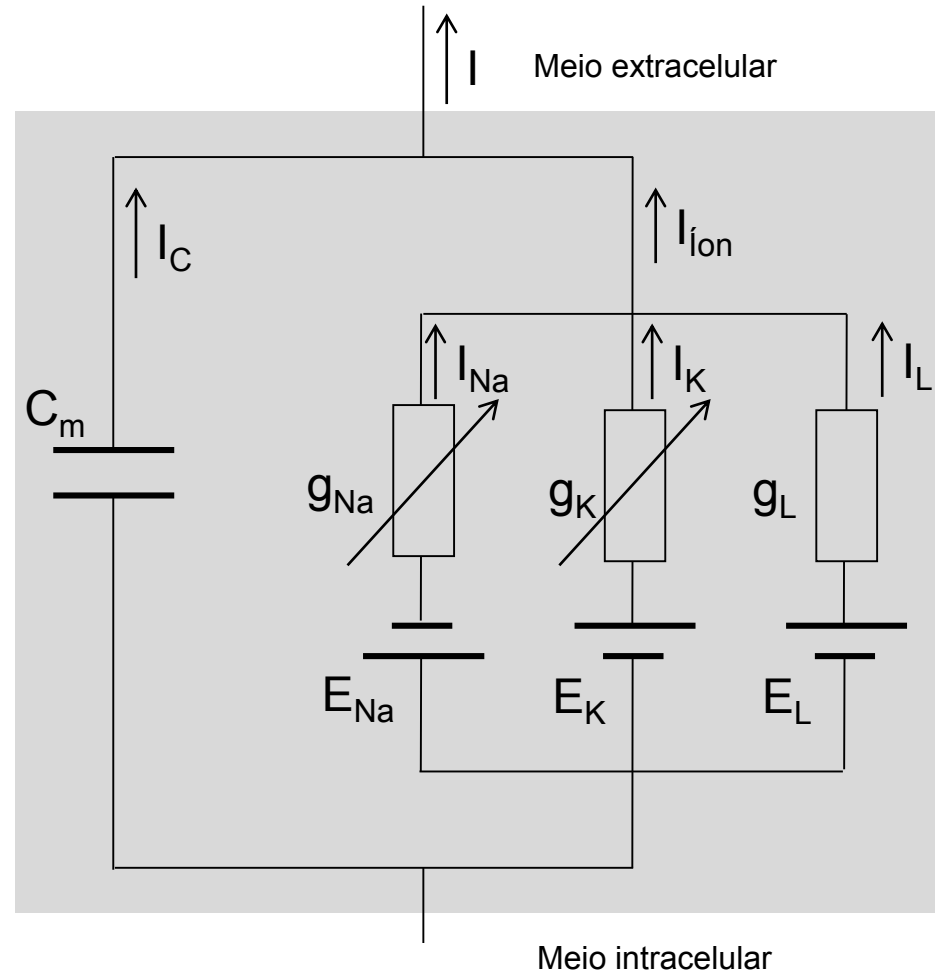
Circuito elétrico equivalente a membrana celular, segundo o modelo de Hodgkin-Huxley.

Ao incluirmos as condutâncias (g), temos a possibilidade de modelar o potencial de ação, considerando o circuito equivalente ao lado. Temos as condutâncias para Sódio (g_{Na}), Potássio (g_K) e uma terceira para o termo “leak” (g_L), ou seja, vazamento de íons. A corrente total (I) é a soma da corrente iônica (I_{ion}) e a corrente capacitiva (I_C), como segue:

$$I = I_C + I_{ion} .$$

A corrente iônica total (I_{ion}) é dada pela soma de todas as correntes devido a cada canal (I_{Na} e I_K) e a terceira corrente (I_L) é constante e minoritária. Assim temos,

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$$



Circuito elétrico equivalente a membrana celular, segundo o modelo de Hodgkin-Huxley.

Vemos no circuito equivalente a presença de 3 fontes de potencial, nominalmente E_{Na} , E_K e E_L , relativas ao Sódio, Potássio e vazamento (*leak*). Esses potenciais podem ser determinados a partir da equação de Nernst, vista anteriormente. Assim, temos as seguintes equações para as correntes que formam a corrente iônica,

$$I_{Na} = g_{Na} (V - E_{Na}) ,$$

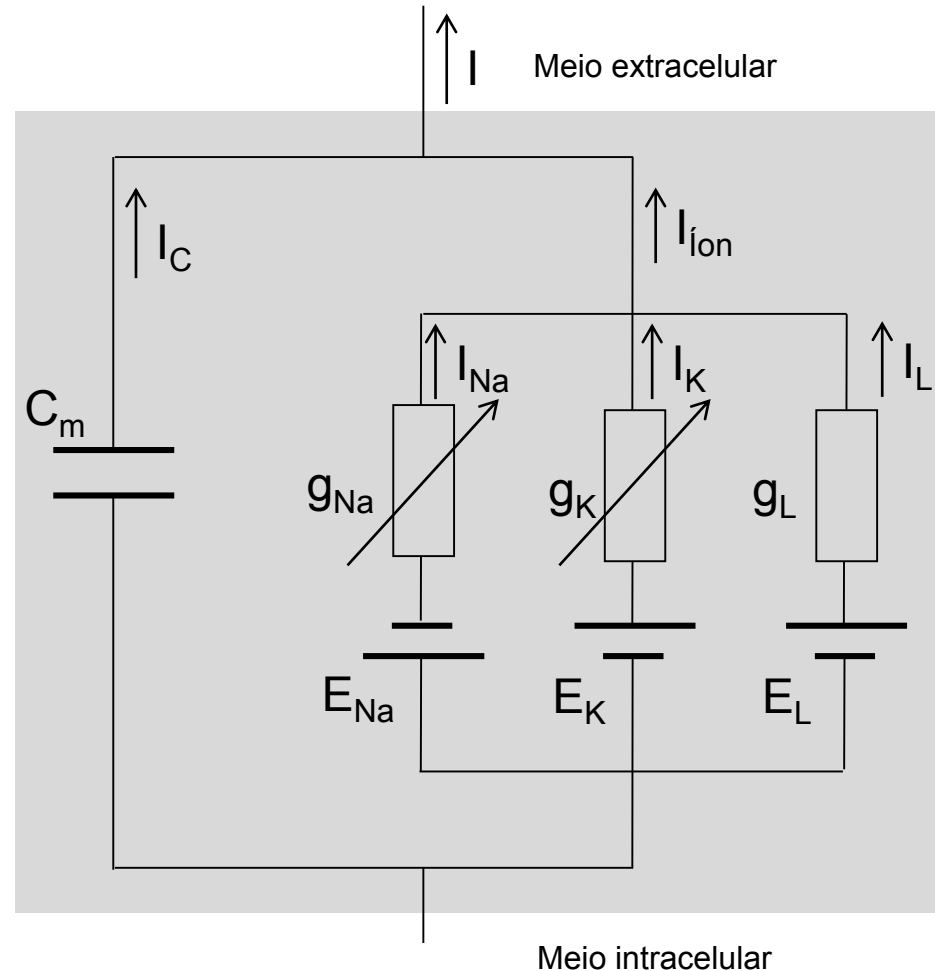
$$I_K = g_K (V - E_K)$$

e

$$I_L = g_L (V - E_L)$$

onde V é o potencial da membrana.

Veja no circuito, que as condutâncias do Sódio (g_{Na}) e do Potássio (g_K) são variáveis e a condutância de vazamento é constante.



Circuito elétrico equivalente a membrana celular, segundo o modelo de Hodgkin-Huxley.

Usando o circuito equivalente, vemos que na fase de despolarização temos a condutância do Na^+ alta, o que permitirá entrada de íons de Na^+ na célula, elevando a corrente I_{Na} e o potencial de membrana (V). Na fase repolarização, teremos aumento condutância do K^+ , o que levará K^+ para o meio extracelular e diminuirá potencial de membrana.

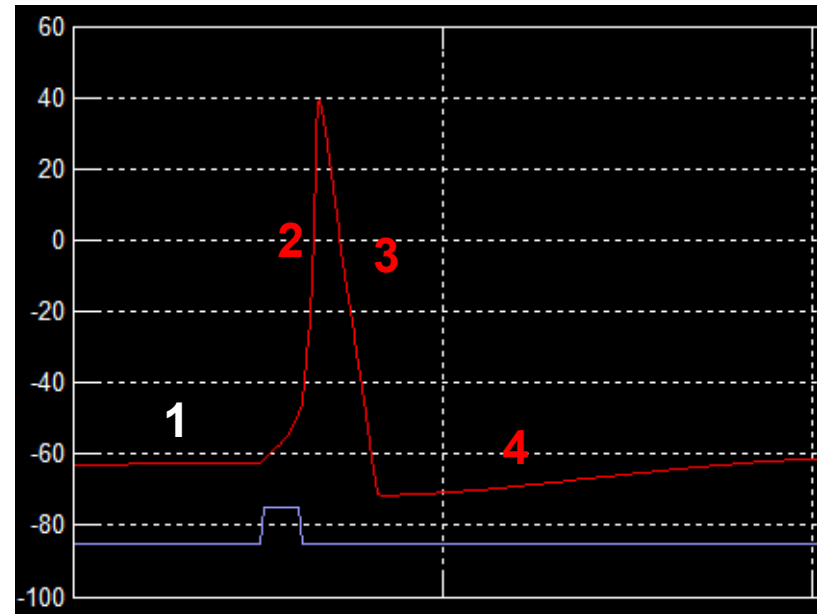
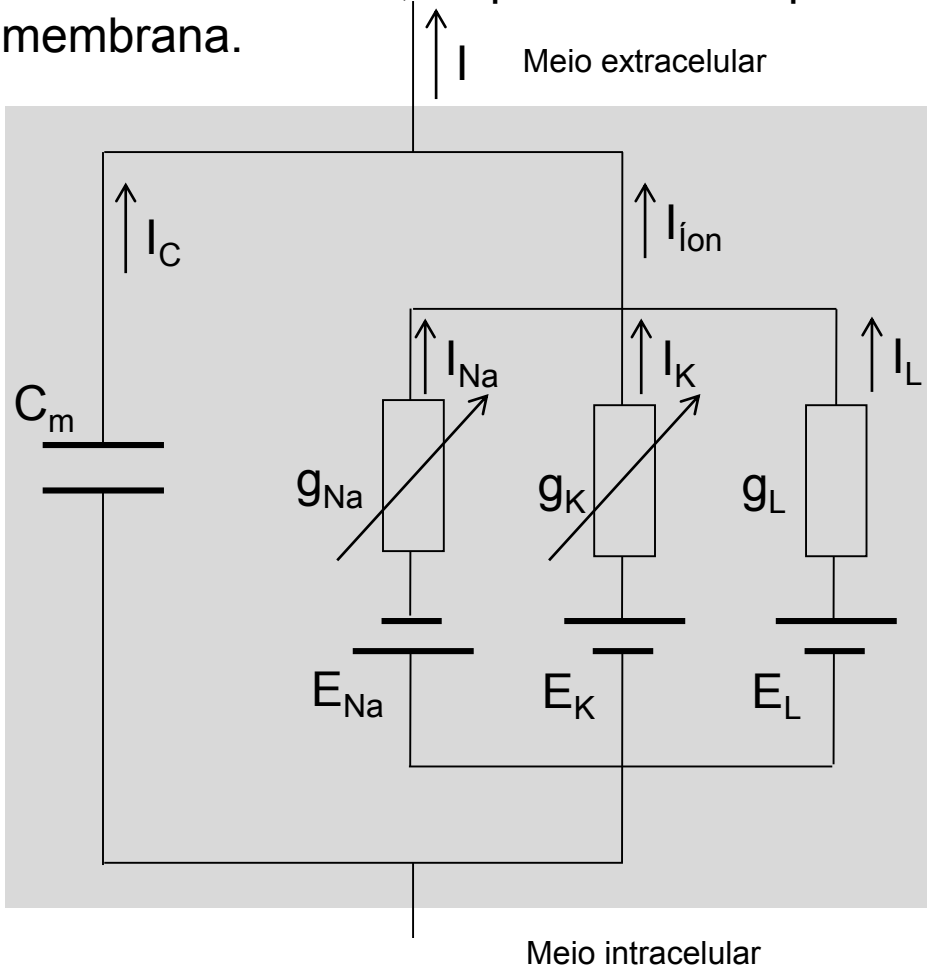


Gráfico do potencial contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim (<http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHSim/>).

O modelo de Hodgkin-Huxley é um modelo computacional, sendo considerado o primeiro modelo da abordagem de **biologia de sistemas**. Esse modelo descreve a resposta do axônio de sépia a diferentes estímulos elétricos. Temos a implementação do modelo computacional de Hodgkin-Huxley (modelo HH) em diversos programas. Apresentaremos aqui um que foi implementado na linguagem MatLab, chamado HHSim que está disponível no site <http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/>. A partir do simulador do potencial de ação HHSim, podemos testar os diferentes tipos de estímulos elétricos aplicados ao axônio, bem como o efeito de moléculas que interagem com os canais iônicos.

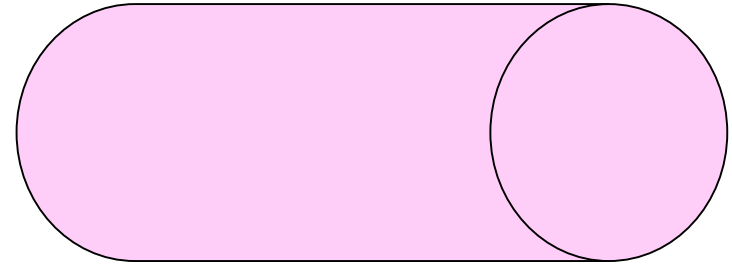


Diagrama esquemático de uma seção do axônio de sépia.

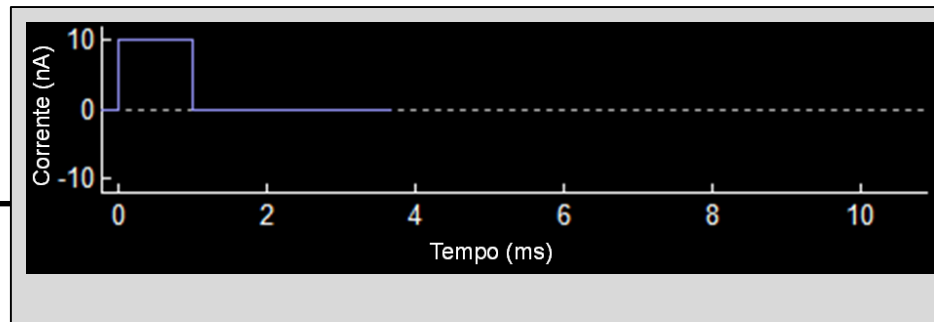


Axônio pré-sináptico da sépia, colorido em rosa para destaque.

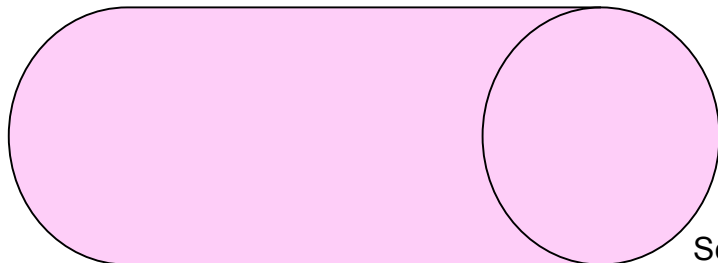
Disponível em: http://dels-old.nas.edu/USNC-IBRO-USCRC/resources_methods_squid.shtml

O diagrama esquemático abaixo ilustra o arranjo experimental, simulado no HHSim. Temos o cilindro representando uma seção do axônio da sépia, onde foram inseridos 2 eletrodos. Temos o eletrodo 1 responsável pelo estímulo, que será medido em unidades de corrente elétrica, nA (nanoAmpére, 10^{-9} A).

Gerador de corrente elétrica (estímulo)



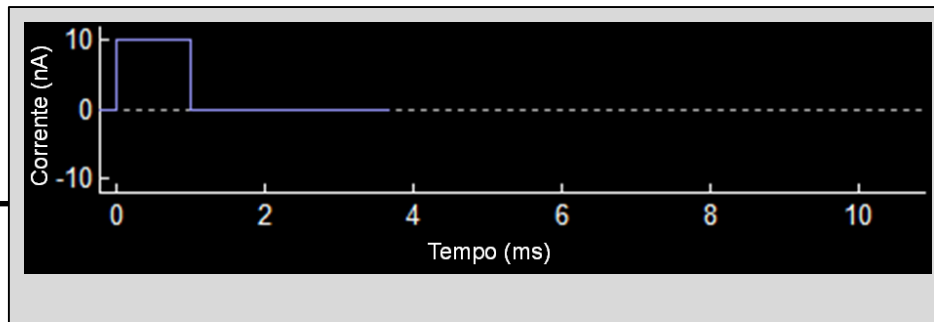
Eletrodo 1



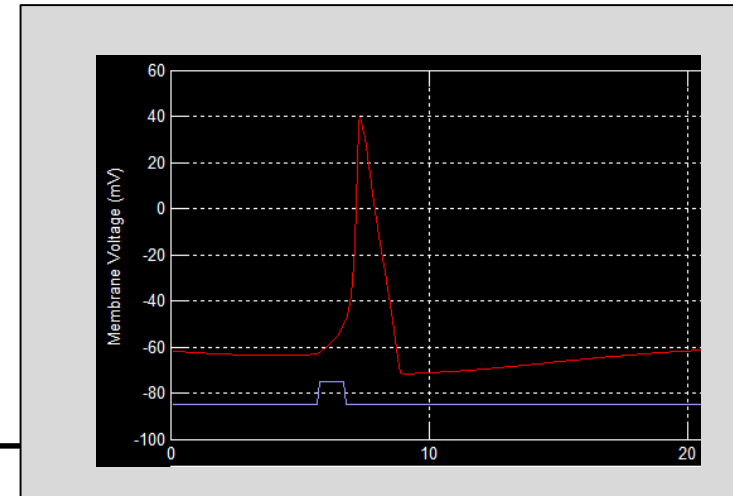
Seção do axônio de sépia.

Temos um segundo eletrodo (eletrodo 2), inserido após o eletrodo 1. O posicionamento de eletrodo 2 indica que ele está mais próximo do terminal axonal que o eletrodo 1. Assim, o estímulo gerado no eletrodo 1 pode propagar-se ao longo do axônio e ser registrado no eletrodo 2. O eletrodo 2 está ligado a um voltímetro, que registra o potencial de membrana em mV em função do tempo (eixo horizontal).

Gerador de corrente elétrica (estímulo)

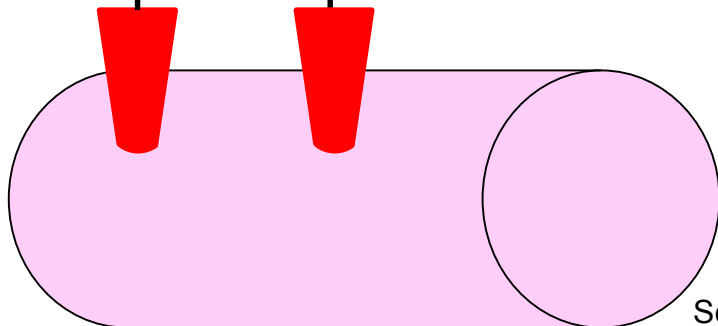


Voltímetro (eixo vertical em mV)



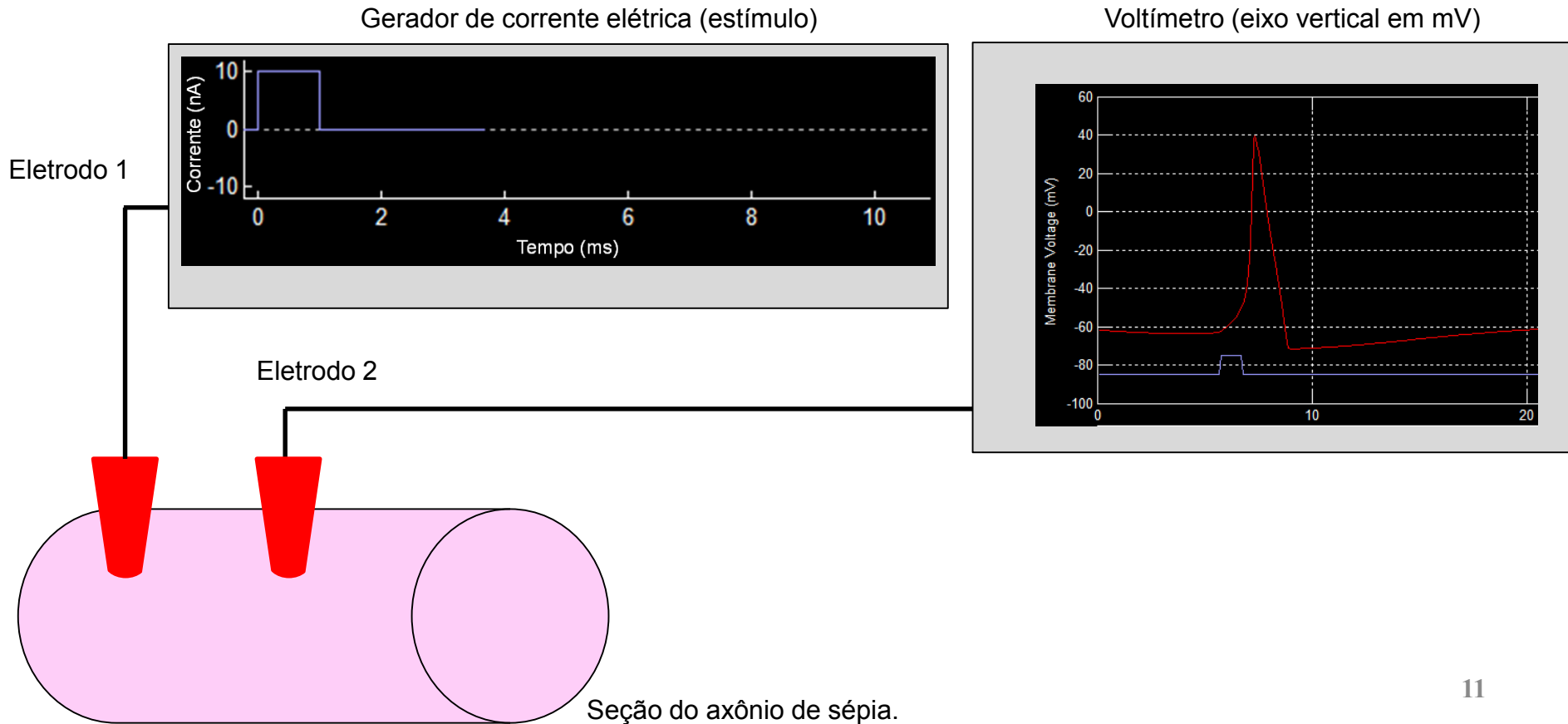
Eletrodo 1

Eletrodo 2



Seção do axônio de sépia.

Na situação ilustrada abaixo, temos que o voltímetro mostra a evolução temporal do potencial de membrana, num período de 20 ms, suficiente para vermos todas as fases do potencial de ação (despolarização, repolarização e hiperpolarização).



Vamos usar o HHSim para destacar as características do potencial de ação. Na figura abaixo temos a situação de potencial de repouso. A linha vermelha indica o potencial da membrana (em repouso), a linha roxa indica o estímulo aplicado, a linha amarela a condutância do Na^+ e a verde a condutância do K^+ .

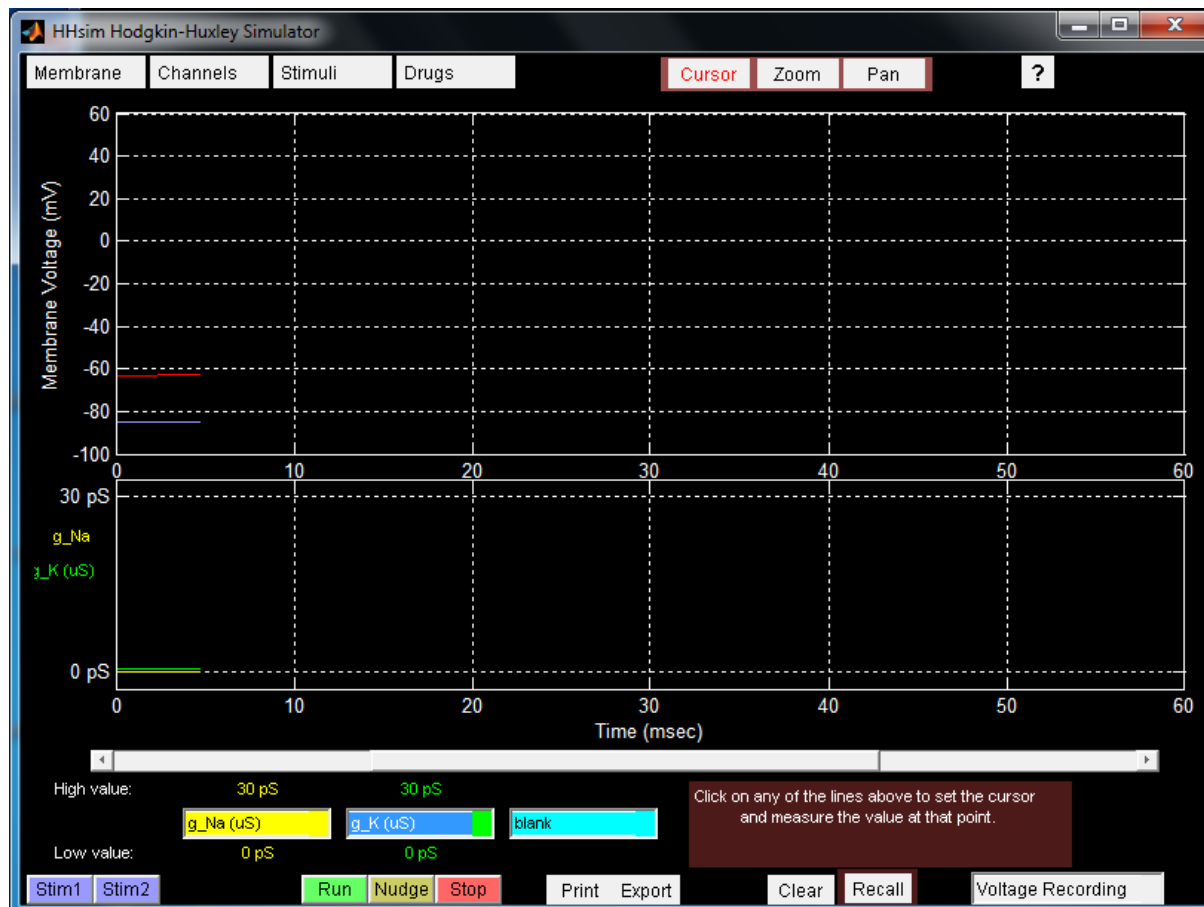


Gráfico do potencial contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim (<http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/>). Acesso em: 11 de maio de 2018.

Aplicamos um estímulo, linha roxa, temos que o potencial de membrana atinge uma valor acima do potencial limiar (linha vermelha). Nessa situação, abrem-se os canais de Na^+ dependentes de voltagem. Confirmarmos a situação, verificando a condutância do Na^+ (linha amarela), que começa a subir, indicado o influxo de Na^+ . O eixo horizontal é o do tempo. Todo evento está registrado em pouco mais de 20 ms.

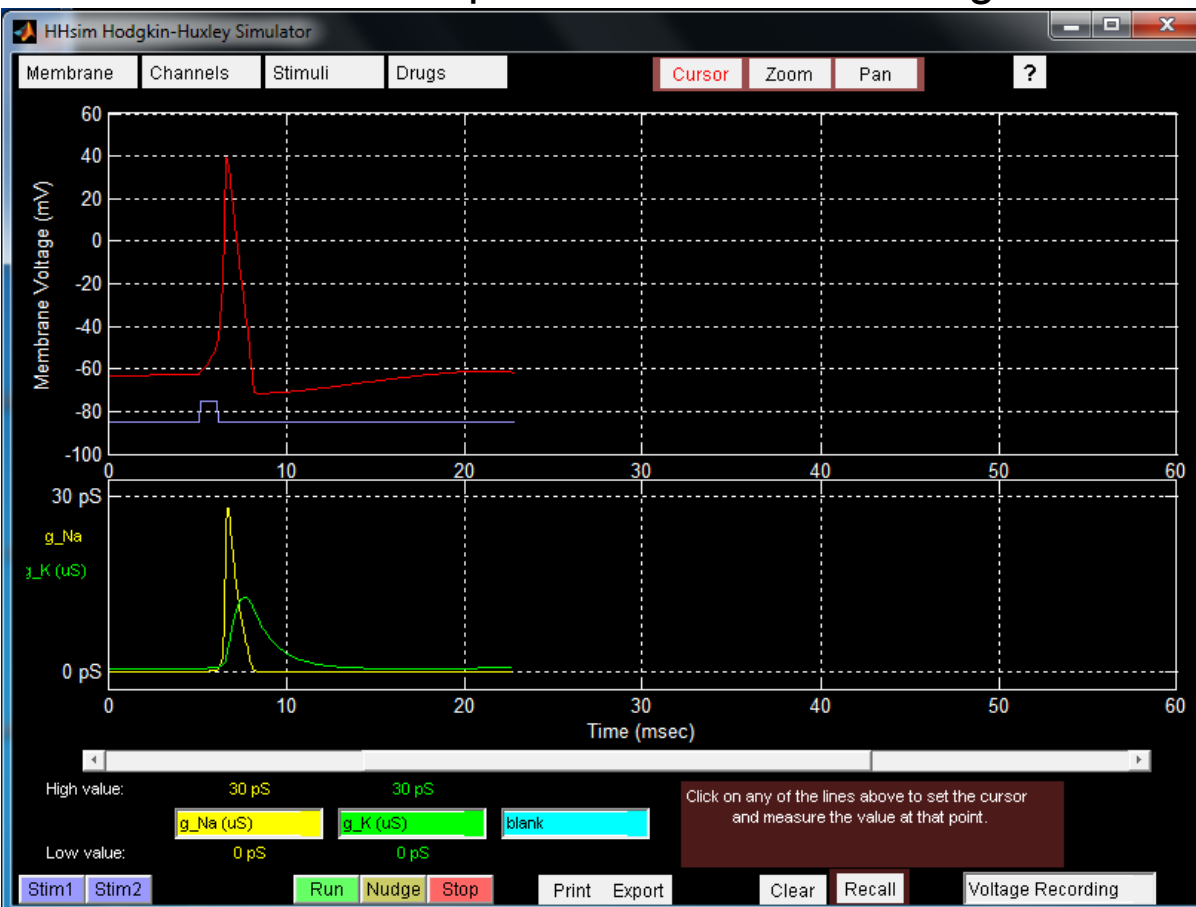


Gráfico do potencial contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim (<http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHSim/>). Acesso em: 11 de maio de 2018.

Comparando-se as condutâncias, vemos que a condutância do Na^+ (linha amarela) atinge o valor máximo, antes da condutância do K^+ (linha verde). Esse comportamento das condutâncias deve-se ao fato do canal de Na^+ dependente de voltagem abrir-se antes do canal de K^+ dependente de voltagem.

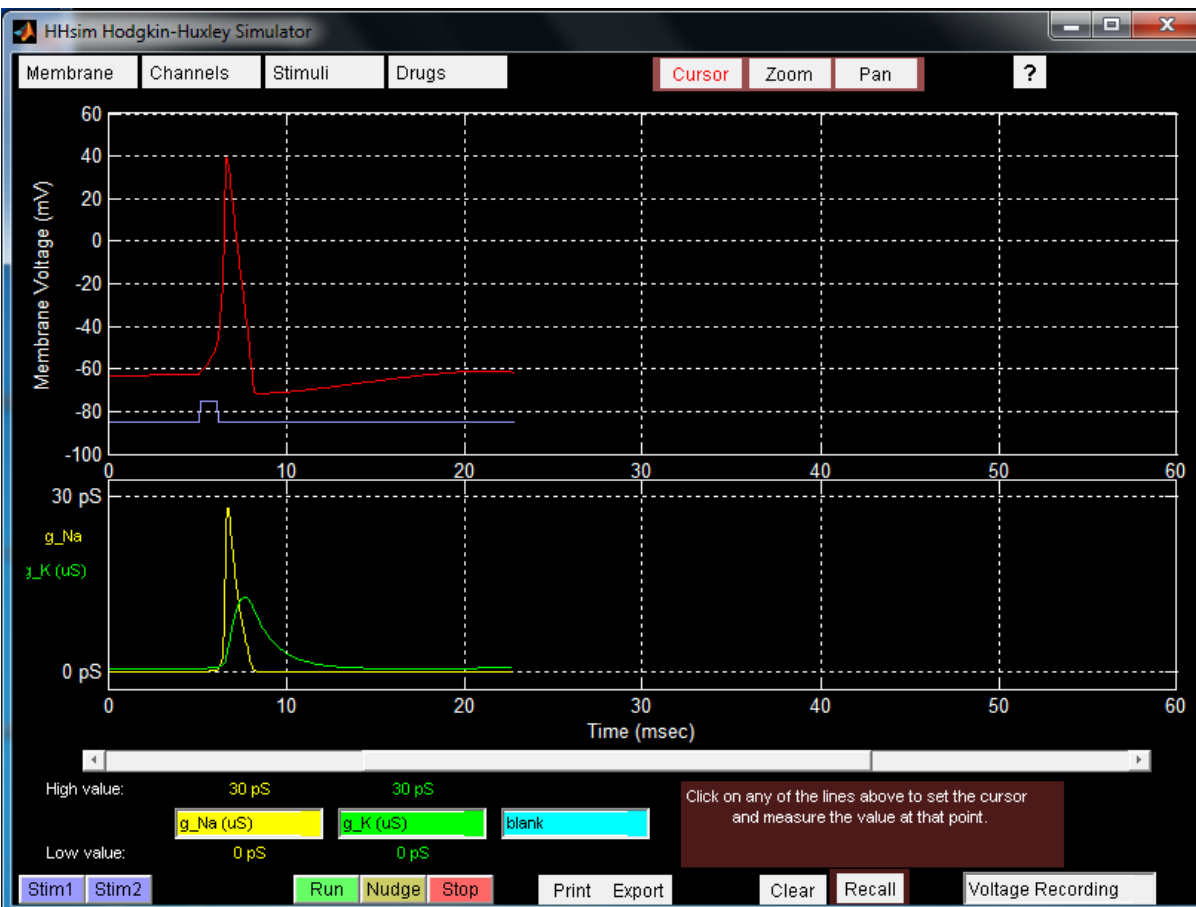


Gráfico do potencial contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim (<http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHSim/>). Acesso em: 11 de maio de 2018.

Depois de poucos milissegundos, ambos canais estão fechados, como vemos com as condutâncias retornando para o valor zero. Depois de mais alguns milissegundos, o potencial de membrana (linha vermelha) retorna ao valor de repouso.

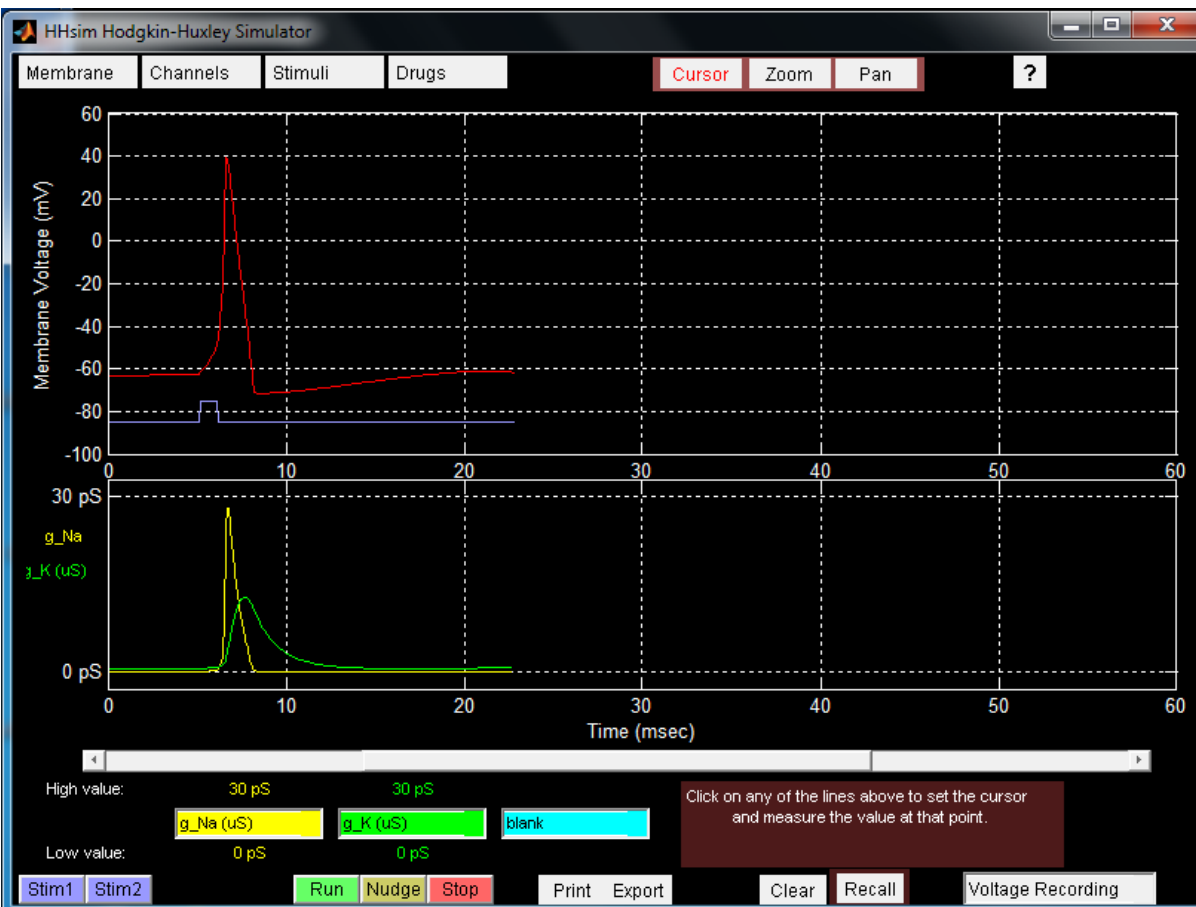


Gráfico do potencial contra o tempo (linha vermelha), gerado pelo HHSim (<http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/>). Acesso em: 11 de maio de 2018.

HODGKIN, ALAN L; HUXLEY, ANDREW F. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". *Journal of Physiology*, 1952; 117 (4): 500-544.

OLIVEIRA, Jarbas Rodrigues de; WACHTER, Paulo Harald; AZAMBUJA, Alan Arrieira. *Biofísica para ciências biomédicas*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2002. 313 p.

OKUNO, Emiko; CALDAS, Iberê Luiz; CHOW, Cecil. *Física para ciências biológicas e biomédicas*. São Paulo: Harper & Row do Brasil, 1982. 490 p.

PURVES, W. K., SADAVA, D., ORIANIS, G. H., HELLER, H. G. *Vida. A Ciência da Biologia*. 6a ed. Artmed editora. 2002.

VOET, Donald; VOET, Judith G. *Bioquímica*. 3ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2006. 1596 p.