

Integração de EDO's Cálculo Numérico Map 214 - 4-lista

Nestor Caticha

8 de junho de 2004

1 Objetivo :

Integração numérica de sistemas de equações diferenciais ordinárias.

Problema físico: O Modelo de Hodgkin e Huxley: Modelo de circuito equivalente de axônio do neurônio gigante da lula.

referências: Kandel, Schwartz and Jessel , *Principles of Neural Science* (1991), *The Book of Genesis* , J. Bower e D. Beeman (1997 Telos, 2nd ed.), *Biophysics of Computation* C. Koch, (1999 Oxford University Press) para a parte de eletroneurofisiologia

de Vries, Koonin para a parte de integração numérica

2 O Modelo de Hodgkin e Huxley muito simplificado

2.1 Descrição do Modelo HH

Uma célula excitável, e.g. um neurônio, tem uma membrana dielétrica que separa meios condutores - soluções iônicas. Se a superfície da membrana for dividida em pequenas regiões, cada uma poderá ser descrita por um circuito equivalente que leva em conta a capacitância C_m e a existência de canais que permitem a condução (seletiva de íons) através da membrana. O modelo descrito a seguir é apropriado para uma grande variedade de casos, mas especificamente representa as propriedades da membrana do axônio gigante da lula estudada exhaustivamente por Hodgkin, Huxley (HH) e outros por um longo período que culminou com uma série de publicações em 1952 onde foi apresentado o modelo de HH. A maior parte dos modelos matemáticos de neurônios deriva deste modelo, embora outras técnicas -além de equações

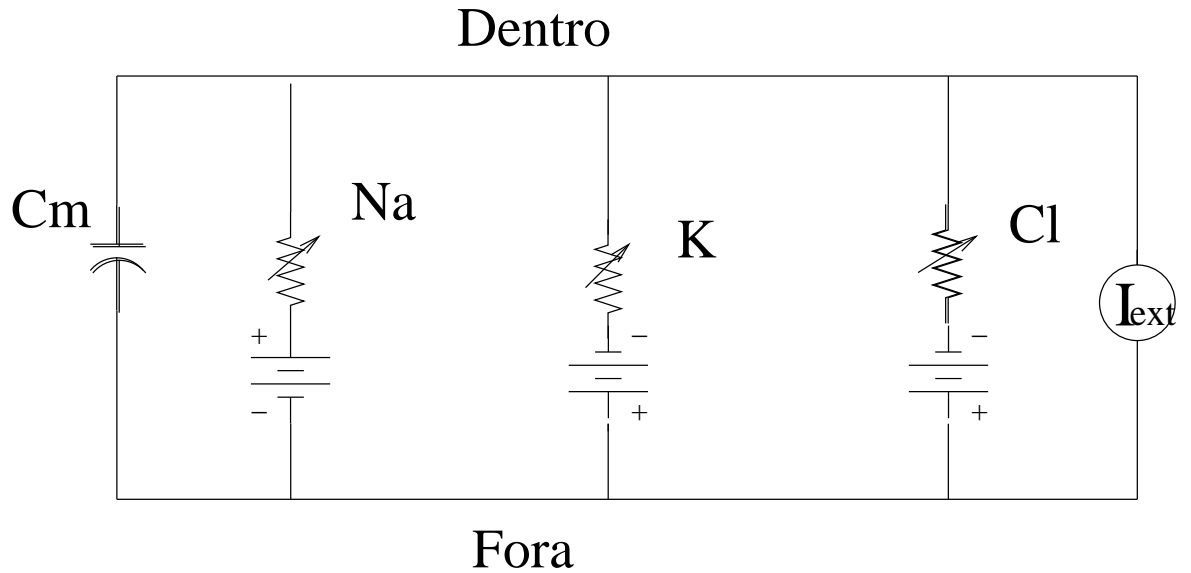


Figura 1: Circuito equivalente de Hodgkin-Huxley

diferenciais (automatas celulares e mapas acoplados) também tenham sido usadas. A equação básica de HH descreve que a soma das correntes entrando em uma região da célula deve ser nula (Kirchoff: o que entra deve sair)

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \sum_k [(E_k - V_m) G_k] + \frac{V_{dm} - V_m}{R_d} + \frac{V_{em} - V_m}{R_e} + I_{ext} \quad (1)$$

onde V_m é o potencial de membrana no região m , e os índices d e e indicam acoplamentos com regiões do axônio à direita e à esquerda respectivamente. Para simplificar assumiremos que o neurônio tem somente um compartimento ($V_{em} - V_m = V_{dm} - V_m = 0$), ou seja o pedaço de membrana que descrevemos é o axônio inteiro: $V_m = V$, e

$$C \frac{dV}{dt} = \sum_k [(E_k - V) G_k] + I_{ext} \quad (2)$$

Os índices k tomam valores K , potássio, Na , sódio e Cl , cloro. A resistência efetiva da membrana para ions de cloro $R_l = G_{Cl}^{-1}$, será considerada constante. Por outro lado os canais de potássio e sódio abrem e fecham, de modo que as condutâncias G_k destes canais dependem da voltagem V_m e do tempo. O principal ingrediente colocado por HH está na escolha da dinâmica

de abertura e fechamento, com conseqüentes mudanças na condutância dos canais. A condutância para um dado ion depende da ação de um número muito grande de canais. HH escolheram um modelo probabilístico onde o canal tem diferentes portões i . Chamaremos de forma genérica p_i à probabilidade que portões do tipo i estejam no estado permissivo que não impede a passagem do ion específico, e $(1 - p_i)$ no estado não-permissivo, ou que a impede. A influência da ação conjunta dos portões que formam os canais, na condutância, é modelada por

$$G_k(V, t) = g_k \Pi_i p_i$$

Os canais de sódio e potássio tem a característica que as transições entre os estados permissivos e não-permissivos são controladas pelo potencial através da membrana. Estes canais são ditos *voltage-gated*, (de portão controlado por voltagem). Há outros tipos de canais com portões controlados por mensageiros químicos. A equação mestra

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i$$

descreve a dinâmica dos portões que determinam a condutância.

Os parâmetros mais importantes do modelo são as funções $\alpha_i(V)$ e $\beta_i(V)$, interpretadas como a taxa de abertura de portões fechados ($\alpha_i(V)$) e a taxa de fechamento de portões abertos ($\beta_i(V)$) do portão do tipo i . Estas funções dependem dos detalhes das moléculas de proteínas que formam o canal e dentro do modelo de HH são determinadas experimentalmente. Por exemplo, se o potencial é fixo (artificialmente) num dado valor V (clamp) a equação acima tem uma solução analítica que permite determinar o seu valor assintótico

$$p_{i,t \rightarrow \infty}(V) \equiv p_\infty = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}$$

$$\tau = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}$$

$$p = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} + \left(p_o - \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \right) e^{-\frac{t}{\tau}} = p_\infty + (p_o - p_\infty) e^{-\frac{t}{\tau}}$$

Medindo a condutância para diferentes valores de V , H-H determinaram a forma funcional de α e β para os diferentes portões. Mas antes disso foi necessário determinar quantos portões seriam necessários. De que tipo? este tipo de pergunta também foi respondida por H-H experimentalmente. Após

uma série brilhante de experiências (ver Kandel, Schwartz and Jessel , *Principles of Neural Science* (1991), *The Book of Genesis* , J. Bower e D. Beeman Telos (1997, 2nd ed.)) perceberam que a modelagem de canais de potássio precisava 4 portões iguais (que chamaram do tipo-n) e para os canais de sódio, também eram necessários 4 portões , mas de dois tipos (tipo -m e tipo -h). Veja, para avanços recentes, o artigo Y. Jiang et al Nature 423, 33 (2003) descrevendo resultados obtidos (50 anos depois) usando técnicas de cristalografia de raios X. Lá se encontram representações tridimensionais do canal de potássio mostrando a estrutura de 4 portões. Usando a notação de HH, m, n e h em lugar de p_i , as condutâncias podem ser escritas como:

$$G_{Na} = g_{Na} \Pi_i p_i = g_{Na} p_m^3 p_h = g_{Na} m^3 h$$

$$G_K = g_K \Pi_i p_i = g_K p_n^4 = g_K n^4$$

onde os g são constantes (dimensões de ohm^{-1}), portanto a corrente iônica será

$$I_{ion} = g_{Na} m^3 h (E_{Na} - V_m) + g_K n^4 (E_K - V_m) + g_L (E_l - V_m)$$

Assim as equações que devem ser integradas são :

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) (1 - m) - \beta_m(V) m \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) (1 - h) - \beta_h(V) h \quad (4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n \quad (5)$$

para as condutâncias e para a voltagem

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_{Cl} (E_l - V_m) + \sum_{k=K, Na} [(E_k - V_m) G_k] + I_{ext}$$

a corrente externa I_{ext} será usada como parâmetro de controle do experimental. O nosso objetivo é estudar a natureza das soluções como função deste parâmetro.

Note que estas equações podem ser escritas como

$$\dot{y} = A - By$$

e portanto o método de Euler exponencial pode ser usado para integra-las

2.2 As taxas de transição como função do potencial

Uma escolha possível das funções α e β , obtida por HH experimentalmente é :

$$\alpha_n(V) = \text{alphan} = .01 * (10. - v) / (\exp(1. - 0.1 * v)) - 1.$$

$$\beta_n(V) = \text{betan} = .125 * \exp(-.0125 * v)$$

$$\alpha_m(V) = \text{alphan} = .1 * (25 - v) / (\exp(.1 * (25. - v)) - 1.)$$

$$\beta_m(V) = \text{betam} = 4 * \exp(-.05555 * v)$$

$$\alpha_h(V) = \text{alphah} = .07 * \exp(-.05 * v)$$

$$\beta_h(V) = \text{betah} = 1. / (\exp(3. - .1 * v) + 1.)$$

Os valores dos parâmetros que podem ser úteis:

E_k : para potássio $E_K = -12(mV)$, para sódio $E_{Na} = 115$, cloro $E_{Cl} = -10.6$

$$g_K = 36, g_{Na} = 120, g_{Cl} = 0.3$$

$C = 1$ -capacitancia

corrente externa entre 0 e 30 (μA)

2.3 Método de Euler exponencial

Para este tipo de equações diferenciais há um método que dá bons resultados e é muito simples e barato computacionalmente.

Equacoes do tipo $\dot{y} = A - By$, para A e B constantes, tem como solução

$$y(t_2) = y(t_1)D + A(1 - D)/B$$

onde $D = \exp(-B(t_2 - t_1))$. Se a diferença $t_2 - t_1$ for pequena podemos usar a formula acima mesmo que os coeficientes A e B sejam funções do tempo.

$$y(t + \Delta t) = y(t)D + A(1 - D)/B$$

para $D = \exp(-B\Delta t)$.

2.4 Roteiro (6 pontos)

Faça programa (e apresente os códigos) para integrar as equações de HH (1) usando o método de RK de quarta ordem e (2) o de Euler exponencial

Variando a corrente externa de 0 a 30 μA (com passos de 5 μA) apresente gráficos G_i para a evolução temporal do sistema. (O passo de integração Δt entre 0.01 e 0.025 ms, com tempo total de integração de 100 a 1000 ms)

- G_1) das funções α e β e os tempos característicos τ para os 3 tipos de portão como função de V . Porque o portão h é dito de inativação? Qual é o portão que reage mais rapidamente a mudanças de potencial?
- G_2) da diferença de potencial V através da membrana e de n , m e h ,
- G_3) das correntes nos canais de sódio e de potássio,
- G_4) das condutâncias dos canais de sódio e de potássio,

3 Equações de Fitzhugh-Nagumo (4 pontos)

Um conjunto de equações diferenciais mais simples que o de HH foi proposto por Fitzhugh (61) e por Nagumo et al (62). A voltagem através da membrana é v e w descreve (mas não é) a condutividade dinâmica de um só tipo de canal iônico.

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v(v - a)(1 - v) - w + I$$

$$\frac{dw}{dt} = v - pw - b$$

Uma boa escolha para os parâmetros é

$\varepsilon = .005$, $a = .5$, (unidades de decimos de volt) $b = .15$, $p = 1.0$, $I = .04\mu A$ até $.2\mu A$

Faça uma rotina de integração de Runge Kutta de quarta ordem e integre este sistema de equações. Apresente

- gráficos da evolução temporal de v e w para valores de $I = .04\mu A$ até $.2\mu A$. Encontre valores interessantes de I ...

4 Estude a estrutura das soluções. (Pontos extras)

(Não vi este tipo de resultado publicado e voce pode brincar com os integradores que acabou de construir.)

Nos dois casos (HH e FN) voces vão encontrar que existe um valor de I_{ext-c} tal que se $I_{ext} > I_{ext-c}$ haverá uma sequência infinita de pulsos (spikes). Para correntes pequenas não há spikes. Aumentando a corrente chegamos a um valor I_1 onde os sistema dá um spike e volta ao equilíbrio.

aumentando um pouco mais encontramos I_2, I_3, \dots, I_n onde o sistema dá 2, 3, ..., n, spikes e volta ao equilíbrio. É interessante notar que

$$|I_{ext-c} - I_n| = Cn^{-x}$$

Voce pode encontrar os valores I_n onde os sistema muda de comportamento e fazendo um gráfico log-log determinar o expoente x que descreve a taxa de acumulação. (o valor que eu encontrei para o expoente no caso de HH é $x \simeq 2.3$)