

# Estudo do Potencial de Ação em Neurônios utilizando o Modelo de Hodgkin-Huxley

## Study of the Action Potential in Neurons using the Hodgkin-Huxley Model

Isaac Breno da Silva Morais<sup>1</sup>, Lucimara Perpétua Ferreira<sup>2</sup>, Flávio Henrique Sant'Ana Costa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos - UNIFEB, Barretos, Brasil  
<sup>2</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo - IFSP, São Paulo, Brasil

### Resumo

O sistema nervoso processa, recebe e transmite informações dos mais diversos componentes sensoriais, permitindo o controle e a integração das atividades internas e externas de um organismo. Suas unidades básicas de funcionamento são células altamente especializadas denominadas neurônios, capazes de conduzir os sinais neurais. Tais sinais são transmitidos por meio de potenciais de ação, que são variações rápidas do potencial elétrico da membrana celular dos neurônios, devido ao movimento de íons através de canais iônicos presentes nas membranas. Uma forma de compreender os processos biofísicos por trás do potencial de ação é através do estudo do modelo de Hodgkin-Huxley (HH), que apresenta um conjunto de equações capaz de descrever a dinâmica temporal das condutâncias dos íons presentes no interior e exterior da membrana, a fim de determinar a corrente iônica e o potencial de ação. Embora o modelo HH descreva de forma satisfatória o potencial de ação, seu sistema de equações é determinístico. Uma vez que o fenômeno do movimento dos íons pode ser compreendido como um processo probabilístico, uma descrição mais acurada poderia ser realizada utilizando um formalismo estocástico, como o método Monte Carlo dinâmico (método DMC). Nesse contexto, o presente trabalho tem por objetivo utilizar do método DMC para estudar o modelo HH do ponto de vista estocástico. Mostramos que o método DMC se mostra uma ferramenta viável e com resultados satisfatórios a respeito do modelo HH, possibilitando observá-lo sob uma perspectiva estocástica.

**Palavras-chave:** Potencial de Ação; Modelo de Hodgkin-Huxley; Monte Carlo dinâmico.

### Abstract

*The nervous system processes, receives and transmits information from the most diverse sensory components, allowing the control and integration of the organism internal and external activities. Its basic units are highly specialized cells, called neurons, capable of conducting neural signals. Such signals are transmitted through action potentials, that are fast variations in the electrical potential of the neuron cell membrane, due to the movement of ions through ion channels present in cell membranes. One way of mathematically to describe the biophysical processes involved with the action potential is through the Hodgkin-Huxley (HH) model, to analyze the temporal dynamics of conductances inside and outside the membrane, and the ionic current. Although the HH model satisfactorily describes the action potential, its system of equations is deterministic. Since the phenomenon of ion movement can be understood as a probabilistic process ordered in time, a more accurate description could be performed using a stochastic formalism such as the dynamical Monte Carlo method (DMC). In this context, the present study aimed to use the DMC method to study the HH model from a stochastic point of view. We show that the DMC method proves to be a viable tool that has satisfactory results regarding the HH model, making it possible to observe it from a stochastic perspective.*

**Keywords:** Action Potential; Hodgkin-Huxley Model; Dynamical Monte Carlo.

### 1. Introdução

Para analisar os processos fundamentais, responsáveis pelo processamento biológico e químico das informações, que podem desencadear, no controle das ações mecânicas, devemos investigar a transmissão de sinais através do sistema nervoso. O sistema nervoso processa, recebe e transmite informações dos mais diversos componentes sensoriais; isso permite o controle e a integração das atividades internas do organismo, restando por fim a percepção, análise e resposta aos estímulos externos (1).

O sistema nervoso possui como unidades básicas de funcionamento, células altamente especializadas - os neurônios têm como função conduzir os sinais neurais, mensagens elétricas capazes de percorrer todo o corpo do organismo, carregando consigo determinadas informações. Esses sinais são transmitidos por meio de potenciais de ação, que são

variações rápidas do potencial elétrico da membrana celular dos neurônios, devido ao movimento de íons através de canais iônicos presentes nas membranas. Essas variações podem durar intervalos da ordem de milissegundos (2).

Na busca de um melhor entendimento sobre os complexos processos biofísicos acerca da eletrofisiologia celular, nas últimas décadas, foram desenvolvidos diversos trabalhos que consistiam na elaboração de modelos biológicos e descrições matemáticas do potencial de ação. Alguns dos primeiros modelos surgiram na década de 1930 e tentavam explicar a excitação e condução do impulso elétrico nos axônios. Nesse contexto, duas abordagens gerais foram amplamente utilizadas (3).

A primeira consistia na construção de circuitos equivalentes a partir de elementos convencionais (o que inclui uma chave que se fechava quando o potencial da membrana atingisse um determinado valor), a fim de prever o potencial de ação. Porém,

tais modelos não se mostraram eficazes devido ao mecanismo de excitação assumido ser inadequado para explicar o período das mudanças de excitabilidade. Alguns exemplos de modelos que seguiam essa abordagem foram os propostos por Rushton e Offner, Weinberg, e Young (3).

A segunda abordagem partia do princípio de que os modelos deveriam ser puramente matemáticos, nos quais as variáveis de estado corresponderiam a conceitos fisiológicos como um grau de excitação ou acomodação, assim como a grandezas elétricas. Posteriormente, eles serviriam como base para modelos com diferentes tipos de variáveis de estado. Tal abordagem foi utilizada por Blair, Rashevsky, Hill, Monnier, e Young (3).

Um estudo pioneiro e notável foi o de Hodgkin e Huxley (4), que desenvolveram um modelo matemático para a origem e propagação do potencial de ação a partir de experimentos com o axônio gigante de uma lula. O modelo de Hodgkin-Huxley (HH) apresenta um sistema de equações diferenciais não-lineares capazes de descrever a dinâmica temporal das condutâncias dos íons presentes no interior e exterior da membrana, a fim de determinar a corrente iônica e o potencial de ação.

Apesar do sucesso do modelo HH em descrever fenomenologicamente o potencial de ação, trata-se de um conjunto de equações diferenciais determinísticas. Uma vez que o processo fundamental de troca iônica pode ser compreendido como um processo probabilístico, uma descrição mais acurada poderia ser realizada utilizando um formalismo estocástico. Para isso, pode ser utilizado o método Monte Carlo, mais especificadamente, a variante Monte Carlo dinâmico (método DMC). O método DMC constitui um esquema numérico para avaliar a dinâmica temporal real, fora do equilíbrio, de sistemas estudados em mecânica estatística. Ele tem sido amplamente utilizado na solução de problemas biológicos e epidêmicos, como apresentado nos trabalhos de Aiello e da Silva (5), Aiello et al. (6) e Costa (7).

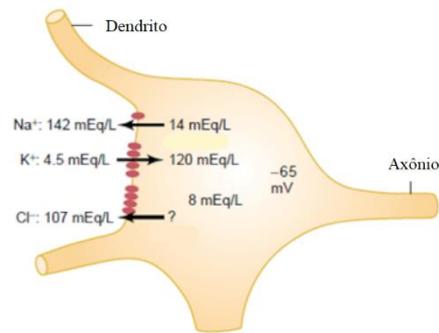
A partir dessa conjuntura, o presente trabalho teve por objetivo utilizar o método DMC para estudar o modelo HH do ponto de vista estocástico, comparando os resultados com os dados experimentais de Hodgkin e Huxley (4). Mostramos que o método DMC possibilita observar o modelo HH de uma perspectiva probabilística e até encontrar semelhanças com outros problemas, como o modelo de Adsorção-Desorção (8).

## 2. Modelos e métodos

### 2.1. O Potencial de Ação

As concentrações iônicas de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ) dos dois lados da membrana celular são responsáveis por uma diferença de potencial (ddp), como pode ser visto na Fig.1. Sob condições adequadas, as diferenças de concentração geram um potencial de repouso de cerca de  $-90 \text{ mV}$ . O potencial de ação, por outro lado, ocorre devido à variação brusca do potencial de repouso da membrana, que é negativo, para um potencial de membrana positivo, e

retornando novamente de forma rápida para um potencial negativo, permitindo o deslocamento do potencial ao longo da fibra nervosa (2).

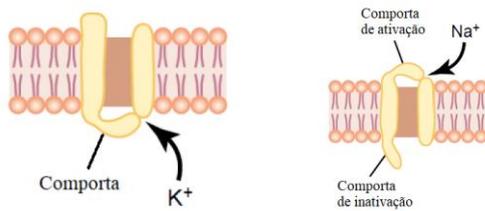


**Figura 1.** Distribuição das concentrações dos íons sódio, potássio e cloreto ao longo da membrana de uma célula nervosa. Na dinâmica celular, os íons sódio e potássio atuam ativamente no processo do potencial de ação, enquanto os íons cloreto atuam de forma passiva. Fonte: Adaptado de Guyton e Hall (2006).

De forma simples, pode-se compreender a ocorrência do potencial de ação através de três etapas consecutivas: I) repouso; II) despolarização; e III) repolarização. A primeira fase corresponde ao potencial de repouso da membrana. Nela, a membrana é dita polarizada, devido ao seu grande potencial negativo. Em seguida, ocorre a despolarização. Nessa etapa, a membrana fica muito permeável aos  $\text{Na}^+$ , o que facilita o influxo desses íons para o interior da célula, fazendo com que o estado polarizado se perca e o potencial tenda à positividade. Por fim, ocorre o restabelecimento do potencial de repouso (2).

Outro meio de compreender de forma mais detalhada esses fenômenos é observando o comportamento dos canais dependentes da voltagem. Esses canais possuem comportas (duas no caso dos canais para os íons  $\text{Na}^+$  e uma no caso dos canais para os íons  $\text{K}^+$ ) que controlam a permeabilidade dos canais para a passagem de íons, nesse caso, em específico, a conformação molecular (aberto ou fechado) responde ao potencial elétrico entre as faces da membrana. Esta característica pode ser vista como a causa básica do potencial de ação (2).

Como dito anteriormente, o canal voltagem-dependente do  $\text{Na}^+$  possui duas comportas, uma mais externa (comporta de ativação) e uma mais interna (comporta de inativação), como ilustra a Fig. 2. Quando o potencial de membrana fica menos negativo, saindo de  $-90 \text{ mV}$  e variando entre  $-70 \text{ mV}$  e  $-50 \text{ mV}$ , a comporta de ativação sofre uma alteração conformacional e é aberta, fazendo com que os íons  $\text{Na}^+$  inundem o interior da membrana (aumento da permeabilidade). O mesmo aumento de potencial que abre a comporta de ativação, também fecha a comporta de inativação, porém com alguns décimos de segundos de atraso em comparação a abertura da comporta de ativação. Com o canal fechado, a membrana começa a voltar para o estado de potencial de repouso (repolarização), sendo que a comporta de inativação permanece fechada até que o potencial de repouso seja alcançado (2).



**Figura 2.** Canais voltagem-dependentes para os íons K<sup>+</sup> e Na<sup>+</sup>.  
Fonte: Adaptado de Guyton e Hall (2006).

Em relação ao canal voltagem-dependente do K<sup>+</sup> (Fig. 2. – Lado esquerdo), a comporta do canal se mantém fechada durante o potencial de repouso. Quando o potencial varia de -90 mV a 0, a alteração provoca uma lenta mudança conformacional, abrindo-se e permitindo a passagem de íons K<sup>+</sup> para o exterior da membrana. No entanto, devido à lentidão da mudança, os canais abrem-se junto com o começo da inativação dos canais de Na<sup>+</sup>, de forma que a diminuição do influxo de íons Na<sup>+</sup> para o interior e o aumento do efluxo de íons K<sup>+</sup> para o exterior acelera o processo de repolarização da membrana<sup>2</sup>.

**2.2. O Modelo de Hodgkin-Huxley**

A premissa inicial para a elaboração do modelo HH parte da Eq. (1), em que *I* é a densidade de corrente total no tempo *t*, *C<sub>m</sub>* é a capacitância da membrana por unidade área (assumida como uma constante), *V* é o potencial de membrana e *I<sub>i</sub>* é a densidade de corrente iônica,

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + I_i \tag{1}$$

A corrente iônica pode ser representada pela soma das correntes iônicas individuais (Eq. 2) provocadas pelos íons sódio (*I<sub>Na</sub>*), potássio (*I<sub>K</sub>*) e outros (*I<sub>l</sub>*),

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l \tag{2}$$

Cada corrente é uma função da diferença de potencial, com a forma *I<sub>j</sub>* = *g<sub>j</sub>*(*V* - *V<sub>j</sub>*), com *j* ∈ {*Na*, *K*, *l*}. Os termos *g<sub>j</sub>* são as condutâncias dos respectivos potenciais, e *V<sub>j</sub>* são os respectivos potenciais de repouso.

No modelo HH, as condutâncias são também funções com dependência do potencial e do tempo, representadas aqui por um parâmetro *u* = *u*(*V*, *t*), de forma que *g<sub>j</sub>* = *ḡ<sub>j</sub>**f<sub>j</sub>*(*u*), sendo *ḡ<sub>j</sub>* uma constante (com dimensões de m.mho/cm<sup>2</sup>). O parâmetro *u* ∈ {*n*, *m*, *h*} é uma variável adimensional que pode variar entre 0 e 1, e a evolução temporal desse parâmetro é dada por,

$$\frac{du}{dt} = \alpha_u(1 - u) - \beta_u u \tag{3}$$

As funções *f<sub>j</sub>*(*u*) são representadas por *f<sub>K</sub>* = *n*<sup>4</sup>, *f<sub>Na</sub>* = *m*<sup>3</sup>*h* e *f<sub>l</sub>* = 1; *α<sub>u</sub>* = *α<sub>u</sub>*(*V*) representa o fluxo de elementos para o interior da célula, enquanto *β<sub>u</sub>* = *β<sub>u</sub>*(*V*) é a taxa de transferência do interior para o exterior (4).

Uma fundamentação física que pode ser atribuída à Eq. (3) em conjunto com as equações *f<sub>j</sub>*(*u*), para

os seus diferentes íons, baseia-se na concepção de que *n* representa a proporção de íons K<sup>+</sup> no interior da célula e *n* - 1 a proporção de íons no exterior; esses íons podem atravessar a membrana somente quando quatro elementos ocupam determinada região da membrana; A parte de *m* representa um mecanismo mais complexo de ativação e inativação, descrita por Hodgkin e Huxley (4), sendo a proporção de moléculas Na<sup>+</sup> ativadoras no interior da célula e *m* - 1 a proporção no exterior; *h* é a proporção de moléculas inativadoras no exterior e *h* - 1 a proporção no interior. Quando três moléculas ativadoras se juntam à uma molécula inativadora o processo de (in)fluxo ocorre apropriadamente.

Sendo assim, pode-se obter uma equação geral (Eq. 4), a partir da Eq. (1), que relaciona o potencial da membrana com as condutâncias dos íons, dadas pelas equações apresentadas anteriormente,

$$I_i = \sum_j g_j(V - V_j) - C_m \frac{dV}{dt} \tag{4a}$$

$$= \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_l (V - V_l) - C_m \frac{dV}{dt} \tag{4b}$$

Por fim, após medidas extensivas realizadas por Hodgkin e Huxley (4), estabeleceu-se as dependências das taxas de fluxo e influxo de elementos com o potencial da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \alpha_n &= 0.01(V + 10) / \{ \exp[(V + 10)/10] - 1 \}; \\ \beta_n &= 0.125 \exp(V/80); \\ \alpha_m &= 0.1(V + 25) / \{ \exp[(V + 25)/10] - 1 \}; \\ \beta_m &= 4 \exp(V/18); \\ \alpha_h &= 0,07 \exp(V/20); \\ \beta_h &= \left[ \exp\left(\frac{V+30}{10}\right) + 1 \right]^{-1}; \end{aligned}$$

**2.3. O Método Monte Carlo Dinâmico**

O método Monte Carlo (MC) é constituído por uma classe de métodos numéricos e estatísticos utilizados originalmente no desenvolvimento de armas nucleares, em Los Alamos, durante a década de 1940 (9). O método tem sido bem aplicado e difundido em áreas que englobam a mecânica estatística e o equilíbrio de sistemas, entretanto o método MC também pode ser utilizado no estudo de fenômenos dinâmicos, sendo chamado, nesse caso, de método Monte Carlo cinético (KMC) (8) ou Monte Carlo dinâmico (DMC) (5).

De maneira geral, o método DMC se baseia na equação mestra Markoviana, e Aiello e Da Silva (5) mostraram que é possível interpretar a evolução estocástica de um sistema através da equação

$$\frac{dA}{dt} = \sum_j r_j^+ P_j(t) A^{\dagger} - \sum_j r_j^- P_j(t) A_j \tag{5}$$

em que *A* é uma grandeza média macroscópica, com componentes microscópicos, *r<sub>j</sub><sup>+</sup>* e *r<sub>j</sub><sup>-</sup>* são taxas mesoscópicas de aumento ou diminuição da grandeza *A*, dependentes do estado *j*; as probabilidades *P<sub>j</sub>*(*t*) são geradas após várias

simulações;  $A_j^f$  representa a fonte de  $A_j$ , ou seja, à medida que a fonte aumenta,  $A_j$  diminui, e vice-versa. Se as taxas  $r_j^+$  e  $r_j^-$  não dependerem da configuração  $j$ , a Eq. (5) pode ser escrita da seguinte forma,

$$\frac{dA}{dt} = r^+ A^i - r^- A \quad (6)$$

É possível mostrar que a solução numérica da Eq. (5) pode ser dada por

$$A(t) = \sum_k \sum_{(ij)} \left( \frac{\omega_{j \rightarrow i}}{W_{t_k}^{max}} \right) \left( \frac{1}{N} \right) P_j(t_k) \Delta A_{ij} \quad (7)$$

em que  $\omega_{j \rightarrow i}$  é a taxa de transição microscópica entre os estados  $i$  e  $j$ , e  $W_{t_k}^{max}$  é a maior taxa presente no sistema, composto por  $N$  elementos. Interpreta-se  $\omega_{j \rightarrow i}/W_{t_k}^{max}$  como a frequência de ocorrência dos eventos em cada tempo  $t_k$ , caracterizando um processo hierárquico. Assim, um procedimento DMC consiste em: (i) selecionar randomicamente um elemento do sistema com a probabilidade  $(1/N)$ ; (ii) tentar mudar o estado do sistema conforme a probabilidade  $(\omega_{j \rightarrow i}/W_{t_k}^{max})$ , atualizando a configuração do sistema de acordo com  $\Delta A_{ij}$ ; e (iii) incrementar o tempo  $\Delta t_k = (NW_{t_k}^{max})^{-1}$  a cada tentativa. Após repetir o processo várias vezes, geramos  $P_j(t_k)$ <sup>7</sup>.

### 3. Resultados

#### 3.1. Solução do modelo HH pelo Método de Runge-Kutta (RK) de Quarta Ordem

Para analisar o modelo HH, elaboramos algoritmos computacionais utilizando a linguagem *Python*. Aplicamos o método RK (10), com a condição  $dV/dt = 0$  e o passo de integração  $\Delta t = 0,01$  s. Utilizamos como parâmetros para a Eq. (4):  $g_K = 36$ ;  $g_{Na} = 120$ ; e  $g_l = 0,3$  m.mho/cm<sup>2</sup>;  $V_K = 12$ ;  $V_{Na} = -115$  e  $V_l = -10,613$  mV; as concentrações iniciais, isto é  $u(t=0) = u_0$ , como  $u_0 = \alpha_u(V_0)/[\alpha_u(V_0) + \beta_u(V_0)]$ . No caso específico desta simulação utilizamos  $u_0 = 0$ .

Os resultados obtidos para a solução, utilizando o método RK, estão apresentados na Fig. 3. A solução RK foi comparada à solução de Hodgkin e Huxley (4).

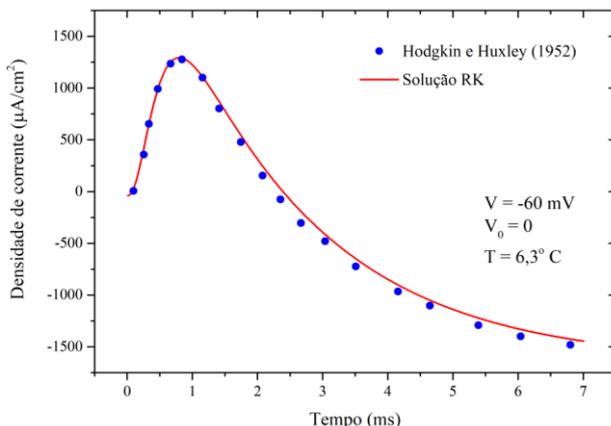


Figura 3. Densidade de corrente, comparando-se a solução pelo método RK e a proposta por Hodgkin e Huxley.

#### 3.2 Solução pelo método DMC

Representamos as moléculas através de uma rede bidimensional de  $N = L \times L$  sítios, sendo que cada sítio poderia assumir o *status* de cheio (molécula ativadora) ou vazio (molécula inativadora) para cada parâmetro  $u \in \{n, m, h\}$ . Utilizamos o parâmetro  $L = 200$  sítios e realizamos 20 simulações para cada procedimento, obtendo a média. Distribuímos  $U_0$  elementos pela rede, correspondentes à concentração  $u_0 = U_0/N$ , de forma que  $N = U_0 + U_v$ , sendo  $U_v$  o número de sítios vazios. As taxas mesoscópicas relacionadas com cada elemento foram obtidas comparando as Eqs. (3) e (6), de forma que  $r_u^+ = \alpha_u(V)$  e  $r_u^- = \beta_u(V)$ . Os erros relativos à simulação DMC estão plotados nas figuras e são menores que os símbolos utilizados para os valores médios.

Realizamos três procedimentos computacionais, um para  $K^+$  e um para  $Na^+$ , ambos isoladamente, e um procedimento para o modelo completo. Para o potássio, temos a relação  $N = N_0 + N_v$ ; para o sódio,  $N = M_0 + M_v + H_0 + H_v$ ; e para o procedimento completo o número de sítios obedece  $N = N_0 + M_0 + H_0 + N_v + M_v + H_v$ . O esquema numérico DMC consistia em escolher aleatoriamente um sítio e tentar mudar seu *status* de vazio para cheio, com a taxa  $\alpha_u$ , ou de cheio para vazio, com a taxa  $\beta_u$ . Com exceção do procedimento realizado para o sódio isoladamente, nota-se que nossa abordagem difere dos procedimentos convencionalmente utilizados para resolver sistemas, como o SIRS, em que os elementos podem mudar de *status* entre si (5). Aqui, apesar de todos os elementos estarem espalhados randomicamente pela mesma rede, transições *inter-classes* ( $n, m, h$ ) não são permitidas. A Fig. 4 apresenta os resultados encontrados para a variável  $n$ , comparando a solução DMC com a solução exata da Eq. (3),  $u = u_\infty - (u_\infty - u_0) \exp[-t/(\alpha_u + \beta_u)]$ , com  $u_\infty = \alpha_u/(\alpha_u + \beta_u)$ .

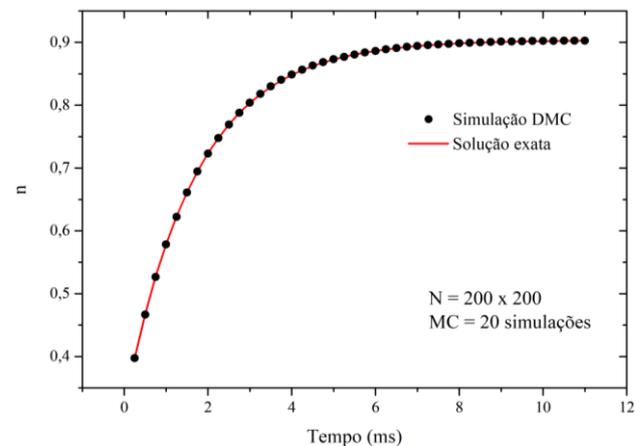
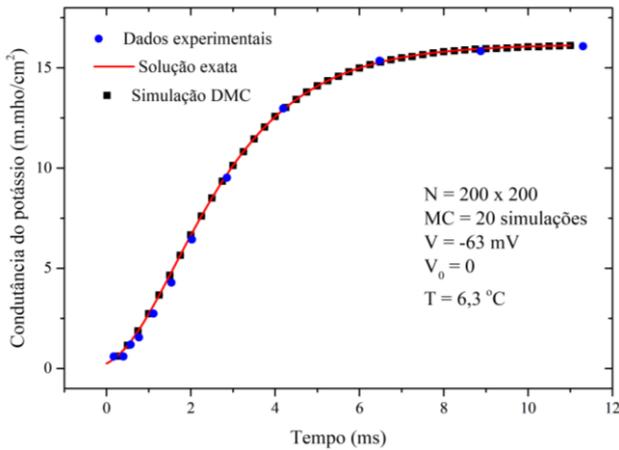


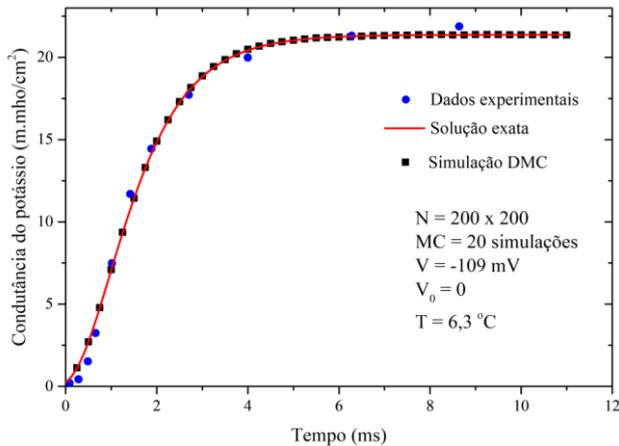
Figura 4. Valores da variável  $n$  ao longo do tempo.

Os resultados obtidos para o procedimento com  $K^+$  estão mostrados nas Figs. 5 e 6. Utilizamos  $\bar{g}_K = 24,276$  m.mho/cm<sup>2</sup> e  $\bar{g}_K = 24,27$  m.mho/cm<sup>2</sup> para  $V = -63$  mV e  $V = -109$  mV, respectivamente. Esses valores foram calculados de parâmetros obtidos por Hodgkin e Huxley (4), sendo  $n_\infty =$

$(g_{K\infty}/\bar{g}_K)^{1/4}$ , com  $n_\infty$  e  $g_{K\infty}$  valores assintóticos. A solução DMC também foi comparada com os dados experimentais<sup>4</sup> e com a solução exata. Cabe ressaltar que a solução analítica foi simplificada para  $\alpha_n$  e  $\beta_n$  constantes, caso em que  $dV/dt = 0$ .

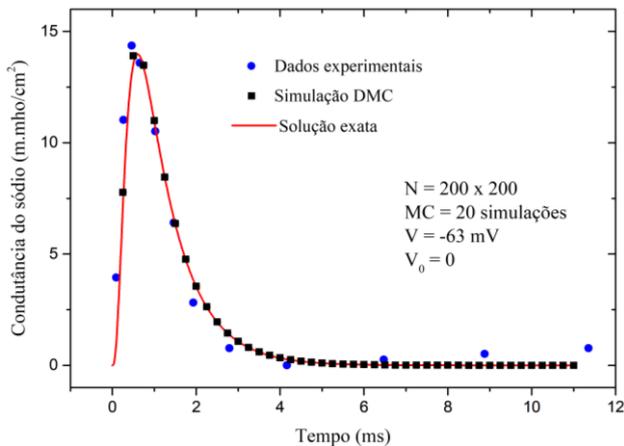


**Figura 5.** Condutância do potássio para  $V = -63$  mV, com os parâmetros<sup>4</sup>  $n_\infty = 0,891$  e  $g_{K\infty} = 15,30$  m.mho/cm<sup>2</sup>.

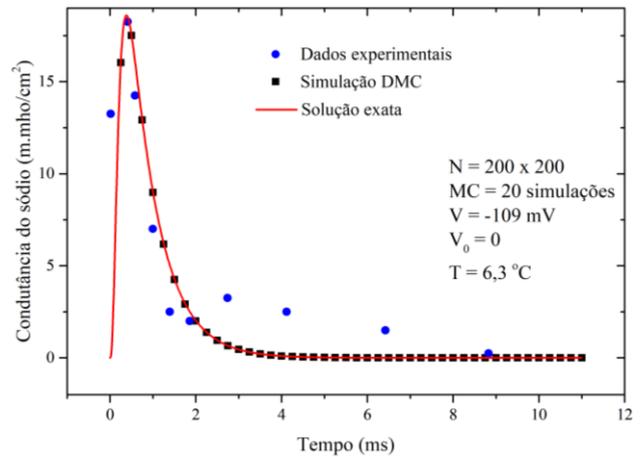


**Figura 6.** Condutância do potássio para  $V = -109$  mV, com os parâmetros<sup>4</sup>  $n_\infty = 0,961$  e  $g_{K\infty} = 20,70$  m.mho/cm<sup>2</sup>.

Os resultados obtidos para o procedimento Na<sup>+</sup> estão dispostos nas Figs. 7 e 8. Para esse procedimento, utilizamos a concentração inicial  $m_0 = 0$  e  $h_0$  com a forma convencional determinada para  $u_0$ .

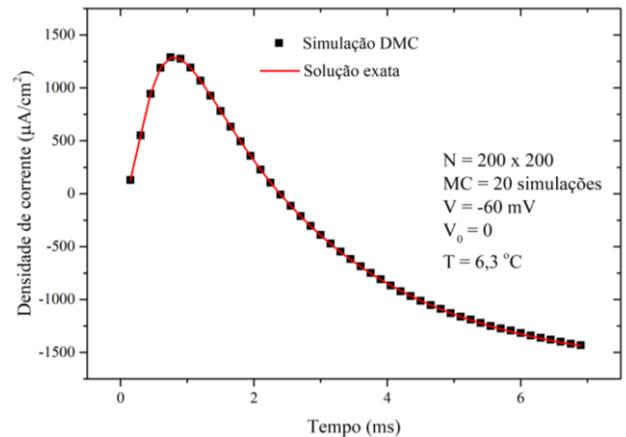


**Figura 7.** Condutância do sódio para  $V = -63$  mV, com os parâmetros  $g'_{Na} = 38,2$  m.mho/cm<sup>2</sup>,  $m_\infty = 0,963$  e  $h_0 = 0,596$ , conforme especificado por Hodgkin e Huxley (4).

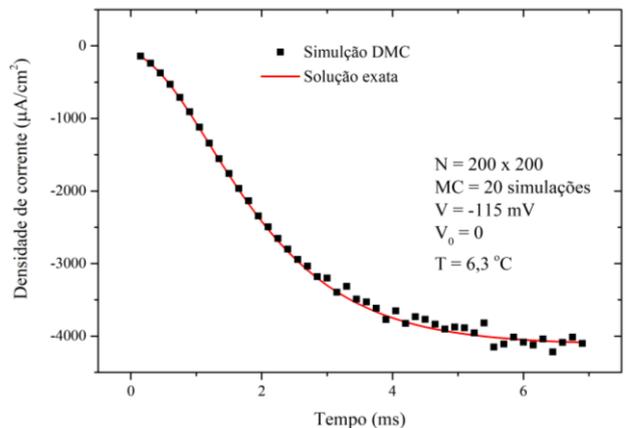


**Figura 8.** Condutância do sódio para  $V = -109$  mV, com os parâmetros  $g'_{Na} = 40,3$  m.mho/cm<sup>2</sup>,  $m_\infty = 0,980$  e  $h_0 = 0,596$ , conforme especificado por Hodgkin e Huxley (4).

Também estabelecemos como constantes os valores  $\alpha_m = 3,82$ ,  $\beta_m = 0,15$ ,  $\alpha_h = 0$ ,  $\beta_h = 1,19$ ,  $\bar{g}_{Na} = 71,755$  m.mho/cm<sup>2</sup> para o potencial  $V = -63$  mV; e  $\alpha_m = 7,00$ ,  $\beta_m = 0,14$ ,  $\alpha_h = 0$ ,  $\beta_h = 1,50$ ,  $\bar{g}_{Na} = 71,828$  m.mho/cm<sup>2</sup> para  $V = -109$  mV. Esses valores foram encontrados através dos dados obtidos por Hodgkin e Huxley<sup>4</sup>, sendo  $\bar{g}_{Na} = g'_{Na}/(m_\infty^3 h_0)$  e  $m_\infty$  um valor assintótico. Novamente, a solução DMC foi comparada com os dados experimentais de Hodgkin e Huxley (4) e com a solução exata.



**Figura 9.** Densidade de corrente para  $V = -60$  mV, comparando-se a solução exata das Eqs. (4) e a simulação DMC. As concentrações iniciais foram as mesmas da Fig. 3.



**Figura 10.** Densidade de corrente para  $V = -115$  mV, comparando-se a solução exata das Eqs. (4) e a simulação DMC. As concentrações iniciais foram as mesmas da Fig. 3.

### 3.3 Interação Local: O modelo HH generalizado

Consideramos até aqui as taxas mesoscópicas exatamente iguais às taxas microscópicas. No entanto, cabe introduzir uma generalização do modelo HH, utilizando interações locais do tipo busca por espaço (5,7). Nesse caso, modificamos a taxa do potássio para  $\omega_{V \rightarrow C} = \gamma \alpha_n(V) + \lambda [1 - (1 - p_0)^n]$ , sendo o segundo membro desta equação a representação das interações locais.  $p_0$  é a probabilidade de um único sítio vazio ( $V$ ) ser preenchido, tendo apenas um vizinho cheio ( $C$ ) ao redor, i.e.,  $n = 1$ . Utilizamos aqui uma vizinhança de Moore, ou seja,  $0 \leq n \leq 8$ . As variáveis  $\Gamma$  e  $\Lambda$  obedecem à relação  $\gamma + \lambda = 1$ , e representam o balanço entre as interações globais e as interações locais. Os resultados obtidos para o procedimento generalizado são mostrados nas Figs. 11 e 12. Aplicamos os mesmos parâmetros para a solução RK (Fig. 3) (exceto  $u_0$ ), e diferentes fatores  $p_0$  e  $\lambda$ . A solução DMC foi comparada com a solução RK da Eq. (4).

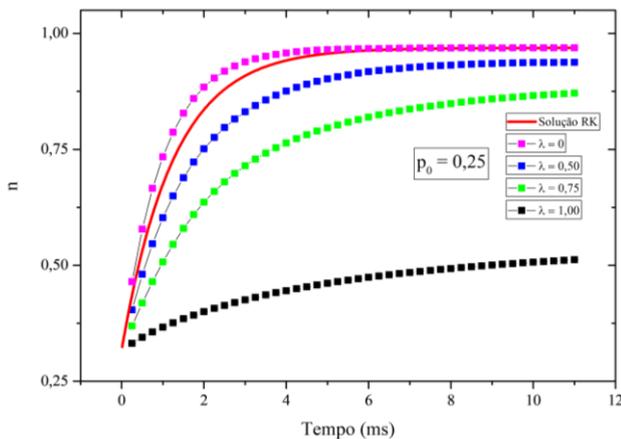


Figura 11. Valores da variável  $n$  no modelo HH generalizado. Para a solução RK, o valor de  $n_0 = 0$ .

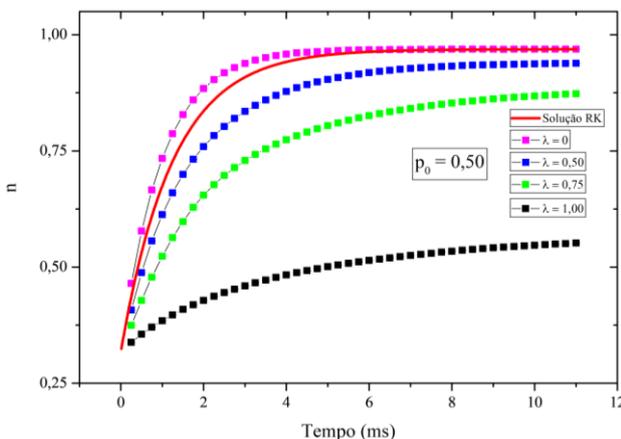


Figura 12. Valores da variável  $n$  no modelo HH generalizado.

### 4. Discussão

O primeiro aspecto a ser observado é em relação à comparação entre a solução encontrada pelo método RK e os dados da solução proposta por Hodgkin e Huxley (4) na Fig. 3. Embora inicialmente as soluções convirjam, a partir de 1,5 ms, percebe-se que há uma divergência que continua ao longo das curvas. Isso se deve ao método de resolução da Eq. (4) ser

diferente nas duas situações. Enquanto utilizamos o método RK, cuja precisão é da ordem de  $\Delta t^2$ , Hodgkin e Huxley (4) propõem uma solução utilizando uma integração por meio do método de Hartree. Não foi o foco desse trabalho a comparação com o método de Hartree, no entanto, podemos inferir que o próprio método tem sua precisão numérica, podendo influenciar nos resultados obtidos.

A solução encontrada para os valores da variável  $n$  ao longo do tempo, apresentada na Fig. 4, assemelha-se ao modelo Adsorção-Dessorção (AD) (8). No trabalho, Fichthorn e Weinberg descrevem a trajetória temporal do modelo de AD relacionando taxas médias de adsorção ( $r_A$ ) e de dessorção ( $r_D$ ) em função da fração de cobertura  $\theta$ , como mostra a equação,

$$\frac{d\theta}{dt} = r_A(1 - \theta) - r_D\theta \quad (8)$$

que é muito similar à Eq. (3). Cabe ressaltar que caso a condição  $u_\infty > u_0$ , a curva da Fig. 4 passa a ter a concavidade invertida.

Embora em nosso trabalho tenhamos abordado as soluções tanto por RK quanto por DMC, no trabalho com o modelo AD, Fichthorn e Weinberg (1991) (8) usaram o método KMC. Suas soluções denotam o caráter vantajoso do uso de métodos MC na solução de problemas estocásticos. A ressalva é com relação à distribuição de tempos de espera. Enquanto no trabalho de Fichthorn e Weinberg (8) a distribuição de tempos é assumida como sendo uma distribuição de Poisson, em nosso trabalho elaboramos o algoritmo de forma que a distribuição é construída ao longo da trajetória temporal (5,7). De uma maneira geral, processos de Poisson estão relacionados com eventos independentes, e, portanto, Fichthorn e Weinberg (8) utilizam essa premissa *a priori*.

Nas Figs. 5 e 6, ao analisarmos os resultados para o potássio, notamos que há concordância com as soluções, visto que as curvas para a solução exata, simulações DMC e dados experimentais convergem adequadamente. Os resultados obtidos para o sódio, mostrados nas Figs. 7 e 8, também podem ser considerados adequados, apesar de uma variação mais perceptível dos dados experimentais com relação às soluções matemáticas.

No caso das densidades de corrente, indicadas nas Figs. 9 e 10, um aspecto importante a ser levado em conta durante a elaboração do algoritmo foi o fator de temperatura no tempo, pois ele foi capaz de alterar sua escala. De uma perspectiva física, ele reflete o fato de os canais iônicos serem sensíveis à temperatura, o que pode alterar as taxas de mudança de estado (abertura e fechamento do canal). A escolha de  $Q_{10} = 3$  baseia-se no trabalho de Hodgkin e Huxley (4) e ele é uma medida do grau de dependência da temperatura em um processo biológico. Do ponto de vista matemático, o fator de temperatura deve modificar todas as taxas de transição, i.e.,  $\alpha_u \rightarrow \alpha_u \phi$  e  $\beta_u \rightarrow \beta_u \phi$ . De outra maneira, esse fator pode ser fatorado e modificar diretamente a variação temporal da grandeza  $u$ , de forma que  $\frac{du}{dt} \rightarrow \frac{du}{\phi dt}$ . Nas simulações DMC, o

fator de temperatura afetou diretamente a estimativa do tempo de espera, uma vez que a taxa máxima  $W_{max,u} = \max(\alpha_u, \beta_u)$  também foi alterada.

Outro apontamento é a convergência entre as soluções exatas e simulações para a densidade de corrente. Para  $V = -60$  mV as curvas convergiram adequadamente, enquanto para  $V = -115$  mV, encontramos flutuações a partir de 3 ms, o que denota que um número de simulações maior pode ser requerido. Por fim, a generalização do modelo HH, mostrado nas Figs. 11 e 12, evidenciam uma contribuição deste trabalho para algo próximo dos primeiros princípios. Mostramos a diferença da solução de  $n$  quando os parâmetros locais são alterados em comparação com a solução RK, que pode ser compreendida como o caso em que  $\lambda = 0$ , ou seja, quando não há interações locais. Cabe ressaltar que no caso  $(\lambda, p_0) \neq 0$ , ou seja, na presença de interações locais, o método RK passa a não ser mais aplicável (5).

## 5. Conclusões

Neste trabalho, mostramos uma maneira de simular o modelo HH utilizando o método DMC. Trazemos como contribuição uma visão estocástica do modelo, que pode representar de maneira mais adequada o processo biológico, visto que de maneira geral, trata-se de um fenômeno intrinsecamente discreto. Essa visão contrasta com o modelo HH, que em sua essência trata o problema com matemática contínua.

No caso da simulação DMC, estruturamos um procedimento diferente dos processos convencionais, em que somente transições *inter-classe* são permitidas (5). Apesar das classes compartilharem a rede, a transição entre elas não é permitida. Além disso, nós generalizamos o modelo HH adicionando interações locais, o que pode contribuir para encontrarmos regras que representem o processo fundamental do potencial de ação.

Em síntese, podemos concluir que o método DMC é adequado para estudar o modelo HH, o que possibilitou dar uma interpretação estocástica para os canais iônicos e conseqüentemente, para o processo de potencial de ação. O trabalho acabou se tornando viável para a abertura de novas abordagens para o modelo HH sob a óptica do método DMC, com considerações como o uso da interação local entre os sítios cheios e vazios. Como sugestão de trabalhos futuros, está a investigação do modelo HH com  $dV/dt \neq 0$ , além de um estudo mais aprofundado, verificando o espaço de fase de parâmetros e a distribuição de tempos de espera, com respeito à interação local no modelo HH generalizado.

## Agradecimentos

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

## Referências

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
2. Guyton AC. Neurociência básica: anatomia e fisiologia. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 1993.

3. FitzHugh R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. In: Biological Engineering edited by H P Shawn. New York: McGraw Hill; 1969.
4. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology. 1952; 117:500-544.
5. Aiello OE, Da Silva MAA. New approach to dynamical Monte Carlo methods: application to an epidemic model. Physica A. 2003; 327:525-534.
6. Aiello OE, Haas VJ, Da Silva MAA, Caliri A. Solution of deterministic-stochastic epidemic models by dynamical Monte Carlo method. Physica A. 2000; 282:546-558.
7. Costa FHS. Sobre mecanismos mesoscópicos do crescimento de tumores [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2016. 74p.
8. Fichtorn KW, Weinberg WH. Theoretical foundations of dynamical Monte Carlo simulations. Journal of Chemical Physics. 1991; 95(2):1090-1096.
9. Kalos MH, Whitlock PA. Monte Carlo methods. 2. ed. Weinheim: Wiley; 2008.
10. DeVries P. A first course in computational physics. New York: John Wiley & Sons; 1994.

## Contato:

Isaac Breno da Silva Morais  
Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos - UNIFEB  
Avenida Prof. Roberto Frade Monte, 389, Aeroporto  
CEP: 14783-226, Barretos – SP, Brasil  
[isaac.morais@sou.unifeb.edu.br](mailto:isaac.morais@sou.unifeb.edu.br)