

# Aula 7

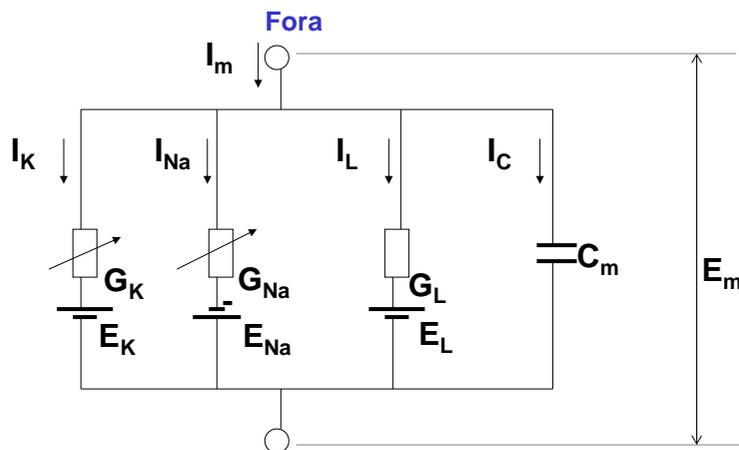
## Bases iônicas do potencial de ação

### Modelo de Hodgkin-Huxley para o PA e extensão

### Canais iônicos

1

### Modelo elétrico da membrana



$$I_m = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + I_k + I_{Na} + I_L$$

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - V_{Na})$$

## Modelo de Hodgkin-Huxley

1. Hodgkin & Huxley não conheciam sobre os canais de membrana, os quais eles desenvolveram um modelo.
2. A condutância a um determinado íon é decorrente da combinação do efeito de um grande número de canais iônicos de membrana.

3

## Modelo de Hodgkin-Huxley

3. Cada canal individual de íons pode ser pensado como contendo um pequeno número de portas físicas que regulam o fluxo de íons através do canal. O estado de cada porta pode ser aberto ou fechado e não é fixo.
4. Quando todas as portas de um canal particular, estão no estado aberto, os íons pode passar através do canal e o canal está aberto.
5. Se qualquer uma das portas está no estado fechado, os íons não pode fluir e o canal está fechado.



4

## Modelo de Hodgkin-Huxley

6. A dependência de tensão das condutâncias iônicas está incorporada no modelo HH, assumindo que a probabilidade de uma porta individual estar no estado aberto ou fechado depende do valor da tensão transmembrana.
7. Definindo  $p_i$  como a probabilidade de uma porta estar no estado aberto.
8. Se considerarmos um grande número de canais, em vez de um canal individual, podemos também interpretar  $p_i$  como a fração de portas em que a população que estão no estado aberto e  $(1-p_i)$  como a fração no estado fechado.



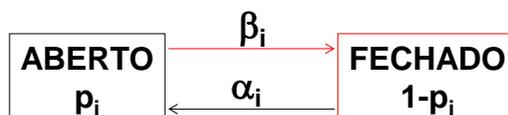
5

## Modelo de Hodgkin-Huxley

9. Transições entre os estados aberto e fechado no modelo HH são assumidos para obedecer a equação diferencial de primeira ordem:

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

onde  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  são coeficientes dependentes de tensão que descrevem as taxas de transição do estado "fechado para o aberto" e do estado "aberto para o fechado", respectivamente.



6

## Modelo de Hodgkin-Huxley

10. Um canal aberto contribui pouco para modificar a condutância da membrana.
11. A condutância da membrana a um determinado íon é dependente do número de canais abertos.
12. O número de canais abertos é proporcional ao número de portas no aberto.

7

## Modelo de Hodgkin-Huxley

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

13. Assim, a condutância da membrana é proporcional ao produto das probabilidades de uma porta estar no estado aberto ( $p_i$ ).

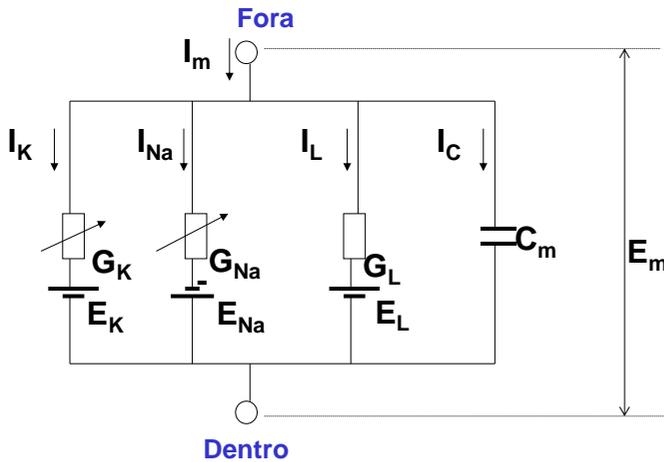
$$G_k = \bar{g}_k \prod_i p_i,$$

onde  $\bar{g}_k$  é uma constante de normalização, determinada pela máxima condutância ao íon quando todos os canais estão abertos.

8

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Corrente de K<sup>+</sup>



$$I_k = g_k (V_m - V_k)$$

$$g_k = \bar{g}_k \cdot n^4$$

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

$$\alpha_n = \frac{0.01(V_m + 10)}{\exp[(V_m + 10)/10] - 1}$$

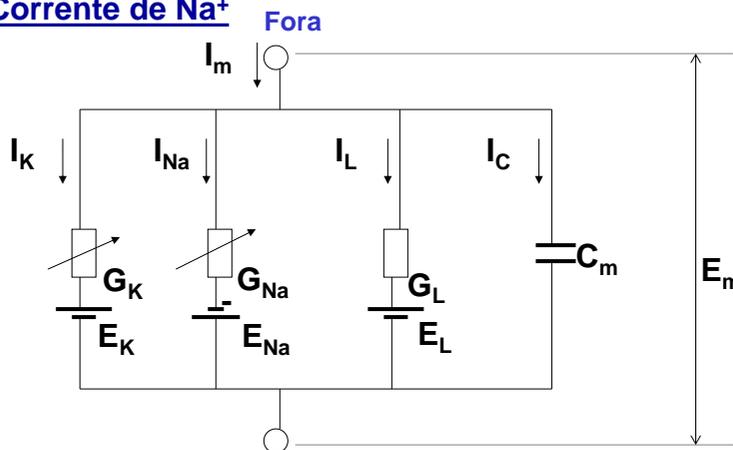
$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp(V_m/80)$$

$$I_k = \bar{g}_k n^4 (V_m - V_k)$$

9

# Modelo de Hodgkin-Huxley

## Corrente de Na<sup>+</sup>



$$I_m = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + I_k + I_{Na} + I_L$$

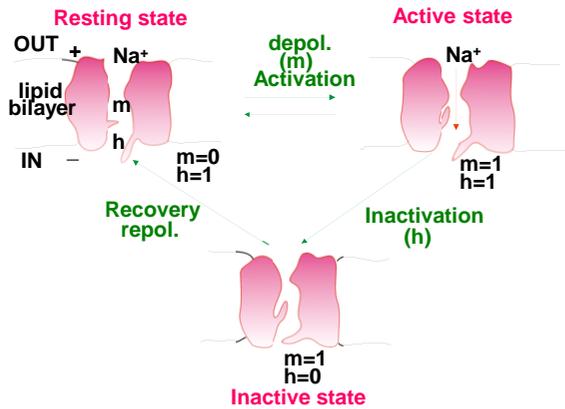
$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - V_{Na})$$

10

## Corrente de Na<sup>+</sup>

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - V_{Na})$$

Utilizando raciocínio semelhante ao do K<sup>+</sup>, a condutância ao Na<sup>+</sup> é dada por:



$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h$$

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

$$\alpha_m = \frac{0.1(V_m + 2.5)}{\exp[(V_m + 25)/10] - 1}$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp(V_m / 18)$$

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

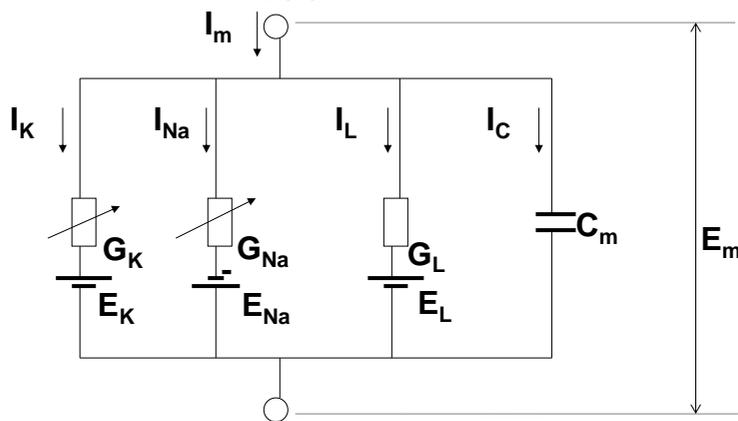
$$\alpha_h = 0.07 \exp(V_m / 20)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp[(V_m + 20)/10] + 1}$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h (V_m - V_{Na})$$

## Modelo elétrico da membrana

### Corrente de Vazamento



$$I_m = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + I_k + I_{Na} + I_L$$

$$I_L = g_L (V_m - V_L)$$

## Modelo Hodgkin e Huxley

$$I_m = I_C + I_k + I_{Na} + I_L$$

$$I_m = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + g_k (V_m - V_k) + g_{Na} (V_m - V_{Na}) + g_L (V_m - V_L)$$

$$I_m = C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K \cdot n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h (V_m - V_{Na}) + g_L (V_m - V_L)$$

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

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

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

$$\alpha_n = \frac{0.01(V_m + 10)}{\exp[(V_m + 10)/10] - 1}$$

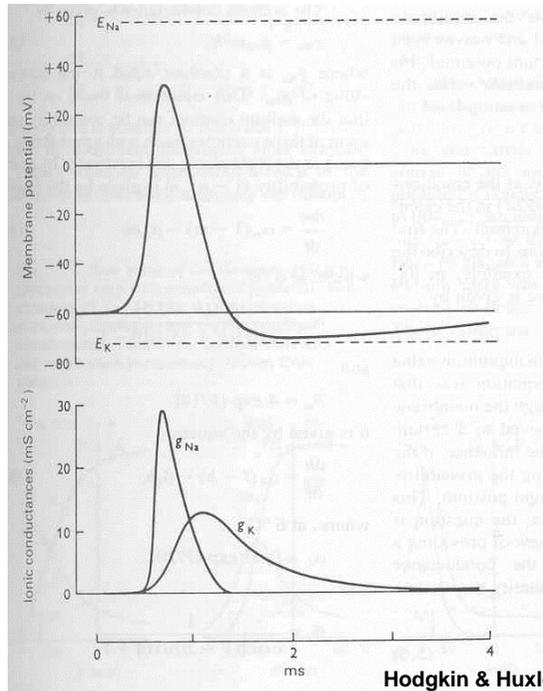
$$\alpha_m = \frac{0.1(V_m + 2.5)}{\exp[(V_m + 25)/10] - 1}$$

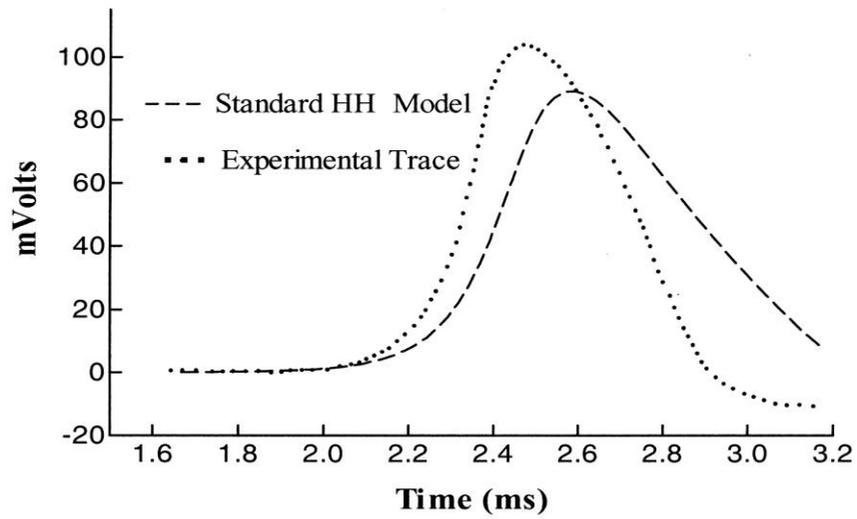
$$\beta_h = \frac{1}{\exp[(V_m + 20)/10] + 1}$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp(V_m/80)$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp(V_m/18)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(V_m/20)$$



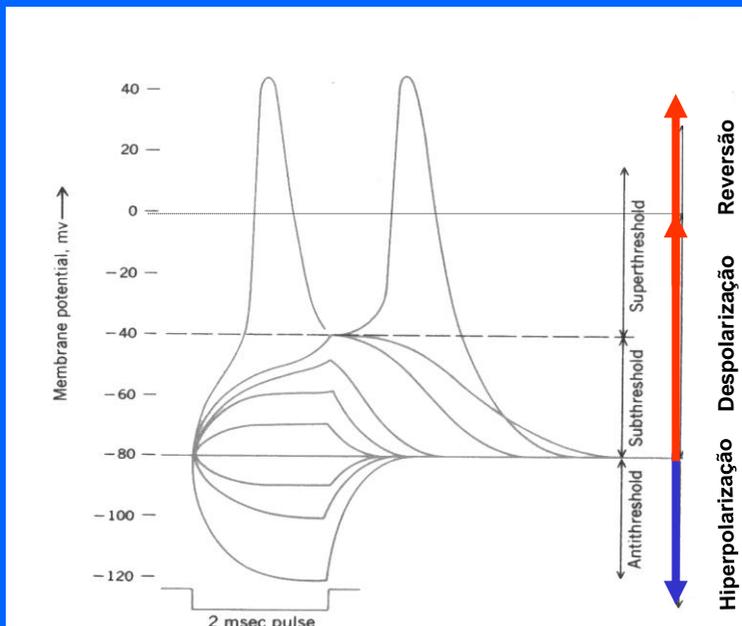


Sangrey T D et al. J Neurophysiol 2004;91:2541-2550

Journal of Neurophysiology

©2004 by American Physiological Society

### Potencial de Ação



16

## Modelo Hodgkin e Huxley

$$I_m = I_C + I_k + I_{Na} + I_L$$

$$I_m = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + g_k (V_m - V_k) + g_{Na} (V_m - V_{Na}) + g_L (V_m - V_L)$$

$$I_m = C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K \cdot n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h (V_m - V_{Na}) + g_L (V_m - V_L)$$

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

$$\alpha_n = \frac{0.01(V_m + 10)}{\exp[(V_m + 10)/10] - 1}$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp(V_m / 80)$$

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

$$\alpha_m = \frac{0.1(V_m + 2,5)}{\exp[(V_m + 25)/10] - 1}$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp(V_m / 18)$$

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

$$\beta_h = \frac{1}{\exp[(V_m + 20)/10] + 1}$$

$$\alpha_h = 0,07 \exp(V_m / 20)$$

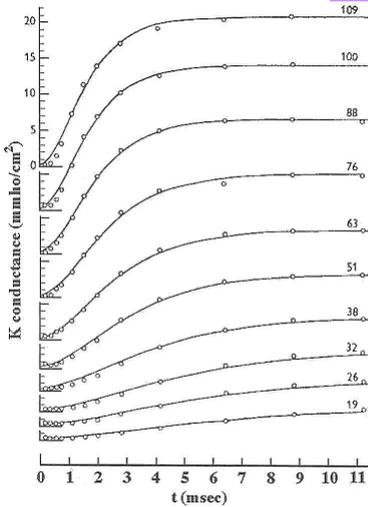
?

$$I_k = \bar{g}_k n^4 (V_m - V_k)$$

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

$$\alpha_n = \frac{0.01(V_m + 10)}{\exp[(V_m + 10)/10] - 1}$$

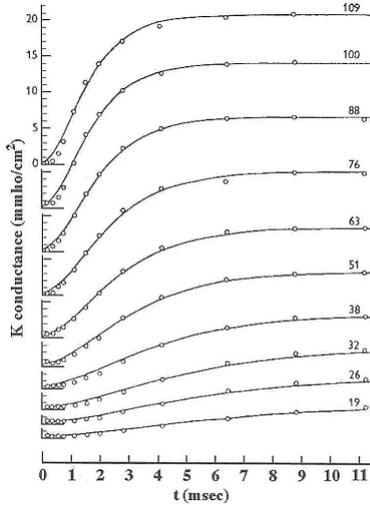
$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp(V_m / 80)$$



Hodgkin and Huxley (1952d)

## Modelo Hodgkin e Huxley

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



No repouso,  $V_m=0$  e  $dn/dt=0$

(regime permanente)

$$n_\infty(0) = \frac{\alpha_n(0)}{\alpha_n(0) + \beta_n(0)}$$

Quando  $V_m=V_c$ ,  $dn/dt=0$  (regime permanente)

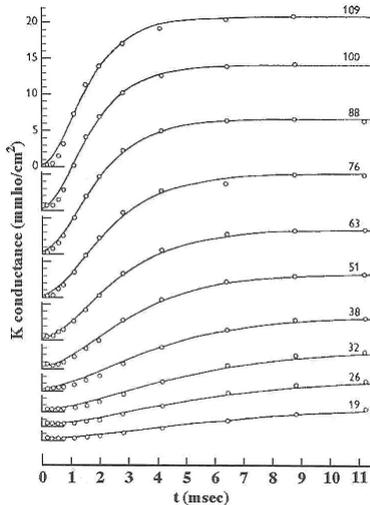
$$n_\infty(V_c) = \frac{\alpha_n(V_c)}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}$$

São as condições de contorno

19

## Modelo Hodgkin e Huxley

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



$$n_\infty(0) = \frac{\alpha_n(0)}{\alpha_n(0) + \beta_n(0)} \quad n_\infty(V_c) = \frac{\alpha_n(V_c)}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}$$

Solução da equação diferencial:

$$n(t) = n_\infty(V_c) - (n_\infty(V_c) - n_\infty(0))e^{-t/\tau_n}$$

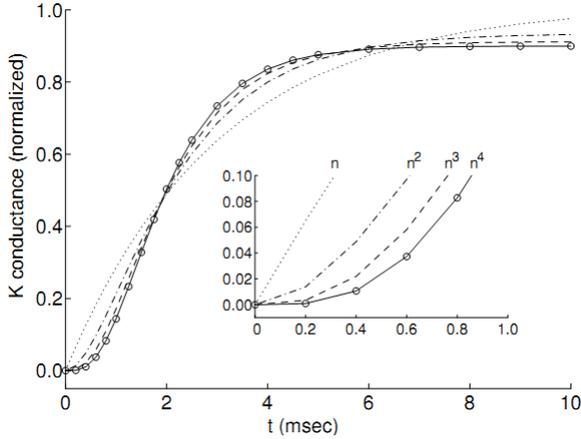
Onde:

$$\tau_n(V_c) = \frac{1}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}$$

Por meio do ajuste de curvas, podemos encontrar os valores de  $n_\infty(V_c)$ ,  $n_\infty(0)$  e  $\tau_n^0$ .

## Modelo Hodgkin e Huxley

$$\frac{dn}{dt} = (1-n)\alpha_n - n\beta_n \quad n_\infty(0) = \frac{\alpha_n(0)}{\alpha_n(0) + \beta_n(0)} \quad n_\infty(V_c) = \frac{\alpha_n(V_c)}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}$$



•Falha para reproduzir a tendência sigmoidal nos dados.

•Hodgkin e Huxley perceberam que um curso temporal mais sigmoidal poderia ser gerado se considerassem a condutância proporcional a uma potência de n.

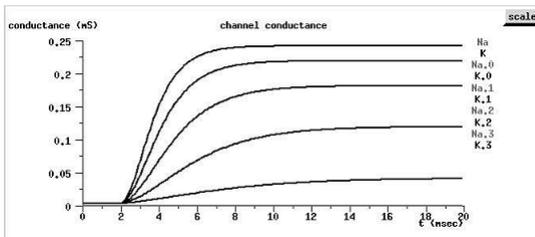
$$G_k = \bar{g}_k n^4$$

$$G_K = \{(G_\infty(V_c))^{1/4} - ((G_\infty(V_c))^{1/4} - (G_\infty(0))^{1/4})e^{-t/\tau_n}\}^4$$

21

## Modelo Hodgkin e Huxley

$$\frac{dn}{dt} = (1-n)\alpha_n - n\beta_n \quad n_\infty(0) = \frac{\alpha_n(0)}{\alpha_n(0) + \beta_n(0)} \quad n_\infty(V_c) = \frac{\alpha_n(V_c)}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}$$



•Podemos obter  $n_\infty(V_c)$  e  $\tau_n(V_c)$ , por meio do ajuste das curvas.

•Os valores de  $\alpha(V_c)$  e  $\beta(V_c)$  podem ser encontrados por meio das relações:

$$\alpha_n(V) = \frac{n_\infty(V)}{\tau_n(V)}$$

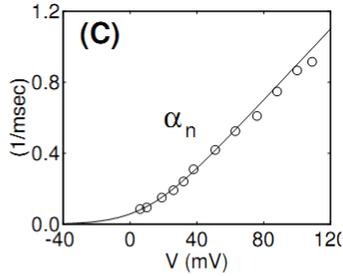
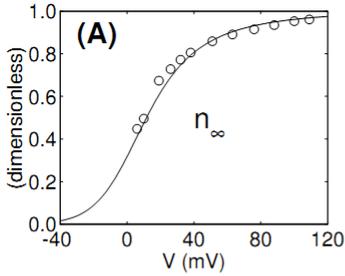
$$\beta_n(V) = \frac{1 - n_\infty(V)}{\tau_n(V)}$$

$$G_k = \bar{g}_k n^4$$

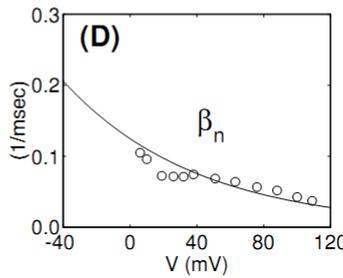
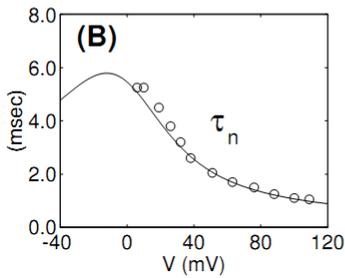
$$G_K = \{(G_\infty(V_c))^{1/4} - ((G_\infty(V_c))^{1/4} - (G_\infty(0))^{1/4})e^{-t/\tau_n}\}^4$$

22

## Modelo Hodgkin e Huxley



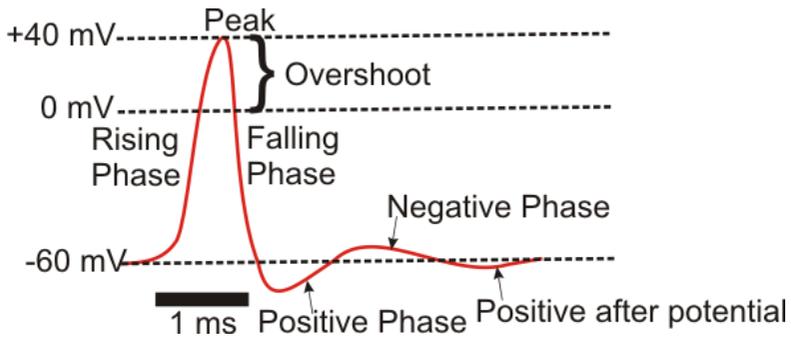
$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp(\frac{10 - V}{10}) - 1}$$



$$\beta_n(V) = 0.125 \exp(-V/80)$$

23

## Nomenclatura



24