Descrição compartimentalizada das dinâmicas iônicas intra e extracelulares de tecidos neuronais

Antônio-Carlos G. de Almeida[1]; Vera M. Fernandes-Lima[2] ; Wolfgang Hanke[3]

[1]Laboratório de Neurociência Experimental e Computacional "Dr. Aristides A. P. Leão" - DEPEB/ FUNREI
Pr. Dom Helvécio, 74 - 36.300-000 - São João del-Rei (MG)
[2]Depto de Engenharia Biomédica - FEE/UNICAMP
[3]Institut für Zoophysiologie - Universität Hohenheim - Alemanha

Resumo - Em geral, a modelagem realística de sistemas neuronais considera os circuitos elétricos análogos aos mecanismos de geração de correntes elétricas, potenciais e campos elétricos, não considerando os de difusão e eletrodifusão. Entretanto, na simulação de fenômenos que envolvem grandes fluxos iônicos, tais como o fenômeno da Depressão Alastrante de Leão, onde esses mecanismos são comprovadamente essenciais, faz-se necessária a descrição das dinâmicas iônicas envolvidas. Com esse objetivo, este trabalho apresenta o desenvolvimento de uma representação compartimentalizada para as dinâmicas intra e extracelulares em tecidos neuronais, a qual pode ser verificada como representativa de um modelo analítico, de onde leis básicas, tais como a lei de Fick e a equação de Nerst, podem ser deduzidas.

Abstract - The realistic modeling of neuronal systems involves electrical circuits analogues of mechanisms of generation of electrical currents, potentials and electrical fields without considering diffusion and electro-diffusion. However, when simulating phenomena that involve big ionic fluxes, as happen in Leão's Spreading Depression, where those mechanisms are essential, it is necessary to describe the ionic dynamics. This is the aim of this work, which proposes the development of a compartmental representation for intra and extra-cellular dynamics in the neuronal tissues. It is possible to verify this representation as a compartimentalization of an analytical model. To prove that it is coherent with the biophysical processes inherent to neuronal tissues, we show that basic laws, such as Fick's law and Nerst's equation can be deduced from it.

Introdução

A simulação de um sistema nervoso nas condições de um determinado fenômeno compreende dois procedimentos que devem ser considerados a partir de informações experimentais: primeiro, a identificação dos processos relevantes; segundo, o nível de detalhamento em que deverão ser representados. No caso de fenômenos que envolvem consideráveis fluxos iônicos, como o grande aumento da concentração extracelular de potássio durante a depressão alastrante de Leão [1], é necessário considerar a difusão e a eletrodifusão iônicas. Dessa forma, o modelo deve ser capaz de representar as variações espaço-temporais de concentrações iônicas intra e extracelulares (glias e terminais dendríticos) de potássio, bem como sódio, cálcio e cloro, cujas dinâmicas estão mutuamente acopladas, bem como são moduladas pelos processos em nível sináptico, responsáveis pela propagação da onda [2]. Estes processos envolvem populações neuronais em larga-escala cuja simulação realística é recomendável através da modelagem compartimentalizada. Assim, os fenômenos de difusão e eletrodifusão iônicas deverão também ser representados segundo a metodologia de compartimentalização.

Neste trabalho propõe-se um modelo compartimentalizado, para as difusão e eletrodifusão, adequado à representação desses processo em espaços intra e extracelulares de tecidos neuronais.

Metodologia

Sem perda de generalidade, a compartimentalização de um espaço (intra ou extracelular) será aqui desenvolvida em duas dimensões. Compartimentos vizinhos são comunicantes segundo fluxos cujas modulações expressarão características do meio tais como: tortuosidade (λ) e fração de volume (α) [3]. Considere-se o diagrama da figura 1, onde os compartimentos, de volume constante, são representados por paralelepípedos justapostos, onde $c(x_i,y_j,t)$ é a concentração de um determinado íon no compartimento de coordenadas centrais (x_i,y_j), no instante t. A representação do mecanismo de difusão satisfaz o seguinte princípio: a variação temporal da concentração, $\Delta c(x_i,y_j,t)$, no compartimento central é a soma das contribuições de cada compartimento vizinho. Estas são proporcionais, segundo uma constante de proporcionalidade k, à diferença de concentração (gradiente de concentração) entre os dois compartimentos. Ou seja,

$$\Delta c(x_i,y_j,t) = k[4c(x_i,y_j,t) - c(x_{i+1},y_j,t) - c(x_{i-1},y_j,t) - c(x_i,y_{j+1},t) - c(x_i,y_{j-1},t)],$$

sendo o cálculo da concentração em $(x_i,y_j,t+\Delta t)$ dado por

$$c(x_i,y_j,t+\Delta t) = c(x_i,y_j,t) - \Delta c(x_i,y_j,t).$$

Com esta equação pode-se simular a difusão da um dado íon, segundo as coordenadas espaço-temporais (x,y,t).

Na simulação da eletrodifusão, consideram-se, figura 1, os potenciais $V(x_i,y_j,t)$, nos respectivos compartimentos de coordenadas centrais (x_i,y_j), no instante t. Se apenas o efeito do campo elétrico é considerado como gerador da movimentação iônica, os íons irão migrar segundo as equações desenvolvidas por Kohlraush e outros [4]. Resultando que a densidade de corrente, I, sendo

$I = -z^2 F\, u\, c(x,y,t)\ \vec{\nabla} V \circ \vec{n}$,

onde **V** é potencial do compartimento, **z** a valência iônica, **F** a constante de Faraday, **u** a mobilidade, **c** a concentração e $\vec{n}$ o vetor unitário da direção do fluxo iônico. Por conseguinte, de acordo com figura 1, verifica-se que

$$\Delta c(x_i,y_j,t) = \frac{I_1\Delta t}{zF\Delta x} + \frac{I_2\Delta t}{zF\Delta y} + \frac{I_3\Delta t}{zF\Delta x} + \frac{I_4\Delta t}{zF\Delta y}$$

Das equações [3] e [4], deduz-se

$c(x_i,y_j,t+\Delta t) = c(x_i,y_j,t) + zuc(x_{i+1},y_j,t)$
$[V(x_{i+1},y_j,t)-V(x_i,y_j,t)]\ \Delta t/(\Delta x)^2-$
$-\ zuc(x_i,y_j,t)\ [V(x_i,y_j,t)-V(x_i,y_{j-1},t)]$
$\Delta t/(\Delta y)^2 + zuc(x_i,y_{j+1},t)[V(x_i,y_{j+1},t)-$
$V(x_i,y_j,t)]\ \Delta t/(\Delta y)^2-$
$-\ zuc(x_i,y_j,t)\ [V(x_i,y_j,t)-V(x_{i-1},y_j,t)]\ \Delta t/(\Delta x)^2$

A implementação simultânea das equações [1] e [2] juntamente com [5] resulta em um modelo compartimentalizado para as difusão e eletrodifusão, que consiste, respectivamente, em considerar a ação simultânea do gradiente de concentração e do campo elétrico.

Resultados

Visando comprovar a adequação dos modelos compartimentalizados desenvolvidos, esses foram extrapolados de um domínio discreto para o contínuo, fornecendo modelos analíticos que podem ser analisados quanto à consistência com as descrições básicas da físico-química de soluções eletrolíticas.

Difusão: Se para as equações [1] e [2], calcula-se o limite para $(\Delta x, \Delta y, \Delta t) \to (0,0,0)$, deduz-se que, assumindo $\Delta x = \Delta y$ e

$$k = \frac{\Theta\Delta t}{\Delta x^2}$$

tem-se

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \Theta \nabla^2 c,$$

que é exatamente a lei de Fick para difusão.

Eletrodifusão: Da mesma forma que anteriormente, o limite de [5] para $(\Delta x, \Delta y, \Delta t) \to (0,0,0)$ leva a

$$\frac{\partial c}{\partial t} = zu\nabla c \circ \nabla V + zu\nabla^2 V.$$

Difusão e Eletrodifusão

Incorporando-se [7] e [8], simultaneamente, num mesmo modelo, é imediato que

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \Theta\nabla^2 c + zu\nabla c \circ \nabla V + zu\nabla^2 V.$$

Como $\Theta = D/\lambda^2$, de acordo com Gardner-Medwin[5], e $u = FD/RT\lambda^2$, onde R é a constante dos gases e T a temperatura absoluta, então:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\lambda^2}\nabla^2 c + \frac{zFD}{RT\lambda^2}\nabla c \circ \nabla V + \frac{zFD}{RT\lambda^2}\nabla^2 \quad [3]$$

Esta equação é o modelo analítico para a distribuição de concentração iônica em um tecido neuronal.

Se em [10] admite-se a condição em que não há variação de concentração, ou seja, há o equilíbrio iônico, então, desenvolvendo a equação para apenas uma dimensão, resulta [4]

$$\ln c = -\frac{zF}{RT} V,$$

que identifica-se com a equação de Nerst para o potencial de equilíbrio iônico. [5]

Discussão e Conclusões

Os resultados apresentados compro-vam claramente a consistência da descrição compartimentalizada. A derivação da equação [7], lei de Fick, a partir de [1] e [2], comprova que o mecanismo básico previsto no modelo compartimentalizado para difusão descreve adequadamente o processo de difusão quanto da ausência de campo elétrico no meio. A equação [9], derivada da descrição compar-timentalizada para difusão e eletrodifusão, quando na condição equilíbrio, ou seja, sem variação da concentração iônica nos compartimentos, resultou no equação de Nerst. Esses fatos reforçam a adequação da descrição compartimentalizada apresentada, para a simulação da dinâmica iônica intra e extracelulares de tecidos neuronais.

Referências

[1] LEÃO , A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, v. 7, p.359-390, 1944.

[2] FERNANDES DE LIMA, V.M; SHELLER, D.; TEGTMEIER, F.; HANKE, W.; SCHLUE, W.R. Self-sustained spreading depressions in the chicken retina and short-term neuronal-glial interactions within the gray matter neuropil. *Brain Research.*, v. 614, p. 45-51, 1993. [6]

[3] NICHOLSON, C. Volume transmission and the propagation of spreading depression. ; *Migraine: Basic Mechanisms and Treatment.*; editado por Lehmenküler et alli; Urban & Schwarzenberg, p. 293-308, 1993. [7]

[4] BERTIL, H. Elementary properties of ions in solution. *Ionic channels of excitable membranes*; Sinauer Associates inc.; USA; p. 151-180, 1984

[5] GARDNER-MEDWIN, A.R. Analysis of potassium dynamics in mammalian brain tissue; *J. Physiol.*, v. 355, p. 393-426, 1983 [8]