

## Modelagem de correntes iônicas de células neuronais em cultura

Mário Antonio Duarte<sup>1</sup>; Antônio-Carlos Guimarães de Almeida<sup>1</sup>; Vera M. Fernandes-Lima<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociência Experimental e Computacional "Dr. Aristides A. P. Leão" - DEPEB/ FUNREI  
Praça Dom Helvécio, 74 - São João del-Rei - MG. CEP. 36300-000

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Biomédica - UNICAMP

**Resumo** - A modelagem da atividade elétrica de células neuronais é de grande interesse para o estudo do comportamento de redes neuronais biológicas. Neste estudo apresenta-se a modelagem de correntes iônicas de células neuronais que são indispensáveis ao estudo de potenciais de ação e respostas sinápticas.

**Abstract** - The modeling of neurons in culture is of great relevance in the study of behavior of neuronal networks. This work presents the neurons ionic currents modeling, which are indispensable to models of action potentials and synaptic responses.

### Introdução

A modelagem de correntes iônicas dependentes de voltagem exige modelos com número elevado de parâmetros. A não linearidade das equações desses modelos torna muito complexa a tarefa de ajuste desses parâmetros. A partir de experimentos realizados por Stewart & cols<sup>1</sup>, apresentam-se os resultados dos ajustes dos parâmetros do modelo para condutância de Hodgkin & Huxley<sup>2</sup>, (HH), segundo método que envolve a otimização de ajustes iterativos em direções ótimas.

### Metodologia

Para a investigação de diferentes células, Hille<sup>3</sup> sugere a repetição do procedimento adotado por HH, qual seja: desenvolver a técnica de *voltage-clamp* para células novas, separar correntes, desenvolver modelos e prever respostas. HH definem as equações [1] e [2] como representativas da dinâmica da condutância de Na<sup>+</sup>. Observa-se que as dinâmicas das correntes de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>, segundo experimentos com células gigantes de sanguessugas de Stewart & cols<sup>1</sup>, seguem o modelo de condutância proposto por HH. Os parâmetros K<sub>1</sub> a K<sub>14</sub>, presentes nas definições de  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$  e  $\beta_h$  e  $g_{ion}$ , equações [3] a [7], devem ser determinados de modo a representar os resultados de Stewart & cols<sup>1</sup>. O procedimento consiste em calcular a função erro quadrático,  $f(k_1, \dots, k_{14})$ , e minimizá-la através de ajustes, orientados pelo vetor gradiente, dos parâmetros  $k_1$  a  $k_{14}$ . A equação [8] apresenta a forma geral do cálculo do vetor gradiente já orientado para a direção do valor mínimo. A equação [9] mostra a expressão que

determina a função erro, entre as correntes simulada e experimental, de um determinado íon. Se  $\bar{u}$  é o simétrico do vetor gradiente de  $f$ ,  $-\nabla f$ , então ajustes segundo a orientação de  $\bar{u}$  resultarão na otimização progressiva dos parâmetros.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m \quad [1]$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h \quad [2]$$

$$\alpha_m = \frac{K_1(V + K_2)}{\text{Exp}\left(\frac{V + K_3}{K_4}\right) - K_5} \quad [3]$$

$$\beta_m = K_6 \cdot \text{Exp}\left(\frac{V}{K_7}\right) \quad [4]$$

$$\alpha_h = K_8 \cdot \text{Exp}\left(\frac{V}{K_9}\right) \quad [5]$$

$$\beta_h = \frac{K_{10}}{\text{Exp}\left(\frac{V + K_{11}}{K_{12}}\right) - K_{13}} \quad [6]$$

$$g_{ion} = m^3 \cdot h \cdot K_{14} \quad [7]$$

$$\nabla f = - \left( \frac{\partial f}{\partial k_1} \bar{k}_1 + \frac{\partial f}{\partial k_2} \bar{k}_2 + \dots + \frac{\partial f}{\partial k_{14}} \bar{k}_{14} \right) \quad [8]$$

$$\text{Erro} = \sum_i \left[ I_{\text{sim}}(t_i) - I_{\text{exp}}(t_i) \right]^2 \quad [9]$$

Dado um conjunto de parâmetros iniciais, K<sub>1</sub> a K<sub>14</sub>, obtém-se a função que descreve a dinâmica de uma corrente iônica. Para um determinado íon, amostram-se alguns pontos da

curva experimental,  $t_i$ , e calcula-se o erro quadrático para esse conjunto de pontos. Ao se aplicar o vetor gradiente à função erro, obtém-se, para cada íon, um conjunto final de parâmetros otimizados com erro mínimo.

## Resultados

As figuras 1 a 4 apresentam os resultados de simulação utilizando os conjuntos de parâmetros otimizados pelo gradiente. As simulações correspondem às mesmas condições dos experimentos de Stewart & cols<sup>1</sup>. Os dados amostrados estão representados pelos quadrados.

As figuras 1 e 2 mostram as correntes dos íons Na e K. Essas correntes foram obtidas para uma determinada tensão clampeada em uma célula P. A figura 3 mostra a corrente de Ca para três despolarizações. A figura 4 apresenta a dependência do tempo de ativação com o potencial para dados experimentais e de simulação.

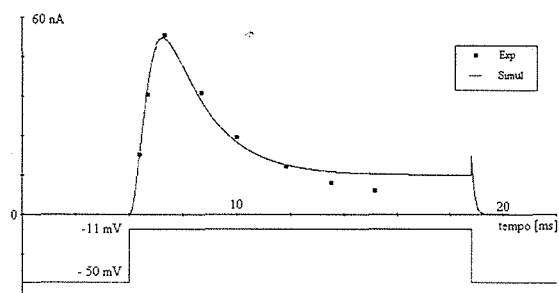


Fig. 1 - Corrente de Sódio em uma célula P.

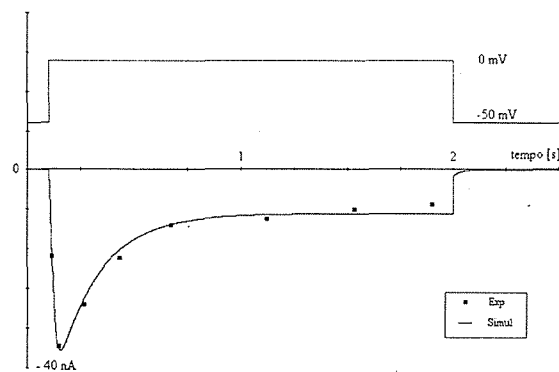


Fig. 2 - Corrente de Potássio em uma célula P.

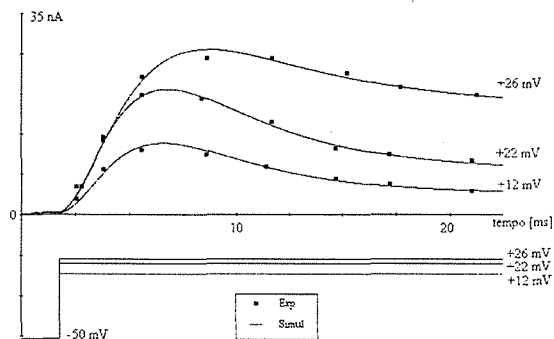


Fig. 3 - Correntes de Cálcio em uma célula P.

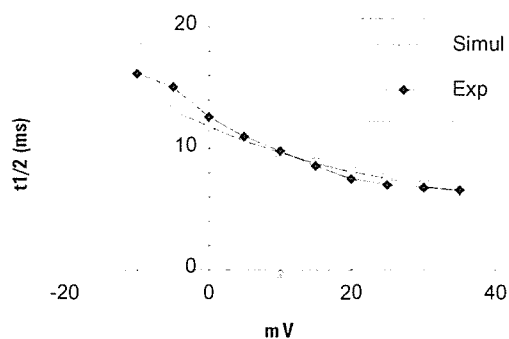


Fig. 4 - Tempo de ativação da corrente de cálcio.

## Discussão e Conclusões

O procedimento adotado nesse trabalho mostra ser ferramenta indispensável à modelagem realística de redes neuronais. A comparação entre os resultados experimentais e simulações mostra a perfeita adequação dos modelos obtidos. Os erros relativos calculados para os parâmetros ótimos atingiram o máximo de 12%.

## Referências

- STEWART, R. R.; NICHOLLS, J. G.; ADAMS, W. B.,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  currents in identified leech neurones in culture. *J. Exp. Biol.*, 141, 1-20, 1989.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F., A Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 116, 449-566, 1952.
- HILLE, B. Elementary properties of ions in solution. *Ionic channels of excitable membranes*; Sinauer Associates inc.; USA; p. 58-75, 1984