

Propagação do Potencial de Ação ao Longo do Axônio

Os experimentos originais de Hodgkin e Huxley que os levaram ao seu modelo eram realizados em condições de grampeamento de voltagem. Em tal situação experimental, em que a voltagem é mantida fixa por toda a duração do experimento, não é possível observar um potencial de ação. Porém, quando se elimina a condição de grampeamento de voltagem e se excita o axônio acima do limiar para geração de um potencial de ação, o que se observa é a ocorrência de um potencial de ação que se propaga do ponto em que o estímulo foi provocado para outras regiões ao longo do axônio.

A propagação de um potencial de ação ao longo de um axônio pode ser modelada combinando-se o modelo do cilindro condutor (equação (14) da aula 7) com as equações do modelo de Hodgkin-Huxley para a geração de um potencial de ação. O modelo resultante pode ser considerado como um modelo do cabo não-linear (para diferenciar do cabo passivo, linear, visto na aula 7).

Os próprios Hodgkin e Huxley foram os primeiros, ainda em 1952, a acoplar os dois modelos e a, impondo uma solução de tipo onda, resolver as equações resultantes para mostrar que elas implicam na propagação de um potencial de ação ao longo do cabo. A propagação de um potencial de ação ao longo de um axônio (ou de um dendrito) também pode ser estudada computacionalmente com o uso da abordagem compartimental de Rall vista na aula passada, mas a abordagem seguida por Hodgkin e Huxley, além de ter sido a primeira a ser usada para se estudar esse problema, oferece uma melhor oportunidade de entendimento sobre alguns pontos importantes.

Vamos começar com a equação do cilindro condutor (equação (14) da aula 9):

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = (r_e + r_i)K_m - r_e K_e. \quad (1)$$

Vamos, mais uma vez, considerar que a resistência específica por unidade de comprimento do meio externo à célula é muito menor que a resistência específica por unidade de comprimento do meio interno, $r_e \ll r_i$. Com esta aproximação, podemos escrever,

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = r_i K_m \quad (2)$$

Nesta equação, K_m é a corrente de membrana por unidade de comprimento fluindo do meio interno para o externo (unidades: $\mu\text{A}/\text{cm}$). Podemos escrever esta corrente por unidade de comprimento em termos da corrente de membrana por unidade de área, ou densidade de corrente J_m (unidades: $\mu\text{A}/\text{cm}^2$) como (veja as notas de aula sobre circuitos elétricos),

$$K_m = (2\pi a) J_m, \quad (3)$$

onde a é o raio do cabo.

Substituindo (3) em (2) e re-arranjando os termos, obtemos

$$\frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = J_m. \quad (4)$$

Podemos agora substituir nesta equação a equação para J_m do modelo de Hodgkin-Huxley (veja a aula 4), obtendo

$$\frac{1}{2\pi a r_i} \frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{g}_V (V_m - E_V). \quad (5)$$

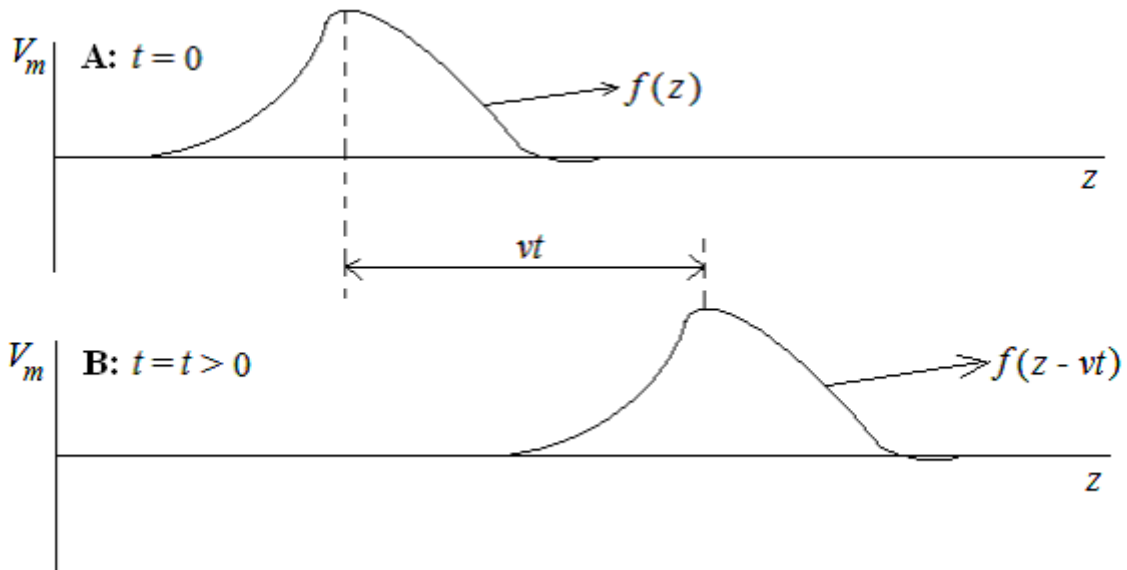
Esta equação diferencial parcial não-linear, em conjunto com as três equações que descrevem a dinâmica das variáveis m , h e n e condições iniciais e de contorno apropriadas, constitui o modelo completo para a geração e propagação de um potencial de ação em um axônio, combinando o modelo de Hodgkin-Huxley com a teoria do cabo.

Esse tipo de equação não possui solução analítica geral e tem que ser resolvida numericamente. Como Hodgkin e Huxley só dispunham de um computador de mesa operado a mão, eles não podiam resolvê-la diretamente. O que eles fizeram então foi introduzir uma hipótese a mais no modelo.

Hodgkin e Huxley observaram que um potencial de ação se propaga pelo axônio praticamente sem alterar sua forma e com uma velocidade v constante. Sendo assim, eles postularam que a solução V_m para a equação (5) deve descrever uma onda que se propaga com velocidade constante na direção positiva de z .

Desta forma, V_m pode ser escrita como (veja a figura abaixo),

$$V_m(z, t) = f(z - vt).$$



Tomando as derivadas parciais segundas de V_m em relação a z e a t e usando a regra da cadeia, pode-se mostrar que V_m satisfaz a equação de onda,

$$\frac{\partial^2 V_m(z, t)}{\partial z^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 V_m(z, t)}{\partial t^2}. \quad (6)$$

Substituindo esta equação em (5), obtemos a seguinte equação diferencial ordinária,

$$\frac{1}{2\pi a r_i v^2} \frac{d^2 V_m}{dt^2} = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{g}_V (V_m - E_V). \quad (7)$$

Esta é uma equação bem mais fácil de ser resolvida numericamente que a equação (5), mas a sua solução requer um valor para a velocidade de propagação v . Como Hodgkin e Huxley não sabiam o valor de v , eles tiveram que usar um processo iterativo de tentativa e erro para encontrar este valor.

O processo foi o seguinte: um valor de v era proposto e, com este valor, a equação (7) ia sendo iterada numericamente para valores de t a partir de $t = 0$. Hodgkin e Huxley queriam uma solução $V_m(z, t)$ estável, isto é, que fosse limitada. Dessa forma, sempre que em algum passo de tempo a solução divergia, eles paravam todo o processo, escolhiam um novo valor de v e recomeçavam todo o processo.

Após um processo laborioso e demorado, eles conseguiram obter uma solução $V_m(z,t)$ estável e puderam determinar o valor $v = 19,74$ m/s. Este valor de v difere por menos que 10% do valor experimental de 21,2 m/s para a velocidade de propagação do potencial de ação no axônio gigante de lula.

Uma consequência da equação (7) é que ela permite estabelecer a dependência funcional entre a velocidade de propagação e o raio do axônio. Lembrando da aula 7, podemos escrever $r_i = \rho_i/A = \rho_i/\pi a^2$, onde ρ_i é a resistividade do meio interno e A é a área da seção reta do cabo. Usando esta expressão e dividindo todos os termos da equação (7) por C_m , obtemos

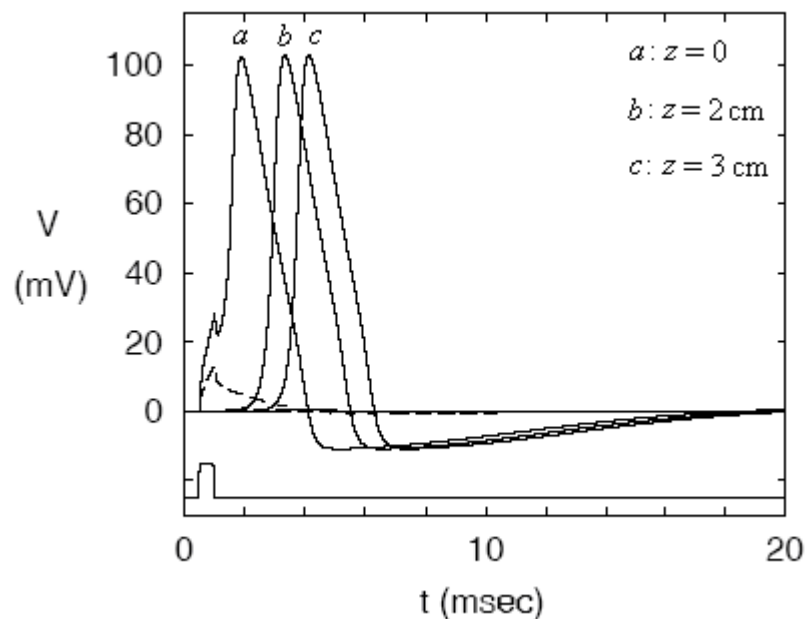
$$\frac{a}{2\rho_i v^2 C_m} \frac{d^2 V_m}{dt^2} = \frac{dV_m}{dt} + \frac{J_{ion}}{C_m},$$

onde escreveu-se a densidade de corrente iônica como J_{ion} porque não vamos precisar da expressão inteira aqui. Nesta expressão, tanto J_{ion} como C_m são grandezas específicas dadas em termos de uma área unitária da membrana. Portanto, a razão entre elas não depende do raio da fibra. Da mesma forma, a voltagem de membrana V_m e suas derivadas temporais também não dependem do raio. Isto implica que o termo $a/2\rho_i v^2 C_m$ não pode depender de a . Assumindo que ρ_i e C_m não dependem de a , a única possibilidade é que a e v estejam relacionados por,

$$v \propto \sqrt{a}. \quad (8)$$

Segundo este resultado, a velocidade de propagação de um potencial de ação em uma fibra desmielinizada é proporcional à raiz quadrada do raio da fibra. Esta previsão do modelo é aproximadamente válida para neurônios reais. Ela implica que para se reduzir pela metade o tempo de propagação de um potencial de ação entre o ponto de geração no soma e a extremidade do axônio deve-se aumentar o raio do axônio por um fator 4. Este é um custo muito alto para a maioria dos neurônios, e é por isso que a solução “encontrada” pela biologia para que haja uma comunicação rápida entre neurônios consiste em revesti-los com uma capa isolante de mielina com apenas alguns pontos (os nodos de Ranvier) desmielinizados (veja mais adiante porque).

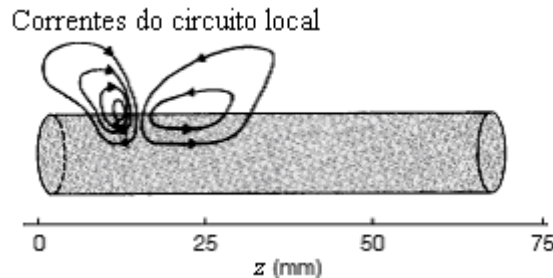
Mais de dez anos depois do trabalho de Hodgkin-Huxley, em 1965, Cooley, Dodge e Cohen resolveram numericamente (usando um IBM 7094) a equação diferencial parcial completa (equação 5). A figura abaixo (retirada do livro de Koch listado na Bibliografia) mostra a solução obtida para um axônio de 5 cm de comprimento estimulado por um pulso de corrente supralimiar em uma de suas extremidades. O pulso gera um potencial de ação que se propaga pelo axônio e a figura mostra esse potencial de ação em três posições diferentes do axônio: $z = 0$, $z = 2$ cm e $z = 3$ cm.



Note que, quando a voltagem em $z = 0$ atinge seu pico (o pico do primeiro potencial de ação) a voltagem em $z = 2$ cm está começando a crescer de forma exponencial. Isso é causado pelo chamado circuito de corrente local, ou seja, por parte da corrente iônica que entra na célula em $z = 0$ e que se propaga para as regiões vizinhas do axônio, causando despolarizações nessas regiões. Outra consequência dessa “fuga” de corrente é que ela faz com que a amplitude do pulso de corrente necessária para gerar pelo menos um potencial de ação em $z = 0$ tenha que ser maior do que no caso do modelo de Hodgkin-Huxley para uma célula isopotencial visto na aula 6.

A figura também mostra a resposta do potencial da membrana (curva tracejada) quando a amplitude do pulso de corrente é reduzida pela metade. Esse valor do pulso de corrente não consegue gerar um potencial de ação e a despolarização provocada em $z = 0$ é fortemente atenuada à medida que z aumenta.

A figura abaixo (adaptada do livro de Hille (1992), listado na Bibliografia) ilustra as correntes do circuito local, que se espalham a partir do ponto de ocorrência do potencial de ação para regiões vizinhas nos dois lados do axônio, eventualmente despolarizando-as acima do limiar.

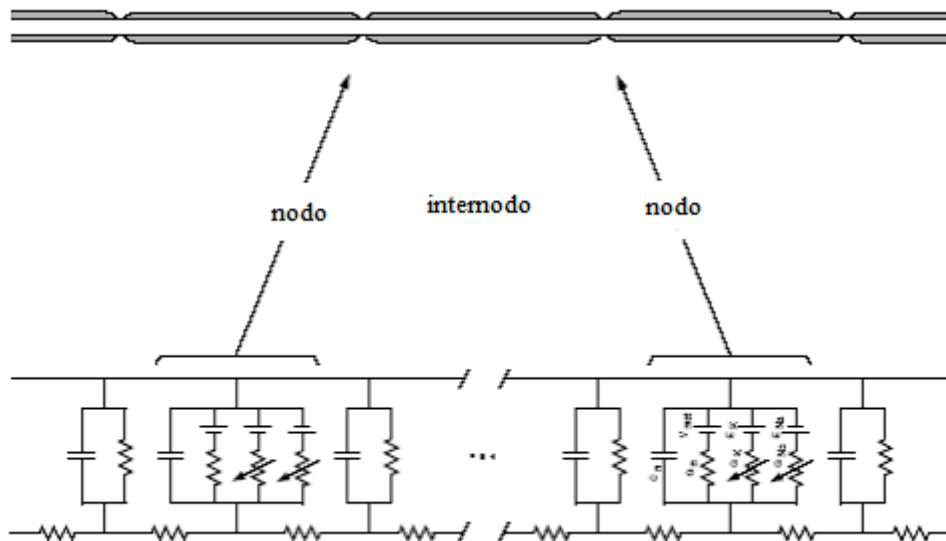


Como não há qualquer anisotropia intrínseca em um axônio, um potencial de ação pode ser gerado em qualquer ponto dele e, em seguida, se propagar para os dois lados do axônio. Note que, por causa do período refratário depois de um potencial de ação (devido ao período em que a membrana fica altamente hiperpolarizada após a geração do potencial de ação, que só termina quando as bombas de sódio-potássio restabelecem as concentrações iônicas originais), se dois potenciais de ação estiverem se propagando em sentidos contrários em um axônio, quando eles colidirem eles se aniquilarão, isto é, não passarão um pelo outro como ondas numa corda ou ondas eletromagnéticas.

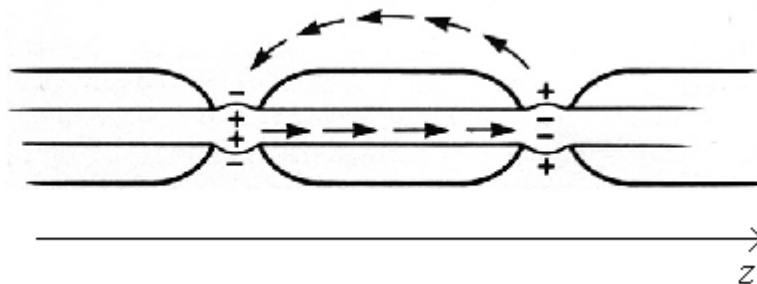
Há dois tipos de axônios, os recobertos por uma camada isolante chamada de bainha de mielina e os que não são. O axônio gigante de lula, assim como os axônios da maioria dos neurônios de invertebrados, não é recoberto pela bainha de mielina (dizemos que ele é desmielinizado). Por outro lado, a maioria dos axônios dos neurônios de vertebrados é recoberta por várias camadas de tecido predominantemente lipídico produzido por células gliais (oligodendrócitos, no caso de células do sistema nervoso central e células de Schwann, no caso do sistema nervoso periférico), que constituem a chamada bainha de mielina.

Uma característica da bainha de mielina é que ela é interrompida a intervalos regulares ao longo do axônio pelos chamados nodos de Ranvier (veja a figura a seguir), que são pontos desmielinizados onde a membrana axonal fica em contato direto com o meio extracelular.

As regiões dos nodos de Ranvier têm uma alta concentração de canais de sódio rápido. Isto, combinado com o fato de que as regiões internodais praticamente impedem a passagem de corrente através da membrana ao longo de suas extensões, faz com que a propagação de potenciais de ação em axônios revestidos por bainha de mielina seja descontínua. Os potenciais de ação *saltam* de um nó para outro e, por isso, a condução é chamada de *saltatória*.



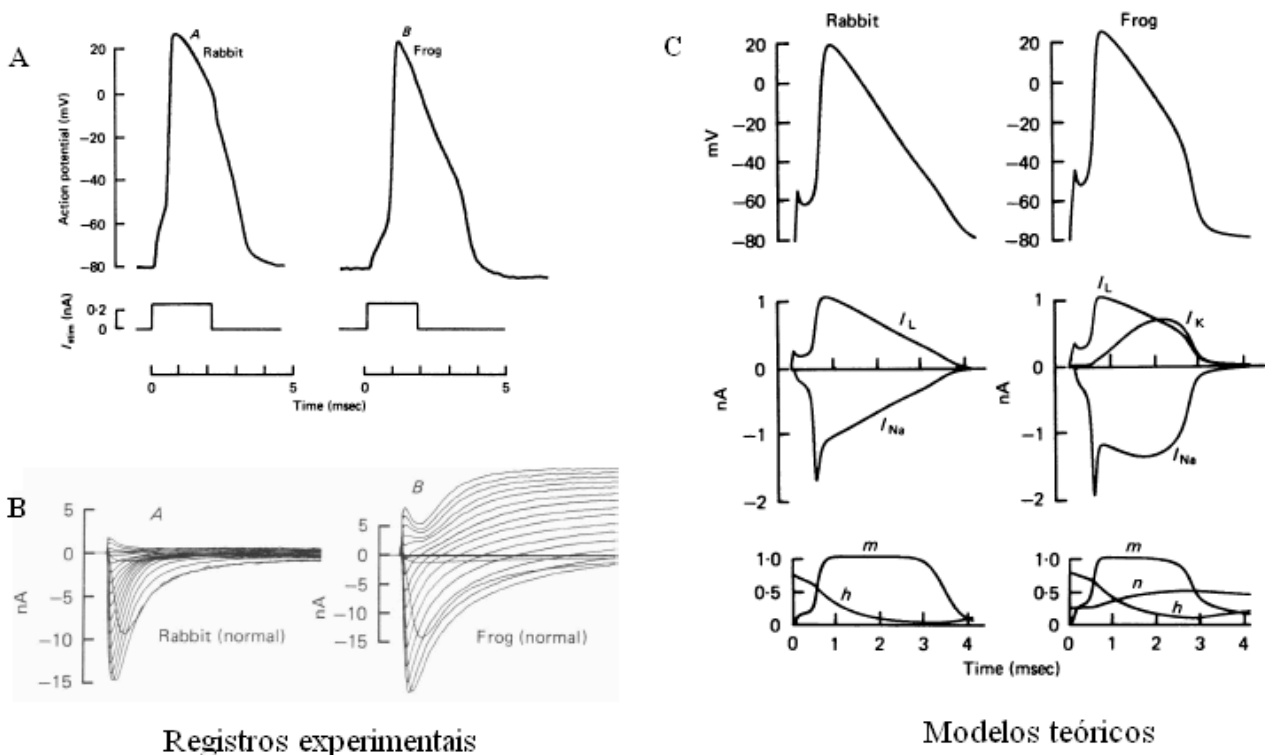
Uma figura esquemática mostrando como as correntes do circuito local se comportam no caso de uma fibra recoberta pela bainha de mielina está dada abaixo.



Estudos eletrofisiológicos e farmacológicos mostram que, em mamíferos, a distribuição dos canais iônicos de sódio e potássio ao longo da membrana dos axônios mielinizados dos seus neurônios é inhomogênea e segregada. Os canais de sódio estão mais concentrados nas regiões dos nodos de Ranvier e os canais de potássio estão distribuídos ao longo dos espaços internodais. A consequência disso é que as correntes iônicas responsáveis pelos potenciais de ação em axônios mielinizados de mamíferos são apenas a corrente transiente de sódio e a corrente de vazamento (veja o livro de Weiss, citado na Bibliografia).

Já em invertebrados, cujas fibras são desmielinizadas, e em vertebrados não mamíferos, cujas fibras são mielinizadas, os potenciais de ação são governados pelas três correntes usuais do modelo de Hodgkin-Huxley (sódio, potássio e vazamento).

A figura abaixo (uma montagem de figuras do artigo citado) mostra potenciais de ação registrados em nodos de Ranvier de axônios mielinizados de coelho e de sapo, com seus respectivos modelos teóricos baseados nas correntes de Hodgkin-Huxley. Os potenciais registrados (A) são muito parecidos, mas medidas de grampeamento de voltagem (com a corrente de vazamento suprimida) indicam que os nodos de Ranvier do coelho praticamente não têm correntes de potássio retificador (B). Observe também que a cinética do sódio é mais rápida no coelho do que no sapo. Os modelos *à la* Hodgkin-Huxley para os potenciais de ação no nodo de Ranvier nos dois casos (C) indicam que o potencial de ação do coelho pode ser fitado com apenas duas correntes, sódio e vazamento. Já o potencial de ação do sapo requer a corrente de potássio retificador além dessas duas.



Gráficos retirados de Chiu, S.Y., Ritchie, J.M., Rogart, R.B. and Stagg, D., A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve. *Journal of Physiology*. 292:149-166, 1979.

Uma consequência do fato de que os nodos de Ranvier dos axônios dos neurônios de mamíferos não têm corrente retificadora de potássio é que os seus potenciais de ação não apresentam a fase de hiperpolarização característica do potencial de ação do modelo de Hodgkin-Huxley. Observe isso na figura anterior, em que a forma do potencial de ação do sapo tem uma leve hiperpolarização na fase de retorno ao valor de repouso, mas o potencial de ação do coelho não. A figura abaixo, mostrando um potencial de ação em um nodo de Ranvier de um neurônio mielinizado de rato também ilustra isso.

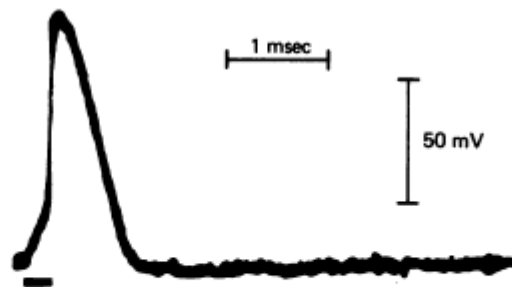


Figura retirada de Brismar, T., Potential clamp analysis of membrane currents in rat myelinated nerve fibres. *Journal of Physiology*. 298:171-184, 1980.

Além de isolar a membrana, a bainha de mielina também tem como função reduzir a capacitância da grande região internodal. Supondo que o axônio é um tubo cilindro de raio d revestido por uma camada de mielina de espessura constante D e que a mielina tem permissividade elétrica ϵ , pode-se calcular a capacitância de um pedaço de axônio de comprimento unitário como

$$C_m = \frac{2\pi\epsilon}{\ln(D/d)}$$

Exercício: deduza a expressão acima.

Isto implica que quanto mais espessa a bainha de mielina menor a capacitância do segmento internodal. De fato, apesar de a região entre dois nodos ter um comprimento aproximadamente mil vezes maior do que o de um nodo, as capacitâncias das duas regiões são da mesma ordem de grandeza. Isso facilita a rápida propagação de carga pela região internodal, ajudando na condução saltatória (veja o livro Weiss citado na Bibliografia).

A consequência da rápida condução saltatória pelos axônios revestidos com bainha de mielina é o aumento da velocidade de propagação do potencial de ação. Medidas experimentais mostram que a velocidade de propagação em uma fibra mielinizada é proporcional ao raio do axônio, $v \propto a$, ao contrário do caso desmielinizado em que a velocidade é proporcional à raiz quadrada de a . A determinação teórica dessa proporcionalidade não é tão fácil de ser feita quanto no caso na fibra desmielinizada e ela não será mostrada aqui. Para maiores detalhes, recomenda-se o livro de Weiss citado na Bibliografia.

A propagação de potenciais de ação por axônios, mielinizados ou não, é um fenômeno não-linear complexo com várias questões interessantes para serem estudadas. Apesar disso, em simulações de redes de neurônios a abordagem mais comum é ignorar a existência de axônios e modelar a propagação de potenciais de ação por eles simplesmente como atrasos na passagem dos potenciais de ação de uma célula para outra. Tipicamente, as velocidades de propagação de potenciais de ação em axônios estão entre 2 e 10 m/s, com as mais rápidas sendo em axônios com bainha de mielina. Isso implica que o tempo gasto para que um potencial de ação percorra uma distância de 1 mm (uma distância típica para modelos de redes neurais corticais) seja menor que 1 ms. Por causa disso, há muitos modelos de redes de neurônios para regiões do córtex ou outras áreas do cérebro que, não só desconsideram os axônios como também ignoram a própria transmissão axonal, tratando a propagação como instantânea.

Bibliografia:

- Koch, C., *Biophysics of Computation: information processing in single neurons*. Oxford University Press, Oxford, 1999.
- Weiss, T.F., *Cellular Biophysics, V. 2 Electrical Properties*. MIT Press, Cambridge, MA, 1966.
- Hille, B., *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 3rd edition. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 2001.