4
Canais Iônicos Estocásticos

4.1
Processos Estocásticos e o Modelo de Hodgkin e Huxley

O modelo de Hodgkin e Huxley clássico, macroscópico, tem como fundamento a variação dos valores das condutâncias da membrana, sendo assim, são considerados como processos contínuo e determinístico mas, sabe-se que os processos ligados ao movimento de íons em membrana não são nem contínuos, nem determinísticos, mas sim, discretos e com propriedades que só são explicadas através da probabilidade, ou seja, dos processos estocásticos.

O modelo estocástico parte dos mesmos princípios utilizados pelo modelo de Hodgkin e Huxley clássico. As variáveis n, m e h presentes no modelo clássico tinham o papel puramente fenomenológico, sem uma interpretação física associada. Para Hodgkin e Huxley essas variáveis adimensionais estavam associadas com as propriedades de ativação e inativação relacionadas ao comportamento das correntes dos íons Sódio e Potássio através da membrana celular. Hoje, essas mesmas variáveis são interpretadas nos mesmos termos de ativação e inativação, porém são relacionadas com o mecanismo de abertura e fechamento do canal.

Assim, a condutividade macroscópica do Canal de Potássio, pode ser vista como resultante do efeito combinado de um grande número de canais microscópicos presentes na membrana celular. Então, é válido imaginar que cada canal iônico possua um mecanismo de abertura que regula o fluxo de íons pelo canal. Esse mecanismo pode ser interpretado como um conjunto de portões que em dada conformação coloca o canal no estado aberto e em outra(as) no estado fechado. Quando todos os portões estiverem no estado permissivo, o canal estará no estado aberto mas, se pelo menos um dos portões estiver no estado não-permissivo, o canal passa para o estado fechado. Dessa forma, a variável n presente no Canal de Potássio poderia ser interpretada como a probabilidade p de um dado portão estar no estado permissivo, o que permite uma interpretação física para a quarta potência da variável n Eq.(3-1) no modelo proposto para corrente do Potássio.

A variabilidade das respostas apresentadas pelos modelos estocásticos podem ser importantes para resolver os problemas de flexibilidade que o modelo de Hodgkin e Huxley determinístico não possui. Entretanto, a simulação estocástica é mais lenta que a integração do modelo de Hodgkin e Huxley determinístico.

O estado de abertura de um dado canal será definido da seguinte forma: adota-se valores para as probabilidades p, q, r, t e s, cujos significados são: p: probabilidade do canal estando fechado, se abrir; q: probabilidade do canal estando fechado, se inativar; r: probabilidade do canal estando aberto, se fechar; s: probabilidade do canal estando aberto, se inativar; t: probabilidade do canal estando inativado, passar para o estado fechado.

4.2 Canal com Dois Estados de Abertura

Os canais para os íons de Potássio apresentam dois estados cinéticos de abertura: o estado fechado e o estado aberto, denominados canais simples, a taxa de transição de um estado para outro é uma função do potencial transmembrânico, mesmo tendo uma cinética de abertura simples, desempenha um importante papel na determinação do potencial de repouso das células excitáveis, como as células nervosas e do miocárdio (Cru79).

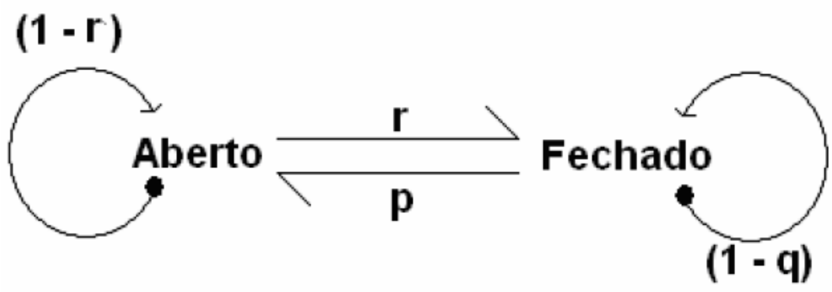

Figura 4.1: A figura mostra as possíveis transições, e suas respectivas probabilidades, entre estados de abertura para o Canal de Potássio dependente da diferença de potencial entre as faces da membrana celular. Figura extraída da referência (Cru79).

Tabela 4.1: A tabela mostra os dois estados de abertura do Canal de Potássio representados pelo gráfico da Fig. (4.1).

	Aberto	Fechado
Aberto	$1-r$	p
Fechado	r	$1-p$

Experimentos com o axônio gigante de lula demonstraram que as probabilidades de transição entre os dois estados de abertura, são dependentes da diferença de potencial a que está submetida a membrana celular. Essa dependência é explicada pela diferença de concentração iônica entre os dois lados da membrana (Cru79).

4.3 Canal com Estado Inativado

Existe uma classe de canais iônicos, como os Canais de Sódio presentes no axônio gigante de lula, que apresentam um terceiro estado de abertura: o estado inativado, neste estado não há fluxo de íons pelo canal, porém tem um comportamento distinto do estado fechado (Cru79).

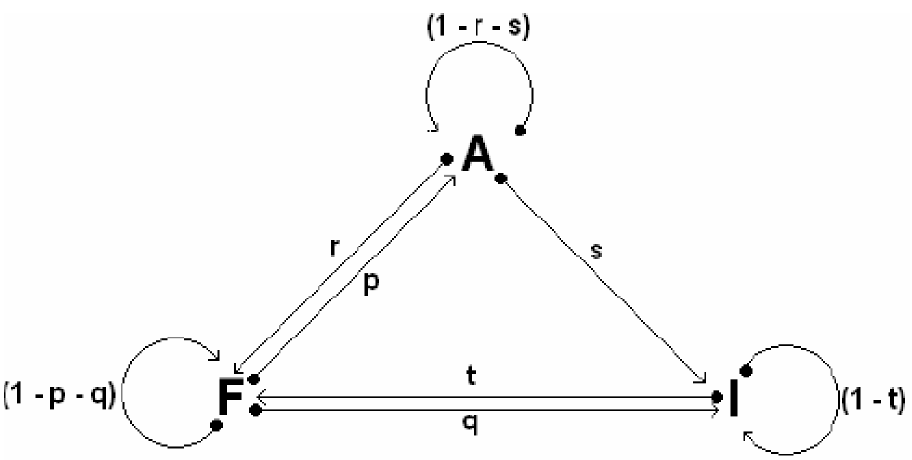

Figura 4.2: A figura mostra as possíveis transições entre estados de abertura e suas respectivas probabilidades para o canal de sódio. Figura extraída da referência (Cru79).

O Sódio, exibe um rápido aumento da condutividade em resposta às variações no potencial transmembrânico, esse processo, denominado de ativação, é imediatamente seguido por um segundo processo que lentamente dirige a condutividade para zero, conhecido como, inativação. Para descrever o comportamento desses canais são necessários modelos que considerem ambas ativação e inativação do canal (Cam08).

É importante observar que não existe a possibilidade do canal passar do estado inativado para o estado aberto, pois experimentos com canais iônicos que possuem estados de inativação, apresentam uma baixa ocorrência deste tipo de mudança de estado de abertura (Cru79).

Tabela 4.2: A tabela mostra a matriz estocástica que representa o gráfico da Fig. (4.2).

	Aberto	Fechado	Inativado
Aberto	$1-r-s$	p	0
Fechado	r	$1-p-q$	t
Inativado	s	q	$1-t$

4.4 Equações Estocásticas

Um processo estocástico é um processo aleatório mensurável que evolui no tempo de maneira probabilística, diferentemente do determinístico, que sempre produz os mesmos valores a partir de uma condição inicial. Ao assumir que a variável estocástica A seja contínua, estamos fazendo uma associação a uma densidade de probabilidade ρ(A,t). Assim, a probabilidade de encontrarmos o valor de A em um instante t em um intervalo infinitesimal $(A, A + dA)$ será $\rho(A,t)dA$ (Lap05).

O processo de evolução não é caracterizado só conhecendo $\rho(A,t)$ é preciso considerar uma sequência ordenada de tempos como, $t_0 \leq ... \leq t_{n-1}$ $\leq t_n$ então,

$$\rho(A_n, t_n; A_{n-1}, t_{n-1}; ...; A_0, t_0) \tag{4-1}$$

a densidade de probabilidade de encontrar simultaneamente o valor de A_n no instante t_n, A_{n-1} no instante t_{n-1} etc. Essa densidade de probabilidade não pode ser deduzida a partir só do conhecimento de $\rho(A,t)$ porque existe uma correlação entre o que acontece nos instante t_1, t_2, etc (Lap05).

4.5 Processos Markovianos

Um processo Markoviano é um processo estocástico no qual, as probabilidades de eventos futuros dependem apenas do estado instantâneo do sistema. Em outras palavras, num processo Markoviano, a probabilidade de transição tem histórico irrelevante (Pap91).

Assim, seja a n-ésima ordem da probabilidade de transição $P_n(A_n, t_n|A_{n-1},\ t_{n-1}; ...; A_0, t_0)$, definida como a densidade de probabilidade condicional da variável estocástica $A(t_j)$ assumir o valor de A_n no instante t_n, com A_j adquirindo os valores A_{n-1}, A_{n-2}, t_0, com t_0 <...< $t_{n-1} < t_n$ (Pap91).

Então, a definição do processo markoviano é tal que,

$$P_n(A_n, t_n|A_{n-1}, t_{n-1}; ...; A_0, t_0) = P_n(A_n, t_n|A_{n-1}, t_{n-1}), n \geq 1. \qquad (4\text{-}2)$$

a Eq.(4-2) descreve que a probabilidade de transição de um valor A_{n-1} em t_{n-1} para um valor de A_n em t_n dependa além de A_n; t_n, somente do valor de $A(t_{n-1})$ e não da história prévia do sistema (Lap05).

A partir da definição do processo markoviano temos,

$$\rho_n(A_n; t_n|A_{n-1}; t_{n-1}) = w_n(A_n; t_n|A_{n-1}; t_{n-1})\rho(A_{n-1}; t_{n-1}), \qquad (4\text{-}3)$$

a Eq.(4-3) é a densidade de probabilidade conjunta de encontrar A_{n-1} em t_{n-1} e A_n em t_n é igual a densidade de probabilidade de encontrar A_{n-1} em t_{n-1} multiplicada pela probabilidade de uma transição de A_{n-1} em t_{n-1} para A_n em t_n.

Ao realizarmos um experimento aleatório associamos valores numéricos aos seus resultados e como os eventos variam a cada realização, também variarão os valores numéricos à eles associados. É conveniente definirmos uma função que associa cada valor da variável aleatória a um parâmetro que representa o evento realizado, constituindo assim uma função aleatória. Se este parâmetro é o tempo a variável aleatória é denominada variável estocástica (Tom01).

Um processo estocástico em que a probabilidade de que a variável estocástica tome determinado valor em dado instante dependa somente do valor que a mesma tomou no instante imediatamente anterior é denominado processo markoviano e o conjunto de valores obtidos pela variável estocástica em dado intervalo de tempo constitui uma cadeia de Markov (Tom01).

Assim, dada a definição de probabilidade condicional,

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(A)} \Rightarrow P(A \cap B) = P(A|B).P(A) \qquad (4\text{-}4)$$

generalizando a Eq.(4-4) ficamos com,

$$P(A_1 \cap A_2... \cap A_n) = P(A_1).P(A_2|A_1).P(A_3|A_1A_2)...P(A_n|A_1A_2...A_{n-1}) \qquad (4\text{-}5)$$

A Eq.(4-5), pode ser escrita como,

$$P(A_1 \cap A_2... \cap A_n) = P(A_1).P(A_2|A_1).P(A_3|A_2)...P(A_n|A_{n-1}) \qquad (4\text{-}6)$$

Para um processo markoviano temos,

$$P(A_n|A_1A_2...A_{n-1}) = P(A_n|A_{n-1}) \tag{4-7}$$

ou seja, um processo markoviano fica completamente definido pelas probabilidades condicionais.

Então, a probabilidade de ocorrência de dado evento **A** é dada por,

$$P(A) = \sum_{k=1}^{n} P(A|B_k)P(B_k) \tag{4-8}$$

Para um canal iônico que possua n estados cinéticos de abertura G distintos que variam com o tempo, isto é,

$$G = G(t) \tag{4-9}$$

assim, podemos escrever a Eq.(4-8) como,

$$P[G(\tau) = i] = \sum_{j=1}^{n} \{P[G(\tau) = i|G(\tau - 1) = j]P[G(\tau - 1) = j]\} \tag{4-10}$$

4.6 Equação Mestra

A equação mestra vai além do tratamento de Fokker-Planck, ela governa a evolução temporal dos processos estocásticos markovianos. Para encontrarmos a equação mestra, partiremos da condição natural do processo markoviano (Sal08).

De acordo com a Eq.(4-10) sabemos que,

$$P[G(\tau) = i] = \sum_{j=1}^{n} \{P[G(\tau) = i|G(\tau - 1) = j]P[G(\tau - 1) = j]\} \tag{4-11}$$

As transições que ocorrem em um intervalo de tempo τ são,

$$T(i, j) = \tau W(i, j) \tag{4-12}$$

onde $W(i, j)$ é a taxa de transição iônica e τ é o intervalo em que as transições ocorrem. Para $i \neq j$ temos,

$$\sum_{i=1}^{n} T(i,j) = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{n} T(i,j) + T(i,i) = 1 \tag{4-13}$$

onde n refere-se aos estados de abertura do canal.

Escrevendo Tii como,

$$Tii = 1 - \tau \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{n} Wij = 1 \tag{4-14}$$

Reescrevendo a Eq.(4-11) e combinando com as transições que ocorrem em um intervalo de tempo τ Eqs.[(4-12) e (4-14)], encontramos a Eq.(4-15).

$$\begin{aligned} P[G(\tau) = i] = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n} & P[G(\tau) = i | G(\tau - 1) = j] P[G(\tau - 1) = j] \\ & + P[G(\tau) = i | G(\tau - 1) = i] P[G(\tau - 1) = i] \end{aligned} \tag{4-15}$$

Resolvendo a Eq.(4-15) encontramos,

$$\begin{aligned} P[G(\tau) = i] - P[G(\tau - 1) = i] = \tau & \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n} W(i,j) P[G(\tau - 1) = j] \\ - \tau & \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{j} W(i,j) P[G(\tau - 1) = i] \end{aligned} \tag{4-16}$$

Dividindo ambos os termos da Eq.(4-16) por τ e tomando o limite $\tau \to 0$ temos,

$$\frac{dP}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n} \{W(i,j) P[G(\tau - 1) = j] - W(j,i) P[G(\tau - 1) = i]\} \tag{4-17}$$

a Eq.(4-17) é denominada de Equação Mestra para processos markovianos, ela representa a evolução temporal das probabilidades de transição em termos das taxas de transição $W(m,n)$ (Tom01).

Esses resultados são gerais e podem ser particularizados para três classes de processos markovianos:

a) tempo discreto e estado discreto (cadeia de Markov);

b) tempo contínuo e estado discreto;

c) tempo contínuo e estado contínuo.

Um processo markoviano é estacionário, ou de estado estável, quando a probabilidade de transição depende apenas do intervalo Δt e não do instante t. É importante observar que a estacionaridade de um processo depende apenas das propriedades do processo (Pap91).