Capítulo 2

Dinâmica Neuronal

2.1 Biofísica da atividade neuronal

Os mecanismos básicos da biofísica da atividade neuronal foram identificados por A. L. Hodgkin e A. F. Huxley, dentre outros, em meados dos anos 1950 [?]. Os neurônios, como vimos no Capítulo precedente, são células especializadas do sistema nervoso que produzem sinais elétricos. Estes sinais elétricos são capazes de penetrar as membranas celulares permitindo um fluxo de íons entre células diferentes. Este fluxo de íons é regulado tanto pela concentração iônica como pela diferença de potencial eletrostático através da membrana celular. Estes dois fatores competem para determinar o fluxo de íons, cuja descrição é a base dos modelos de atividade neuronal.

2.1.1 Concentrações iônicas

O plasma intracelular bem como o meio extracelular podem ser vistos como soluções eletrolíticas, ou seja, soluções aquosas de diferentes tipos de íons, tanto positivos como negativos, tais como sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{++}), e cloro (Cl^-), bem como íons orgânicos. Usaremos a notação convencional em cinética química, que emprega colchetes para denotar a concentração molar de uma determinada espécie química x:

$$[c] = \frac{n_c}{Vol}, \tag{2.1}$$

onde n_c é o número de moles da espécie c na solução, e Vol é o volume correspondente. Utilizamos a unidade molar (M), que representa um mol da espécie por litro de solução:

$$1M = 1\frac{mol}{\ell} = 1000\frac{mol}{m^3}. \tag{2.2}$$

Por exemplo, $[Na^+]$ representa a concentração de íons de sódio (em M ou seus submúltiplos como o nanomolar $10^{-9}M$), $[Ca^{++}]$ a de íons de cálcio, e assim por diante. Na tabela abaixo, mostramos valores típicos das concentrações molares intra e extra-celulares de íons importantes para a dinâmica neuronal:

íon	concentração intracelular (nM)	concentração extracelular (nM)
Na^+	18	145
K^+	135	3
Cl^-	120	7
Ca^{++}	0,1	3000

Tabela 2.1: Concentrações molares de alguns íons de interesse na dinâmica neuronal.

Podemos ver, pela tabela 2.1.1, que há tipicamente uma grande diferença entre as concentrações iônicas nos meios intra e intercelular. Isso implica na existência de uma considerável pressão osmótica agindo sobre a membrana celular dos neurônios.

2.1.2 Capacitância da membrana

As membranas dos neurônios são bicamadas de moléculas lipídicas, que as tornam isolantes elétricos. Do ponto de vista de um circuito equivalente, a membrana neuronal é um capacitor preenchido por um dielétrico, cuja capacitância é

$$C_m = \frac{Q}{V}, \tag{2.3}$$

onde Q é a carga total armazenada e V é a diferença de potencial associada. Um trecho de membrana celular de área $\Delta A = 1cm^2$ pode ser representado por um único capacitor, cuja capacitância é $C_i = 1\mu F$. Podemos imaginar que toda a membrana celular foi subdividida em N pedaços, cada qual de área ΔA. Esta é uma associação em paralelo de capacitores, pois toda a associaçao está sujeita à mesma diferença de potencial.

A capacitância equivalente da associação será a soma das capacitâncias individuais:

$$C_m = \sum_{i=1}^{N} C_i = NC_i = \frac{A}{\Delta A} C_i = (1\mu F/cm) \times A. \tag{2.4}$$

Na prática trabalhamos com uma capacitância específica da membrana, denotada por

$$C_M = \frac{C_m}{A} = 1\mu F/cm^2. \tag{2.5}$$

Um dos terminais do capacitor está conectado ao meio extracelular que, devido à sua alta condutividade elétrica, pode ser considerado um equipotencial que, convencionalmente, tem potencial nulo. Já o outro terminal do capacitor está sob o potencial V intra-celular. Nós denominamos V como o *potencial de membrana* do neurônio.

2.1.3 Condutância de canais

Existem fluxos de íons através das membranas neuronais devido à presença de *canais iônicos*, que são tipos particulares de proteínas incrustradas nas membranas lipídicas. Estas moléculas formam tubos que atravessam a membrana, e que são permeáveis a determinados tipos de íons. Há vários tipos de canais iônicos com características distintas [1]:

- Canais de fuga: os poros estão sempre abertos, mas são permeáveis apenas a uma dada espécie ionica, como Na^+, K^+ ou Cl^-.
- Canais com portas: os poros podem estar abertos ou fechados, e seu fechamento é regulado por "portas" controladas por vários fatores, como pelo potencial da membrana (canais de porta de voltagem) ou pela presença de determinadas substâncias (canais de porta de ligantes):
  - Agonistas: são substâncias que facilitam a abertura de um canal com portas de ligantes;
  - Antagonistas: substâncias que impedem a abertura.

Como um canal iônico permite a passagem de um fluxo de íons, estabelece-se uma corrente iônica através da membrana neuronal. Por esse motivo, sob o ponto de vista de um circuito equivalente, um canal iônico k isolado comporta-se como um resistor ôhmico com uma condutância

$$\gamma_k = \frac{1}{\rho_k}, \tag{2.6}$$

onde ρ_k é a resistividade do canal. Se esta última for medida em $\Omega.m$, a unidade de condutância é o S (Siemens).

Há vários canais iônicos incrustrados em um trecho da membrana neuronal, cada qual com uma condutância de canal γ_k. Cada canal é equivalente a um resistor de forma que, num trecho de área A, com N_k canais iônicos do tipo k, há uma associação em paralelo de resistores. O inverso da resistência equivalente da associação é a soma dos inversos das resistências, de modo que a condutância equivalente do canal iônico k, que denotamos g_k, é a soma das condutâncias individuais:

$$g_k = \sum_{i=1}^{N_k} \gamma_{ik} = N_k \gamma_k = [k] A \gamma_k, \tag{2.7}$$

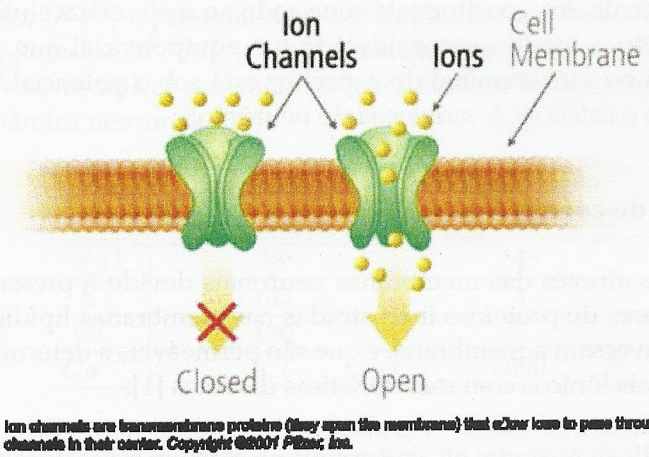

Figura 2.1: Canais iônicos na membrana neuronal

onde introduzimos a chamada concentração de canais (número de canais do tipo k por unidade de área):

$$[k] = \frac{N_k}{A}. \tag{2.8}$$

Considerando, ainda, cada trecho de membrana com área $\Delta A = 1cm^2$ temos que

$$g_k = \frac{A}{\Delta A}\gamma_k = \gamma_k(emS/cm^2) \times A \tag{2.9}$$

Trabalharemos, daqui para a frente, com uma condutância específica, medida diretamente em mS/cm^2

$$g = \frac{g_k}{A}. \tag{2.10}$$

Além dos canais iônicos, há canais de fuga que estão sempre abertos para a passagem dos íons. Tais canais podem ser representados coletivamente por um resistor de condutância g_L. Na tabela **??** estão relacionadas algumas condutâncias específicas em mS/cm^2 para canais iônicos e canais de fuga.

A permeabilidade de um dado canal iônico depende, em geral, da direção da corrente iônica que passa pelo mesmo. Um canal pode permitir a passagem de corrente numa direção, mas não em outra, de modo que ele age como se fosse um retificador de corrente, como um diodo ou transistor. Em geral, a permeabilidade de um canal é uma função da concentração dos íons em ambos os lados da membrana neuronal.

íon	condutância específica (mS/cm^2)
Na^+	120
K^+	36
fuga	0,3

Tabela 2.2: Condutâncias de interesse na dinâmica neuronal.

2.1.4 Difusão iônica pela membrana

Quando incrustramos canais de fuga na membrana celular do neurônio, esta torna-se semi-permeável, ou seja, ela é permeável a algumas espécies de íons e impermeável a outras. Quando há um gradiente de concentração iônica através de uma membrana semi-permeável, ocorre uma difusão deste íon pela membrana. A difusão é um fenômeno irreversível termodinamicamente, e caracteriza-se pelo aparecimento de um fluxo de partículas que vai de uma região com a maior concentração de partículas para a região com a menor concentração. O fluxo de partículas (ou fluxo difusivo) J é o número de partículas por unidade de tempo por unidade de área que atravessa a membrana semi-permeável.

Se houver isotropia, a difusão é governada pela lei de Fick: o fluxo de partículas é proporcional ao gradiente da concentração da espécie iônica. Se a concentração do íon genérico a é denotada $[a]$, o fluxo de partículas da espécie a é dado pelo vetor

$$\mathbf{J}_a = -D_a \nabla [a], \tag{2.11}$$

onde D_a é chamado coeficiente de difusão para a espécie a, e o sinal negativo indica que a difusão ocorre no sentido de $[a]$ decrescente, pela segunda lei da termodinâmica.

Numa situação ideal podemos supor que a difusão ocorra essencialmente ao longo de uma única dimensão (x), de modo que o módulo do fluxo de partículas seja

$$J_a = -D_a \frac{d[a]}{dx}. \tag{2.12}$$

Se $[a]$ é medido em número de moles por centímetro cúbico, então o fluxo de partículas é medido em $moles/cm^2.s$, e o coeficiente de difusão em cm^2/s. Devido ao teorema de flutuação-dissipação de Einstein, o coeficiente de difusão é dado em termos da temperatura T e da viscosidade μ_a do eletrólito pela relação

$$D_a = \frac{k_B T}{\mu_a}, \tag{2.13}$$

onde k_B é a constante de Boltzmann.

Multiplicando o fluxo de íons pela carga q_a do íon temos uma densidade de corrente

iônica difusiva (corrente de íons I_a por unidade de área)

$$j_{dif} = \frac{I_a}{A} = \frac{N_a q_a}{\delta t A} = q_a J_a, \tag{2.14}$$

onde N_a é o número de íons passando pela área A num intervalo de tempo δt. Dessa forma a lei de Fick (2.12) pode ser reescrita como

$$j_{dif} = -D_a q_a \frac{d[a]}{dx}. \tag{2.15}$$

Em termos de um circuito equivalente, a corrente difusiva pode ser descrita por uma fonte de corrente I_{dif} para a espécie iônica a.

2.1.5 Equação de Nernst-Planck

Os fluxos iônicos pelos canais da membrana neuronal sofrem a influência de dois fatores que competem entre si: há um gradiente de concentração, provocando uma difusão de partículas, e um gradiente de potencial elétrico que resulta da própria separação de cargas devida à difusão. Sabemos que, para correntes estacionárias, o gradiente de potencial é igual ao negativo do campo elétrico provocado pela separação de cargas: $\mathbf{E}_a = -\nabla V_a$.

Pela lei de Ohm, o campo elétrico está associado a uma densidade de corrente elétrica pela relação linear

$$\mathbf{j}_{ohm} = \sigma_a \mathbf{E}_a, \tag{2.16}$$

onde σ_a é a condutância do eletrólito, que é associada à concentração e a carga pela relação

$$\sigma_a = \frac{q_a^2 [a]}{\mu_a}. \tag{2.17}$$

Seja dV/dx o gradiente (unidimensional) do potencial. Então a lei de Ohm será

$$j_{ohm} = -\sigma_a \frac{dV_a}{dx}. \tag{2.18}$$

A densidade total de corrente pela membrana tem, portanto, uma contribuição devido à difusão (2.15), e outra contribuição devido à condução elétrica (2.18):

$$j = j_{dif} + j_{ohm} = -D_a q_a \frac{d[a]}{dx} - \sigma_a \frac{dV_a}{dx}. \tag{2.19}$$

Substituindo a relação (2.17) chegamos à equação de Nernst-Planck

$$j = -D_a q_a \frac{d[a]}{dx} - \frac{q_a^2 [a]}{\mu_a} \frac{dV_a}{dx}. \tag{2.20}$$

2.1.6 Equação de Nernst

A equação de Nernst-Planck representa o efeito combinado da difusão e da condução elétrica no sistema. Ela tem uma solução estacionária, representando a situação onde o fluxo difusivo é compensado pelo fluxo devido à condução elétrica através da membrana, de forma que o fluxo líquido é nulo. Impondo $j = 0$ em (2.20) temos que

$$\frac{d[a]}{[a]} = -\frac{q_a}{k_B T}\frac{dV_a}{dx}dx$$

onde usamos a equação de Einstein (2.13).

Integramos essa relação dos dois lados da membrana neuronal. Do lado de fora da célula, a concentração é dada por $[a]_{fora}$ o potencial elétrico é nulo. Do lado de dentro do neurônio, a concentração do íon a é dada por $[a]_{dentro}$, e o potencial correspondente, denominado potencial de Nernst (ou potencial de reversão, ou ainda potencial de repouso) é denotado E_a. O resultado é a chamada equação de Nernst

$$E_a = \frac{k_B T}{q_a} \ln\left[\frac{[a]_{fora}}{[a]_{dentro}}\right]. \tag{2.21}$$

Supondo íons monovalentes ($q_a = e = 1,6 \times 10^{-19}C$, e temperatura ambiente $T = 273 + 20 = 293K$, a constante na equação de Nernst (com dimensões de potencial) vale

$$\frac{k_B T}{q_a} \sim \frac{1,38 \times 10^{-23} J/K \times 293K}{1,6 \times 10^{-19}C} \approx 25mV.$$

Por exemplo, da Tabela 2.1.1, para o íon de Sódio, que $[Na^+]_{dentro} = 18nM$ (meio intracelular) e que que $[Na^+]_{fora} = 145nM$ (meio intercelular). Usando a equação de Nernst (2.21) o potencial de Nernst correspondente é

$$E_{Na} = (25mV)\ln\left(\frac{145}{18}\right) \approx +52mV$$

Outros valores dos potenciais de Nernst são encontrados na Tabela 2.1.6.

Em termos do circuito equivalente cada íon, com seu potencial de repouso respectivo, pode ser representado por uma bateria, ou fonte de tensão. Dessa forma, um canal iônico pode ser descrito por uma fonte de tensão (igual ao potencial de repouso E_a) associada a um resistor (com a condutância de canal g_k respectiva).

2.1.7 Grampeamento de voltagem

O grampeamento de voltagem ("voltage clamp") é uma técnica experimental, usada por Hodgkin e Huxley em seu estudo do neurônio gigante da lula, e que consiste em medir as correntes iônicas através das membranas dos neurônios, mantendo a diferença de potencial entre os dois lados

íon	potencial de repouso (mV)
Na^+	55
K^+	-72
Cl^-	-76
Ca^{++}	136

Tabela 2.3: Potenciais de Nernst de alguns íons de interesse na dinâmica neuronal.

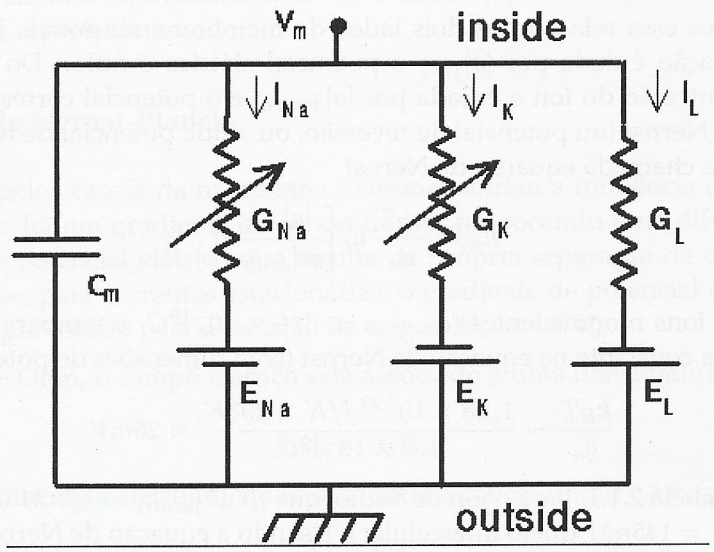

Figura 2.2: Esquema de circuito equivalente para a dinâmica neuronal

da membrana num valor constante V. Como vimos anteriormente, na membrana há canais iônicos cuja abertura ou fechamento é ativada por voltagens. Usando o grampeamento de voltagem podemos fazer com que a diferença de potencial entre os seus dois lados V seja manipulada independentemente das correntes iônicas, o que permite estudar as relações corrente-voltagem dos vários canais iônicos.

A técnica de grampeamento de voltagem pode ser resumida no seguinte esquema: a diferença de potencial entre os dois lados da membrana do axônio é medida por eletrodos intra e extracelular, sendo o sinal correspondente amplificado e enviado a um segundo amplificador de feedback. Este último é também alimentado por uma tensão de comando fornecida por um gerador de sinais. O amplificador de feedback subtrai a ddp da membrana da voltagem de comando, e o resultado é amplificado e mandado de volta ao axônio por um terceiro eletrodo.

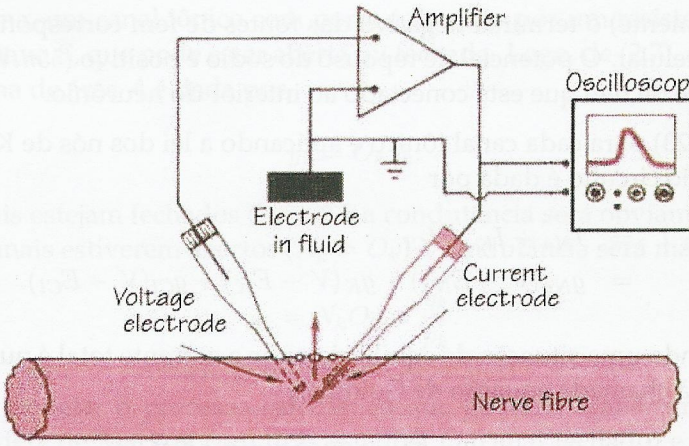

Figura 2.3: Grampeamento de voltagem.

Mantendo, pois, a ddp V constante entre as faces da membrana, o canal correspondente (com condutância g_k e potencial de repouso E_a) é um ramo de um circuito percorrido por uma corrente I_k, para o qual vale a lei das malhas de Kirchhoff:

$$V = \frac{I_k}{g_k} + E_a. \tag{2.22}$$

Como estamos considerando tanto as capacitâncias como as condutâncias como sendo quantidades específicas (por unidade de área da membrana), também I irá denotar a densidade superficial de corrente, medida em $\mu A/cm^2$. Por abuso de linguagem, porém, iremos nos referir a I_k simplesmente como "corrente". Isolando seu valor teremos

$$I_k = g_k(V - E_a). \tag{2.23}$$

2.1.8 Equação de Goldman

Vamos considerar três tipos de canais iônicos: sódio, potássio e cloro, cada qual com sua respectiva condutância e potencial de repouso, todos sujeitos à mesma diferença de potencial através da membrana (a qual é mantida constante pela técnica do grampeamento da voltagem). Podemos representar essa situação por um circuito onde cada canal é uma condutância associada a uma fonte de fem. Por convenção, a parte de cima do circuito representa o meio extracelular, onde o potencial é nulo, donde o símbolo de aterramento.

A parte de baixo do circuito representa o meio intracelular, onde medimos os potenciais de repouso. Como os potenciais de repouso do potássio e de fuga são negativos ($-72mV$ e

$-49mV$, respectivamente) o terminal negativo das fontes de fem correspondentes estão conectadas ao meio intracelular. O potencial de repouso do sódio é positivo ($55mV$), logo é o terminal positivo da sua fonte de fem que está conectado ao interior do neurônio.

Usando (2.23) para cada canal iônico e aplicando a lei dos nós de Kirchhoff, a corrente total I que passa pelo circuito é dada por

$$\begin{aligned} I &= I_{Na} + I_K + I_{Cl}, \\ &= g_{Na}(V - E_{Na}) + g_K(V - E_K) + g_{Cl}(V - E_{Cl}). \end{aligned} \tag{2.24}$$

Considerando uma situação de equilíbrio onde a corrente total é nula, e isolando a ddp V chegamos, então à chamada equação de Goldman

$$V = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}} \tag{2.25}$$

Além dos canais iônicos já mencionados, também podemos representar por um canal, chamado canal de fuga, a permeabilidade natural da membrana aos diversos íons, com uma condutância específica fixa $g_L = 0,3\mu S/cm^2$ e potencial de repouso $E_L = -49mV$. De (2.23) a corrente que passa pelo canal de fuga é dada por

$$I_L = g_L(V - E_L), \tag{2.26}$$

onde V é dado pela equação de Goldman (2.25).

2.1.9 Membranas ativas

Os canais iônicos tem sua abertura e fechamento regulados por "portas" moleculares ativadas pelas diferenças de potenciais envolvidas ("voltage-gated channels") ou pela presença de determinadas substâncias ("ligant-gated channels"). Logo, as condutâncias destes canais iônicos não são realmente constantes: elas dependem de vários fatores como os potenciais ou os tipos de íons envolvidos. Como os canais iônicos são, na verdade, macromoléculas, a nível microscópico a operação dos canais é quanto-mecânica. Num nível fenomenológico, no entanto, podemos usar uma descrição estocástica (probabilística), na qual os meios intra e extracelular formam um "banho térmico" que interage com as portas moleculares dos canais iônicos [1].

Numa descrição estocástica da condutância de canais iônicos com portas nós definimos as seguintes quantidades:

- N_k número de canais iônicos do tipo k
- p_k: probabilidade de que o canal iônico k esteja aberto
- $O_k = p_k N_k$: número de canais abertos do tipo k (valor esperado)

Desta forma, um canal iônico com porta é descrito por um resistor de condutância γ_k associado a uma chave S, que pode estar aberta ou fechada. Logo, de (2.7), a condutância de um trecho de membrana de área A é dada por

$$g_k = O_k \gamma_k. \tag{2.27}$$

Caso todos os canais estejam fechados $O_k = 0$ e a condutância será obviamente nula. Por outro lado, se todos os canais estiverem abertos ($N_k = O_k$) a condutância será máxima

$$\bar{g}_k = N_k O_k = \frac{g_k}{p_k}. \tag{2.28}$$

Podemos modelar o processo estocástico que governa a abertura e fechamento dos canais por uma cadeia de Markov com dois estados: C (canal fechado) e O (canal aberto), na qual α_k é a probabilidade de transição entre C e O (abertura do canal k, estando este fechado), e β_k é a probabilidade de transição entre O e C (fechamento do canal k, estando este aberto). A probabilidade p_k de que o canal k esteja aberto satisfaz uma equação mestra:

$$\frac{dp_k}{dt} = \alpha_k(1 - p_k) - \beta_k p_k. \tag{2.29}$$

As taxas de transição α_k e β_k são, por sua vez, determinadas pela interação entre o canal e o banho térmico que representa o meio intra e extracelular que o cerca. Supondo que este esteja a uma temperatura T constante, e que $W_{C\to O}$ seja a energia necessária para que o canal seja aberto, a taxa de abertura é dada pelo fator de Boltzmann

$$\alpha_k = e^{W_{C\to O}/k_B T} \tag{2.30}$$

onde k_B é a constante de Boltzmann. Na abertura do poro, uma carga Q é transferida de um lado a outro da membrana, sob uma ddp constante U, logo a energia potencial correspondente é QU. Então podemos escrever a energia para a abertura do poro como

$$W_{CO} = W_{0,C\to O} + QU \tag{2.31}$$

onde W_0 é a parte da energia que não depende da carga. Substituindo (2.31) em (2.30) temos

$$\alpha_k(U) = \exp\left(\frac{W_{0,C\to O} + QU}{k_B T}\right), \tag{2.32}$$

ou seja, a taxa de abertura do canal depende também da ddp U. As taxas de fechamento β_k do canal obedecem a equações similares a (2.30) e (2.32).

No circuito elétrico correspondente, um canal iônico com porta dependente da voltagem pode ser representado por um transistor, que é um resistor dependente da voltagem. A condutância máxima do canal $\bar{g}$ é atingida quando o transistor encontra-se em saturação.

2.2 Modelo de Hodgkin-Huxley

2.2.1 Versão preliminar

No modelo de Hodkgin-Huxley nós consideramos dois canais iônicos com porta de voltagem: sódio (Na) e potássio (K), com condutâncias máximas $\bar{g}_{Na}$ e $\bar{g}_K$, respectivamente, e um canal de fuga (sem porta de voltagem) de condutância fixa $\bar{g}_L$. Sendo I_{ext} a corrente injetada no circuito, I_K, I_{Na}, I_L, e I_C as correntes pelos canais de potássio, sódio, de fuga e pelo capacitor, respectivamente, a lei dos nós implica em

$$I_{ext} = I_K + I_{Na} + I_L + I_C, \tag{2.33}$$

onde I_L é dada por (2.26) e, pela definição de capacitância específica de membrana temos, para uma área de $1cm^2$ de membrana, que a densidade de corrente é

$$I_C = \frac{dQ_C}{dt} = C_M \frac{dV}{dt}, \tag{2.34}$$

onde V é medido em mV e t é medido em ms. Logo a equação de membrana do circuito neuronal é

$$C_M \frac{dV}{dt} = -I_K - I_{Na} - I_L + I_{ext}. \tag{2.35}$$

Usando (2.23), (2.26) e (2.28), as correntes iônicas são dadas por

$$I_K = g_K(V - E_K) = p_K \bar{g}_K (V - E_K), \tag{2.36}$$

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}) = p_{Na} \bar{g}_{Na} (V - E_{Na}), \tag{2.37}$$

$$I_L = g_L(V - E_L). \tag{2.38}$$

Substituindo (2.34), (2.36) e (2.37) em (2.35) obtemos

$$C_M \frac{dV}{dt} = p_K \bar{g}_K (V - E_K) + p_{Na} \bar{g}_{Na} (V - E_{Na}) + g_L (V - E_L), \tag{2.39}$$

onde as probabilidades p_{AK} e p_{AN} obedecem às seguintes equações mestras:

$$\frac{dp_K}{dt} = \alpha_K (1 - p_K) - \beta_K p_K, \tag{2.40}$$

$$\frac{dp_{Na}}{dt} = \alpha_{Na} (1 - p_{Na}) - \beta_{Na} p_{Na}. \tag{2.41}$$

Já as taxas de transição para cada canal dependem da ddp U por meio da relação (2.30):

$$\alpha_K(V) = \exp\left(\frac{W_{0,K} + Q_K V}{k_B T}\right), \tag{2.42}$$

$$\alpha_{Na}(V) = \exp\left(\frac{W_{0,Na} + Q_{Na} V}{k_B T}\right), \tag{2.43}$$

com equações similares para β_{AK} e β_{AN}.

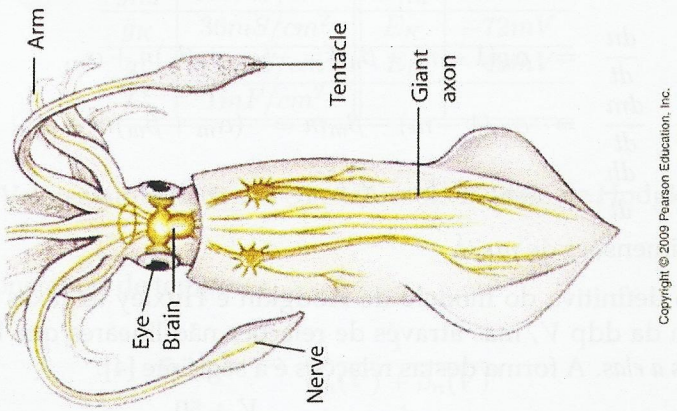

Figura 2.4: Lula e seu axônio gigante.

2.2.2 Versão definitiva

O conjunto de equações (2.39)-(2.43) não é compatível com os resultados experimentais obtidos por Hodgkin e Huxley em 1952 para o axônio gigante da lula [?]. O axônio gigante da lula é uma fibra nervosa não-mielinizada com vários centímetros de comprimento, que controla o movimento do chamado manto, e um diâmetro por volta de meio milímetro, sendo uma das maiores células conhecidas, portanto um candidato ideal para realizar experiências de neurofisiologia [Fig. 2.4].

Hodgkin e Huxley propuseram em seus trabalhos originais uma versão diferente do modelo que acabamos de descrever, substituindo as equações (2.40)-(2.43) por um conjunto de equações mestras suplementado por relações empíricas e não-lineares, onde os coeficientes são ajustados aos resultados experimentais. As probabilidades de abertura dos canais iônicos fossem dadas pelas seguintes relações:

$$p_K = n^4, \tag{2.44}$$

$$p_{Na} = m^3 h, \tag{2.45}$$

onde n, m e h são chamadas, respectivamente, variável de ativação do Potássio, variável de ativação do Sódio, e variável de inativação do Sódio, ambas quantidades adimensionais. Estas variáveis também podem ser encaradas como probabilidades e, como tais, satisfazem a três

equações mestras:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n = -(\alpha_n + \beta_n)n + \alpha_n, \tag{2.46}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m = -(\alpha_m + \beta_m)m + \alpha_m, \tag{2.47}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h = -(\alpha_h + \beta_h)h + \alpha_h. \tag{2.48}$$

onde α_k e β_k têm dimensões de ms^{-1}

Na versão definitiva do modelo de Hodgkin e Huxley as taxas de transição α_k e β_k também dependem da ddp V, mas através de relações não-lineares que lembram (2.42)-(2.43) *mas não são similares a elas*. A forma destas relações é a seguinte [4]:

$$\alpha_n(V) = -0,01\frac{V+50}{e^{-0,1(V+50)}-1}, \tag{2.49}$$

$$\beta_n(V) = 0,125e^{-(V+60)/80}, \tag{2.50}$$

$$\alpha_m(V) = -0,1\frac{V+35}{e^{-0,1(V+35)}-1}, \tag{2.51}$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-(V+60)/18}, \tag{2.52}$$

$$\alpha_h(V) = 0,07e^{-(V+60)/20}, \tag{2.53}$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{-0,1(V+30)}+1}. \tag{2.54}$$

onde os coeficientes também foram ajustados aos resultados experimentais.

Substituindo as relações empíricas (2.44) e (2.45) em (2.39) temos a equação diferencial principal do modelo de Hodgkin-Huxley:

$$C_M\frac{dV}{dt} = -\left[\bar{g}_K n^4(V - E_K) + \bar{g}_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + g_L(V - E_L)\right] + I_{ext}, \tag{2.55}$$

onde n, m e h satisfazem as equações mestras (2.46)-(2.48), para as quais as taxas de transição obedecem as relações empíricas (2.49)-(2.54). Logo, o modelo de Hodgkin-Huxley contém quatro variáveis de estado: a voltagem de membrana $V(t)$ e as variáveis de ativação-inativação $n(t)$, $m(t)$ e $h(t)$. Do ponto de vista dinâmico, é um fluxo quadridimensional altamente não-linear devido à complicada forma da dependência com V presente nas relações empíricas. Usaremos, em simulações numéricas, os valores da Tabela 2.2.2 para as constantes do modelo de Hodgkin-Huxley. A corrente externa I_{ext} será usualmente um parâmetro de controle.

As equações mestras (2.46)-(2.48) podem ser reescritas numa forma alternativa, que é

$$\tau_n\frac{dn}{dt} = n_\infty - n, \tag{2.56}$$

$$\tau_m\frac{dm}{dt} = m_\infty - m, \tag{2.57}$$

$$\tau_h\frac{dh}{dt} = h_\infty - h, \tag{2.58}$$

$\bar{g}_{Na}$	$120mS/cm^2$	E_{Na}	$55mV$
$\bar{g}_K$	$36mS/cm^2$	E_K	$-72mV$
g_L	$0,3mS/cm^2$	E_L	$-49mV$
C	$1mF/cm^2$		

Tabela 2.4: Valores numéricos das constantes no modelo de Hodgkin-Huxley

onde definimos as constantes de tempo

$$\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V)+\beta_n(V)}, \tag{2.59}$$

$$\tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m(V)+\beta_m(V)}, \tag{2.60}$$

$$\tau_h(V) = \frac{1}{\alpha_h(V)+\beta_h(V)}, \tag{2.61}$$

e os valores estacionários

$$n_\infty = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V)+\beta_n(V)}, \tag{2.62}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V)+\beta_m(V)}, \tag{2.63}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V)+\beta_h(V)}. \tag{2.64}$$

2.2.3 Soluções numéricas do modelo de Hodgkin-Huxley

O modelo de Hodgkin-Huxley, constituido pelas Equações (2.55), (2.46)-(2.48), e (2.49)-(2.54). pode ser integrado numericamente usando, por exemplo, o método de Runge-Kutta de quarta ordem, desde que especifiquemos as condições iniciais usadas: $V(0)$, $n(0)$, $m(0)$, e $h(0)$. Na figura 2.5 mostramos o resultado dessa integração para uma corrente externa de densidade $I_{ext} = 15\mu A/cm^2$, um intervalo de tempo de $50ms$ e as seguintes condições iniciais

$$V(0) = 5mV, \quad n(0) = m(0) = h(0) = 0,2.$$

O comportamento do potencial de membrana $V(t)$ [Fig. 2.5(a)] é representativo do chamado *potencial de ação*, que é a produção de picos (ou disparos) caracterizados por fases distintas: (i) fase de subida brusca; (ii) fase excitada; (iii) fase refratária [5]. Antes de cada disparo, o neurônio tem uma subida lenta do potencial de membrana, entre $-70mV$ e $-50mV$. Durante essa subida, a variável de ativação do Sódio m assume valores relativamente pequenos (entre

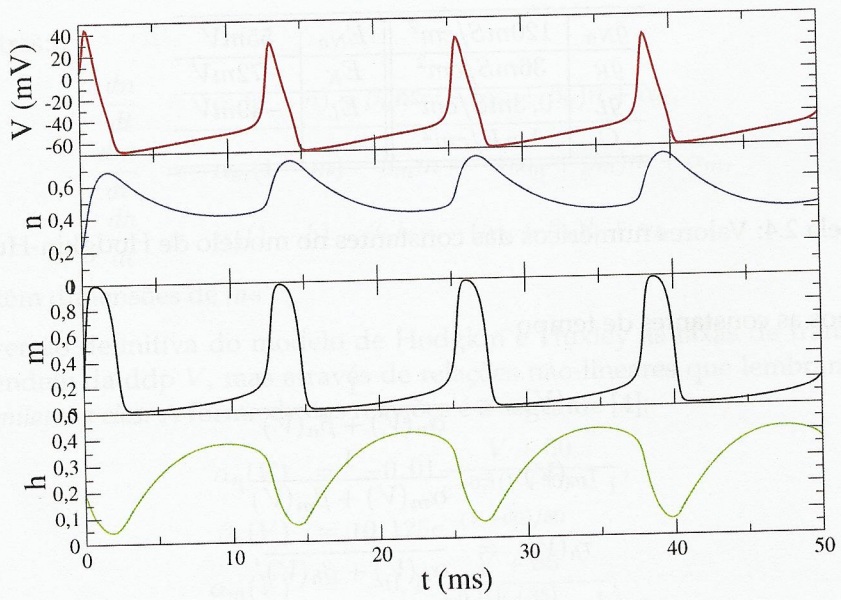

Figura 2.5: Evolução temporal das variáveis de estado para o modelo de Hodgkin-Huxley com $I_{ext} = 15\mu A/cm^2$.

0 e 0,2 [Fig. 2.5(c)), enquanto a variável de inativação do Sódio h atinge valores relativamente altos (por volta de 0,35) [Fig. 2.5(d)]. A corrente de Sódio depende do produto $m^3h(V - E_{Na})$, logo ela será relativamente baixa.

No entanto, como estamos adicionando uma corrente externa I_{ext}, se essa for suficientemente grande (acima do limiar de excitação), na fase de subida brusca há um aumento rápido de m e um decréscimo - também rápido - de h, o que faz a corrente de Sódio tornar-se bastante alta, de modo que o potencial de membrana tende a atingir o potencial de Nernst do Sódio. Enquanto $V < E_{Na} = 55mV$ a corrente de Sódio será negativa, significando que os íons Na^+ penetram no interior do neurônio, despolarizando-o. Na medida em que h diminui, também decresce a corrente de sódio, provocando uma queda brusca no potencial da membrana (fase excitada).

Aproximadamente ao mesmo tempo em que a corrente de Sódio é inativada, a corrente de Potássio para fora do neurônio é ativada, polarizando-o. Na Fig. 2.5(b), observe que o valor máximo da variável de ativação de Potássio n é atingido um pouco depois do valor máximo da variável de ativação do Sódio m. Agora será a corrente de Potássio, proporcional a $n^4(V - E_K$, que será dominante, de modo que o potencial da membrana tende a atingir o potencial de Nernst do Potássio $E_K = -72mV$ (hiperpolarização).

Inicia-se, então, a fase refratária, onde o potencial de membrana leva um tempo rela-

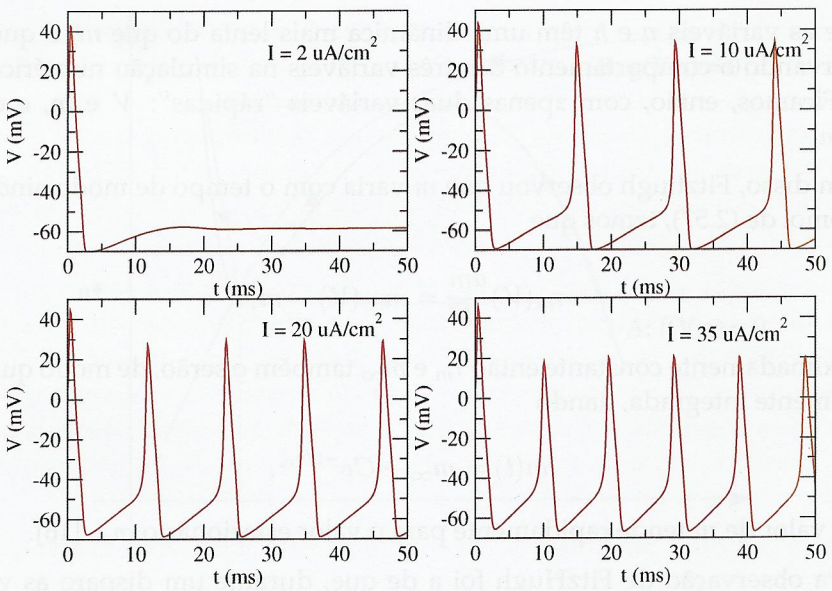

Figura 2.6: Evolução temporal do potencial de membrana no modelo de Hodgkin-Huxley para diferentes valores da corrente externa I_{ext}.

tivamente alto para crescer do seu valor próximo a $-70mV$ até $-50mV$. Nesta fase um novo estímulo externo não consegue provocar uma resposta do neurônio, pois a variável m muito pequena, fazendo com que os canais de Sódio estejam inativados. Só quando m tem um valor suficientemente alto o neurônio volta a tornar-se susceptível a novo potencial de ação.

A geração dos potenciais de ação pelo neurônio depende do valor da corrente externa injetada, o que pode ser visualizado na Figura 2.6, que mostra a evolução do potencial de membrana para diferentes valores de I_{ext}. Para um valor muito baixo, como $I_{ext} = 2\mu A/cm^2$, ocorre um único potencial de ação, enquanto se I_{ext} é suficientemente alto, observamos uma repetição de disparos. A taxa de disparos, ou seja o número de disparos por unidade de tempo, aumenta conforme também cresce a corrente externa. Por outro lado, observamos que os valores mínimo e máximo do potencial de membrana mantém-se quase inalterados, entre $-70mV$ e $40mV$, aproximadamente. Isto caracteriza uma oscilação de relaxação, na qual um aumento (diminuição) na taxa de transferência externa de energia reflete-se não num aumento substancial da amplitude da oscilação, mas sim no aumento (diminuição) do seu período.

2.2.4 Análise dinâmica no plano de fase rápido-lento

Na década de 1950, FitzHugh fez uma análise da dinâmica do modelo de Hodgkin-Huxley que, na sua forma original, apresenta quatro equações diferenciais altamente não-lineares. Fitzhugh

observou que as variáveis n e h têm uma dinâmica mais lenta do que m, o que pode ser entendido observando o comportamento das três variáveis na simulação numérica mostrada na Figura 2.5. Ficamos, então, com apenas duas variáveis "rápidas": V e m, e duas variáveis "lentas": h e n.

Além disso, Fitzhugh observou que m varia com o tempo de modo ainda mais rápido do que V. Como, de (2.57), temos que

$$\tau_m(V)\frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m,$$

se V for aproximadamente constante então τ_m e m_∞ também o serão, de modo que essa equação pode ser facilmente integrada, dando

$$m(t) = m_\infty - Ce^{-t/\tau_m},$$

de modo que valor de m tende rapidamente para o valor estacionário m_∞ [16].

Outra observação de FitzHugh foi a de que, durante um disparo as variáveis h e n comportam-se de maneira aproximadamente simétrica, o que pode ser verificado examinando a Fig. 2.5(b) e (d). De fato, observa-se que $h \approx 0,8 - n$. Usando-se estas aproximações, reduzimos nosso sistema de equações para apenas duas variáveis: V ("rápida") e n ("lenta"), com equações de evolução dadas por (2.55) e (2.56), usando-se $m = m_\infty$ e $h = 0,8 - n$:

$$C_M\frac{dV}{dt} = -\bar{g}_K n^4(V - E_K) - \bar{g}_{Na} m_\infty^3(0,8 - n)(V - E_{Na}) - g_L(V - E_L) + I_{ext}, \quad (2.65)$$

$$\tau_n\frac{dn}{dt} = n_\infty - n. \quad (2.66)$$

Dessa forma, o modelo de Hodgkin-Huxley pode ser analisado no chamado plano de fase "rápido-lento", o que permite o uso de algumas técnicas da dinâmica não-linear para a interpretação dos resultados obtidos na integração numérica. Vamos reescrever o sistema reduzido na forma

$$\frac{dV}{dt} = f(V,n), \quad (2.67)$$

$$\frac{dn}{dt} = g(V,n), \quad (2.68)$$

onde

$$f(V,n) = -\bar{g}_K n^4(V - E_K) - \bar{g}_{Na} m_\infty^3(0,8 - n)(V - E_{Na}) - g_L(V - E_L) + I_{ext}.$$

e

$$g(V,n) = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)},$$

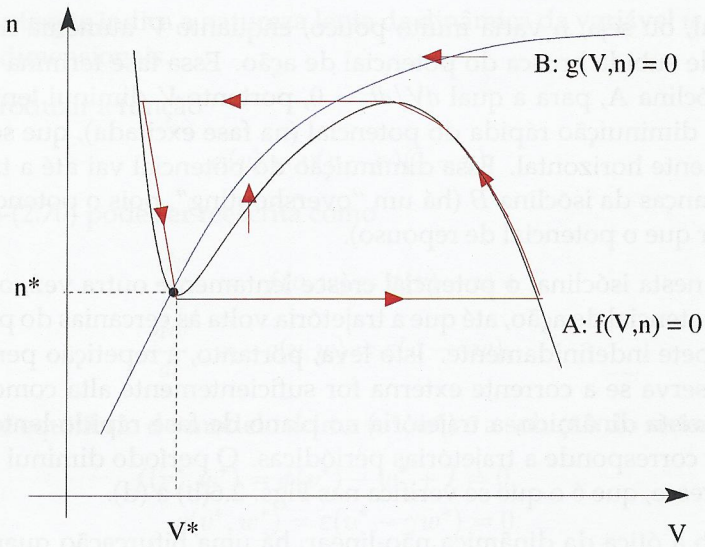

Figura 2.7: Plano de fase rápido-lento para o modelo de Hodgkin-Huxley. As isóclinas nulas são representadas em cor preta, e uma trajetória em cor vermelha.

As isóclinas nulas (ou nulclinas) do sistema acima são os lugares geométricos dos pontos para os quais $dV/dt = 0$ e $dn/dt = 0$, que são curvas no plano de fase, que denotaremos por $\mathcal{A} : f(V,n) = 0$ e $\mathcal{B} : g(V,n) = 0$, respectivamente. Os pontos de equilíbrio do sistema correspondem, portanto, às interseções das isóclinas. A figura 2.7 mostra esquematicamente estas isóclinas bem como sua interseção (V^*, n^*) (para os valores de parâmetros de interesse há somente um ponto de equilíbrio). O valor V^* corresponde ao potencial de membrana de repouso, da ordem de $-70mV$, ao passo que n^* é da ordem de $0,5$. Se não houver corrente externa ($I_{ext} = 0$), o sistema tende assintoticamente para o ponto de equilíbrio (que é, consequentemente, estável), significando a ausência de disparos do neurônio.

Caso haja uma corrente externa pequena, como no caso de $I_{ext} = 2\mu A/cm^2$ [Fig. 2.6(a)], então observamos o aparecimento de um único disparo, seguido por uma aproximação rápida ao potencial de repouso. Isso significa que o sistema continua convergindo para o ponto de equilíbrio estável. A posição da isóclina $\mathcal{A}$ depende do valor da corrente externa I_{ext}, ao passo que a posição de $\mathcal{B}$ não depende deste parâmetro. Em particular, na medida em que I_{ext} aumenta, a isóclina $\mathcal{A}$ desloca-se para cima no plano, de modo que o ponto de equilíbrio é deslocado para valores ligeiramente maiores de n^*, com pouca alteração em V^*. Além disso, para um valor suficientemente alto da corrente externa I_{ext}, o ponto de equilíbrio torna-se instável, e o sistema passa a ter uma trajetória no plano de fase rápido-lento que é representada pela curva em vermelho.

Ao se afastar do ponto de equilíbrio, observamos que inicialmente a trajetória é prati-

camente horizontal, ou seja, n varia muito pouco, enquanto V aumenta muito rápido, o que representa a fase de subida brusca do potencial de ação. Essa fase termina quando a trajetória aproxima-se da isóclina A, para a qual $dV/dt = 0$, portanto V diminui lentamente nessa fase, que antecede uma diminuição rápida do potencial (na fase excitada), que se dá também numa trajetória praticamente horizontal. Essa diminuição do potencial vai até a trajetória atingir novamente as vizinhanças da isóclina B (há um "overshooting", pois o potencial decresce até um valor pouco menor que o potencial de repouso).

Uma vez nesta isóclina, o potencial cresce lentamente outra vez, o que corresponde à fase refratária do potencial de ação, até que a trajetória volta às cercanias do potencial de repouso e o processo se repete indefinidamente. Isto leva, portanto, à repetição periódica de disparos, que é o que se observa se a corrente externa for suficientemente alta como nas Figs. 2.6(b) a (d). Do ponto de vista dinâmico, a trajetória no plano de fase rápido-lento é o que se chama "ciclo-limite", que corresponde a trajetórias periódicas. O período diminui à medida em que a corrente externa cresce, que é o que se verifica nas Figs. 2.6(b) a (d).

Ainda sob a ótica da dinâmica não-linear, há uma bifurcação quando, para um dado valor da corrente externa, o ponto de equilíbrio deixa de ser estável, e passa a ser instável, com o concomitante aparecimento de um ciclo limite estável. Pode-se mostrar que é uma bifurcação de Hopf sub-crítica, embora não seja possível estabelecer uma condição analítica simples para o valor crítico de I_{ext}, devido à complexidade das equações do modelo de Hodgkin-Huxley.

2.3 Modelo de Fitzhugh-Nagumo

No desenvolvimento da análise no plano de fase rápido-lento, Fitzhugh observou que seria possível aproximar a isóclina A por uma função cúbica e a isóclina B por uma linha reta, nas vizinhanças do ponto de equilíbrio [3]. Esta simplificação é bastante interessante pois facilita o estudo da estabilidade do ponto de equilíbrio e da bifurcação que ocorre. Por outro lado, retém os aspectos essenciais da dinâmica no plano de fase "rápido-lento" e, por consequência, do próprio modelo de Hodgkin-Huxley. Em 1964 Nagumo construiu um circuito eletrônico usando um diodo túnel para representar um elemento não-linear com uma curva característica cúbica, de modo queo modelo ficou conhecido como FitzHugh-Nagumo.

Usando o símbolo v para designar a variável rápida, correspondente ao potencial de membrana adimensional e w para a variável lenta, também chamada variável de recuperação, e correspondendo à variável de ativação do sódio adimensional, as equações do modelo de Fitzhugh-Nagumo são

$$\frac{dv}{dt} = f(v,w) = v(v-\alpha)(1-v) - w + I, \tag{2.69}$$

$$\frac{dw}{dt} = g(v,w) = \varepsilon(v - \gamma w), \tag{2.70}$$

onde $0 < \alpha < 1$ e $\gamma > 0$ são constantes, I representa a corrente externa injetada no neurônio, e

$\varepsilon \ll 1$ é uma constante que indica a natureza lenta da dinâmica da variável w. Todas as variáveis neste modelo são adimensionais.

Vamos introduzir a função

$$\phi(v) = v(v-\alpha)(1-v), \tag{2.71}$$

de modo que (2.69)-(2.70) pode ser reescrita como

$$\frac{dv}{dt} = f(v,w) = \phi(v) - w + I, \tag{2.72}$$

$$\frac{dw}{dt} = g(v,w) = \varepsilon(v - \gamma w), \tag{2.73}$$

O ponto de equilíbrio do modelo acima (v^*, w^*) é a solução do sistema de equações

$$f(v^*, w^*) = \phi(v^*) - w^* + I = 0, \tag{2.74}$$

$$g(v^*, w^*) = \varepsilon(v^* - \gamma w^*) = 0. \tag{2.75}$$

que, devido à forma cúbica da função ϕ, pode ser complicada para ser expressa analiticamente. Por simplicidade, porém, é mais conveniente deslocar o ponto de equilíbrio para a origem, definindo as seguintes variáveis

$$v' = v - v^*, \qquad w' = w - w^* \tag{2.76}$$

tal que

$$\frac{dv'}{dt} = \frac{dv}{dt} - \frac{dv^*}{dt} = \frac{dv}{dt}, \qquad \frac{dw'}{dt} = \frac{dw}{dt}.$$

Esta substituição de variáveis nos leva ao seguinte sistema

$$\frac{dv'}{dt} = \phi(v' + v^*) - \phi(v^*) - w', \tag{2.77}$$

$$\frac{dw'}{dt} = g(v', w') = \varepsilon(v' - \gamma w'), \tag{2.78}$$

de modo que, ao invés de I, podemos especificar o valor de v^* como parâmetro. O sistema acima tem um ponto de equilíbrio na origem $(v' = 0, w' = 0)$, como pode ser facilmente verificado.

Inicialmente vamos escolher os seguintes valores para os parâmetros do sistema acima: $\alpha = 0,139$, $\varepsilon = 0,008$, $\gamma = 2,54$ e $v^* = 0,07$. Na figura 2.8(b) mostramos a evolução temporal das variáveis v' e w', com as seguintes condições iniciais: $v'_0 = 0,05$ e $w'_0 = -0.05$. O potencial de membrana exibe apenas um disparo, após o que tende assintoticamente para o seu valor de equilíbrio igual a zero (por construção). A variável lenta tem o mesmo comportamento. A dinâmica desse processo é melhor visualizada no plano de fase w' versus v' [Fig. 2.8(a)], onde traçamos as duas isóclinas nulas correspondentes ao sistema (2.77)-(2.78):

$$\mathcal{A} : w' = \phi(v' + v^*) - \phi(v^*), \qquad \mathcal{B} : w' = \frac{v'}{\gamma}.$$

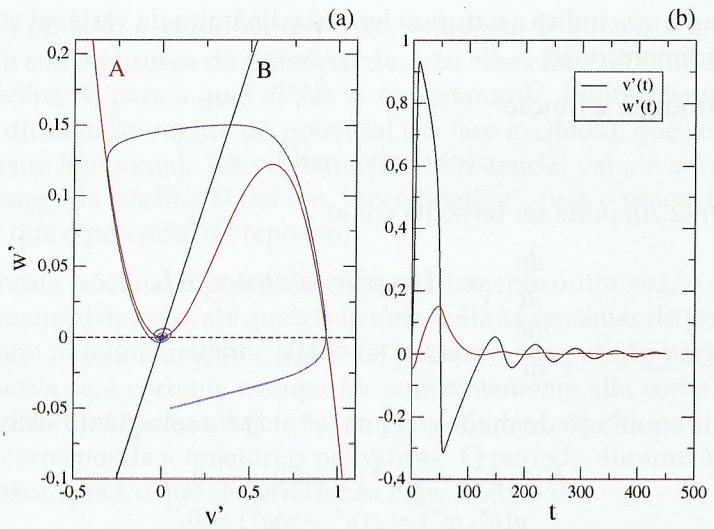

Figura 2.8: (a) Plano de fase para o modelo de FitzHugh-Nagumo no caso $v^* = 0,07$. (b) Evolução temporal das variáveis v' e w'.

A trajetória do sistema no plano de fase, a partir da condição inicial escolhida, tende assintoticamente para o ponto de equilíbrio na origem, a qual é a interseção das duas isóclinas.

Vamos, agora, considerar o caso em que $v^* = 0,15$, os demais parâmetros permanecendo inalterados. Agora observamos a formação continuada de potenciais de ação bastante parecidos com os observados no modelo de Hodgkin-Huxley [Fig. 2.9(b)], assim como um comportamento igualmente periódico para a variável lenta. O comportamento periódico exibido pelo potencial de membrana pode ser explicado pelo mesmo raciocínio dinâmico que empregamos anteriormente na análise do espaço de fase rápido-lento: a trajetória do sistema, ao passar perto da isóclina A, tem uma evolução relativamente lenta, ao passo que exibe variações rápidas caracterizadas pelos trechos horizontais do seu ciclo limite [Fig. 2.9(a)].

A existência de um ciclo limite para o modelo de FitzHugh-Nagumo também é devida a uma bifurcação de Hopf, mas agora a vantagem é que as expressões matemáticas são mais simples, o que permite um tratamento analítico usando os métodos da dinâmica não-linear. Neste caso, vamos considerar α o parâmetro de bifurcação, e fixamos os outros parâmetros nos seguintes valores: $\varepsilon = 0,008$, $\gamma = 1,5$, e $v^* = 0$. Os detalhes serão deixados como exercício, mas o resultado da análise linear de estabilidade é simples, e indica que o ponto de equilíbrio na origem é assintoticamente estável se $\alpha > \alpha_0 = -\varepsilon\gamma$, e torna-se instável para $\alpha < \alpha_0$, quando um ciclo limite estável emerge por meio de uma bifurcação de Hopf sub-crítica.

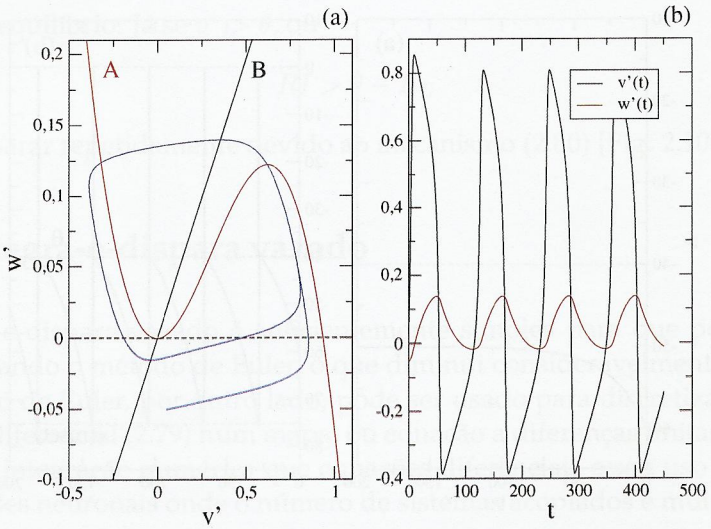

Figura 2.9: (a) Plano de fase para o modelo de FitzHugh-Nagumo no caso $v^* = 0,15$. (b) Evolução temporal das variáveis v' e w'.

2.4 Modelos do tipo "integra-e-dispara"

Um modelo ainda mais simplificado do que o de Fitzhugh-Nagumo é o chamado integra-e-dispara vazado ("leaky integrate-and-fire"), que dispensa todas as variáveis com exceção do potencial de membrana $v(t)$. Neste modelo, a membrana neuronal funciona como um capacitor que descarrega-se passivamente por um resistir, o qual representa coletivamente os canais iônicos da membrana. Além disso, o capacitor pode ser carregado por correntes externas e/ou correntes sinápticas.

O limiar para a geração de disparos (potenciais de ação) é representado por uma variável θ: se o potencial de membrana atinge ou supera este limiar, o capacitor descarrega-se instantaneamente até chegar a um valor de base v_{reset}, de modo que o neurônio disparou um potencial de ação. Esta simplificação extrema é justificada em situações nas quais o potencial de ação é considerado uma resposta estereotipada, ou seja, nós estamos interessados apenas em saber quantidades como taxas de disparos ou intervalos de tempo entre disparos, o que é bastante comum em estudos do código neuronal.

O modelo integra-e-dispara vazado tem apenas uma equação diferencial, a saber [17]

$$\tau \frac{dv}{dt} = -(v - E_L) + RI, \tag{2.79}$$

onde $\tau = RC$ é a constante de tempo do circuito, E_L representa o potencial de reversão da corrente de fuga (daí o termo "vazado"), e I é a corrente externa, injetada e/ou devido a sinapses.

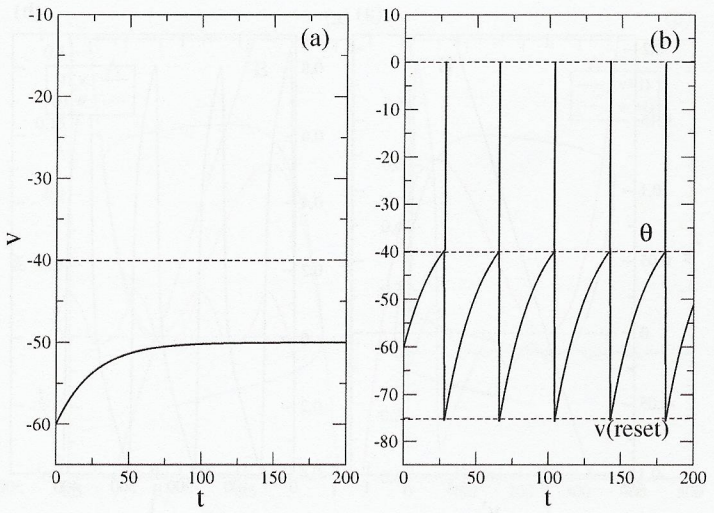

Figura 2.10: Evolução temporal do potencial de membrana no modelo integra-e-dispara vazado para (a) $I = 1$ e (b) $I = 2$.

Neste modelo as variáveis são adimensionais, mas podemos interpretar as variáveis em termos físicos se o tempo t for medido em ms, de forma que v seja medido em mV, os demais parâmetros tendo dimensões compatíveis.

Além disso temos as seguintes condições para o disparo:

$$v(t^+) = v_{reset}, \qquad \text{se} \qquad v(t^-) = \theta, \tag{2.80}$$

ou seja, se o potencial num dado instante de tempo for igual ao limiar θ, então neurônio dispara: o potencial sobe imediatamente para o nível de disparo $v_{spike} = 0$ e é imediatamente jogado para o valor de base v_{reset}. Valores típicos dos parâmetros são $v_{reset} = -75$, $E_L = -70$, $\theta = -40$, $R = 20$, $\tau = 25$ e $I = 1$.

A análise deste modelo é extremamente simples: há um único ponto de equilíbrio, correspondente ao potencial

$$v^* = E_L + RI \tag{2.81}$$

que, para $I = 0$, leva-nos ao potencial de reversão $v^* = E_L$. Escrevendo $\dot{v} = f(v)$, a estabilidade do equilíbrio é determinada pela derivada:

$$f'(v) = -\frac{1}{\tau} < 0,$$

de modo que v^* é sempre um ponto de equilíbrio assintoticamente estável [Fig. 2.10(a)]. Se o ponto de equilíbrio está aquem do limiar ($v^* < \theta$), o neurônio não dispara e tende assintotica-

mente ao valor de equilíbrio. Já se $v^* > \theta$, ou

$$RI > \theta - E_L$$

o neurônio irá disparar repetidamente devido ao mecanismo (2.80) [Fig. 2.10(b)].

2.5 Mapa integra-e-dispara vazado

O modelo integra-e-dispara vazado é suficientemente simples para que possamos integrá-lo numericamente usando o método de Euler, o que diminui consideravelmente o tempo de computação. O método de Euler, por outro lado, pode ser usado para discretizar o tempo e transformar a equação diferencial (2.79) num mapa, ou equação a diferenças finitas. Mapas são ainda mais rápidos para integração numérica que equações diferenciais e seu uso é bastante comum em modelos de redes neuronais onde o número de sistemas acoplados é muito grande.

Nós dividimos o intervalo de tempo de integração $t_i \leq t \leq t_f$ em N_p sub-intervalos de duração $\Delta t = (t_f - t_i)/N_p$ ("passo de integração") e definimos um potencial de membrana a tempo discreto como

$$v_n = v(t = n\Delta t), \qquad (n = 0, 1, 2, \ldots). \tag{2.82}$$

Naturalmente quanto menor for Δt em comparação com $t_f - t_i$ tanto melhor será a precisão da discretização que fazemos.

Se $v_n < \theta$ o valor de v aumenta com o tempo de acordo com (2.79). Definindo uma nova variável [17]:

$$\omega = \frac{-(v - E_L) + RI}{\tau} \tag{2.83}$$

temos que $\dot{\omega} = -(1/\tau)\dot{v}$, de modo que (2.79) torna-se

$$\frac{d\omega}{dt} = -\frac{\omega}{\tau}$$

que pode ser integrada em cada sub-intervalo, como

$$\int_{n\Delta t}^{(n+1)\Delta t} \frac{d\omega}{\omega} = -\frac{1}{\tau}\int_0^{\Delta t} dt = -\frac{\Delta t}{\tau}$$

de forma que

$$\frac{\omega[t = (n+1)\Delta t]}{\omega[t = n\Delta t]} = e^{-\Delta t/\tau} \equiv k$$

ou $\omega_{n+1} = k\omega_n$, usando (2.82).

De (2.83) e rearranjando os termos obtidos, resulta que

$$v_{n+1} = kv_n + (1 - k)(RI + E_L), \qquad \text{se} \quad v_n < \theta \tag{2.84}$$

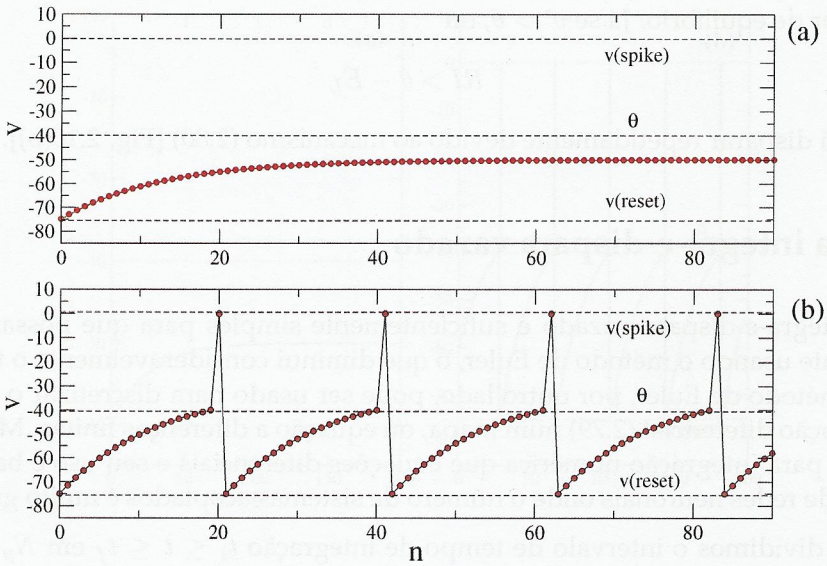

Figura 2.11: Evolução temporal do potencial de membrana no mapa integra-e-dispara vazado para (a) $I = 1$ e (b) $I = 2$.

Após atingir o limiar, há uma subida abrupta do potencial até um nível de disparo v_{spike}, o que dura exatamente uma unidade de tempo. Depois de disparar, o potencial diminui ao valor v_{reset}. Dessa forma podemos escrever o mapa unidimensional como

$$v_{n+1} = f(v_n)$$

onde

$$f(v) = \begin{cases} kv + (1-k)(RI + E_L), & \text{se } v < \theta, \\ v_{spike}, & \text{se } \theta < v < v_{spike}, \\ v_{reset}, & \text{se } v \geq v_{spike}. \end{cases} \tag{2.85}$$

O ponto fixo do mapa v^* satisfaz a relação $v^* = f(v^*)$, que fornece $v^* = RI + E_L$, que é exatamente o mesmo ponto de equilíbrio (2.81) para o modelo a tempo contínuo. Isto nos garante que o modelo discretizado é compatível com o modelo original: se v^* estiver abaixo do limiar θ, o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável, e uma órbita iniciando em v_0 tende a v^* para tempos grandes [Fig. 2.85(a)]. Já se $v^* > \theta$, o ponto de equilíbrio nunca é atingido, e o sistema tende a uma trajetória periódica, que corresponde a uma sequência de disparos [Fig. 2.85(b)].