

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E
COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

**Sistemas Dinâmicos em Neurociência:
Modelos Introdutórios**

João Luiz Santos Gomes
Vinícius Oliveira Martins

25 de Junho de 2019.

Conteúdo

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Introdução | 2 |
| 2 | Uma introdução à biologia dos neurônios | 2 |
| 2.1 | Potencial de membrana e canais iônicos | 3 |
| 2.2 | <i>Resting Potential</i> | 4 |
| 2.3 | <i>Graded Potential</i> | 4 |
| 2.4 | Potencial de Ação | 5 |
| 3 | A Matemática por trás da Fisiologia do Neurônio | 6 |
| 3.1 | Capacitância e Resistência da Membrana | 6 |
| 3.2 | I_{ion} e I_{ap} | 7 |
| 3.3 | Condutâncias Dependentes do Potencial de Membrana | 8 |
| 4 | O Modelo de Hodgkin-Huxley | 10 |
| 4.1 | Contexto | 10 |
| 4.2 | Objetivos e hipóteses de Hodgkin e Huxley | 10 |
| 4.3 | Voltage-Clamp | 11 |
| 4.4 | As equações de Hodgkin-Huxley | 12 |
| 4.5 | Análise Qualitativa de FitzHugh-Nagumo | 14 |
| 5 | O modelo de Morris-Lecar | 20 |
| 5.1 | As equações de Morris-Lecar | 20 |
| 5.2 | Estabilidade dos Pontos Fixos | 20 |
| 6 | Conclusão | 24 |

1 Introdução

O documento a seguir é um trabalho feito para a matéria ”**Análise Dinâmica de Sistemas - MS519**”. O estudo feito aqui é sobre os modelos matemáticos desenvolvidos para descrever o desenvolvimento e propagação de potenciais de ação em células neuronais. Partindo do modelo de **Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley** estudamos a eletrofisiologia celular e chegamos a outros dois modelos os quais são possíveis a análise de sistemas dinâmicos. Esses modelos foram desenvolvidos por **Richard FitzHugh e Nagumo**, e **Kathleen Morris e Harold Lecar** respectivamente.

Escolhemos estudar este tema pela sua natureza interdisciplinar. Aplicando conhecimentos de matemática, física e biologia pôde-se elaborar um modelo no qual temos a oportunidade de utilizar das ferramentas aprendidas. Assim, unindo a teoria de sistemas dinâmicos ao entendimento de um dos processos mais fabulosos da biologia: a transmissão de sinais elétricos em células nervosas, foi extremamente interessante e , dessa maneira, buscamos explicar com clareza e cuidado os conceitos biológicos e físicos utilizados para construir o modelo.

2 Uma introdução à biologia dos neurônios

Neurônios são células especializadas em transmitir sinais elétricos para outras células. Existem três estruturas principais do neurônio. São elas:

- **Corpo Celular:** centro de comando da célula. Todas as organelas celulares se encontram aqui.
- **Dendrito:** recebem os estímulos de outros neurônios.
- **Axônio:** emitem estímulos para outros neurônios.

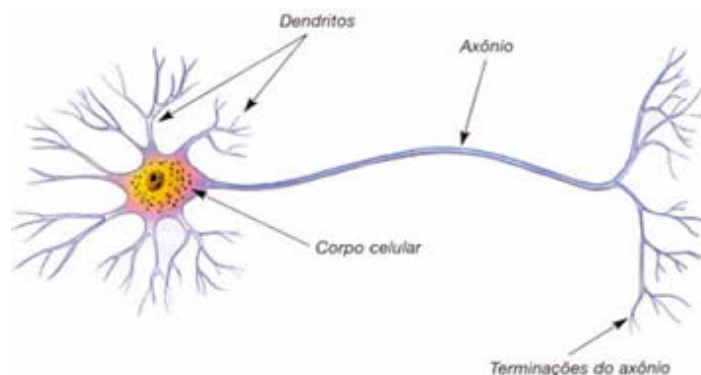


Figura 1: Estruturas fundamentais de uma célula nervosa

Nas regiões de quase contato entre os dendritos e axônios dos neurônios são transmitidos impulsos nervosos (tais impulsos são chamados de **sinapses nervosas**). Para entender como ocorre esta transmissão, precisamos entender o comportamento da membrana celular mediante a concentração de íons no meio intracelular e extracelular

2.1 Potencial de membrana e canais iônicos

Como qualquer outra célula, os neurônios possuem uma grande concentração de íons e moléculas que flutuam sobre o citoplasma e possuem funções imprescindíveis para o funcionamento destes. Considerando que a membrana celular é composta por uma camada bilaminar fosfolipídica de $3nm$ a $4nm$ de espessura, impermeável para a maioria das moléculas. Assim podemos considerar a membrana como um capacitor capaz de armazenar cargas gerando um campo elétrico em sua vizinhança.

O canal iônico é uma proteína integral de membrana — i.e., uma molécula de proteína permanentemente presa à membrana celular que ligam o meio externo e interno. Estes podem ser abertos para qualquer espécie iônica como também podem se abrir para íons específicos. Os Canais de íons estão espalhados por toda a membrana celular, com sua densidade dependente da região da membrana. Assim, considerando o fluxo de íons por estes canais, a diferença de potencial na membrana pode mudar. As principais espécies iônicas que são estudadas no modelo de Hudgkin-Huxley são de sódio (Na^+) e potássio (K^+).

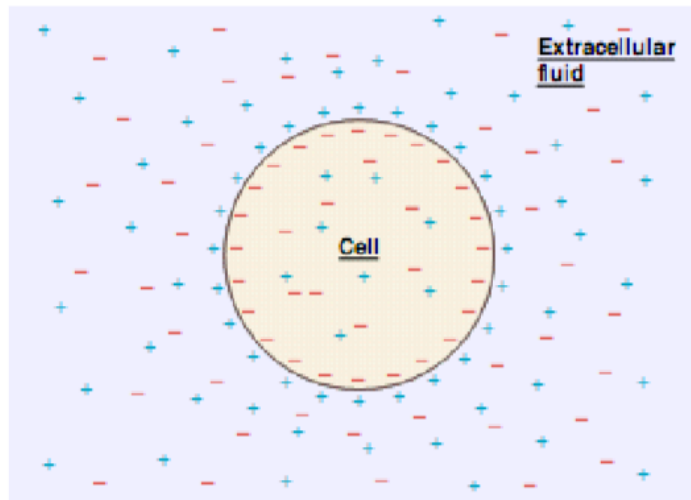


Figura 2: As cargas são separadas pela membrana celular que tem propriedades capacitivas.

2.2 *Resting Potential*

Primeiramente, considere um neurônio no qual as concentrações de íons K^+ e Na^+ são as mesmas no meio intracelular e extracelular. Sabemos que no metabolismo celular existe um processo em que é utilizada uma molécula de *Adenosina Trifosfato* (ATP) para trocar três íons Na^+ do fluido extracelular por dois íons K^+ do citoplasma. Tal processo é chamado de "Bomba de Sódio e Potássio".

Dessa maneira, teremos mais cargas positivas saindo da célula do que entrando. Dizemos então que o potencial da membrana celular está ficando cada vez mais negativo e, a partir disso, teremos a ação de um campo elétrico sobre os íons na célula. Ainda mais, teremos um gradiente de concentração dos íons na vizinhança da membrana que gera um fluxo difusivo (pelos canais abertos da célula) do meio de maiores concentrações para o de menores. Após algum tempo, as forças eletroquímicas de todos os íons irão equilibrar-se a um determinado potencial. Ou seja, quando a célula não está sob estímulos, esse potencial é denominado *Resting potential* ou **Potencial Passivo** da membrana. Em média, o potencial passivo de um neurônio é dado por -60mV.

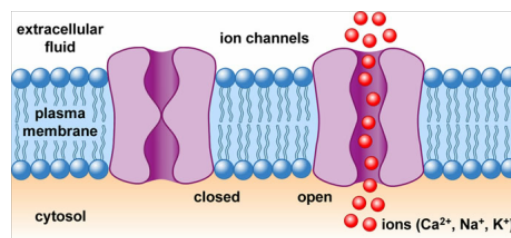


Figura 3: Canais abertos e fechados na membrana do neurônio. Os canais abertos permitem a passagem de qualquer espécie iônica enquanto que os fechados abrem-se apenas para um tipo de íon

2.3 *Graded Potential*

Ao aplicar estímulos no neurônio, como injetar uma corrente elétrica por um breve período de tempo, podemos aumentar (despolarizar) ou diminuir (hiperpolarizar) o potencial de membrana. As mudanças no potencial de membrana que fazem esta se afastar do potencial passivo, são chamadas de *Graded Potentials* ou **Potenciais Gradudados**.

Quando a membrana é despolarizada e tem potencial por volta de -50mV na vizinhança do axônio, substâncias denominadas **neurotransmissores** são liberadas e "encaixam-se" em **neuroreceptores** localizados nos dendritos dos neurônios próximos. Dessa maneira canais iônicos fechados abrem-se para a entrada de íons Na^+ por meio de difusão simples e na vizinhança do canal haverá um aumento do potencial de membrana. Logo após o neurotransmissor deixar o neuroreceptor, o canal será fechado e o potencial de membrana irá cessar seu crescimento. Por difusão, os íons de Na^+ espalhar-se-ão pelo citoplasma do neurônio e o potencial de membrana irá diminuir.

2.4 Potencial de Ação

Um **potencial de ação** é um padrão específico de mudança de potencial da membrana bem diferente do potencial graduado. Potenciais de ação são rápidos e que abrange grandes alterações no potencial de membrana a qual o pode despolarizar de -70mV para $+30\text{mV}$, e então repolarizar para o seu potencial de membrana em repouso. As células nervosas e musculares, bem como alguns outros tipos de células, possuem membranas celulares capazes de produzir potenciais de ação. Essas membranas são chamadas de membranas excitáveis e sua capacidade gerar potências de ação é conhecida como excitabilidade. Enquanto todas as células são capazes de conduzir potenciais graduais, apenas membranas excitáveis podem conduzir potenciais de ação. A propagação de potenciais de ação é o mecanismo usado pelo sistema nervoso para se comunicar por longas distâncias, tornando-se de fundamental importância para o funcionamento do organismo.

No axônio, existem canais iônicos que só se abrem para uma determinada espécie iônica se a vizinhança da membrana possuir potencial acima de um potencial limiar (por volta de -50mV). Chamamos estes canais de **voltaicos** ou **tensão-dependentes** e estão espalhados por toda a região axônica do neurônio. A abertura destes canais faz com que a concentração de íons Na^+ no citoplasma aumente absurdamente, fazendo o potencial de membrana localmente chegar próximo do potencial de equilíbrio do sódio ($+30\text{mV}$). Dessa maneira, canais voltaicos de íons K^+ serão ativos e estes sairão da célula pela inversão do potencial e os canais voltaicos de Na^+ serão fechados hiperpolarizando a membrana até, aproximadamente, -70mV . Após isso o potencial da membrana volta ao valor do potencial de descanso.

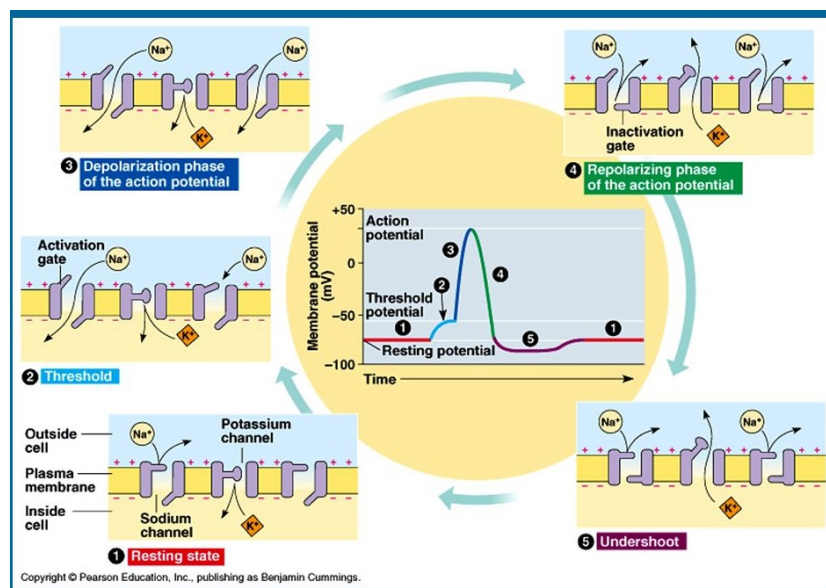


Figura 4: Comportamento dos íons de sódio e potássio no axônio quando é atingido o potencial de ação . (veja Harry Thornton, "Neurons, Synapses, and Signaling")

3 A Matemática por trás da Fisiologia do Neurônio

Nesta seção iremos introduzir as relações e fórmulas matemáticas necessárias na derivação do modelo de Hodgkin-Huxley. Ou seja, queremos um modelo que tem o comportamento de produzir potenciais de ação. Teremos que considerar os potenciais descritos na seção anterior, a condutância dos canais e sua abertura e fechamento.

3.1 Capacitância e Resistência da Membrana

Primeiramente é necessário destacar que os modelos estudados aqui serão os modelos de compartimento único. Ou seja, vamos descrever o potencial de membrana por uma única variável V . Assim, consideramos o potencial de membrana como uma função apenas do tempo. Caso quiséssemos estudar a variação do potencial tanto no tempo como no espaço, entraríamos num estudo de Equações Diferenciais Parciais (EDPs) que não é objeto de estudo do curso MS519. Dito isso, podemos realizar a nossa análise matemática começando pela **equação de Nernst**.

O potencial elétrico gerado pela membrana quando as forças eletroquímicas de apenas um íon estão em equilíbrio, i.e, o potencial de equilíbrio, pode ser calculado pela **equação de Nernst**. Para um íon qualquer X , $[X]_o$ e $[X]_i$ sua concentração fora e dentro da célula, respectivamente, temos a relação à seguir.

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[X]_o}{[X]_i} \right) \quad (1)$$

Aqui R é constante universal dos gases, T a temperatura em Kelvin, F é a constante de Faraday e z é a valência do íon em questão. Geralmente os valores calculados de E_K e E_{Na} são -70mV e +50mV respectivamente.

No entanto, sabemos que pelos canais abertos do neurônio, existe um fluxo de múltiplas espécies iônicas. Dessa maneira, existe uma generalização da equação de Nernst em que este fluxo é considerado. A equação

$$E_L = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K]_o + P_{Na}[Na]_o + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_o} \right) \quad (2)$$

é chamada de **Equação de Goldman**. E_L é o potencial passivo da membrana, ou seja, quando o neurônio não está sob estímulos, seu potencial é dado pela equação acima. Geralmente esse valor é dado por volta de -50mV. Os valores P_{ion} são constantes de permeabilidade dos íons.

Pelas propriedades capacitivas da membrana do neurônio, sabemos que a tensão V_m na membrana e o excesso de carga Q em volta desta estão relacionados pela seguinte equação:

$$Q = C_m V_m$$

onde C_m é a capacitância da membrana. Por definição sabemos que $I = dQ/dt$ e substituindo na equação anterior, obtemos:

$$I_{cap} = C_m \frac{dV}{dt} \quad (3)$$

3.2 I_{ion} e I_{ap}

Para muitos tipos de canais o valor da corrente elétrica varia aproximadamente linearmente quando o potencial de membrana desvia de E_L . A corrente de membrana gerada pelo fluxo de um determinado íon por unidade de área é dada por,

$$I_{ion} = g_{ion}(V - E_{ion})$$

onde o termo g_{ion} é a condutância por unidade de área devida a esses canais.

Agora considerando $I_{ap} = I(t)$ uma corrente aplicada no neurônio seja por um eletrodo ou estímulo de outro neurônio, chegamos á uma equação básica para modelos de compartimento único, dada por:

$$c_m \frac{dV}{dt} = - \sum_i g_i (V - E_i) + \frac{I(t)}{A} \quad (4)$$

onde i são os íons em questão e $c_m = C_m/A$ a condutância específica do neurônio (note que os valores acima estão divididos por unidade de área) . Note que aqui estamos aplicando a Lei de Kirchhoff para o circuito elétrico equivalente dado na figura 5.

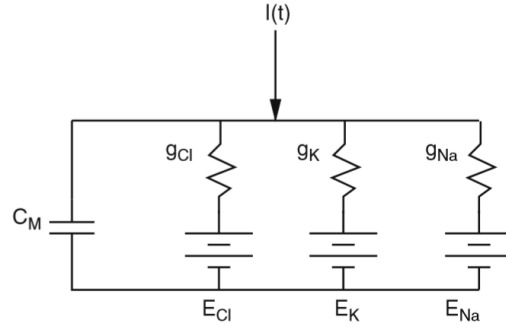


Figura 5: Circuito elétrico equivalente onde a membrana funciona como um capacitor e os canais de íons funcionam como resistores que possuem uma bateria dada pelo equilíbrio de Nernst (veja [?])

É importante chamar atenção para o funcionamento dos canais voltaicos mencionados anteriormente cujas entradas são controladas pelo potencial de membrana da célula. Os canais abertos são bem aproximados por resistores Ôhmicos, no entanto precisamos modelar o funcionamento das condutâncias específicas dos íons de sódio e potássio para derivarmos o modelo de Hodgkin-Huxley.

3.3 Condutâncias Dependentes do Potencial de Membrana

A propriedade de gerar Potenciais de Ação dos neurônios, se deve pelo comportamento não-linear associado às condutâncias dos canais da membrana celular. Na prática, os canais de íons abrem e fecham de maneira estocástica. Como vimos anteriormente, a probabilidade de que um canal esteja aberto, ou seja, conduzindo íons, depende principalmente: do Potencial da Membrana, da presença de neurotransmissores, da concentração de proteínas transportadoras, etc. Aqui iremos considerar apenas a tensão na membrana celular.

Como existe um número grande de canais de cada tipo na membrana neuronal e supormos que suas ações são independentes e idênticas entre si, podemos utilizar da *Lei dos Grandes Números de Kolmogorov* (veja [3]). Assim a proporção de canais abertos pode ser aproximada pela esperança de canais abertos.

Os canais tensão-dependentes apresentam sub-estruturas internas as quais, dependendo de quantas estão abertas, ativam ou desativam o canal iônico (veja [4]). Assim, para a condutância de K^+ é constituída de quatro sub-unidades (veja [5]) e todas devem estar ativas. Temos que a probabilidade do canal de potássio estiver aberto é:

$$P_{K^+} = p^4$$

onde $p \in [0,1]$, é a probabilidade do evento: "sub-unidade estar aberta- aconteça.

A transição de **fechado** - **aberto** é dada pela função $\alpha_n(V)$ e o inverso pela função $\beta_n(V)$. Portanto, a taxa de variação da probabilidade de uma sub-unidade mudar seu estado é dada por:

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V)(1 - p) - \beta_p(V)p, \quad (5)$$

que pode ser reescrita dividindo-a por $\alpha_n(V) + \beta_n(V)$ e obtendo:

$$\tau_p \frac{dp}{dt} = p_\infty(V) - p \quad (6)$$

onde,

$$\tau_p(V) = \frac{1}{\alpha_p(V) + \beta_p(V)} \quad (7)$$

$$p_\infty(V) = \frac{\alpha_p(V)}{\alpha_p(V) + \beta_p(V)} \quad (8)$$

A equação (6) diz que dada uma tensão fixa V_0 , o valor de p tende a $p_\infty(V)$ exponencialmente com constante de tempo $\tau_n(V)$. Enquanto isso $\alpha_n(V)$ e $\beta_n(V)$ são determinados pelo processo de mínimos quadrados com dados experimentais (como feito em [5]).

O canal de sódio é controlado por dois processos tensão-dependentes cujas ativações são dadas por tensões de sinais opostos. Teremos estruturas de ativação semelhantes às presentes nos canais de K^+ e a probabilidade de estar aberta é dado por m^k e também estruturas de inativação cuja probabilidade de não estar impedindo a passagem dos íons é dado por h^j .

Portanto, considerando que as sub-unidades dos canais agem independentemente e tomando $k = 3$ e $j = 1$ (como em [5]) a probabilidade dos canais de sódio estarem abertos é:

$$P_{Na^+} = m^3 n \quad (9)$$

com $m, n \in [0,1]$. As funções de taxa $\alpha_m(V)$, $\beta_m(V)$ e $\alpha_h(V)$, $\beta_h(V)$ são semelhantes às funções de taxas determinadas anteriormente.

4 O Modelo de Hodgkin-Huxley

4.1 Contexto

Nos anos 30 importantes resultados sobre o comportamento interno de neurônios foram obtidos. Um desses resultados é de que os sinais internos de um neurônio são elétricos, enquanto os externos são químicos, e esses sinais ocorrem em bursts de impulsos chamados potenciais de ação que são resultado do fluxo de ions através da membrana celular por proteínas chamadas de canais de ions. Os trabalhos de Alan Hodgkin e Andrew Huxley continuaram a expandir e aprofundar o entendimento sobre o funcionamento neural que os levou a ganhar o premio Nobel de medicina do ano de 1963.

A. Hodgkin e A. Huxley (1952) desenvolveram um modelo matemático para descrever o comportamento de células nervosas de axônios de lulas gigantes. Esse modelo criou um entendimento do funcionamento de células nervosas mesmo sem ter o conhecimento de detalhes da membrana celular. Os experimentos que guiaram o modelo foram realizados em axônios de lulas gigantes pois estes eram grandes o suficiente para serem manipulados com a tecnologia disponível na época. A partir dos resultados obtidos Hodgkin e Huxley criaram um circuito equivalente para o axônio sujeito a um potencial de ação.

4.2 Objetivos e hipóteses de Hodgkin e Huxley

O objetivo principal do experimento de Hodgkin-Huxley era determinar as leis que regem os fluxos de entrada e saída de ions de um neurônio sujeito a um potencial de ação.

No começo do experimento era conhecido que:

- O potencial de ação é associado com os fluxos de entrada dos ions de sódio e potássio.
- A taxa de variação e amplitude do potencial de ação são determinadas pela concentração de sódio do meio extracelular do neurônio.

A principal hipótese feita para o experimento é de que a membrana do neurônio pode ser entendida como um dielétrico, apresentando um comportamento capacitivo, portanto a corrente da membrana é uma corrente de capacitância. Essa corrente é gerada pelo gradiente da densidade de ions dentro e fora da membrana, ou seja, uma corrente iônica.

4.3 Voltage-Clamp

Para fazer a leitura das correntes e condutâncias iônicas na membrana celular é utilizada uma técnica de eletrofisiologia chamada de Voltage-Clamp. Essa técnica consiste em variar o potencial celular e mantê-lo estável neste novo valor usando uma corrente elétrica espelho -i.e. uma corrente de mesma amplitude mas com a polarização inversa. Na prática, esse método primeiramente caracteriza a dependência da condutância da membrana em relação a diferença de potencial, após isso, sabendo a corrente espelho aplicada é possível determinar a corrente iônica da membrana.

Para a realização do experimento são inseridos dois eletrodos independentes na célula, um para medir o potencial celular e outro para injetar a corrente espelho. Um potencial de comando é determinado e a partir da diferença entre este potencial e o potencial celular a corrente espelho é gerada por um amplificador operacional. Tanto o potencial celular quanto a corrente espelho são constantemente monitoradas.

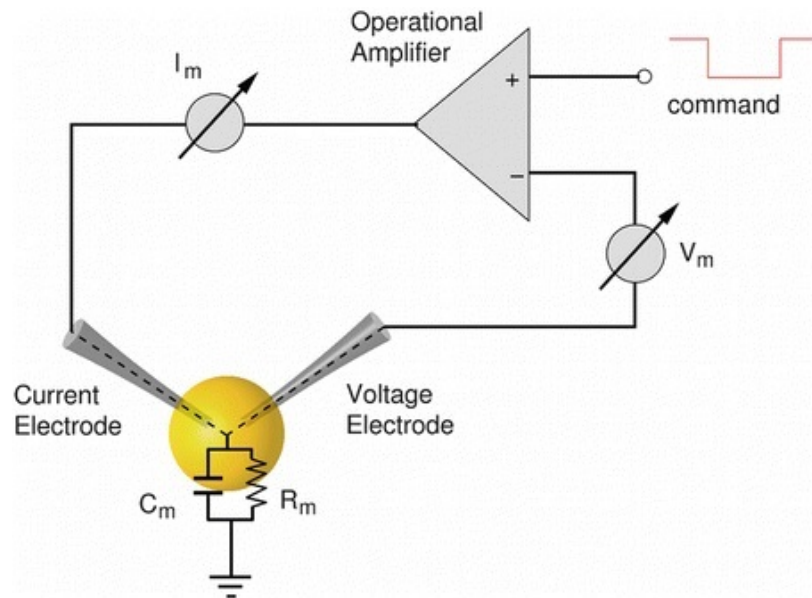


Figura 6: Experimento de Voltage Clamp. ([1])

O potencial de comando se mantém constante ao longo do tempo assim como a corrente espelho. Portanto quando medimos a corrente na membrana celular logo após a corrente espelho ser aplicada vemos um pico na corrente celular e em seguida um padrão gerado pela abertura e fechamento dos gates iônicos.

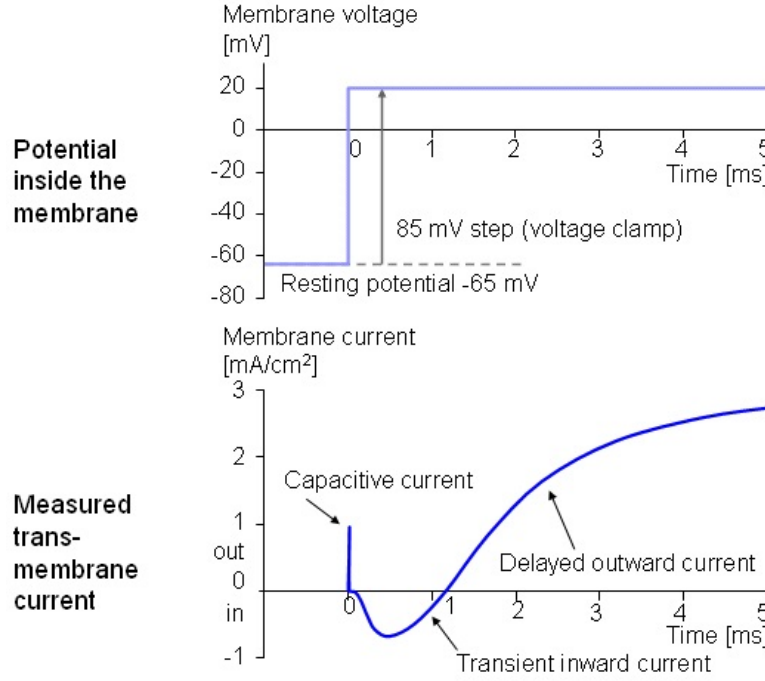


Figura 7: Comportamento observado pelo experimento de Voltage Clamp. Potencial de descanso de -65mV e potencial de comando de +20m.([2])

4.4 As equações de Hodgkin-Huxley

O modelo de Hodgkin-Huxley na forma de compartimento único é construído da seguinte maneira:

$$c_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_K n^4 (E_K - V) + \bar{g}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{g}_L (E_L - V) + \frac{I(t)}{A} \quad (10)$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V)(1 - p) - \beta_p(V)p \quad (11)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (12)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (13)$$

e as taxas serão dadas por (como calculadas em [5]):

$$\alpha_n = \frac{\frac{V + 55}{100}}{1 - \text{Exp}\left[\frac{-(V + 55)}{10}\right]} \quad \text{e} \quad \beta_n = \frac{1}{8} \text{Exp}\left[\frac{-(V + 65)}{80}\right],$$

$$\alpha_m = \frac{\frac{(V + 40)}{10}}{1 - \text{Exp}\left[\frac{-(V + 40)}{10}\right]} \quad \text{e} \quad \beta_m = 4 \text{Exp}\left[\frac{-(V + 65)}{18}\right],$$

$$\alpha_h = \frac{7}{100} \text{Exp}\left[\frac{-(V + 65)}{20}\right] \quad \text{e} \quad \beta_h = \left\{1 + \text{Exp}\left[\frac{-(V + 35)}{10}\right]\right\}^{-1}$$

O comportamento do potencial da membrana e das condutâncias de sódio e potássio estão caracterizadas na figura abaixo:

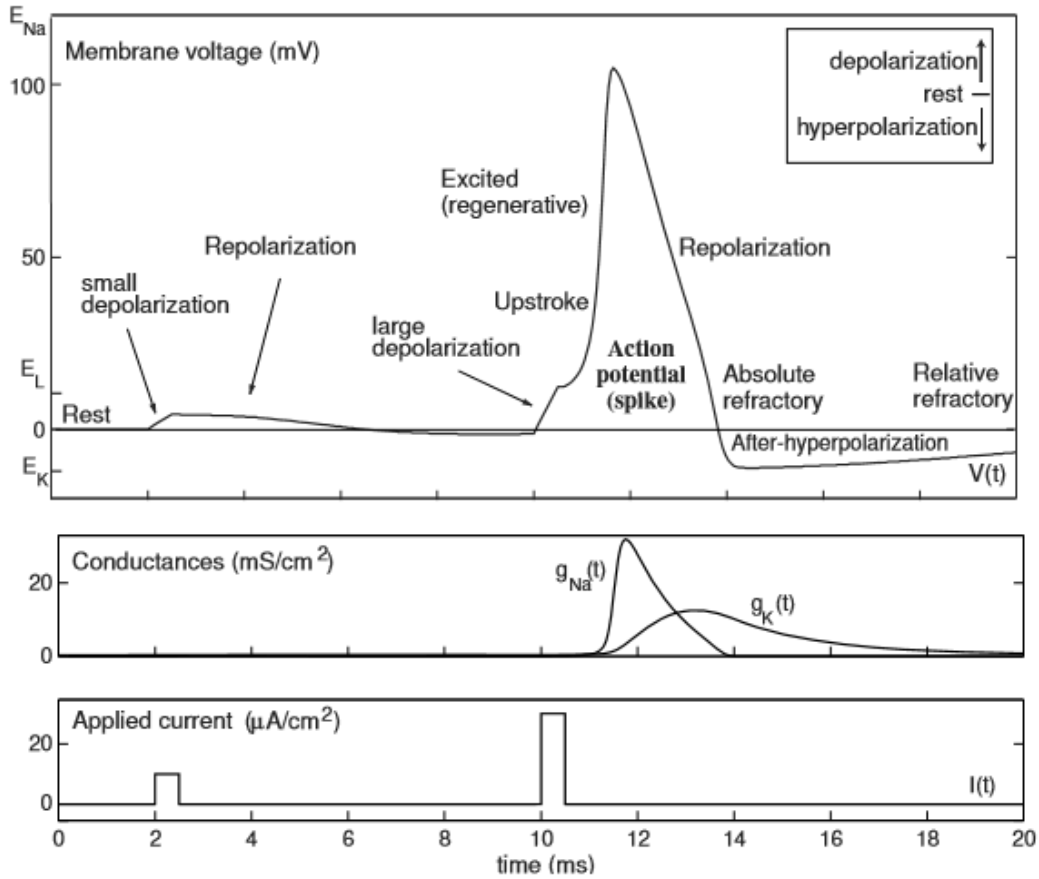


Figura 8: Potencial de Ação no modelo de Hodgkin-Huxley (veja [?])

4.5 Análise Qualitativa de FitzHugh-Nagumo

Durante a década de 60, o cientista **Richard FitzHugh** fez uma análise qualitativa do modelo de Hodgkin-Huxley que permite entendê-lo melhor. Observa-se que algumas variáveis no modelo possuem uma cinética veloz enquanto outras são mais lentas. Dessa maneira, m e V são variáveis rápidas, i.e., os canais de Na^+ são ativados rapidamente e o Potencial de Membrana muda rapidamente, já n e h são variáveis lentas, ou seja, os canais de Na^+ são inativados lentamente, e os canais de K^+ são ativados mais devagar.

Primeiramente, considere que o modelo pode ser escrito no seguinte sistema:

$$\begin{pmatrix} V \\ p \\ m \\ h \end{pmatrix}' = \vec{F}(V, p, m, h, t) \quad (14)$$

Note que as funções de \vec{F} são todas deriváveis e, portanto, são **Lipschitz**. Dessa maneira, pelo Teorema de Existência de Unicidade, existe solução única para as equações ([10]-[14]) no aberto $U \subset \mathbb{R}^5$ que passa pela condição inicial $(V_0, p_0, m_0, h_0, t_0)$. Além disso sabemos, por construção, que para todo $t \geq 0$,

$$E_K \leq V \leq E_{Na}.$$

Supondo que a solução maximal do modelo de Hodgkin-Huxley possua intervalo maximal dado por $[0, \beta)$. Assim conseguimos obter um conjunto compacto $K \subset \mathbb{R}^5$, tal que a solução esteja totalmente contida em K . Dessa maneira, temos que $\beta = \infty$ e a solução maximal está definida para todo $t \geq 0$.

A abordagem de FitzHugh ao modelo de Hodgkin-Huxley foi a seguinte: os canais m de sódio são ativados mais rapidamente com a variação rápida de V , enquanto que os canais n de potássio e h de sódio agem mais devagar. Logo, podemos considerar que p e h são constantes durante todo o processo.

Tomando $h = h_0$ e $n = n_0$ temos,

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{c_m} [\bar{g}_K n_0^4 (E_K - V) + \bar{g}_{Na} m^3 h_0 (E_{Na} - V) + \bar{g}_L (E_L - V) + I(t)] \quad (15)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (16)$$

duas equações que nos permitem simplificar o modelo anterior e ter uma análise qualitativa maior, pois agora conseguimos partir de um retrato de fases quadridimensional para um retrato de fase bidimensional $(V, m) \in \mathbb{R}^2$.

Para determinar o plano de fase, precisamos resolver o seguinte sistema não linear e determinar os pontos fixos do sistema (V_f, m_f) .

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = F(V, m) = 0 \\ \frac{dm}{dt} = G(V, m) = 0 \end{cases}$$

onde $F, G : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$.

Teorema Seja o sistema não-linear:

$$\frac{d}{dt}\vec{y} = F(\vec{y})$$

onde $y \in \mathbb{R}^n$ e $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$. Então, dada uma vizinhança de um ponto crítico \vec{y}_0 , o sistema é topologicamente equivalente à sua linearização pela Jacobiana.

Dessa maneira podemos analisar a estabilidade dos pontos críticos calculando os autovalores da matriz jacobiana:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial F}{\partial V} & \frac{\partial F}{\partial m} \\ \frac{\partial G}{\partial V} & \frac{\partial G}{\partial m} \end{bmatrix}$$

Para a análise estabilidade do sistema utilizamos os parâmetros presentes na referência [7]. Para a corrente aplicada utilizamos três valores constantes: 100mA, 60mA e 0mA.

$$I_{app} = 100mA$$

Para esse valor de corrente aplicada temos apenas um ponto fixo $(V_f, n_f) = (47.145mV, 0.999)$. A matriz Jacobiana nesse ponto possui dois autovalores, $\lambda_1 = -5.4$ e $\lambda_2 = -8.8$. Portanto o ponto é assintoticamente estável, ou seja, todas as soluções convergem para este ponto para $t \rightarrow \infty$, logo este ponto é ω -limite do sistema.

Podemos visualizar esse comportamento com os seguintes gráficos:

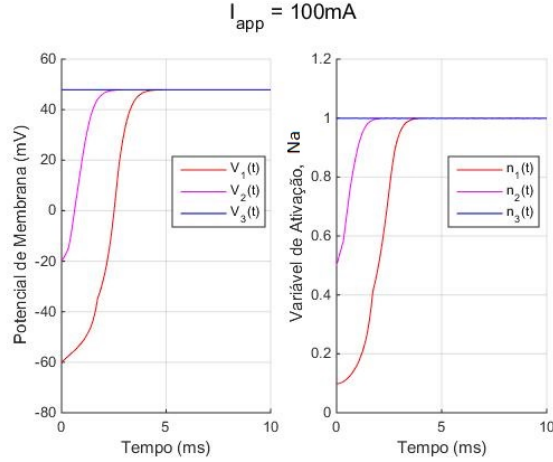


Figura 9: Gráficos de potencial de membrana e variável auxiliar do Sódio (Na). Para essas soluções foram feitos os seguintes chutes iniciais: $(V0_1, n0_1) = (-60, 0.1)$; $(V0_2, n0_2) = (-20, 0.5)$; $(V0_3, n0_3) = (V_f, n_f)$.

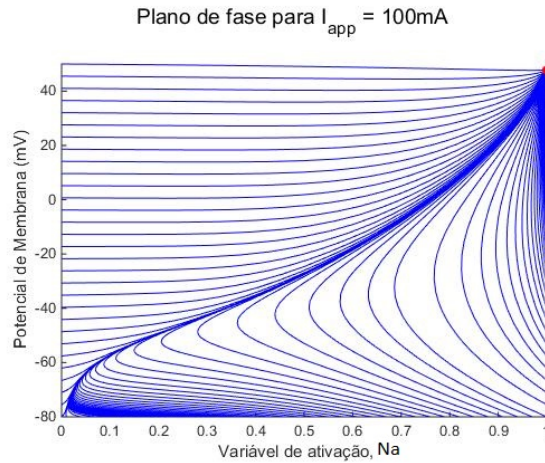


Figura 10: Plano de fase. Podemos observar que as soluções convergem para o ponto fixo atrator(em vermelho).

$$I_{app} = 60mA$$

Analogamente ao caso anterior temos apenas um ponto fixo para este valor de corrente aplicada, $(V_f, n_f) = (47.865mV, 0.999)$. Neste ponto temos os autovalores, $\lambda_1 = -5.4$ e $\lambda_2 = -8.7$. Assim, como anteriormente o ponto é assintoticamente estável, ou seja, todas as soluções convergem para esse ponto quando $t \rightarrow \infty$, logo este ponto é ω -limite do sistema.

Podemos visualizar esse comportamento com os seguintes retratos de fase:

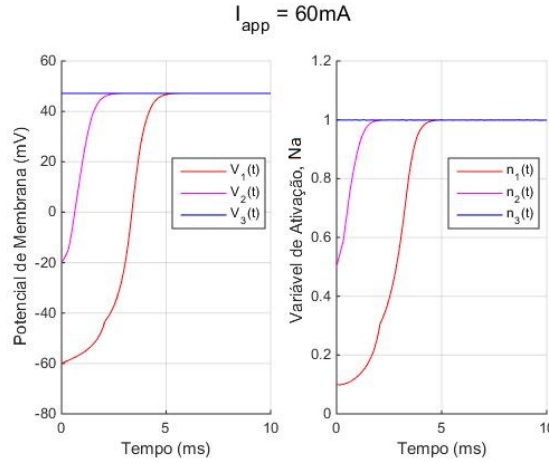


Figura 11: Gráficos de potencial de membrana e variável auxiliar do Sódio (Na). Para essas soluções foram feitos os seguintes chutes iniciais: $(V_{01}, n_{01}) = (-60, 0.1)$; $(V_{02}, n_{02}) = (-20, 0.5)$; $(V_{03}, n_{03}) = (V_f, n_f)$.

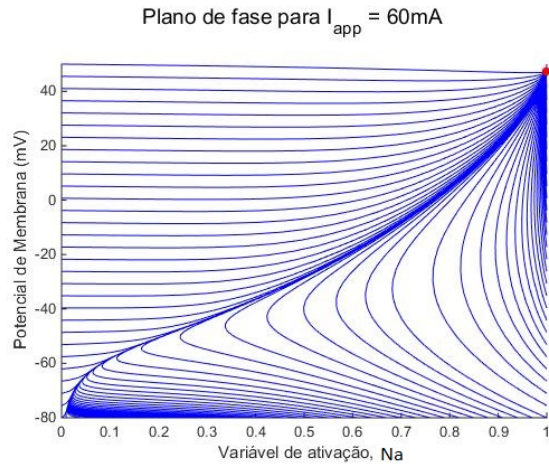


Figura 12: Plano de fase. Podemos observar que as soluções convergem para o ponto fixo atrator (em vermelho).

É interessante ressaltar que em ambos os casos, com o aumento da ativação dos canais de sódio, há o crescimento rápido do potencial de membrana.

$$I_{app} = 0mA$$

Para este valor de corrente aplicada temos outro cenário. Agora podemos encontrar três pontos fixos, $(V_{f1}, n_{f1}) = (-73.1553mV, 0.0195)$, $(V_{f2}, n_{f2}) = (-53.3972mV, 0.1846)$, $(V_{f3}, n_{f3}) = (46.0661mV, 0.999)$.

Temos os seguintes autovalores para os pontos fixos: $\lambda_1^1 = -0.06$, $\lambda_2^1 = -6.4$, $\lambda_1^2 = 0.7$, $\lambda_2^2 = -3.4$, $\lambda_1^3 = -5.4$ e $\lambda_2^3 = -8.6$.

Assim temos que o primeiro ponto fixo é assintoticamente estável, assim como o terceiro, já o segundo ponto fixo é instável e caracteriza um ponto de sela.

Podemos visualizar esse comportamento com os seguintes gráficos:

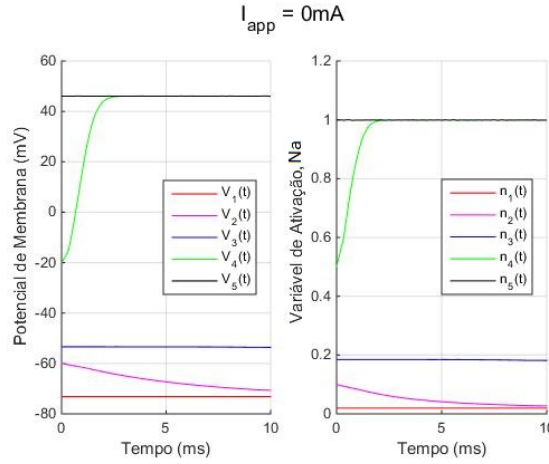


Figura 13: Gráficos de potencial de membrana e variável auxiliar do Sódio (Na). Para essas soluções foram feitos os seguintes chutes iniciais: $(V0_1, n0_1) = (V_{f1}, n_{f1})$; $(V0_2, n0_2) = (-60, 0.15)$; $(V0_3, n0_3) = (V_{f2}, n_{f2})$; $(V0_3, n0_3) = (-20, 0.5)$; $(V0_4, n0_4) = (V_{f3}, n_{f3})$.

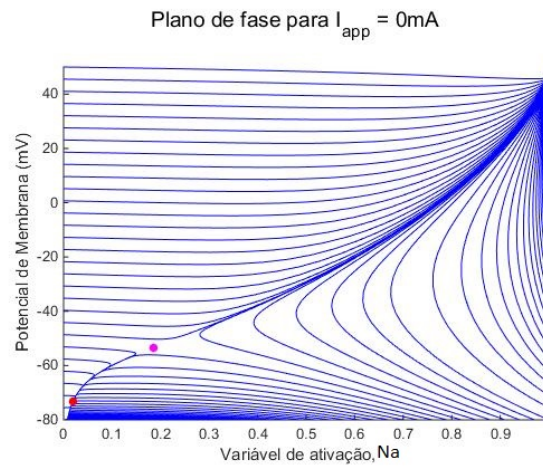


Figura 14: Plano de fase.

Podemos observar que algumas soluções convergem para o ponto fixo (V_{f1}, n_{f1}) atrator (em vermelho), outras convergem para o ponto fixo (V_{f3}, n_{f3}) atrator (em preto). Todas as soluções na vizinhança do segundo ponto fixo se afastam dele. Assim, conclui-se que dependendo da corrente aplicada à célula, esta pode sair do Potencial Passivo e passar para um potencial de ação convergindo para (V_{f3}, n_{f3}) .

Comparando este plano de fase com os anteriores vemos um possível bifurcação em relação à I_{app} .

5 O modelo de Morris-Lecar

5.1 As equações de Morris-Lecar

Um outro modelo simples de produção de potenciais de ação foi proposto pelos cientistas **Kathleen Morris** e **Harold Lecar**. Neste modelo consideramos os canais abertos, de potássio e o canal de cálcio (Ca^{+2}). O modelo é dado pelas seguintes equações:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{c_m} \left[-\bar{g}_K n (E_K - V) - \bar{g}_{Ca} m_\infty (E_{Ca} - V) - \bar{g}_L (E_L - V) + (t) \right] \quad (17)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\phi(n_\infty(V) - n)}{\tau_n(V)} \quad (18)$$

onde:

$$m_\infty(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_1}{V_2} \right) \right] \quad (19)$$

$$\tau_n(V) = 1 / \cosh \left(\frac{V - V_3}{2V_4} \right) \quad (20)$$

$$n_\infty(V) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{V_4} \right) \right]. \quad (21)$$

Aqui, V_1 , V_2 , V_3 e V_4 são parâmetros para melhores adequações aos bancos de dados. Ressaltamos que os demais parâmetros utilizados para fazermos as análises estão na referência [4].

5.2 Estabilidade dos Pontos Fixos

Pelo teorema mencionado anteriormente, podemos fazer uma análise da estabilidade dos pontos fixos do modelo de Moris-Lecar pela matriz Jacobiana do sistema dada por:

$$M = \begin{bmatrix} \frac{\partial I_{ion}}{\partial V} / C_m & -g_K(V - E_K) / C_m \\ \phi n'_\infty(V) / \tau_n(V) & -\phi / \tau_n(V) \end{bmatrix}$$

A análise será feita para $I_{app} = 60mV$ e $I_{app} = 100mV$. É importante ressaltar que o comportamento para $I_{app} = 0V$ é semelhante ao comportamento para $60mV$. Para isso utilizamos os parâmetros presentes na referência [4], pág.:51.

$$I_{app} = 100mA$$

Neste caso temos apenas um valor fixo, $(V_f, n_f) = (-23.0918mV, 0.158)$. Temos que os autovalores neste ponto são: $\lambda_1 = -0.0913 + 0.0844i$ e $\lambda_2 = -0.0913 - 0.0844i$. Assim este ponto é instável e caracteriza um repulsor.

Podemos vizualizar esse comportamento com os seguintes gráficos:

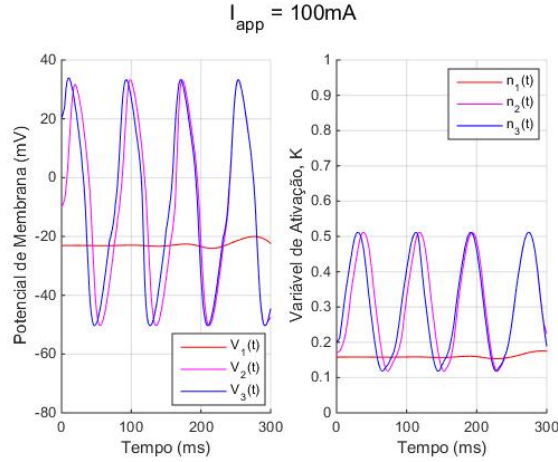


Figura 15: Gráficos de potencial de membrana e variável auxiliar do Potássio (k). Para essas soluções foram feitos os seguintes chutes iniciais: $(V0_1, n0_1) = (V_f, n_f)$; $(V0_2, n0_2) = (-10, 0.08)$; $(V0_3, n0_3) = (20, 0.2)$.

No gráfico acima já podemos observar a presença de uma solução cíclica a qual todas as outras soluções irão convergir, inclusive a solução $V_1(t)$, que tem como valor inicial o ponto fixo do sistema, em um tempo muito grande.

Essa solução cíclica possui picos de tensão que representam o potencial de ação do neurônio, ou seja, neste caso dois ou mais neurônios podem entrar em sincronização de spiking (veja [6]).

Após atingir o potencial de ação os canais de potássio são ativados o que leva a uma queda de tensão, porém como a corrente aplicada é muito alta o potencial da membrana volta a aumentar, atingindo novamente o potencial de ação e assim formando este padrão periódico.

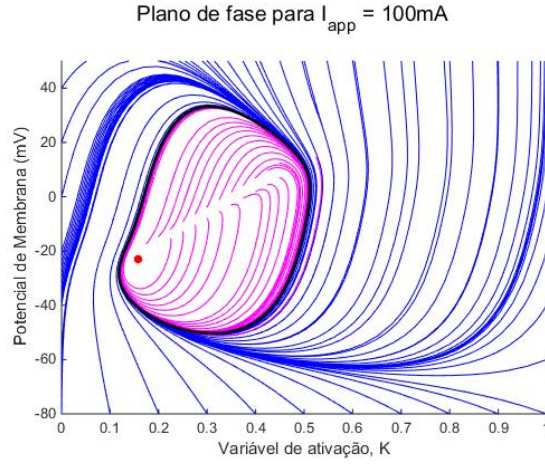


Figura 16: Plano de fase. Podemos observar que as soluções se afastam do ponto fixo repulsor(em vermelho). Além disso, podemos observar a existência de uma solução cíclica (em preto, $(V_0, n_0) = (-20, 0.13)$ determinada a partir do plot do plano de fase).

Essa solução cíclica é chamada de ciclo limite e caracteriza uma bifurcação em relação à I_{app} . Soluções que possuem valores iniciais fora da região delimitada pela solução cíclica convergem para ela e nunca a ultrapassam, ou seja, a solução cíclica é ω -limite para essa região. As soluções com valores iniciais dentro da região delimitada pela solução cíclica também convergem para ela já que o ponto fixo é interno a essa região e é repulsor, nessa região a solução cíclica é ω -limite e o ponto fixo é α -limite.

$$I_{app} = 60mA$$

Para este valor de corrente aplicada podemos encontrar apenas um valor fixo, $(V_f, n_f) = (-36.799mV, 0.0702)$. Neste ponto temos os autovalores, $\lambda_1 = -0.0821 + 0.0539i$ e $\lambda_2 = -0.0821 - 0.0539i$, portanto este ponto é instável, caracteriza um atrator e é ω – limite de todo plano.

Podemos vizualizar esse comportamento com os seguintes gráficos:

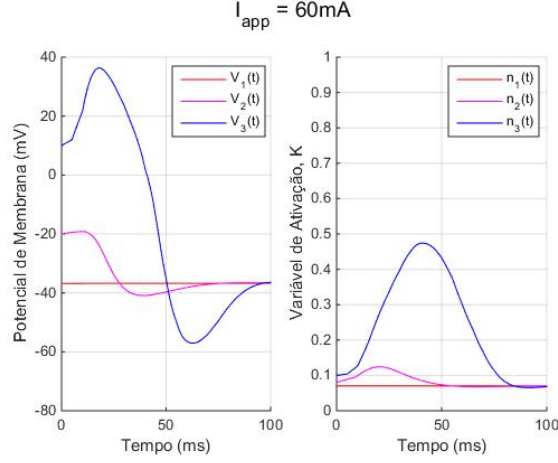


Figura 17: Gráficos de potencial de membrana e variável auxiliar do Potássio (k). Para essas soluções foram feitos os seguintes chutes iniciais: $(V0_1, n0_1) = (V_f, n_f)$; $(V0_2, n0_2) = (-20, 0.08)$; $(V0_3, n0_3) = (10, 0.1)$.

O pico positivo observado no gráfico de potencial de membrana acima é o potencial de ação no neurônio, logo, podemos afirmar que um possível threshold está entre $-20mV$ e $10mV$. Vale lembrar que esse valor muda de acordo com a frequência e amplitude da corrente aplicada.

A partir desses gráficos podemos observar que o aumento de potencial na membrana leva a ativação de canais de potássio, o que faz com que o potencial da membrana volte para o potencial de descanso.

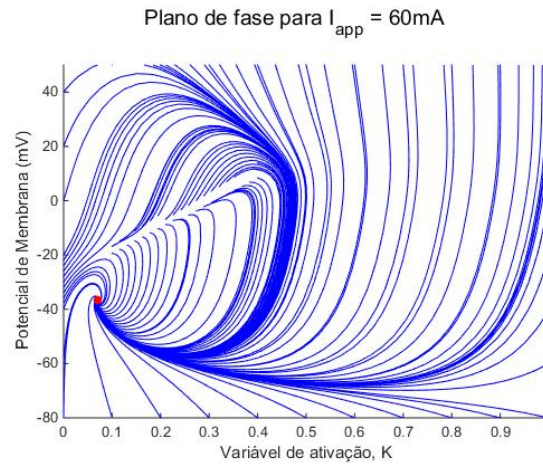


Figura 18: Plano de fase. Podemos observar que todas as soluções convergem para o ponto fixo atrator(em vermelho).

No plano de fase acima podemos observar o surgimento da bifurcação próxima ao ponto fixo.

6 Conclusão

Com este estudo podemos concluir que apesar da Neurociência ser uma área extremamente experimental os comportamentos das células neurais são em sua essência sistemas dinâmicos, assim as ferramentas de análise de sistemas dinâmicos ocupam uma grande parte do toolbox necessário para entender o funcionamento do cérebro humano.

Referências

- [1] <https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007>
- [2] <http://www.bem.fi/book/04/04.htm>.
- [3] Robert P. Dobrow. *Probability: With Applications and R*. Wiley, 2013.
- [4] David H. Terman G. Bard Ermentrout. *Mathematical foundations of neuroscience*. Interdisciplinary Applied Mathematics 35. Springer-Verlag New York, 1 edition, 2010.
- [5] A.L. Hodgkin; A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Bulletin of Mathematical Biology*, 52:25–71, 1990.
- [6] Eugene M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting (Computational Neuroscience)*. Computational Neuroscience. The MIT Press, 1 edition, 2006.
- [7] William Aristizabal; Alvaro H. Salas. The hodgkin-huxley neuron model on the fast phase plane. *International Journal of Physical Sciences*, 2013.
- [8] Jorge Manuel Sotomayor Tello. *Lições de equações diferenciais ordinárias*, volume Único of *Projeto Euclides*. IMPA, 1979.