

## 4 PROPOSIÇÃO DOS MODELOS NUMÉRICOS

A biofísica é a matéria que representa a união entre biologia, engenharia e física. Trata-se da previsão de características e propriedades físicas de sistemas biológicos, como, por exemplo, a resistência a torção dos ossos, pressão sanguínea e características elétricas de sistemas vivos.

Para simulação de neurônios, é essencial que se conheçam as propriedades elétricas deles, tanto passivas como ativas. Logo, serão abordados em detalhes as propriedades eletroquímicas dos neurônios.

### 4.1 ELETRODINÂMICA DO NEURÔNIO

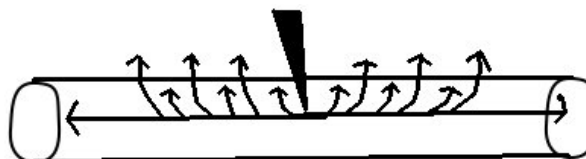
Um neurônio pode ser visto como uma junção de amplificadores, resistores variáveis e capacitores como feito por Takeuchi (1977). Esta visão é muito boa para prever com relativa precisão as propriedades elétricas apresentadas em um dado ponto de medição/junção. Também é a metodologia usada para mensurar as propriedades elétricas de canais iônicos isolados em *patch clamp* (CHUNG; ANDERSEN; KRISHNAMURTHY, 2010).

Este método também é muito simples e computacionalmente eficiente. O que comparado com outras abordagens do problema, evidencia sua eficiência computacional. A grande maioria de simuladores de circuitos neurais, se baseia nestas técnicas eletrodinâmicas, pois as outras técnicas não são computacionalmente eficientes para uma grande escala de neurônios (como milhares ou milhões).

#### 4.1.1 Características eletrodinâmicas passivas do neurônio

Um axônio neural pode ser pensado como um condutor com propriedades internas condutoras (citoplasma celular) e recoberto por uma fina camada com outras propriedades condutoras (superfície bilípidica celular) e esta diferença de condutores gera uma pequena capacitância entre o meio externo e interno. Logo a corrente em um axônio segue o diagrama da Figura 14.

Figura 14: Diagrama da corrente através do axônio



Fonte: O Autor

Desta forma podemos dizer que a corrente que flui internamente através do axônio neural decai segundo a corrente de fuga e a corrente de carga da superfície celular, em outras palavras:

$$I_{(x)} = I_0 e^{-\lambda_i x} \quad (4.1)$$

Onde  $I_{(x)}$  é a corrente que flui através do citoplasma em uma determinada secção,  $I_0$  é a corrente que flui no ponto de injeção de corrente e  $x$  é a distancia da secção para o ponto de injeção. Pode-se então definir  $\lambda$  em

$$\lambda_i = \frac{I_i}{I_i + I_{ex} + I_c} \quad (4.2)$$

E assumindo que 4.3 pode-se substituir 4.2 para obter 4.4.

$$I = \frac{V}{R} \quad (4.3)$$

$$\lambda_i = \frac{R_{ex} R_c}{R_{ex} R_c + R_i R_c + \phi R_i R_{ex}} \quad (4.4)$$

Onde  $R_{ex}$  é a derivada da resistência de fuga em relação ao comprimento,  $R_i$  é a derivada da resistência de condutividade interna em relação ao comprimento e  $\phi$  é definido por:

$$\phi = e^{\frac{-t}{R_c C}} \quad (4.5)$$

Onde  $t$  é tempo e  $C$  é o coeficiente de capacitância. Assim pode-se concluir algumas características a seu respeito. Como o fato de que a condução neural é atrapalhada pela carga da superfície celular, e quanto menor a capacitância neural ou a resistência para a carga, mais rápida é a dissipação do sinal elétrico através de seu corpo. No entanto, capacitâncias menores armazenam uma carga menor e dificultam a somação temporal de *spikes*, o que explica a existência dos Nódulos de Ranvier apenas no axônios.

Estendendo um pouco este conceito pode-se dizer que a corrente de fuga, ou corrente de *leak* em uma dada secção de comprimento  $l$  e inicio  $b$  é definida por:

$$I_l = -\lambda_{ex} \int_b^{b+l} (I_{(x)}) dx \quad (4.6)$$

$$\lambda_{ex} = \frac{I_{ex}}{I_i + I_{ex} + I_c} \quad (4.7)$$

Esta é uma forma razoável de se prever a dispersão elétrica em um neurônio, porém, existem aproximações: como o fato de considerar um neurônio de tamanho infinito, de diâmetro constante e sem contar sua indutância.

#### 4.1.2 Equações de Goldman-Hodgkin-Katz para a tensão elétrica celular

As equações de Goldman (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2008), (CHUNG; ANDERSEN; KRISHNAMURTHY, 2010) e (CARDRENAS; COALSON; KURNIKOVA, 2000) são a muito tempo usadas e conhecidas para o cálculo do potencial elétrico celular. Para tanto são dadas:  $R$  a constante dos gases ideais,  $T$  a temperatura celular em Kelvins,  $F$  a constante de Faraday,  $P_{ion}$  a permeabilidade celular para o dado íon,  $C_{ion}^o$  é a concentração de um dado íon no meio extracelular e  $C_{ion}^i$  é a permeabilidade de um dado íon no meio intracelular, desta forma podemos escrever:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left[ \frac{\sum_i^N (P_{ion_i} C_{ion_i}^o) + \sum_j^M (P_{ion_j} C_{ion_j}^i)}{\sum_i^N (P_{ion_i} C_{ion_i}^i) + \sum_j^M (P_{ion_j} C_{ion_j}^o)} \right] \quad (4.8)$$

Desta forma se pode então expandi-la para acomodar os principais íons encontrados nos neurônios para obter a equação:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left[ \frac{P_K C_K^o + P_{Na} C_{Na}^o + P_{Ca} C_{Ca}^o + P_{Cl} C_{Cl}^i + P_{org^-} C_{org^-}^i}{P_K C_K^i + P_{Na} C_{Na}^i + P_{Ca} C_{Ca}^i + P_{Cl} C_{Cl}^o + P_{org^-} C_{org^-}^o} \right] \quad (4.9)$$

Com esta equação pode-se usar as concentrações conhecidas dos íons e suas respectivas permeabilidades para encontrar a tensão esperada na célula. Como no estado de descanso ou *resting* da superfície celular não existem quantidades significativas de influxo ou efluxo de moléculas orgânicas ou íons de cálcio, logo pode-se escrever:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left[ \frac{P_K C_K^o + P_{Na} C_{Na}^o + P_{Cl} C_{Cl}^i}{P_K C_K^i + P_{Na} C_{Na}^i + P_{Cl} C_{Cl}^o} \right] \quad (4.10)$$

Substituindo com os valores conhecidos para as concentrações (HAMKER, 2012) e para as permeabilidades (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2008) tem-se:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left[ \frac{1.00 * 5 + 0.04 * 145 + 0.45 * 30}{1.00 * 140 + 0.04 * 15 + 0.45 * 110} \right] = -54.98mV \quad (4.11)$$

#### 4.1.3 Eletrodinâmica do *end plate*

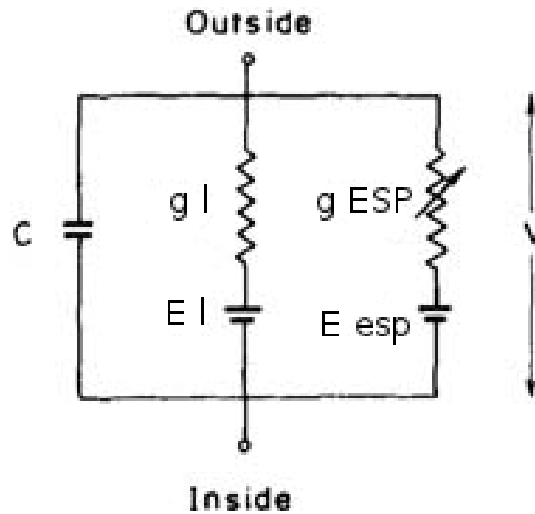
O *end plate* é a região onde o neurônio toca o músculo, liberando ACh e estimulando-o eletricamente para que este produza um potencial de ação e consequentemente se contraia (HONG et al., 2011). Este é um exemplo simples e permite com que se estude mais facilmente as propriedades elétricas apresentadas pelas células em spikes.

Para que se possa calcular a corrente que flui através de uma célula muscular é preciso que se releve as correntes de fuga pelos canais não atrelados a sinapse, bem como a capacitância

da membrana bilipídica e os íons que abrem-se ao ocorrer o potencial de ação como mostrado por (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2008) (conforme diagrama 15).

Durante um potencial de ação o  $\text{Na}^+$  e o  $\text{K}^+$  escapam pelos mesmos canais nicotínicos, logo, estes podem (e devem) ser relevados como o mesmo caminho de fuga. A condutância destes canais dependem da área celular e de quantos canais estão abertos, que consequentemente depende da concentração de acetilcolina liberada.

Figura 15: Circuito equivalente do *end plate*



Fonte: Takeuchi (1977)

A condutância dos canais de ACh durante a entrega do neurotransmissor é algo em torno de  $5 \times 10^{-6} S$  (o equivalente a uma resistência de  $2 \times 10^5 \text{ ohm}$ ) (TAKEUCHI, 1977). Logo podemos definir a corrente  $I_{EPSP}$  que é gerada por uma excitação no *end plate*, dados sua condutância  $g_{EPSP}$  e associando-o em serie com uma bateria  $E_{EPSP}$ :

$$I_{EPSP} = g_{EPSP}(V_m - E_{EPSP}) \quad (4.12)$$

Pode-se ainda definir, tendo em vista que temos um circuito fechado, de que a corrente  $I_{EPSP}$  é equivalente com a soma das correntes de *leakage* e de carga da superfície celular, desta forma tem-se a equação 4.13.

$$I_{EPSP} = -(I_l + I_C) \quad (4.13)$$

E pode-se:

$$I_l = g_l(V_m - E_l) \quad (4.14)$$

Neste momento a corrente de carga é equivalente a:

$$I_C = C_m \frac{\Delta V}{\Delta t} \quad (4.15)$$

Assim, quando existe a abertura dos canais nicotínicos a corrente que entra no neurônio ( $I_{EPSP}$ ) é grande graças a diferença  $V_m - E_{EPSP}$ . No entanto, conforme o capacitor  $C_m$  carrega-se, a diferença  $V_m - E_{EPSP}$  torna-se menor e a corrente de *leak* ( $I_l$ ) maior, até que exista a estabilidade, que dura pouco. Neste ponto a ACh inicia-se a se degradar e graças a corrente de *leak* o músculo retorna ao estado inicial.

Para que possa-se então calcular  $V_m$  pode-se unir as equações: 4.14 e 4.13 desta forma obtendo:

$$V_m = \frac{g_{EPSP}E_{EPSP} + g_l E_l}{g_{EPSP} + g_l} \quad (4.16)$$

Conhecendo os valores para  $g_{EPSP}$ ,  $g_l$ ,  $E_{EPSP}$  e  $E_l$  para o caso do pico de tensão elétrica gerado pelo músculo, pode-se calcular  $V_m$ :

$$V_m = \frac{(5 \times 10^{-6} S)(0 mV) + (1 \times 10^{-6} S)(-90 mV)}{(5 \times 10^{-6} S) + (1 \times 10^{-6} S)} \quad (4.17)$$

$$V_m = -15 mV \quad (4.18)$$

Ainda pode-se presumir as diferenças de potencial entre os momentos de repouso e de potencial de ação:

$$\Delta V_{EPSP} = V_m - E_l = -15 mV - (-90 mV) = 75 mV \quad (4.19)$$

Na figura 16 observa-se que a corrente que se espera no *end plate*, de acordo com diferentes tensões elétricas.

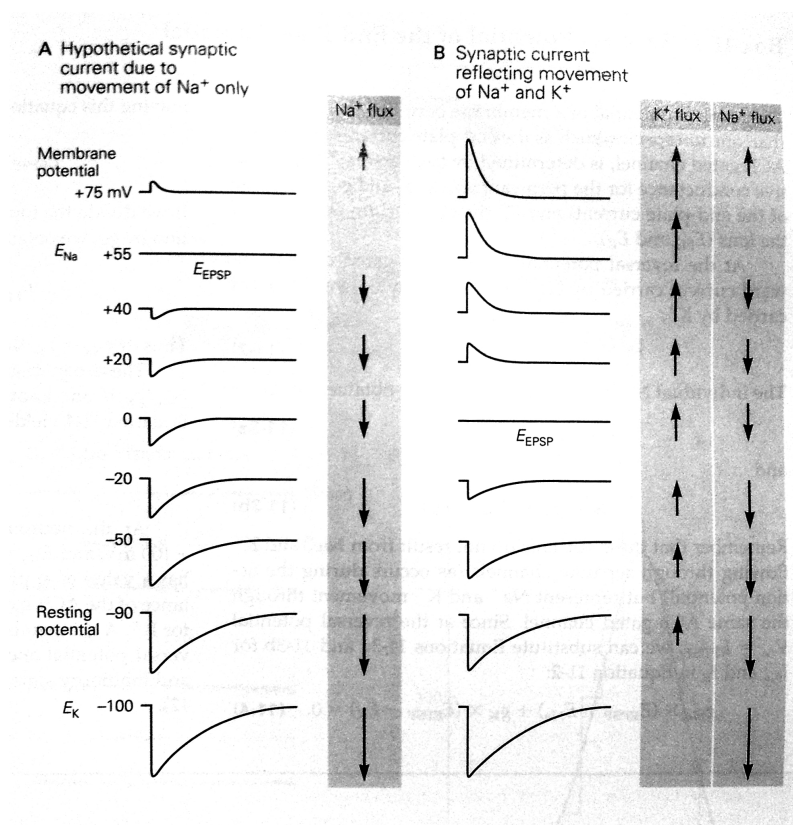
#### 4.1.4 Eletrodinâmica ativa do neurônio

É possível utilizar os mesmos teoremas para prever o comportamento elétrico de um neurônio, no entanto, as características elétricas destes são mais complexas. Este apresenta diversos tipos de canais onde cada qual apresenta um comportamento específico (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2008).

Para tanto, sabe-se que existem diversos canais que interagem com, por exemplo, o potássio, é ideal que se modele o sistema separando para cada tipo de canal, mas como demonstrado na figura 17.

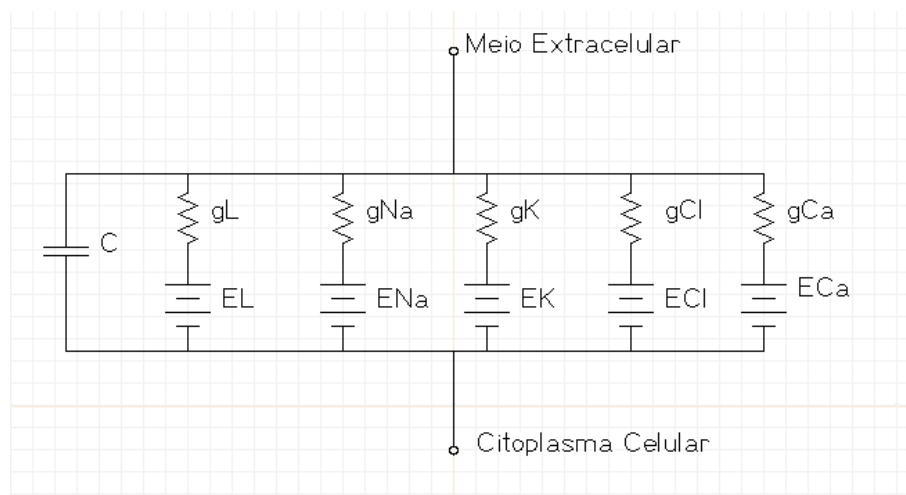
Assim, pode-se observar, na figura 17, que a corrente que flui através deste sistema do lado intracelular para o lado extracelular é dada pela equação:

**Figura 16: Corrente esperada no *end plate***



Fonte: Kandel, Schwartz e Jessell (2008)

**Figura 17: Circuito equivalente de um neurônio**



Fonte: O Autor

$$I = i_K + i_{NaV} + i_{NaN} + i_{Cl} + i_{Ca} - i_C - i_l \quad (4.20)$$

Mas pode-se ter este sistema como um sistema fechado e considerar que:

$$I = 0 \quad (4.21)$$

$$i_l + i_C = i_K + i_{NaV} + i_{NaN} + i_{Cl} + i_{Ca} \quad (4.22)$$

$$i_l + i_C = i_{EPSP} \quad (4.23)$$

Desta forma compreende-se que a corrente do spike é igual tanto para 4.13 quanto para 4.23, no entanto no caso do neurônio existe uma interação mais complexa de canais iônicos.

Define-se que a corrente de um dado canal depende de:

$$i_{chan} = g_{chan}(J)(V - E_{chan}) \quad (4.24)$$

$$g_{chan}(J) = \phi_{chan} \varphi_{chan} \beta_{chan}(J) A \quad (4.25)$$

Chama-se  $g_{chan}$  da condutância da superfície celular em respeito a um determinado canal iônico.  $\phi$  é a condutância de um canal iônico,  $\varphi$  é a concentração deste canal distribuído pela superfície celular e por fim  $\beta$  representa a probabilidade deste canal estar aberto dados seu elemento de disparo J. Por fim  $A$  é a área da superfície celular.

Alguns neurotransmissores interagem com a tensão presente, outros com a concentração de neurotransmissores, outros ainda com a concentração de cálcio intracelular e ainda outros interagem com a concentração do cAMP, ainda podemos ter canais iônicos que interagem com dois ou mais destas variáveis.

Mas em geral pode-se definir que a probabilidade de um canal estar aberto como o produto das probabilidades em relação a probabilidade dada a cada característica. E conhecendo-se que estas crescem de forma semelhante a função erro podemos fazer a aproximação:

$$\beta_{chan} = \Pi \left\{ \int_{-\infty}^v [e^{\frac{(v-\mu)^2}{2\sigma^2}} (\sigma\sqrt{2\pi})^{-1}] \right\} \quad (4.26)$$

Assim sendo  $v$  é a tensão atual,  $\sigma^2$  é a variância e  $\mu$  é a tensão onde 50% dos canais estão abertos ou onde a probabilidade de um canal estar aberto é de 50% . Desta forma pode-se então ter um panorama completo das características elétricas dinâmicas neurais.

## 4.2 POISSON-NERNST-PLANK

As equações de Poisson-Nernst-Plank são o que há de estado de arte para prever a dispersão de fluidos com carga em meios dielétricos como mostrado por Chung, Andersen e Krishnamurthy (2010) e por Cardenas, Coalson e Kurnikova (2000). Na realidade estas equações são baseadas no conceito de difusão Browniana introduzida por Einstein, nas equações de dispersão trazidas por Poisson, nas equações de dispersão elétrica de Nernst-Plank e nas equações de difusão de Flick. Logo, pode-se afirmar que o vetor de fluxo  $\vec{J}$  no determinado vetor de espaço  $\vec{r}$  é dado por:

$$\vec{J}(\vec{r}) = -D(\vec{r}) \left[ \frac{\partial c(\vec{r})}{\partial \vec{r}} + c(\vec{r}) \frac{\partial}{\partial \vec{r}} (\phi(\vec{r})\beta) \right] \quad (4.27)$$

$$\beta = (kT)^{-1} \quad (4.28)$$

Onde  $k$  é a constante de Boltzmann e  $T$  é a temperatura absoluta em Kelvins,  $c(\vec{r})$  é a concentração de íons no ponto  $\vec{r}$ ,  $D$  é o coeficiente de difusão, finalmente  $\phi$  é a energia livre dos íons no ponto  $\vec{r}$ . Pode-se identificar o termo  $-D(\vec{r}) \frac{\partial c(\vec{r})}{\partial \vec{r}}$  que na realidade constitui a lei de difusão de Flick (HEIGHTS; RITCHIE, 1977).

O conceito de  $\phi$  é complexo e exige um pouco mais de estudo, pois ele é dado pela soma do produto da carga com o potencial eletrostático e a Força Média de Potencial (*Potential Mean Force*), desta forma define-se  $\phi$  como:

$$\phi(\vec{r}) = q\psi(\vec{r}) + \Delta G_{SIP}(\vec{r}) \quad (4.29)$$

Define-se de forma superficial sem explanar aprofundadamente estes dois conceitos, em um meio homogêneo, mostra-se que a equação de Poisson para  $\psi(\vec{r})$  é equivalente a:

$$\vec{\nabla} \cdot (\xi(\vec{r}) \vec{\nabla} \psi(\vec{r})) = \frac{\sum_i (q_i c_i(\vec{r}))}{\xi_0} \quad (4.30)$$

Quanto o  $\Delta G_{SIP}(\vec{r})$  é complexo, normalmente ele é dado pela distribuição de cargas fixas presentes no ambiente em que as cargas móveis estão. Ambas as variáveis não têm soluções analíticas simples, e em casos práticos são utilizados métodos numéricos para se trabalhar com elas.

Esta equação parte do princípio de que assim que existente um campo elétrico, uma partícula flui em sua velocidade máxima que o coeficiente de difusão permite e na direção do fluxo. Sabe-se que em virtude da aceleração e do constante choque entre moléculas isto não é ver-



dade, no entanto, a aproximação leva a resultados satisfatórios mesmo para escalas próximas as escalas moleculares.

Em contraponto com o fato de que os constantes choques intermoleculares causam a dispersão do fluido em seu meio dielétrico. Desta forma é razoável que se utilize da predição normal de uma distribuição probabilística de onde encontrar o fluido depois que este se movimentou. Em outras palavras afirma-se que:

$$\vec{j}(\vec{r}) = \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (4.31)$$

logo:

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = -tD(\vec{r}) \left[ \frac{\partial c(\vec{r})}{\partial \vec{r}} + c(\vec{r}) \frac{\partial}{\partial \vec{r}} (\phi(\vec{r})\beta) \right] \quad (4.32)$$

E também afirma-se que conhecendo o fluxo e o tempo pode-se prever a massa de íons deslocados.

### 4.3 FLUXO OSMÓTICO

A equação de Poisson-Nernst-Planck não leva em consideração a difusão de acordo com as diferenças de pressão osmóticas presentes quando o meio não é igualmente permeável aos dados íons, levando assim, em conta apenas a difusão a favor do próprio gradiente, ou a difusão de Flick.

Por este motivo, ela não é precisa para medir o fluxo que permeia as células, então precisa-se adicionar a difusão gerada pela pressão osmótica. Assim define-se pressão osmótica de um dado íon usando a equação aproximada de Morse, pode-se usar esta equação, pois como o ponto  $\vec{r}$  é infinitamente pequeno se permite assumir como uma solução ideal.

$$\pi_i = ic(\vec{r})RT \quad (4.33)$$

Onde  $\pi$  é a pressão osmótica absoluta,  $i$  é o fator de Van't Hoff e  $c(\vec{r})$  é a concentração molar deste íon. Desta forma obtêm-se então a pressão osmótica absoluta da seguinte forma:

$$\Pi = \sum_i (\pi_i) \quad (4.34)$$

Assume-se então, que durante uma dispersão iônica, onde o volume de solvente é fixo, existe uma difusão iônica contra o gradiente de pressão osmótica, isso é, os íons fluem no sentido onde a pressão é menor, desta forma exprime-se que:

$$j_{osm} = -\frac{1}{\gamma} \frac{\partial \Pi}{\partial \vec{r}} \quad (4.35)$$

Desta forma substitui-se a lei de difusão de Flick pela difusão homeostática (4.35) em 4.27, assim levando em conta as interações íon-íon. Para tanto necessita-se da relação de Eistein:

$$D = \frac{kT}{\gamma} \quad (4.36)$$

E então define-se a relação:

$$\psi = \frac{1}{k} \quad (4.37)$$

Por fim pode-se então dizer que em um meio onde existe a presença de vários íons a dispersão para cada íon é dada por:

$$j_{osm} = -D \frac{\pi_i(\vec{r})}{\Pi(\vec{r})} \frac{\partial \psi \Pi(\vec{r})}{\partial \vec{r}} \quad (4.38)$$

logo:

$$\vec{j}(\vec{r}) = -D(\vec{r}) \left[ \frac{\pi(\vec{r})}{\Pi(\vec{r})} \frac{\partial \psi \Pi(\vec{r})}{\partial \vec{r}} + c(\vec{r}) \frac{\partial}{\partial \vec{r}} (\phi(\vec{r}) \beta) \right] \quad (4.39)$$

Que é uma generalização em relação a equação PNP original, dando suporte as iterações íon-íon.

#### 4.4 DISCRETIZAÇÃO DAS EQUAÇÕES DE POISSON-NERNST-PLANK

Como os métodos analíticos são deficientes para que se trabalhe com estas equações e bem como os métodos numéricos de análise são muito mais eficientes computacionalmente e simples também (CHUNG; ANDERSEN; KRISHNAMURTHY, 2010). Para tanto, discorre-se brevemente sobre como discretizar estas equações para que se possa usá-las na simulação.

Então, divide-se o espaço em secções perfeitamente cúbicas de tamanho arbitrário, cujo qual, quanto menor, melhor será a resolução da simulação. Para cada secção relevamos apenas as secções imediatamente adjacentes, isto é, as seis secções que compartilham superfícies com este cubo. Também pode-se considerar membranas como um meio dielétrico mais condutor, ou menos condutor em meio a outro meio dielétrico de diferente condutância.

Para tanto simula-se apenas uma iteração unidimensional para cada uma das seis superfícies do cubo. Assim, a versão discreta da equação 4.39 integrada em relação ao tempo pode ser escrita da forma:

$$\vec{J}(\vec{r}, \Delta t, a) = -a\Delta t \frac{(D_1 + D_2)}{2} \left[ \frac{\pi_1 + \pi_2}{\Pi_1 + \Pi_2} \psi(\Pi_1 - \Pi_2) + \frac{\beta(V_1 - V_2)(c_1 + c_2)}{2} \right] \quad (4.40)$$

$$\frac{\pi(\vec{r})}{\Pi(\vec{r})} = \frac{ic(\vec{r})}{\Sigma_x(i_x c(\vec{r}))} \quad (4.41)$$