

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS

**REMODELAGEM DAS EQUAÇÕES DA MEMBRANA
DA FIBRA DO NEURÔNIO**

RELAÇÃO COM A EQUAÇÃO DE VAN DER POL
E
ELABORAÇÃO DE NOVO CIRCUITO EQUIVALENTE

RUY BARBOZA

Orientador: **JOCELYN F. BENNATON**

Tese apresentada à
Escola de Engenharia de São Carlos,
Área de Engenharia Mecânica,
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Doutor em Engenharia.

SÃO CARLOS
1.992

Agradeço a

***o orientador
os examinadores
os colegas***

&

***a EESC
o Departamento de Engenharia Mecânica
a Biblioteca Central
& seu serviço de Comut & Sibi-USP
as Bibliotecas do IFQSC, ICMSC & UFSCAR***

Dedico

à minha mãe

ÍNDICE

Resumo/Abstract	i/ii
Capítulo 0 - APRESENTAÇÃO	1
Capítulo 1 - INTRODUÇÃO	5
1.1 Preliminares	6
1.2 Potenciais de equilíbrio e de repouso	12
1.3 Canais, sensores e portas	17
1.4 O modelo de Hodgkin-Huxley	
1.4.1 Bases experimentais	21
1.4.2 O circuito equivalente	31
1.4.3 Os modelos de $g_K(t)$ e $g_{Na}(t)$	34
1.5 O modelo de FitzHugh-Nagumo	
1.5.1 A equação de van der Pol	43
1.5.2 O modelo Bonhoeffer-van der Pol	44
1.5.3 O aperfeiçoamento de Nagumo	45
Capítulo 2 - A RELAÇÃO ESTACIONÁRIA CORRENTE-VOLTAGEM PARA O FLUXO DE SÓDIO	
2.1 Introdução	47
2.2 Curvas experimentais	
2.2.1 Exemplos	48
2.2.2 A curva I_i versus V	49
2.2.3 A condutância instantânea	51
2.3 Tratamento teórico	52
2.3.1 As funções $\Phi(V)$ e $H(h,V)$	52
2.3.2 Visualização das transições de corrente no diagrama $I-V$	57
Capítulo 3 - ESTUDOS DO LIMIAR E DA FORMA DO IMPULSO MEDIAN- TE APROXIMAÇÕES LINEARES DAS EQUAÇÕES	
3.1 Introdução	59
3.2 Uma dedução da relação de limiar intensidade- duração	
3.2.1 Equação do calor	60
3.2.2 Cálculo da corrente de reobase	63
3.2.3 Modelo de excitação e limiar	69
3.3 Expressão aproximada para o impulso	78

Capítulo 4 - UMA GEOMETRIA DAS EQUAÇÕES DE HODGKIN-HUXLEY PARA O PROBLEMA DE FITZHUGH

4.1	Introdução	84
4.2	Uma transformação de variáveis	
4.2.1	Definições	88
4.2.2	A geometria das novas equações	91
4.2.3	Comentário sobre esta seção	98
4.3	Uma propriedade do sistema x, s, p, h	
4.3.1	A variável z	100
4.3.2	Comentário sobre esta seção	105
4.4	A geometria das equações no espaço x, z, p, h	108

Capítulo 5 - UM MODELO PARA A CORRENTE DE POTÁSSIO

5.1	Introdução	115
5.2	Estrutura dos canais	117
5.3	Diretrizes teóricas	118
5.4	Elaboração do modelo	120

Capítulo 6 - REFORMULAÇÃO DAS EQUAÇÕES E REDUÇÃO DE VARIÁVEIS

6.1	Introdução	135
6.2	Reescrevendo $\Phi(x)$ e $H(h,x)$	136
6.3	O sistema x,y,z,h	138
6.4	Sobre a busca de uma nova expressão para \dot{z}	143
6.5	O modelo de 3 variáveis	159
6.6	O modelo de 2 variáveis	172
6.7	O plano de fase com $I_s=0$	
6.7.1	Isóclinas e trajetórias	179
6.7.2	Refratoriedade	183
6.7.3	Excitação perto do limiar	185
6.7.4	A característica I_i versus V	187
6.8	A reprodução de trens de impulsos com o modelo de 2 variáveis	189
6.9	O potencial de ação de propagação do modelo de 2 variáveis e cálculo da velocidade	196
6.10	Uma variável w no lugar de h	200
6.11	A simulação de resposta a estímulo anodal	202
6.12	Comentário sobre o número de variáveis	208

Capítulo 7 - UM NOVO CIRCUITO EQUIVALENTE PARA O AXÔNIO

7.1	Introdução	211
7.2	Dedução do circuito para o ramo do potássio	217
7.3	Dedução do circuito para o ramo do sódio	221
7.4	O circuito equivalente completo	225
7.5	A representação do modelo como um circuito puramente convencional	229
7.6	O circuito equivalente para pequenos sinais	231
7.7	Os fluxos bidirecionais de sódio e de potássio	232
7.8	Diagrama de fase I versus V	238

Capítulo 8 - RELAÇÃO ENTRE O MODELO DE HODGKIN-HUXLEY E O DE FITZHUGH-NAGUMO (BONHOEFFER-VAN DER POL)

8.1	Introdução	240
8.2	Simplificação do modelo I-V	241
8.3	Semelhança das isóclinas	245
8.4	Comparação de circuitos	249
8.5	Comparação dos coeficientes	250

Capítulo 9 - APLICAÇÃO DA MECÂNICA ANALÍTICA

9.1	Introdução	254
9.2	Formulação lagrangiana	
9.2.1	Comentário preliminar	256
9.2.2	Redesenhando o circuito	258
9.2.3	O conceito de co-energia	261
9.2.4	Dedução da função lagrangiana	265
9.2.5	Forças não conservativas	272
9.2.6	Variação da energia	273
9.2.7	A questão da troca de calor	275
9.2.8	Estabilidade	279
9.2.9	A hamiltoniana	282
9.2.10	Outras indicações para o estudo da estabilidade	284
9.3	Desenvolvimento de modelo mecânico análogo	
9.3.1	Equações do sistema mecânico	287
9.3.2	Considerações sobre a indutância	290
9.3.3	O modelo com $L' \approx L_0'$	292
9.3.4	Modelo com L' exato (I)	298
9.3.5	Modelo com L' exato (II)	300
9.4	Analogia com partícula em campo eletromagnético	
9.4.1	Equação da partícula	302
9.4.2	Analogia usando $L' \approx L_0'$	303

Capítulo 10 - IMPLEMENTAÇÃO ELETRÔNICA DO CIRCUITO EQUIVALENTE

10.1	Introdução	305
10.2	Diagramas dos circuitos	306
10.3	Alguns resultados	311

REFERÊNCIAS	315
-------------	-----------	-----

R E S U M O

Neste trabalho as equações fenomenológicas (tetra-dimensionais) de Hodgkin-Huxley [5], para a membrana da fibra do neurônio, são estudadas mediante transformações não-lineares de variáveis. As transformações de variáveis visam estabelecer um processo controlado de redução de variáveis até chegar a um modelo bidimensional com o menor prejuízo quantitativo possível. O objetivo primordial é aprofundar o entendimento da aparente relação das equações de Hodgkin-Huxley com uma versão da equação de 2ª ordem de van der Pol, conhecida na literatura pelos nomes de equação de FitzHugh-Nagumo [83], equação de Nagumo [84] ou equação Bonhoeffer-van der Pol [7]. É proposta também uma nova formulação matemática para o modelo da corrente de potássio. Estas modificações possibilitam a elaboração de uma remodelagem do aspecto e funcionamento interno do circuito equivalente da membrana. Este circuito, além de facilitar as simplificações para comparar as novas equações em relação ao modelo tipo van der Pol, apresenta também potencial teórico mais desenvolvido do que o circuito equivalente original de Hodgkin-Huxley, já que ao contrário deste os elementos do novo circuito podem ser mais facilmente reconhecidos e manipulados dentro da teoria usual de circuitos elétricos. Uma primeira consequência da concepção do novo circuito, aqui explorada, é a formulação do modelo da membrana na linguagem da mecânica analítica.

A B S T R A C T

The phenomenological four-variable equations of Hodgkin and Huxley [5] for the neuron fiber membrane are studied by means of nonlinear transformations of variables. The purpose is gradually reduce the number of variables to a three and then to a two-dimensional model, with smallest possible deviations from the quantitative properties of the original model. The primary aim is to get better insights into the apparent connection between the Hodgkin-Huxley equations and a version of the second order equation of van der Pol, usually called FitzHugh-Nagumo equation [83], or Nagumo equation [84], or Bonhoeffer-van der Pol equation [7]. An alternative formulation for the potassium current is also proposed. The above modifications lead to an alternative circuit model for the nerve membrane. Such circuit helps the comparison with the van der Pol-type model. It exhibits also better theoretical appeal than the original circuit of Hodgkin and Huxley in the sense that the circuit elements are now properly defined in terms of usual electrical circuit theory. An application of the proposed equivalent circuit is a description of the Hodgkin-Huxley membrane model according to the formalism of analytical mechanics.

CAPÍTULO O

APRESENTAÇÃO

"Nonlinear mechanics provides a language particularly well fitted to describe models of excitable systems."

R. FitzHugh [7]

A principal motivação para realizar este trabalho foi investigar a possível conexão interna entre dois importantes modelos matemáticos para a geração e propagação de impulsos em fibras (axônios) de neurônios: o modelo de Hodgkin-Huxley e o de FitzHugh-Nagumo (também chamado Bonhoeffer-van der Pol). São sistemas não-lineares de reação-difusão, portanto regidos por equações diferenciais parciais, mas que felizmente podem ter seu comportamento em grande parte descrito por sistemas dinâmicos da forma

$$dx/dt = f(x,t)$$

onde x indica um ponto no espaço Euclidiano R^n , $f(x,t)$ é um campo não-linear nesse espaço, e a dependência explícita em t ocorre via termo independente de excitação externa. Em diversas situações de interesse prático ambos os modelos podem ser analisados como sistemas autônomos.

A abordagem que utilizamos foi a de procurar alguma

semelhança estrutural entre os dois modelos mediante remodelagem e gradativa simplificação das equações de Hodgkin-Huxley, nas quais o campo f é constituído de complicadas funções transcendentais e x inscreve-se no espaço tetradimensional. Já as equações de FitzHugh-Nagumo estão neste aspecto em grande contraste, pois x é um ponto no plano e f é polinomial, portanto menos resistente à análise matemática - como aliás comprova a preferência dos matemáticos, registrada em inúmeros artigos de revistas especializadas.

Embora sem muita razão fundamentada (e é *mais fundamento* justamente o que estamos nos propondo a procurar), o modelo de FitzHugh-Nagumo tem sido considerado uma versão simplificada do modelo de Hodgkin-Huxley. Verdadeiramente, porém, embora inspirado em algumas projeções de trajetórias das soluções em certos planos que cortam o espaço de fase das equações de Hodgkin-Huxley (ver Cap. 4), o modelo de FitzHugh-Nagumo é, por construção deliberada, simplesmente uma equação de van der Pol habilidosamente modificada de sistema astável para monoestável para apresentar propriedades *qualitativas* (tais como limiar e geração de impulsos) semelhantes às do modelo de Hodgkin-Huxley. Este, podemos dizer, é firmemente ancorado em interpretações empíricas de resultados experimentais cuidadosamente elaborados, e constitui, dentro dos limites que se impõe, uma descrição do funcionamento do maquinário da membrana. O modelo de FitzHugh-Nagumo, por outro lado, é uma concepção abstrata cujas origens remontam a 1926 [9, 10] e evoluiu paulatinamente ao longo da década de 40 [11-13] e da década de 50 [14,15], portanto de modo *independente* e mesmo *antecedendo* ao modelo de Hodgkin-Huxley, não sendo de modo algum uma sua consequência. Assim, acreditamos que, na busca de pontos de contato entre as estruturas dos dois modelos, estaremos "medindo a distância" entre ambos.

Durante o desenvolvimento do trabalho pudemos conjecturar sobre a possibilidade de expressar de modo alternativo as equações de Hodgkin-Huxley, realçando-lhes as propriedades qualitativas mas sem prejuízo das propriedades quantitativas. Também ao longo desse processo de remodelagem ocorreu-nos a possibilidade de elaborar um novo circuito elétrico

equivalente. Nosso interesse quanto a isto justifica-se tendo por base as pesquisas de Cole e depois Mauro sobre a natureza *anômala* das condutâncias de sódio e de potássio, e as posteriores considerações conceituais de Chua sobre as mesmas. Estes autores serão referidos oportunamente no texto. A concepção do novo circuito ajudou-nos a direcionar as simplificações visando ao exame da conexão entre os modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo. Outra consequência deste circuito alternativo foi a possibilidade de expressar as equações de Hodgkin-Huxley nos moldes da Mecânica Analítica.

Parte do texto nos próximos capítulos não é essencial para o objetivo central do trabalho, constituindo resumo de informações gerais sobre o assunto (Cap. 1), abordagem teórica original sobre matéria conexa, para familiarização com as equações (Cap. 3), ou tratamentos adicionais que julgamos oportunos, distribuídos ao longo dos vários capítulos. Para entendimento mais direto do trabalho a seguinte seqüência de seções e subseções é sugerida:

Capítulo 1: Seções 1.4 e 1.5.

Capítulo 2: Seção 2.3

Capítulo 4: Seções 4.2.1, 4.2.2, 4.3.1, 4.4

Capítulo 5: Seções 5.3 e 5.4

Capítulo 6: Seções 6.2, 6.3, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.11

Capítulo 7: Seções 7.2, 7.3, 7.4

Capítulo 8: Seções 8.2, 8.3, 8.4, 8.5

Capítulo 9: Seções 9.2.2, 9.2.3, 9.2.4, 9.2.5

Observação: Algumas informações sobre o andamento do presente trabalho foram divulgadas na forma de artigos de comunicação a congressos científicos [16, 17, 18]. Cumpre informar aqui que as equações então divulgadas em [16, 17] sofreram algumas modificações posteriores, graças às possibilidades de aperfeiçoamento que o prosseguimento do trabalho ensejou perceber.

Trabalhos futuros. Vários tópicos abordados no decorrer deste trabalho podem ser aprofundados futuramente. O sistema de 2 variáveis alcançado no Cap. 8, que constitui talvez o máximo de simplificação possível, por via dedutiva, do sistema de Hodgkin-Huxley, deve ser melhor explorada. A comparação com a equação de van der Pol modificada também pode avançar. Um ponto que parece promissor para o prosseguimento do trabalho seria a exploração do novo circuito equivalente deduzido no Cap. 7. Trata-se de aprofundar o estudo do circuito em si e de suas relações com os fenômenos físico-químicos que ocorrem na membrana. Interessante seria também tentar incluir novas variáveis para representar, por exemplo, o efeito de canais de cálcio em certas membranas, ou para a modelagem das batidas do coração. Outros trabalhos seriam o estudo teórico da interação de circuitos, vistos como módulos discretos; a análise de redes distribuídas como sistemas contínuos, com fibras de diâmetros não constantes e estruturas ramificadas; o aprofundamento do estudo da formulação mecânico-analítica; o estudo da resposta das fibras a excitações periódicas e a excitações aleatórias (flutuações e ruído); etc. Há também a montagem eletrônica do circuito equivalente, cujo primeiro protótipo realizamos e que exhibe respostas como as apresentadas ou descritas no Cap. 10. Um programa de trabalho experimental com montagens eletrônicas está delineado no Cap. 10.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

"The molecular details we wish to understand are terribly complex."

J. A. Dani [19]

O embasamento teórico-experimental que levou ao modelo de Hodgkin-Huxley para o axônio do neurônio foi publicado numa série de cinco artigos dos volumes 116 e 117 da revista *Journal of Physiology* (London) em 1952 [1, 2, 3, 4, 5]. Por estas pesquisas Alan L. Hodgkin e Andrew F. Huxley foram contemplados com um prêmio Nobel em 1963¹. As equações de que nos ocuparemos foram apresentadas no último artigo daquela série, o [5], o qual constitui provavelmente o mais citado e um dos mais influentes trabalhos científicos da Neurofisiologia, cujo interesse estende-se a outros campos tanto da Biologia como da Matemática, Física e, nesta ainda incipiente era da Robótica e Redes Neurais Artificiais, passa a interessar também à Engenharia. Para constatar a aplicação na Engenharia, é suficiente consultar o

¹ a) Bernhard Katz, co-autor do primeiro artigo da série, o [1], recebeu também um prêmio Nobel em 1970, por seus trabalhos em neurofisiologia. b) O prêmio Nobel de Fisiologia de 1991, dado a B. Sackman e E. Neher, contemplou um trabalho que pode ser tido como uma continuação com tecnologia avançada das idéias e técnicas laboratoriais utilizadas por Hodgkin e Huxley. Sackman e Neher inventaram a técnica de "patch-clamp" - ver Seç. 1.4 neste capítulo.

artigo de capa da revista *Nature* de alguns meses atrás (dezembro de 1991) - "A silicon neuron" [177] - assim como um comentário a este respeito na mesma revista [178]; ver também [182, 183]. Por outro lado, uma eloquente demonstração do permanente interesse pelo trabalho de Hodgkin e Huxley vem a ser a recente (1990) republicação do citado quinto artigo da série no *Bulletin of Mathematical Biology* [6].

Neste capítulo, as formulações dos modelos de Hodgkin-Huxley e de FitzHugh-Nagumo [7, 8] serão expostas nas Seç. 1.4 e 1.5, após a narrativa introdutória de alguns tópicos a seguir.

1.1 Preliminares. O axônio ou fibra, cujo modelo matemático é objeto de estudo no presente trabalho, convém situá-lo em seu contexto biológico. Um circuito neural bastante simples é o sistema sensor-atuador localizado nos tentáculos da anêmona-do-mar, esquematizado na Fig. 1.1: uma célula sensora epidérmica, especializada em receber informações do ambiente, estende-se diretamente até um músculo, o qual contrai-se para determinados

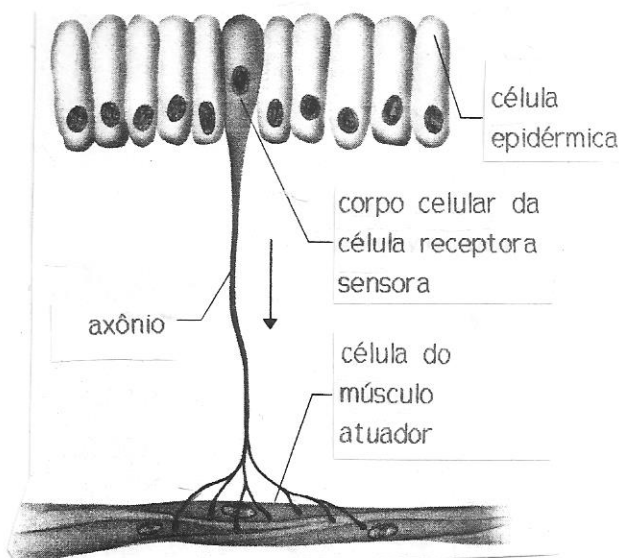


Fig. 1.1 Sistema sensor-atuador em que a célula sensora transmite impulsos diretamente ao músculo [20].

estímulos. O circuito mais complexo da Fig. 1.2 constitui o sistema de defesa do caracol *Aplísia*. Um leve toque no sifão causa a contração vigorosa da guelra, que recolhe-se sob a capa protetora. Todavia, quando o sifão é tocado várias vezes em

sequência o sistema habitua-se e deixa de reagir. Se o animal assim habituado for então submetido a um estímulo potencialmente nocivo, como uma pancada na cabeça ou na cauda, ocorre uma sensibilização do sistema, que reagirá ao próximo estímulo no

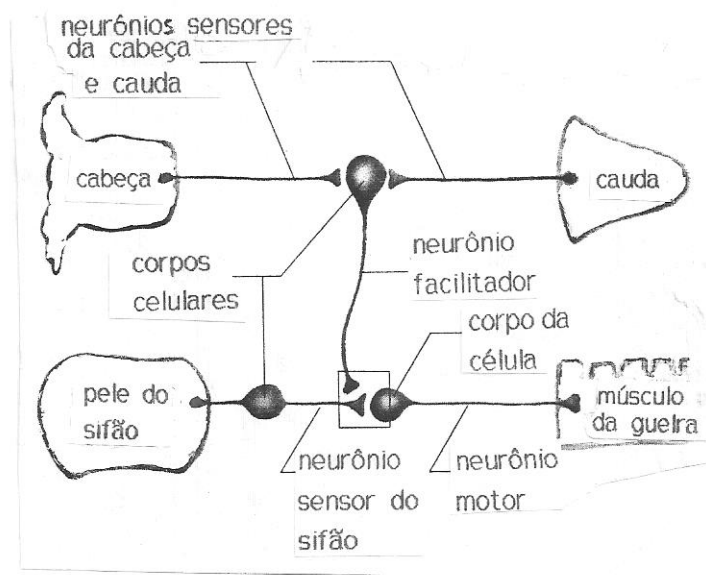


Fig. 1.2 *Circuito neural do arco reflexo de recolhimento da guelra do Aplísia: neurônios sensores (1, 2 e 3), mecanoreceptor (4), interneurônio facilitador (5) e neurônio motor (6) [21].*

sifão. Não nós estenderemos na descrição deste circuito de aprendizagem e memorização, pois o objetivo imediato é apenas ilustrar o fato de que os neurônios, embora sejam todos semelhantes em sua estrutura básica, diferem muito quanto ao seu papel e desempenho conforme sua disposição na topologia rede.

O axônio, visível nas estruturas acima como um prolongamento do corpo celular, é uma espécie de cabo mais ou menos cilíndrico cuja função é transportar instruções até a célula alvo, que pode ser outro neurônio, uma glândula ou um músculo. As instruções são transmitidas sob a forma de impulsos elétricos de amplitude fixa, denominados *potenciais de ação*. O axônio é único em cada neurônio, mas pode ramificar-se, e em cada

extremidade há um transdutor denominado botão terminal sináptico, cuja função é converter os impulsos elétricos em liberação de substâncias químicas características da função de cada neurônio transmissor. Estas substâncias, ao fluírem para a membrana da célula alvo, desencadeiam (ou inibem) excitações elétricas de natureza diferente daquela do axônio, pois são graduais, isto é, propagam-se pouco, a amplitude é variável e atenuam-se com o passar do tempo. As conexões dos botões terminais com a célula alvo constituem estruturas muito complexas denominadas sinapses. As sinapses são de natureza e eficiências variáveis, e podem localizar-se sobre qualquer parte de um neurônio alvo, sendo mais comum ocorrerem sobre o corpo celular ou em suas extensões ramificadas denominadas dendritos. O interior do corpo celular contém muitas organelas e o núcleo, responsáveis pela manutenção do metabolismo do neurônio, assim como pelo seu crescimento e reparação. Associadas aos neurônios existem, vizinhas, as células da glia, encarregadas de dar-lhes suporte físico e transportar-lhes os nutrientes desde os capilares sanguíneos, assim como trazer de volta as substâncias refugadas.

A grandeza elétrica cujas variações consideramos como sinais que transitam pelo sistema nervoso é a voltagem entre o interior e o exterior das células². Cada neurônio é envolvido por uma fina membrana de lipídios banhada externa e internamente por soluções iônicas contendo, entre outros, íons de sódio, potássio e cloro. Apesar da membrana ser um isolante elétrico com resistividade de 10^{15} ohms-cm, trata-se de um organismo vivo, cuja atividade faz estabelecer um *potencial de repouso*. Seu valor, dependendo da célula, situa-se geralmente entre 50 e 90 milivolts. No estado de repouso a membrana é mais permeável aos íons de potássio e pouco permeável aos íons de sódio e de cloro, e menos permeável ainda ou completamente impermeável aos outros

² Acompanharemos a convenção de Hodgkin, Huxley e Katz [1], definindo a voltagem E como igual ao *potencial no exterior menos o potencial no interior da célula*. É usual, também, a convenção oposta, mais coerente com os arranjos experimentais, em que o banho externo é adotado como referencial [28]. Várias figuras neste capítulo e no seguinte foram tiradas de trabalhos de autores que adotaram esta última convenção.

íons presentes nas soluções. Para que o potencial de repouso mantenha-se é necessário que a concentração de sódio seja maior na solução externa do que na interna, e vice-versa para a concentração de potássio. Conforme ocorre a difusão passiva dos íons de sódio para o interior e dos íons de potássio para o exterior da célula, uma máquina metabólica denominada bomba de sódio-potássio age no sentido de drenar sódio para o exterior e potássio para o interior (Fig. 1.3). Como este bombeamento atua contra as forças elétricas e de concentração, há consumo de energia que supõe-se retirada da quebra de moléculas de trifosfato de adenosina (ATP). A Fig. 1.4 mostra um possível modelo para o transporte ativo dos íons.

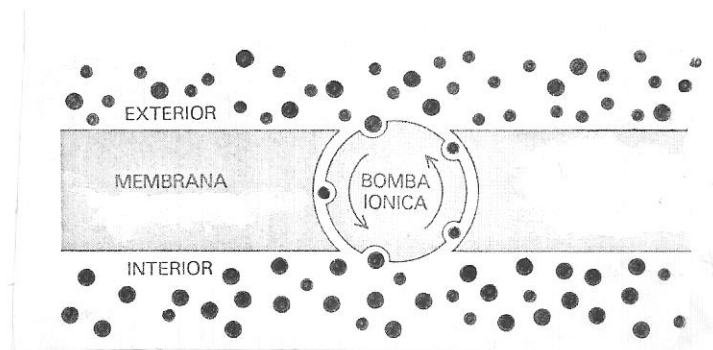


Fig. 1.3 No estado de repouso da membrana a bomba eletrogênea mantém o desequilíbrio bombeando sódio (círculos pequenos), intercambiando-o com potássio (círculos grandes) [23].

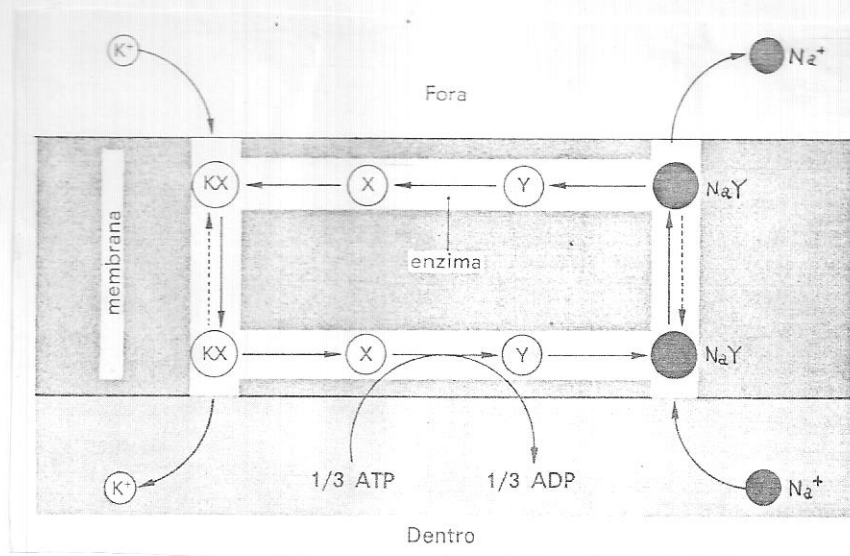


Fig. 1.4 Esquema de transporte ativo dos íons de sódio e de potássio, com auxílio de molécula transportadora [22].

A difusão passiva de íons, no repouso, dá-se através de poros (canais) que estão permanentemente abertos. Nas sinapses certos canais abrem-se por ação dos transmissores químicos liberados pelos sinais dos axônios incidentes, ocorrendo assim alterações locais dos potenciais em várias regiões da membrana. Como resultado de complicada integração de todas estas alterações locais, sequências de potenciais de ação contendo informações codificadas em frequência são enviadas a seus destinos através do axônio e seus colaterais. Como o comprimento do axônio geralmente é longo comparado com seu diâmetro, a resistência longitudinal do meio tenderia a dissipar os impulsos. Os autores do modelo matemático do axônio, Alan L. Hodgkin e Andrew F. Huxley, demonstraram, juntamente com Bernhard Katz, que a propagação dos impulsos nervosos coincide com variações repentinas da permeabilidade da membrana aos íons de sódio e de potássio. Quando um impulso inicia-se na origem ("hillock") do axônio, disparado pelo corpo celular em resposta aos processos sinápticos, a diferença de potencial de membrana diminui localmente, forçando a abertura de canais de sódio que no repouso

estavam fechados. Os canais posteriores nas vizinhanças imediatas de onde iniciou-se este processo vão abrindo-se sucessivamente, enquanto os anteriores vão fechando-se e dando lugar à abertura de canais de potássio. A entrada dos íons de sódio eleva o potencial interno desde o repouso até um valor de pico, voltando depois ao repouso em consequência da saída do potássio. Esta

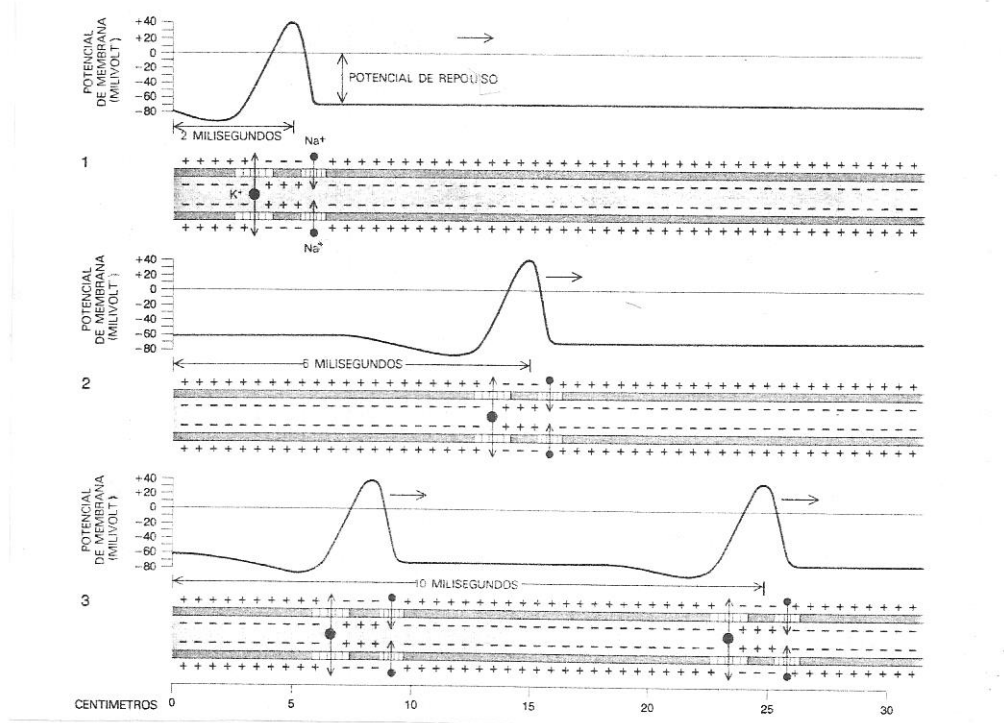


Fig. 1.5 Propagação de potencial de ação [23].

variação de potencial na forma de impulso é uma onda que avança sem atenuar-se até alcançar as extremidades do axônio: é como o avanço da chama em rastro de pólvora. O local por onde passou o impulso fica por alguns instantes inativável, mas logo recupera-se completamente para a passagem de outro impulso. Este período refratário é que torna impossível a condução bidirecional simultânea. A Fig. 1.5 ilustra a propagação de potenciais de ação.

1.2 Potenciais de equilíbrio e de repouso. A dupla camada de fosfolipídios de que é constituída a membrana tem cerca de 6 a 10 nanômetros de espessura [24]. Trata-se de um dielétrico com permitividade relativa aproximadamente igual a 10. Na célula a bicamada de lipídios está impregnada de macromoléculas protéicas, como esquematizado na Fig. 1.6. Cada tipo de proteína exerce funções específicas, mas para examinar os fenômenos que estabelecem o potencial de repouso através da membrana podemos nos deter apenas nas proteínas bombas e proteínas canais, além dos ânions de albumina que fazem parte da solução iônica do

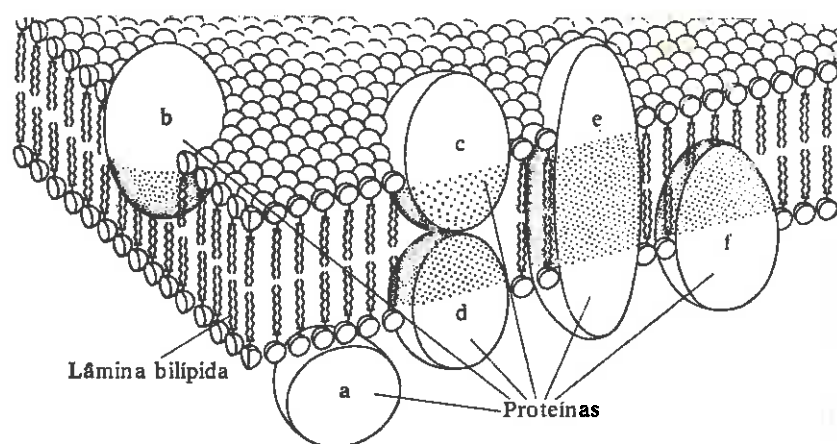


Fig. 1.6 Esquema da estrutura da membrana celular, composta de lipídios e diversas proteínas [24].

interior da célula. Conforme já mencionamos, no repouso certas proteínas canais constituem poros permanentemente abertos que tornam a membrana bastante permeável aos íons de potássio e pouco permeável aos íons de sódio e de cloro. A permeabilidade está relacionada com o tamanho do íon hidratado. Assim, embora o íon K^+ seja maior do que o íon Na^+ ; as moléculas de água a eles associadas invertem esta relação de tal forma que o diâmetro dos poros adequa-se mais facilmente à passagem dos íons de potássio [25]. A Fig. 1.7 mostra esquematicamente a distribuição dos íons mais importantes em cada lado da membrana do axônio de uma lula [26]. O *potencial de equilíbrio* (ou de *reversão*) de cada espécie

de íon é definido como a voltagem que deveria existir através da membrana para contrabalançar o respectivo fluxo devido ao seu gradiente de concentração. A fórmula que dá o valor deste potencial é a *equação de Nernst*. Indicando as concentrações pelo

INTERIOR		EXTERIOR
(345) K ⁺		(10) K ⁺
(72) Na ⁺		(455) Na ⁺
(540) Cl ⁻		(60) Cl ⁻
& Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , ATP,		

Fig. 1.7 Concentrações típicas de Na⁺⁺, K⁺⁺ e Cl⁻ nas soluções interna e externa de axônio de lula. Outros íons presentes no interior são os íons de albumina e Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, HSO₃⁻, etc. As concentrações estão indicadas em mmol/kg-H₂O.

símbolo do íon entre colchetes e usando as letras "o" e "i" para indicar respectivamente os ambientes externo e interno, as fórmulas dos potenciais de equilíbrio de alguns íons estão relacionadas abaixo. Para o cálcio o número 2 aparece no denominador por tratar-se de íon divalente. O sinal negativo na fórmula do potencial do cloro deve-se ao fato de tratar-se de íon negativo. Nestas equações, R é a constante dos gases, F é a constante de Faraday e T a temperatura absoluta. A equação de Nernst pode ser deduzida com base nos princípios termodinâmicos que governam a condição de equilíbrio eletroquímico entre o

$$\begin{aligned}
 E_K &= (RT/F) \ln [K]_i / [K]_o \\
 E_{Na} &= (RT/F) \ln [Na]_i / [Na]_o \\
 E_{Ca} &= (RT/2F) \ln [Ca]_i / [Ca]_o \\
 E_{Cl} &= -(RT/F) \ln [Cl]_i / [Cl]_o
 \end{aligned}
 \tag{1.1}$$

trabalho elétrico para mover os íons através de uma superfície numa direção e o trabalho osmótico para mover a mesma quantidade na direção oposta [25]. É oportuno definir aqui uma notação alternativa que utilizaremos nos próximos capítulos. Trata-se de referir as diferenças de potencial com relação ao potencial de repouso E_R da membrana. Ou seja, enquanto a letra E indica a voltagem entre o exterior e o interior da célula, a letra V indica a diferença:

$$V = E - E_R \quad (1.2)$$

Assim, $V=0$ para a membrana em repouso e os potenciais de equilíbrio dados por (1.1) passam a ser expressos por:

$$\begin{aligned} V_K &= E_K - E_R \\ V_{Na} &= E_{Na} - E_R \\ V_{Ca} &= E_{Ca} - E_R \\ V_{Cl} &= E_{Cl} - E_R \end{aligned} \quad (1.3)$$

A equação de Nernst é uma das mais conhecidas equações usadas ou referidas em teorias sobre fenômenos bioelétricos, e é deduzida facilmente da termodinâmica por tratar de situações de real equilíbrio. O estudo de estados estacionários nas membranas das células é mais complexo e demanda algum empirismo por envolver processos dissipativos. Existem vários modelos aplicáveis a diferentes situações. Um dos mais conhecidos é o modelo de Donnan, que trata a membrana como uma barreira porosa que deixa passar, em fluxos independentes, algumas espécies de íons suficientemente pequenos, mas impedindo a saída dos ânions macromoleculares. Embora de alcance limitado no contexto aqui considerado, as equações de Donnan, que têm forma semelhante à de Nernst, prevêem que os potenciais de repouso das membranas das células musculares e nervosas são relativamente próximas ao potencial de equilíbrio do potássio. Um modelo mais elaborado deve levar em conta tanto o mecanismo pelo qual os íons passam pela membrana como a permeabilidade dos diferentes tipos de íons. Considerando apenas os íons de maior permeabilidade, a seguinte

equação de Goldman-Hodgkin-Katz mostra-se mais adequada [28]:

$$E_R = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o}{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i} \quad (1.4)$$

onde P_K , P_{Na} e P_{Cl} são as constantes de permeabilidade da membrana aos íons de potássio, sódio e cloro, respectivamente. A contante de permeabilidade de cada tipo de íon é dada pela relação entre o fluxo e a diferença de concentração. O fluxo pode ser medido experimentalmente utilizando isótopos radioativos. Para axônios de lula os valores relativos $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0.04 : 0.45$ são fornecidos por Hodgkin [26]. Substituindo na (1.4) obtemos:

$$E_R = \frac{RT}{F} \ln \frac{1 \times 345 + 0.04 \times 72 + 0.45 \times 540}{1 \times 10 + 0.04 \times 445 + 0.45 \times 61} = 59.4 \quad (18.5^\circ C) \quad (1.5)$$

que é uma boa concordância com o valor experimental de 61 - 62 mV [26]. Entretanto, esta fórmula não leva em conta o transporte ativo de íons. Alguns anos depois da dedução da equação de Goldman-Hodgkin-Katz uma série de experimentos levaram Hodgkin e Keynes [27] à descoberta do processo que já descrevemos anteriormente como bomba de sódio-potássio para extrusão do sódio que entra passivamente na célula mas que para sair precisa realizar-se trabalho contra os gradientes de concentração e de potencial. O diagrama da Fig. 1.8 é uma outra maneira de ilustrar o funcionamento da bomba. Supondo independência de fluxos a densidade de corrente passiva de cada espécie S de íon é dada pela equação diferencial de Nernst-Planck [28]:

$$I_S = z_S F D_S \left(\frac{dC_S}{dx} + \frac{F z_S C_S}{RT} \frac{dE}{dx} \right) \quad (1.6)$$

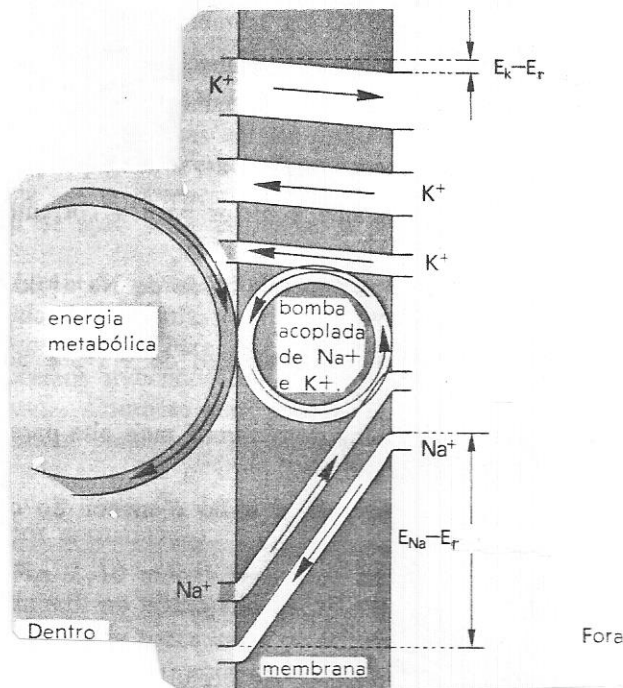


Fig. 1.8 Correntes passivas e ativas através da membrana, cujas intensidades são indicadas esquematicamente pela largura dos "canais". A inclinação de cada canal é proporcional à força acionante da corrente [22]. [A forma original deste diagrama é encontrado em Eccles, "Ionic mechanisms and synaptic action", *Annals New York Academy of Sciences* (1966)]

onde z_s é a valência e D_s a constante de difusão do íon na membrana. $C_s(x)$ e $E(x)$ são a concentração e o potencial elétrico e x é a distância ao longo da espessura da membrana. Com I_s constante e usando a teoria do campo constante de Goldman [29], a Eq.(1.6) pode ser integrada, levando a:

$$I_s = -P_s z_s^2 \frac{EF^2}{RT} \frac{[S]_i - [S]_o \exp(-z_s \frac{F}{RT} E)}{1 - \exp(-z_s \frac{F}{RT} E)} \quad (1.7)$$

onde $[S]$ indica concentração no interior da membrana, bem próximo à superfície. A permeabilidade P_s é dada pelo quociente da constante de difusão pela espessura, multiplicado pelo coeficiente de partição (que indica o fator de redução da concentração no interior da membrana). O primeiro termo refere-se à corrente que entra na célula e o segundo à corrente que sai. Igualando a zero a soma das correntes I_s de todos os íons obtemos a Eq. (1.4), mas se acrescentarmos a estas correntes as

componentes ativas I_K^A e I_{Na}^A resultantes do bombeamento a soma nula nos leva à seguinte parcela adicional para o segundo membro da Eq. (1.4):

$$\text{Termo adicional} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{1 + \frac{RT}{EF^2} \frac{I_{Na}^A + I_K^A}{P_{Na}[Na]_o + P_K[K]_o + P_{Cl}[Cl]_i}}{1 + \frac{RT}{EF^2} \frac{I_{Na}^A + I_K^A}{P_{Na}[Na]_i + P_K[K]_i + P_{Cl}[Cl]_o}} \quad (1.8)$$

Esta parcela adicional na equação de E_p é aqui apresentada tentativamente, já que não a vimos presente ao menos na literatura consultada no decorrer do presente trabalho. Caso seja conceitualmente aceitável, talvez evidencie até que ponto a concordância do E_p da equação "passiva" (1.4) com o valor experimental é fortuita, dependendo do quanto a segunda parcela (1.8) seja desprezível. Em livro recente, Hille [28] apresenta apenas a forma (1.4), restringindo seu uso para membranas sem bombas eletrogêneas, embora ressaltando mesmo assim a grande importância das Eq. (1.4) e (1.7) de Goldman-Hodgkin-Katz no estudo moderno dos canais individuais.

1.3 Canais, sensores e portas. Os canais iônicos macromoleculares são os elementos excitáveis fundamentais nas membranas das células excitáveis. Considerando o valor relativamente alto da constante dielétrica da água em relação à da membrana, a equação de Born [28] mostra que a energia necessária para mover um pequeno íon através de uma bicamada de lipídios é muito elevada, tornando o fluxo espontâneo, isto é, sem a ajuda de canais ou bombas, praticamente desprezível. A idéia da existência de canais pode-se dizer que já estava germinando no modelo de Hodgkin e Huxley. Algumas noções estabelecidas por Hodgkin e Katz em 1949 [30], ao desenvolverem a equação da corrente (1.7), constituem o início do pensamento que depois levou ao reconhecimento da existência de canais

separados e seletivos.

Uma hipótese de trabalho tem sido imaginar o funcionamento de um canal como indicado na Fig. 1.9, em que o sistema molecular que o forma conteria em sua estrutura um mecanismo de abertura e fechamento de uma porta acionada por via do sensoriamento das condições do ambiente para a passagem de

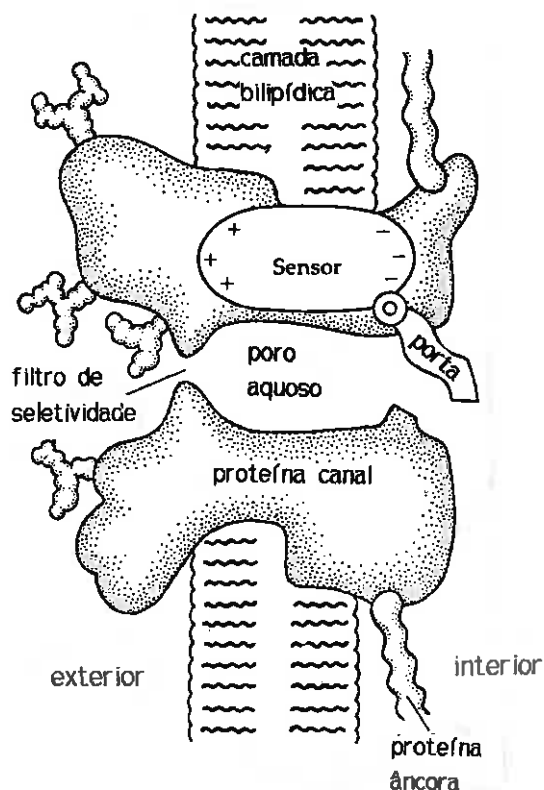


Fig. 1.9 O canal visto como uma macromolécula atravessada por poro. As regiões funcionais, filtro de seletividade, porta e sensor deduzidas experimentalmente. O aspecto real da estrutura não é conhecido [31].

determinados íons. Vários modelos da mecânica da porta estão indicados na Fig. 1.10. Hille [28] apresenta uma análise das várias possibilidades, com base em trabalho de outros pesquisadores, para concluir, por eliminação, que apenas as configurações A, B e C devem ser consideradas viáveis. Embora a física da permeabilidade pareça relativamente simples do ponto de vista qualitativo, hoje um dos principais desafios neste campo é a determinação da estrutura tridimensional das macromoléculas que formam os canais de sódio e de potássio, assim como o preciso desvendamento de como as variações de voltagem causam as aberturas e fechamentos. Sabe-se que cada canal constitui-se de uma complicadíssima molécula de proteína, ou um conjunto delas, imersas na bicamada de lipídios e interagindo com outras na

superfície e na fase líquida. A superfície altamente

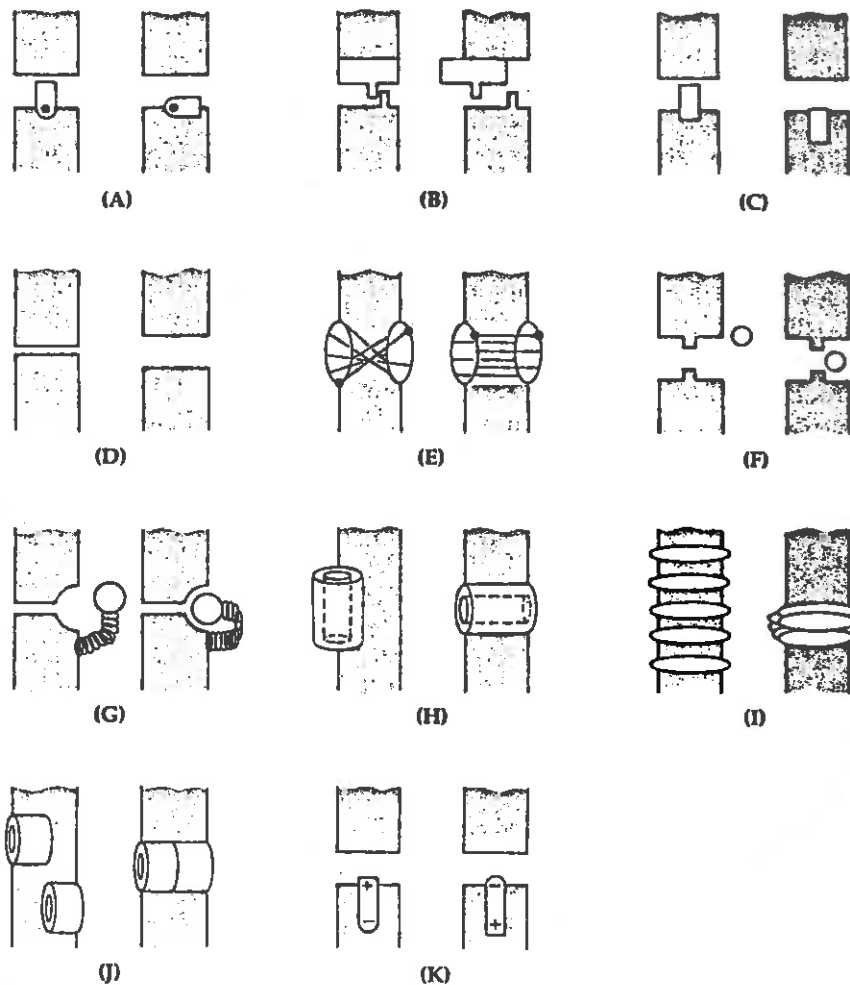


Fig. 1.10 *Uma porta pode girar ou deslizar (A, B, C). O poro pode estreitar-se ou torcer (D, E). Uma partícula livre ou ligada pode bloquear a entrada (F, G). O poro pode girar ou formar-se a partir de sub-unidades (H, I, J). Uma carga pode controlar a passagem dos íons (K) [28].*

hidrofílica tem dificultado o uso de cristalografia de raios X [32] e a técnica alternativa de ressonância nuclear magnética é limitada atualmente à determinação da estrutura tridimensional de pequenas proteínas de peso molecular no máximo igual a 20000 daltons, enquanto as que compõem canais chegam a 270000 daltons. De fato, a proteína do canal de sódio purificada

quimicamente apresenta como maior componente um polipeptídeo com peso desta ordem. É possível incorporar a proteína purificada em membranas lipídicas artificiais e observar algumas propriedades de canal, tal como sensibilidade à voltagem. A seqüência molecular deste maior polipeptídeo foi determinada por técnicas de cultura celular com clone de cDNA. Ele contém 4 domínios transmembrânicos homólogos, cada qual com cerca de 300 amino-ácidos. Cada domínio é composto de 6 hélices α . O modelo simplificado da hélice α está esquematizado na Fig. 1.11. As

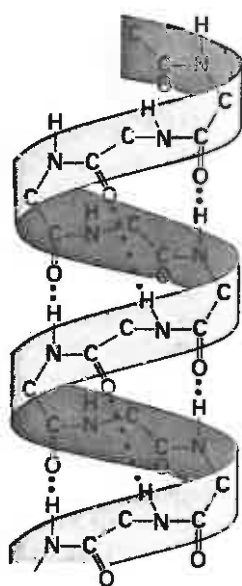


Fig. 1.11 Representação do modelo da hélice α , sem explicitar os resíduos de amino-ácidos para melhor apreciação da estrutura helicoidal [20].

hélices ficam justapostas paralelamente na membrana e interligadas por trechos de resíduos não homólogos, conforme desenhado na Fig. 1.12a. Acredita-se que a influência da força do campo elétrico na despolarização da membrana faz disparar uma mudança na conformação da proteína, resultando na abertura do canal. O *sensor* de voltagem seria uma das 6 hélices em cada domínio, carregada eletricamente de tal forma que durante a despolarização mover-se-iam na direção da superfície axoplásmica. Na Fig. 1.12 está indicado também o diagrama da proteína do canal de potássio, que contém apenas 616 amino-ácidos, constituindo um só domínio de 6 hélices [33].

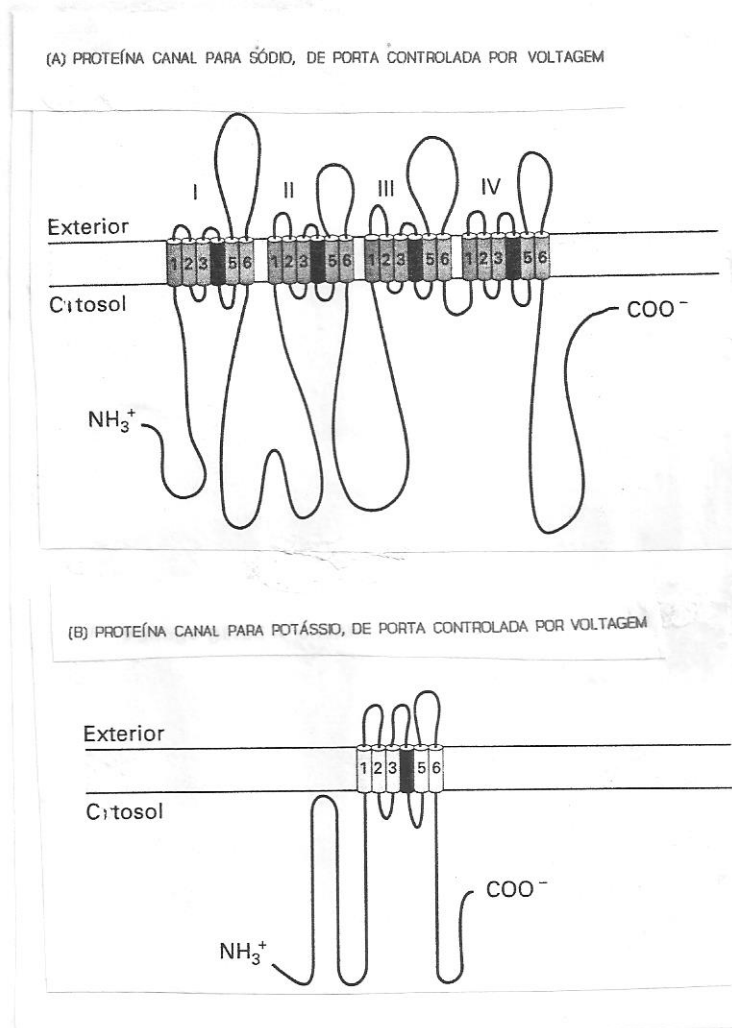


Fig. 1.12 Esquemas das seqüências moleculares dos canais de sódio (a) e de potássio (b). A quarta hélice em cada domínio seria o sensor [33].

1.4 O modelo de Hodgkin-Huxley

1.4.1 Bases experimentais. A relutância de muitos cientistas em aceitar a concepção de canais só foi definitivamente afastada com o advento da técnica experimental denominada "patch-clamp", introduzida em 1976 por Neher e Sackman [34] e aperfeiçoada em 1981 [35]. Esta técnica tornou-se possível

por causa do avanço tecnológico na construção de sistemas elétricos mais sofisticados, de altíssima impedância e baixo ruído, capazes de detectar correntes de décimos de picoampere; e a invenção de um tipo especial de micropipeta que ao invés de perfurar capta por sucção um pequeno retalho da membrana e restringe o campo de observação a micro-regiões de 0.5 μm de diâmetro, tão pequeno que contém um ou alguns poucos canais iônicos, os quais distanciam-se entre si cerca de 200 nm, o que significa dizer que em cada grupo de aproximadamente 1 milhão de proteínas da membrana uma é proteína canal. Com esta nova técnica torna-se possível monitorar a passagem de corrente em canais individuais, contrastando com a única técnica utilizada até então, que mede a corrente macroscópica através de grandes áreas da membrana. A abertura dos canais não é gradual. Cada um abre de uma vez ou fecha-se totalmente. Quando um retalho de membrana é submetido a uma despolarização, o canal poderá abrir ou não. Quando o canal não abre, apenas um ruído é registrado. Caso contrário, durante o tempo em que permanece aberto ocorre o registro de um pulso de corrente. Após centenas de tentativas, o traçado da corrente referente à média das medidas coincide com a forma obtida pela técnica convencional de grampeamento de voltagem utilizado por Hodgkin e Huxley. A Fig. 1.13 mostra alguns registros de corrente de "patch-clamp" em membrana de célula muscular e mostra também a curva média acima referida, que deve ser comparada com a curva da Fig. 1.19. A técnica de "patch-clamp" evidencia o caráter estocástico do acionamento das portas e vem a ser um instrumento valiosíssimo capaz de muito contribuir para a elucidação da dinâmica do transporte de íons pela membrana. Essencialmente, porém, representa um desdobramento da técnica de grampeamento de voltagem inventado em 1949 por Cole [37] e Marmont [38] e aperfeiçoado por Hodgkin, Huxley e Katz [1]. Esta técnica pioneira é macroscópica no sentido de que não explora regiões microscópicas e sim grandes áreas da membrana, resultando portanto em traçados contínuos que representam o efeito simultâneo de todos os canais. A nova técnica de "patch-clamp" não substitui a antecessora, antes soma-se a ela, que continuará sendo amplamente utilizada - ver, por exemplo, [28]

e [39]. Queremos assim enfatizar nosso ponto de vista de que esta técnica inventada por Sackman e Neher situa-se nitidamente na linha evolutiva dos trabalhos de Hodgkin e Huxley, que aliás foram

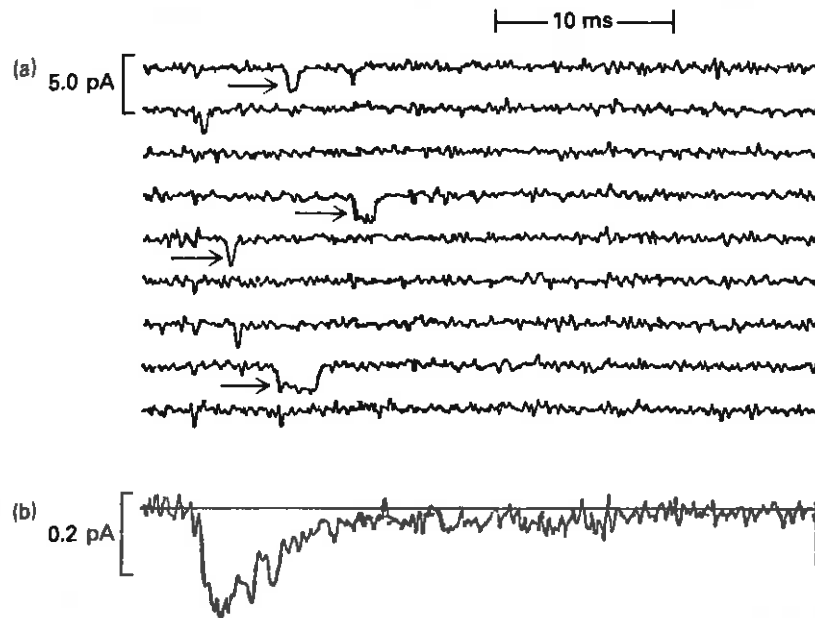


Fig. 1.13 a) Traçados de corrente obtidos pela técnica de "patch-clamp" com despolarização de 10 mV. Os pulsos indicados correspondem a abertura de canais se sódio. As flutuações menores são ruído. b) Traçado representando a média de 300 registros [36].

os primeiros a cogitar, com Keynes, da existência de canais.

Os procedimentos experimentais durante o chamado período heróico (1936-1952) [28] das pesquisas sobre membranas excitáveis envolviam como equipamentos mais sofisticados o osciloscópio de raios catódicos, oscilógrafos galvanométricos de espelhos, amplificadores diferenciais de tubos a vácuo, e os microeletrodos metálicos e de vidro. Nas primeiras tentativas de modelagem quantitativa, na década de 30, Cole realizou importantes pesquisas utilizando ponte de impedâncias e através de engenhoso arranjo eletrônico conseguiu, com Curtis [40], registrar na tela de um osciloscópio o curso da variação da condutância da membrana simultaneamente ao potencial de ação de propagação (Fig. 1.14a). Treze anos depois, o modelo de Hodgkin-

Huxley possibilitou a construção teórica destas formas de onda (Fig. 1.14b). Na pesquisa das propriedades de tecidos excitáveis,

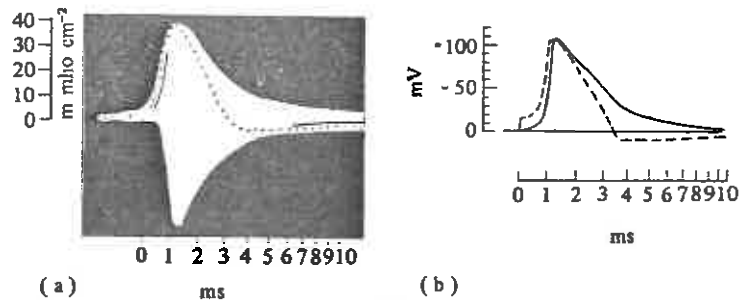


Fig. 1.14 a) Fotografia clássica da primeira demonstração experimental da variação da condutância da membrana (banda) e do potencial de ação de propagação (linha pontilhada). b) Traçado teórico correspondente: condutância (linha contínua) e potencial de ação (linha tracejada). As voltagens estão referidas ao potencial de repouso. [5].

músculos e axônios de vários animais (rã, *Sépie* etc.) foram utilizados, mas a matéria-prima mais importante é o axônio gigante (cerca de 1 mm de diâmetro e alguns centímetros de comprimento) do molusco *Loligo*, que em inglês corrente denomina-se "squid" e no Brasil conhecemos popularmente como lula ou calamar. Usaremos daqui em diante a denominação *Loligo*, referindo-nos ao *Loligo forbesi*, que foi a espécie utilizada pelos cientistas ingleses. Uma vez dissecado o animal e isolado o axônio, a membrana mantém-se excitável tal como no animal vivo, sendo possível utilizá-lo durante horas antes de degradar-se completamente. A Fig. 1.15 a) mostra esquema de um experimento para medida da velocidade do potencial de ação utilizando dois microeletrodos e a Fig. 1.15 b) mostra o resultado da simulação desta experiência com o modelo de Hodgkin-Huxley. No experimento ilustrado na Fig. 1.15 a) o axônio está livre e seu citoplasma (axoplasma) intacto. A solução que banha a membrana exteriormente tem composição igual à da solução original no animal. Para estudar as propriedades da membrana, utilizam-se perturbações

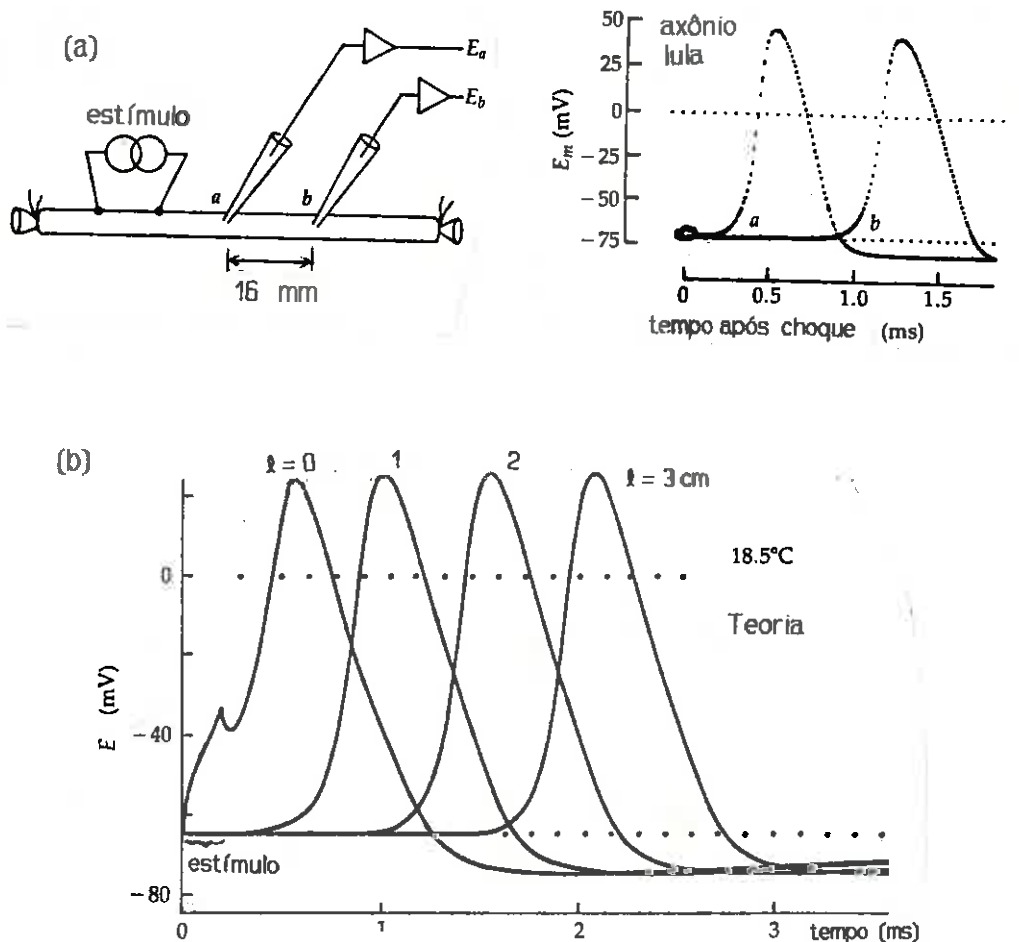


Fig. 1.15 a) Potencial de ação de propagação registrado nos pontos a e b. A distância percorrida é de 16 mm e o tempo 0.75 ms, portanto velocidade de 21.5 m/s [28].
 b) Potencial de ação de propagação calculado em diferentes posições do percurso. Para os parâmetros utilizados a velocidade calculada é de 18.7 m/s. [28, 41].

controladas tais como modificação da composição da solução externa, utilização de venenos bloqueadores de canais, substituição de elementos por seus isótopos radioativos, etc. Mas a interferência radical que levou a uma descoberta revolucionária

consiste na introdução de um fio metálico no interior do axônio, ao longo de seu eixo. Isto equivale a curto-circuitar a resistência longitudinal do axoplasma (a resistividade é de algumas dezenas de ohms-cm). O resultado fantástico é que mesmo nestas condições a membrana continua apta a produzir potenciais de ação, de amplitude similar à do axônio livre, com a única diferença, essencial, de que tais impulsos não se propagam, isto é, todas as regiões da membrana excitam-se simultaneamente. Esta técnica experimental recebe o nome de grampeamento espacial ("space-clamping") do axônio, e os potenciais de ação denominam-se *potenciais de ação de membrana*, ou simplesmente *potenciais de membrana*, para distinguir dos *potenciais de ação de propagação*. A Fig. 1.16 mostra alguns traçados de potenciais de ação de membrana para vários estímulos iniciais e as simulações teóricas correspondentes obtidas com as equações de Hodgkin-Huxley. A modificação que resultou na técnica de grampeamento de voltagem, fundamental e decisiva para as pesquisas de Hodgkin, Huxley e Katz, consiste em acrescentar ao sistema de grampeamento espacial um circuito que força uma realimentação negativa (Fig. 1.17) tal

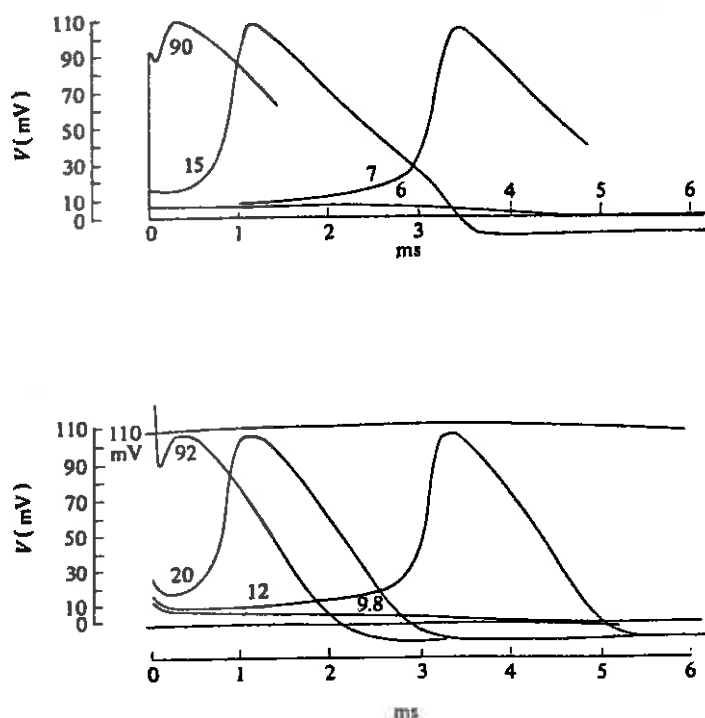


Fig.1.16 Potenciais de ação de membrana. As curvas superiores são teóricas, correspondentes a 6°C . As inferiores são traçados experimentais a 6°C . Os números associados às curvas indicam estímulos em nC/cm^2 . As voltagens estão referidas ao potencial de repouso. Axônio nº 17. [5].

que, controlando automaticamente a corrente externa injetada, impede o disparo do potencial de ação e mantém a voltagem transmembrana igual a uma função arbitrária do tempo, imposta pelo pesquisador. Geralmente as funções utilizadas são degraus

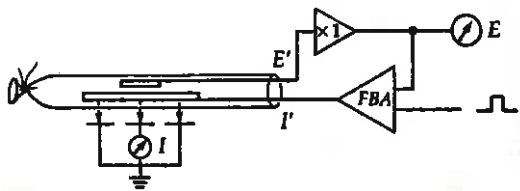


Fig. 1.17 Método de grampeamento de voltagem: o potencial no interior do axônio é comparado com o comando de grampeamento via amplificador de alto ganho, que injeta corrente através da membrana [28].

ou pulsos retangulares de voltagem. Apesar de, assim descrita, a técnica parecer essencialmente simples, a montagem do experimento é delicada e bastante elaborada [42]. A Fig. 1.18 mostra o registro da corrente iônica total que flui através da membrana quando o axônio sob grampeamento de voltagem é submetido

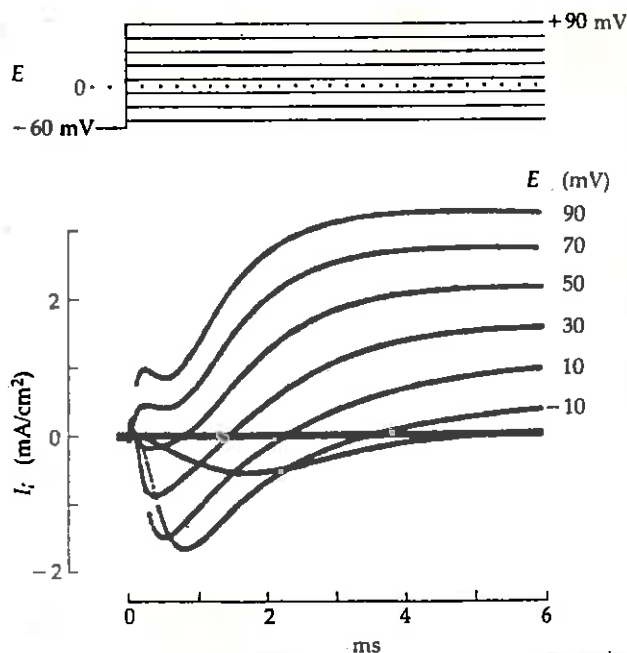


Fig. 1.18 Curvas de corrente iônica total através da membrana de axônio de *Loligo* para diferentes degraus de voltagem cada qual a partir do valor inicial de -60 mV (ou $+60$ mV na convenção utilizada neste trabalho). Os traços sucessivos na tela do osciloscópio foram superpostos fotograficamente [28].

a degraus de diferentes despolarizações. A corrente iônica total assim registrada foi suposta por Hodgkin e Huxley como a soma algébrica de duas componentes principais e independentes, correspondendo respectivamente ao fluxo dos íons de sódio e dos íons de potássio. Para analisar separadamente ambas as correntes a técnica utilizada foi a de alterar a concentração do sódio, substituindo-o por íons não permeantes de colina na solução externa, e observar os desvios no traçado da corrente total. A Fig. 1.19 ilustra um desses experimentos. Então, com base numa série de considerações teórico-experimentais detalhadas em [2]

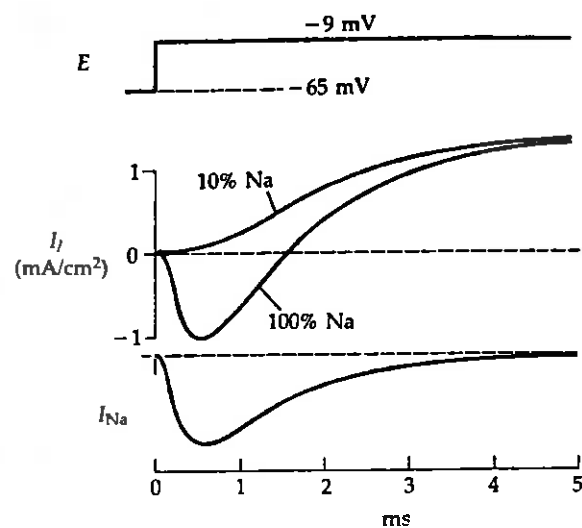


Fig 1.19 Separação das correntes de Na^+ e K^+ : cálculos usando as curvas de corrente com solução externa de água do mar e com 90% de NaCl substituído por cloreto de colina, levam à curva de corrente devida só ao sódio. Subtraindo-a da corrente total a curva da corrente de potássio é obtida [2, 28]. Técnicas modernas permitem traçar diretamente cada componente por meio de agentes químicos bloqueadores de cada tipo de canal.

foi possível traçar conjuntos de curvas das correntes de ambos os íons para diferentes degraus de despolarização. Na teoria de Hodgkin e Huxley é usada como correspondente da permeabilidade

da membrana a condutância elétrica. Como nos potenciais de reversão (ou equilíbrio) V_K e V_{Na} (dados pelas Eq. (1.3)) não são observadas, respectivamente, as correntes de potássio e de sódio, são admitidas as relações:

$$\begin{aligned} g_K(t) &= I_K(t) / [V(t) - V_K] \\ g_{Na}(t) &= I_{Na}(t) / [V(t) - V_{Na}] \end{aligned} \quad (1.9)$$

A decisão de utilizar desta forma a lei de Ohm não foi simples e arbitrária. Na verdade, seguiu critérios teórico-experimentais cuidadosamente testados por Hodgkin e Huxley, conforme descrito em [3] - ver também Cap. 2, adiante. Tanto não são óbvias as Eq. (1.9) que, conforme demonstraram, para concentrações de NaCl muito abaixo daquela natural nos axônios teríamos que substituí-

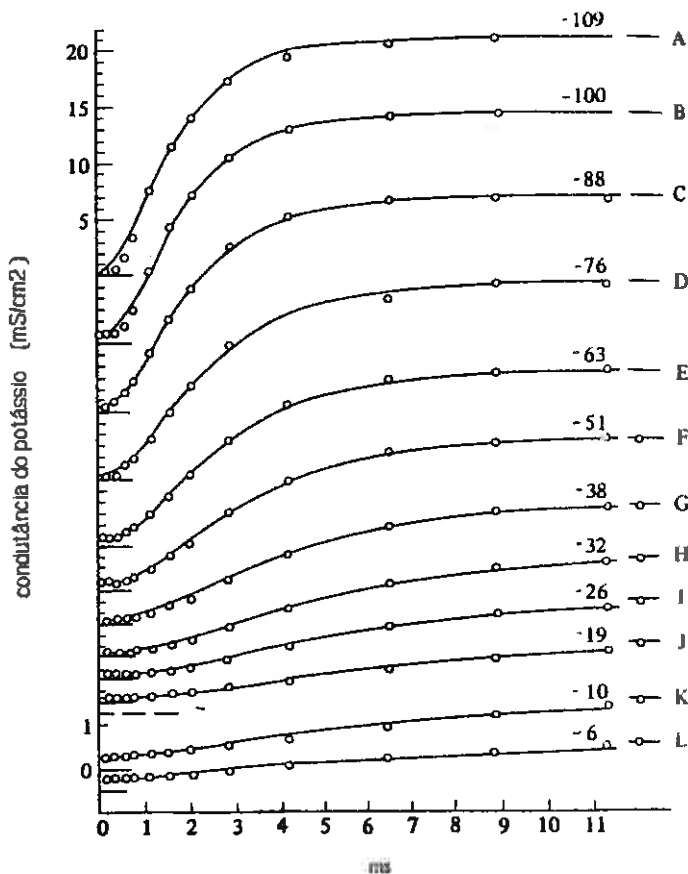


Fig. 1.20 *Variação da condutância do potássio. Círculos: pontos experimentais, axônio nº 17, 6-7°C. Linhas contínuas: calculadas com as equações de Hodgkin-Huxley usando $\bar{g}_K = 24.31 \text{ mS/cm}^2$ e os parâmetros da tabela 1 da referência [5]. A escala vertical é a mesma para as curvas de A a J, mas é multiplicada por 4 para as curvas K e L. Os números sobre as curvas indicam os valores das despolarizações a partir do repouso em $V=0$.*

las por relações não-lineares. Devido à forma das Eq. (1.9) vemos que, como em cada degrau de despolarização a voltagem V é constante, as curvas de condutância e de corrente têm a mesma forma. As Fig. 1.20 e 1.21 (³) mostram os pontos experimentais das condutâncias g_K e g_{Na} no decurso do tempo. Nestas figuras as linhas contínuas correspondem ao cálculo teórico com as equações de Hodgkin-Huxley. Vale lembrar aqui que seja notada a semelhança entre a forma das curvas de condutância do sódio e a mostrada na Fig. 1.13 obtida por "patch-clamp".

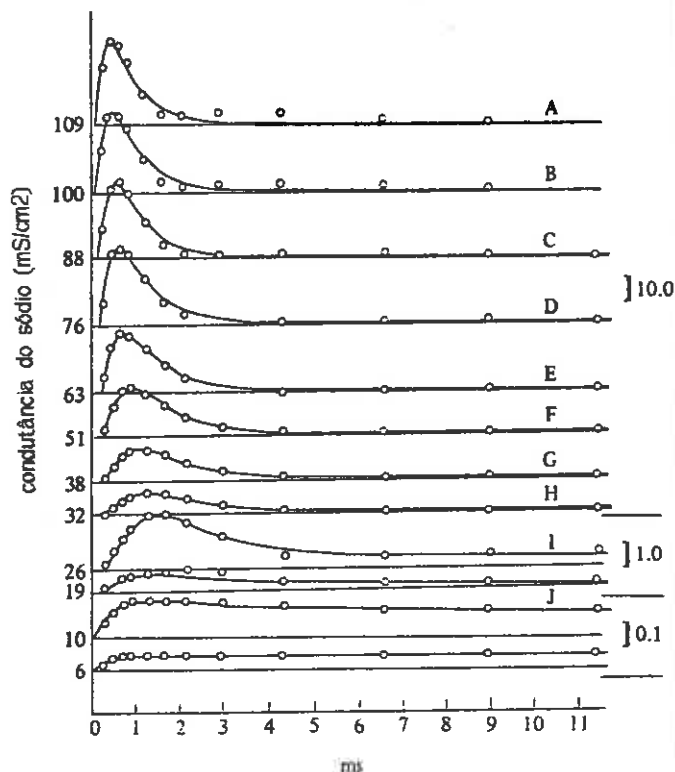


Fig. 1.21 Variação da condutância do sódio para diferentes despolarizações (indicadas à esquerda das curvas). Os círculos indicam estimativas experimentais obtidas com o axônio nº17, a 6-7 °C. As curvas contínuas são teóricas, com $\bar{g}_{Na} = 70.7 \text{ mS/cm}^2$. [5].

³ Hodgkin e Huxley numeraram cada exemplar de axônio de *Loligo* utilizado nas experiências. Dentre os vários citados em seus artigos, o de nº 17 ilustra uma faixa maior de experimentos. Por esta razão ele será tomado mais freqüentemente como referência neste trabalho.

1.4.2 O circuito equivalente. Como já decrevemos anteriormente, a membrana bilipídica apresenta-se com uma capacitância C_M cujo valor foi determinado pela primeira vez por Fricke em 1923 como sendo da ordem de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ [45]. A corrente iônica I_i foi suposta por Hodgkin e Huxley como a soma de três parcelas:

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_L \quad (1.10)$$

onde a componente I_L foi acrescentada para levar em conta uma corrente de fuga *provavelmente* carregada por íons de cloro [3] mas também por íons de sódio e potássio que fluem por poros distintos daqueles que atuam para compor I_{Na} e I_K , podendo haver também a contribuição de forças metabólicas. Embora seja difícil a identificação precisa dos íons e processos envolvidos na produção desta pequena corrente, ela pode ser empiricamente descrita por:

$$I_L = g_L (V - V_L) \quad (1.11)$$

onde g_L e V_L são constantes que podem ser determinadas experimentalmente. A contribuição de I_L é importante de considerar porque influi no valor do limiar de excitação da membrana e na estabilidade do sistema no repouso. Considerando o axônio sob grampeamento espacial e levando em conta a densidade de corrente $I_s(t)$ que pode ser injetada para excitação do sistema ou para sustentar o mecanismo de realimentação em experiências de grampeamento de voltagem, o diagrama do circuito equivalente imaginado por Hodgkin e Huxley é o da Fig. 1.22. A dinâmica deste circuito é regida pela seguinte *equação diferencial ordinária*:

$$C_M \frac{dV}{dt} = -g_{Na} (V - V_{Na}) - g_K (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_s(t) \quad (1.12)$$

onde $g_{Na}(t)$ e $g_K(t)$ são condutâncias (por unidade de área) que

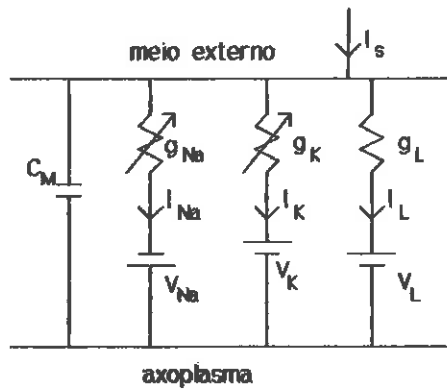


Fig. 1.22 Circuito equivalente para a membrana sob grampeamento espacial [5].

variam no tempo. Para a membrana livre, isto é, sem o fio condutor curto-circuitando a resistência longitudinal do axoplasma, o axônio pode ser considerado um cabo condutor cujo circuito equivalente tem a forma de escada, constituída por uma sequência de circuitos locais da forma do diagrama da Fig. 1.22 (omitindo $I_s(t)$) ligados entre si pelas resistências (por unidade de comprimento) longitudinais r_1 do axoplasma e r_2 do meio externo. Para fins práticos, convém observar que r_2 em geral é bem menor do que r_1 . Indicando pela letra ℓ a distância ao longo da fibra, a corrente por unidade de comprimento que flui longitudinalmente é dada por:

$$i = \frac{1}{r_1 + r_2} \frac{\partial^2 V}{\partial \ell^2} \quad (1.13)$$

Usando a relação $r_1 \gg r_2$ e supondo o axoplasma como contido num cilindro de raio a , a equação diferencial parcial resultante tem a forma (ρ =resistividade do axoplasma):

$$\frac{a}{2\rho} \frac{\partial^2 V}{\partial \ell^2} = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + g_{Na} (V - V_{Na}) + g_K (V - V_K) + g_L (V - V_L) \quad (1.14)$$

Esta equação foi usada para calcular o potencial de ação de propagação da Fig. 1.15 b). Supondo um impulso em regime estável

à velocidade θ constante como solução desta equação, a variável x é eliminada e ficamos com a equação diferencial ordinária de segunda ordem:

$$\frac{a}{2\rho\theta^2} \frac{d^2V}{dt^2} = C_M \frac{dV}{dt} + g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L) \quad (1.15)$$

que foi usada por Hodgkin e Huxley para a construção das curvas da Fig. 1.23 a) e b). A Fig. 1.23 c) corresponde a um traçado experimental de potencial de ação de propagação.

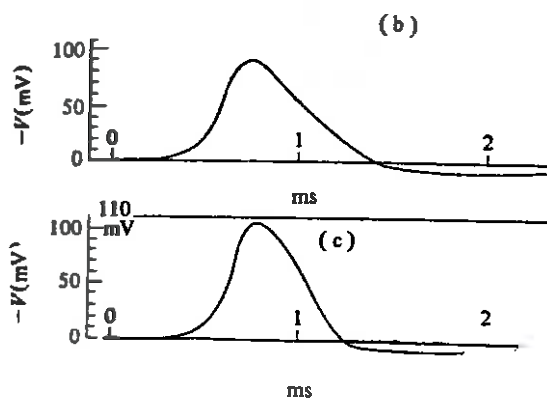
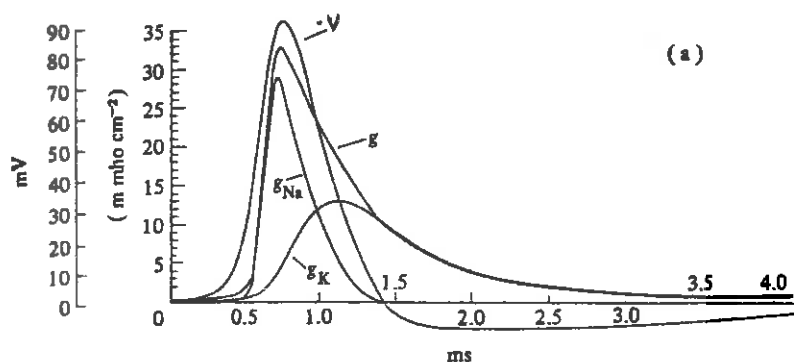


Fig. 1.23 a) Solução da Eq. (1.15) para temperatura de 18°C e velocidade de 18.8 m/s , mostrando o potencial de ação e as condutâncias. b) O mesmo potencial de a), mas em escala apropriada para comparação com o traçado experimental c), registrado a 19.2°C . Estas figuras foram publicadas em [5].

1.4.3 Os modelos de $g_K(t)$ e $g_{Na}(t)$. A Fig. 1.24 mostra o transcurso da condutância $g_K(t)$ quando o axônio sob grampeamento de voltagem é submetido primeiro a uma despolarização desde o repouso e depois a uma repolarização de volta ao estado inicial. Na repolarização a condutância segue aparentemente a forma de um decaimento exponencial, mas na despolarização a forma de $g_K(t)$ apresenta uma curvatura inicial em forma de S, perto de $t=0$, indicando que um sistema *linear* de primeira ordem não se ajustaria à descrição desta condutância. Hodgkin e Huxley em [5] explicitaram a opinião de que podem

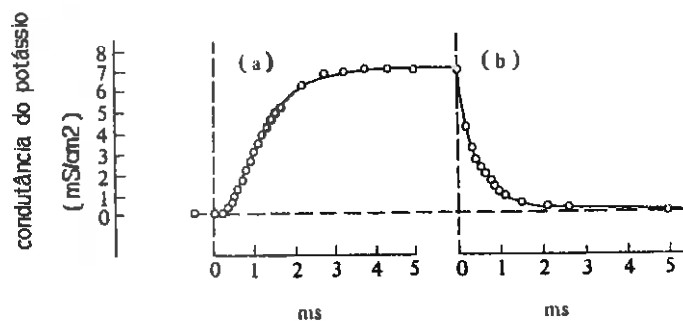


Fig. 1.24 a) Subida de g_K associada a uma despolarização de 25 m. b) descida de g_K na repolarização. Círculos: pontos experimentais (axônio nº 18). Linha contínua: curva teórica, de acordo com o modelo dado pela Eq. (1.16). [5].

existir vários modelos matemáticos capazes de reproduzir empiricamente as curvas experimentais de g_K e g_{Na} . Como não havia na época e ainda hoje não há dados sobre a estrutura microscópica da membrana, suficientes para deduzir o modelo correto a partir de princípios físicos elementares, aqueles pesquisadores optaram por uma modelagem ao mesmo tempo plausível e de simples aspecto matemático, tendo em vista também a facilitação dos cálculos. Na época havia poucos computadores automáticos disponíveis. Segundo depoimento de Hodgkin [43], o computador da Universidade de Cambridge esteve "fora do ar" por muitos meses, o que levou Andrew Huxley a realizar a solução matemática das equações usando

uma calculadora manual mecânica. Segundo Hodgkin, "the propagated action potential took about three weeks to complete and must have been an enormous labour for Andrew." É importante entender, então, que os esquemas cinéticos por eles proposto, e que descreveremos a seguir, tinha objetivos meramente funcionais, não fazendo, como nem poderia, parte essencial do modelo global. A interpretação física correta do funcionamento dos canais ainda está por surgir e para isto, como já dissemos, a técnica de "patch-clamp" e a identificação da estrutura molecular das proteínas canais irão certamente ajudar. Não obstante, apesar de modelos cinéticos alternativos terem surgido com o passar dos anos, mesmo alguns aparentemente mais plausíveis, a cinética simples e pouco ambiciosa de Hodgkin e Huxley persiste amplamente na literatura corrente, servindo de modelo para a formulação e aperfeiçoamento de equações fenomenológicas de outros tecidos excitáveis.

Para obter o ajuste de $g_K(t)$ às curvas de grampeamento, Hodgkin e Huxley utilizaram a variável real n , que pode assumir valores entre 0 e 1, passível de ser interpretada como uma probabilidade. Regida por uma equação diferencial de primeira ordem, a variável n é elevada à quarta potência para dar conta da curvatura observada na Fig. 1.24:

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \alpha_n(1-n) - \beta_n n \\ g_K &= \bar{g}_K n^4 \end{aligned}$$

(1.16)

onde \bar{g}_K é constante, sendo α_n e β_n dependentes só da voltagem. Hodgkin e Huxley sugeriram a interpretação destas equações como sendo uma espécie de competição de eventos independentes, envolvendo quatro partículas, ocorrendo em duas regiões (por exemplo no interior e exterior da membrana). A passagem do íon de potássio só ocorrerá se as quatro partículas ocuparem simultaneamente a região correta, A, na qual em geral há uma proporção n de partículas, a proporção $n-1$ das restantes ocupando

a outra posição, B. O diagrama cinético é então:

$$A \begin{matrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \end{matrix} B \quad (1.17)$$

Traduzindo para a linguagem da já aceita concepção de canais e portas, podemos imaginar um canal com quatro portas que devem abrir simultaneamente ou, alternativamente, um canal com uma só porta porém controlada por quatro domínios, cada qual podendo estar no estado excitado (1) ou não-excitado (0), e o canal estará aberto apenas no caso de todos os domínios estarem simultaneamente no estado 1. Não existem evidências ainda de quantas portas realmente existem. A Fig. 1.25a) mostra o diagrama

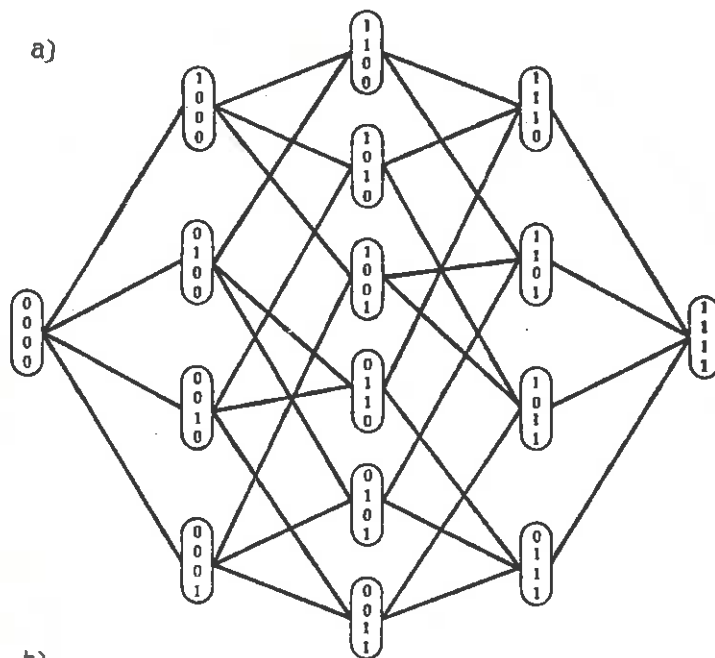
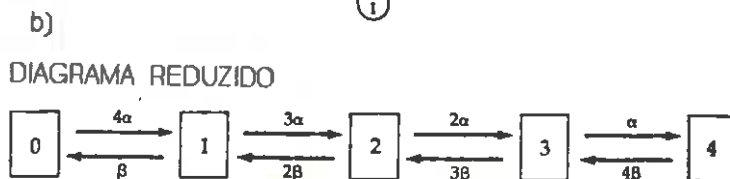


Fig. 1.25 a) e b) Reinterpretação da cinética de g_K do modelo de Hodgkin e Huxley. [28]. Vide texto.



com as 16 combinações possíveis, 15 dos quais correspondem ao canal fechado, e 32 transições permitidas. Se admitirmos que as portas (ou os estados em cada domínio) são idênticas, várias configurações tornam-se equivalentes e o sistema pode ser descrito pelo diagrama da Fig. 1.25b). Estes diagramas compõem um texto contendo discussão mais profunda a respeito de reinterpretções críticas das cinéticas das equações fornecidas no modelo de Hodgkin-Huxley. Para maiores informações, ver Hille [28].

As taxas α_n e β_n são funções da voltagem e foram obtidas para cada valor de despolarização e hiperpolarização a partir de curvas experimentais como as indicadas na Fig. 1.20, levantadas para vários axônios. A Fig. 1.26 mostra o resultado como um conjunto de pontos interpolados pelas expressões empíricas:

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(V+10)}{(e^{0.1+V}-1)}$$

$$\beta_n(V) = 0.125 e^{V/80}$$
(1.18)

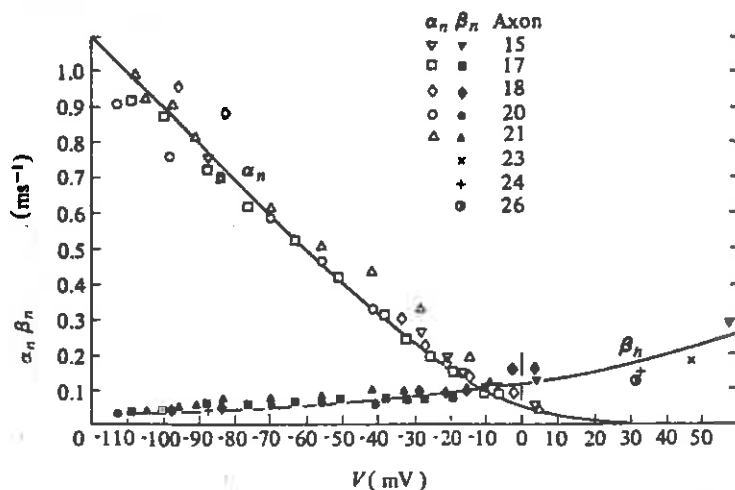


Fig.1.26 *Abscissa: potencial da membrana menos potencial de repouso em água do mar. Ordenada: taxas α_n e β_n para descrição de g_K . Medidas a 6°C. As curvas contínuas são dadas pelas Eq. (1.18).*

A condutância g_{Na} é modelada pela expressão:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (1.19)$$

onde \bar{g}_{Na} é constante e as variáveis m e h são descritas pelas equações diferenciais:

$$\dot{m} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\dot{h} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

$$(1.20)$$

Analogamente à variável n , as variáveis m e h podem ser interpretadas como probabilidades de ocorrerem certos eventos, e assumem valores entre 0 e 1. Enquanto m controla a ativação do sistema responsável pela passagem dos íons de sódio, a variável h controla a desativação. A integração de (1.20) fornece $g_{Na}(t)$ tal como as curvas contínuas da Fig. 1.21. Os valores experimentais de α_m e β_m na Fig. 1.27 podem ser interpolados

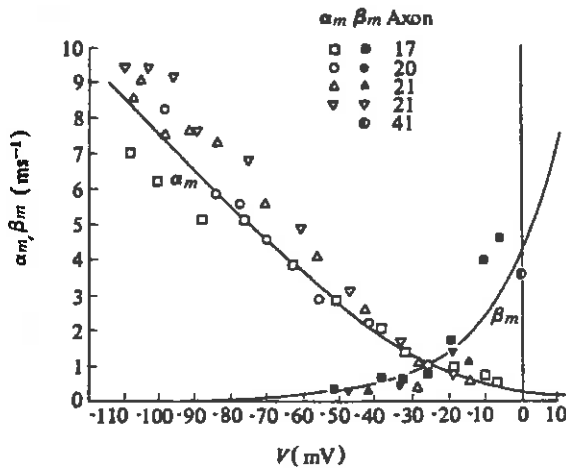


Fig. 1.27 Valores experimentais de α_m e β_m para diversos axônios a 6.3 °C. As curvas contínuas são dadas pelas Eq. (1.21) [5].

pelas curvas contínuas descritas empiricamente por:

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(V+25)}{(e^{0.1V+2.5} - 1)}$$

$$\beta_m(V) = 4e^{V/10}$$
(1.21)

Da mesma forma, a interpolação dos pontos experimentais de α_h e β_h mostrados na Fig. 1.28 é realizada pelas seguintes equações:

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{V/20}$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{(e^{0.1V+3} + 1)}$$
(1.22)

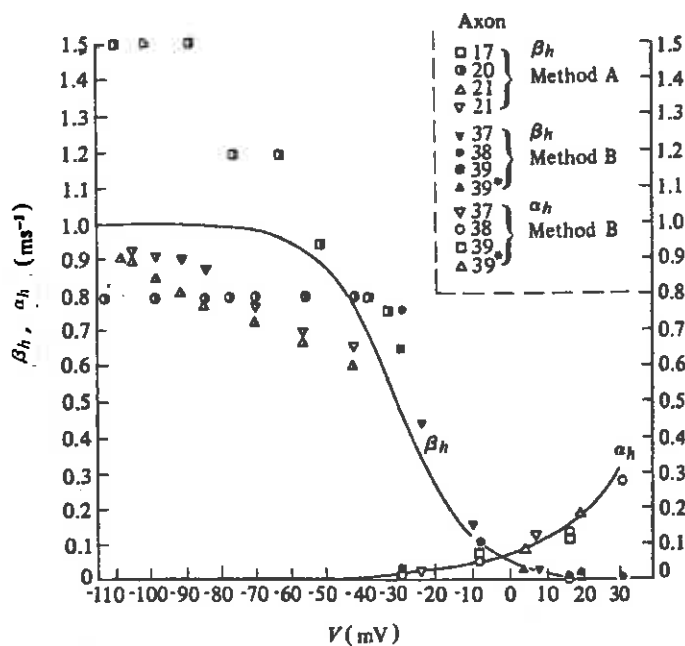


Fig. 1.28 Valores experimentais de α_h e β_h para diversos axônios a 6.3°C . Os pontos foram determinados por diferentes métodos descritos em [5]. As curvas contínuas são dadas pelas Eq. (1.22).

As equações diferenciais em (1.16) e (1.20) podem ser expressas alternativamente com:

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \\ \dot{m} &= \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m} \\ \dot{h} &= \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h} \end{aligned} \quad (1.23)$$

onde τ_n , τ_m e τ_h são constantes de tempo definidas juntamente com n_{∞} , m_{∞} e h_{∞} pelas relações abaixo, cujas formas gráficas estão na Fig. 1.29:

$$\begin{aligned} \tau_n &= \frac{1}{\alpha_n + \beta_n} , & n_{\infty} &= \tau_n \alpha_n \\ \tau_m &= \frac{1}{\alpha_m + \beta_m} , & m_{\infty} &= \tau_m \alpha_m \\ \tau_h &= \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} , & h_{\infty} &= \tau_h \alpha_h \end{aligned} \quad (1.24)$$

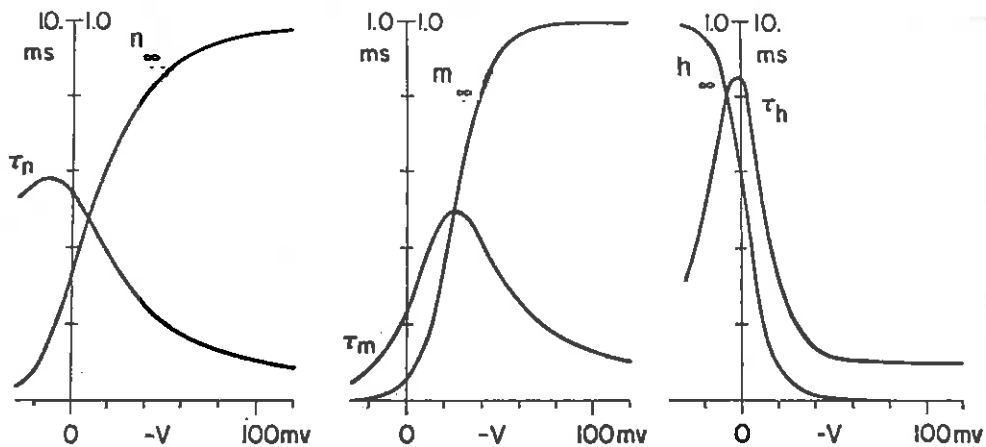


Fig. 1.29 Gráficos de τ_n , τ_m , τ_h , n_{∞} , m_{∞} e h_{∞} dados por (1.24) em conjunto com (1.18), (1.21) e (1.22) a 6.3 °C.

As equações do modelo matemático acima estão reagrupadas abaixo para facilitar referências futuras. Para grampeamento espacial as equações são:

$$I) \quad C_M \dot{V} = -\bar{g}_{Na} (V - V_{Na}) m^3 h - \bar{g}_K (V - V_K) n^4 - \bar{g}_L (V - V_L) + I_s(t)$$

$$\dot{m} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$II) \quad \dot{n} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\dot{h} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

ou :

$$\dot{m} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$$

$$III) \quad \dot{n} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$$

$$\dot{h} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}$$

(1.25)

Para o axônio livre de grampeamento todas as variáveis, V , m , n e h , passam a depender também de ℓ . As equações são:

$$I) \quad \frac{a}{2\rho} \frac{\partial^2 V}{\partial \ell^2} = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + \bar{g}_{Na} (V - V_{Na}) + \bar{g}_K (V - V_K) + g_L (V - V_L)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$II) \quad \frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

(1.26)

às quais devem acrescentar-se as condições de contorno (ver Sec. 3.2). Os valores dos vários parâmetros das equações variam de axônio para axônio. A Tabela 1.1 abaixo dá os valores médios

sugeridos por Hodgkin e Huxley para representar um "axônio médio" [5]:

Tabela 1.1

\bar{g}_{Na}	= 120 mS/cm ²	V_{Na}	= -115 mV
\bar{g}_K	= 36 mS/cm ²	V_K	= 12 mV
\bar{g}_L	= 0.3 mS/cm ²	V_L	= -10.613 mV

Para finalizar esta seção vamos reproduzir o sumário do artigo [2] de Hodgkin-Huxley sobre os fenômenos que ocorrem durante o desenvolvimento de um potencial de ação:

When the membrane potential is suddenly reduced (depolarization), the initial pulse of current through the capacity of the membrane is followed by large currents carried by ions (chiefly sodium and potassium), moving down their own electrochemical gradients. The current carried by sodium ions rises rapidly to a peak and then decays to a low value; that carried by potassium ions rises more slowly along an S-shaped curve, reaching a plateau which is maintained with little change until the membrane potential is restored to its resting value.

These two components of the membrane current are enough to account qualitatively for the propagation of an action potential, the sequence of events at each point on the nerve fibre being as follows: (1) Current from a neighbouring active region depolarizes the membrane by spread along the cable structure of the fibre ('local circuits'). (2) As a result of this depolarization, sodium current is allowed to flow. Since the external sodium concentration is several times greater than the internal, this current is directly inwards and depolarizes the membrane still further, until the membrane potential reverses its sign and approaches the values at which sodium are in equilibrium. (3) As a delayed result of the depolarization, the potassium current increases and the ability of the membrane to pass sodium current decreases. Since the internal

potassium concentration is greater than the external, the potassium current is directly outwards. When it exceeds the sodium current, it repolarizes the membrane, raising the membrane potential to the neighbourhood of the resting potential, at which potassium ions inside and outside the fibre are near to equilibrium.

1.5 O modelo de FitzHugh-Nagumo

1.5.1 A equação de van der Pol. A equação proposta por van der Pol [44] para representar qualitativamente uma ampla classe de osciladores tem a mesma forma da equação do oscilador harmônico, mas com a constante de amortecimento substituída por um coeficiente que depende quadraticamente da variável u :

$$\ddot{u} + c(u^2 - 1)\dot{u} + u = 0, \quad c > 0 \quad (1.27)$$

Com a transformação de Liénard, isto é, definindo:

$$w = \frac{\dot{u}}{c} + \frac{u^3}{3} - u \quad (1.28)$$

a (1.27) pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= c \left(w + u - \frac{u^3}{3} \right) \\ \dot{w} &= -\frac{u}{c} \end{aligned} \quad (1.29)$$

A Fig. 1.30 mostra o gráfico de uma solução $u(t)$ da (1.29) ou (1.27), com $c=3$.

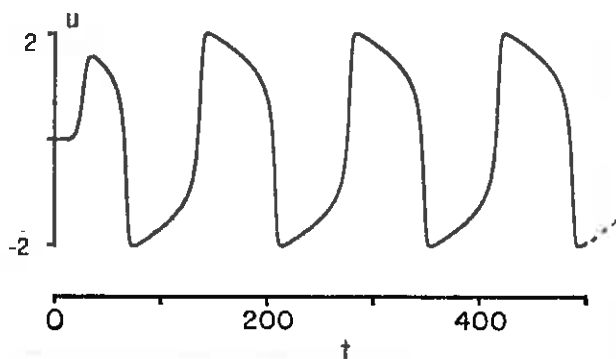


Fig. 1.30 Solução da equação de van der Pol com $c=3$.

1.5.2 O modelo de Bonhoeffer-van der Pol. Para flexibilizar a equação de van der Pol no sentido de atuar *também* como sistema monoestável, ela foi modificada por FitzHugh [7] através da simples adição de alguns termos nas expressões (1.29), obtendo assim o sistema a que denominou Bonhoeffer-van der Pol, usualmente referido como modelo BVP:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= c \left(w + u - \frac{u^3}{3} + J \right) \\ \dot{w} &= - \frac{u - a + bw}{c} \end{aligned} \quad (1.30)$$

onde J representa a intensidade do estímulo externo e as constantes a , b e c estão sujeitas às seguintes condições para assegurar a estabilidade no repouso e a excitabilidade em certo intervalo:

$$1 - \frac{2b}{3} < a < 1, \quad 0 < b < 1, \quad b < c^2 \quad (1.31)$$

Estas condições garantem o funcionamento do modelo mas podem ser

flexibilizadas, como veremos na Seç. 1.5.3 e num exemplo no Cap. 8.

A Fig. 1.31 mostra algumas soluções $u(t)$ do sistema (1.30), para valor típico de cada parâmetro.

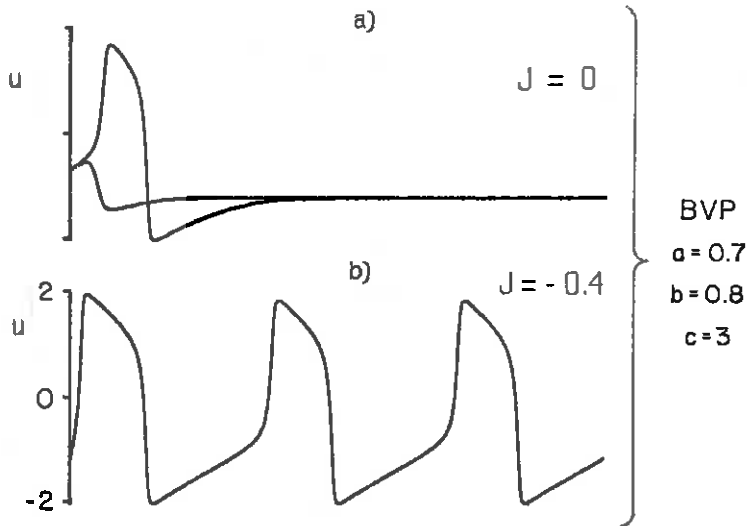


Fig. 1.31 Soluções do sistema (1.30). Em a) um pequeno deslocamento inicial po de gerar ou não um impulso. Em b) um estímulo constante gera um trem infinito de impulsos.

1.5.3 O aperfeiçoamento de Nagumo. Nagumo et al. [8] acrescentaram ao modelo BVP de FitzHugh o termo de difusão. A equação parabólica resultante tem sido referida na literatura especializada como modelo de FitzHugh-Nagumo:

$$h \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{1}{c} \frac{\partial u}{\partial t} = \frac{u^3}{3} - u - w$$

$$c \frac{\partial w}{\partial t} = a - bw - u$$

(1.32)

onde $h > 0$ e as condições (1.31) foram um pouco modificadas:

$$1 - \frac{2b}{3} < a < 2, \quad 0 < b < 1, \quad b < c^2 \quad (1.33)$$

CAPÍTULO 2

A RELAÇÃO ESTACIONÁRIA CORRENTE-VOLTAGEM PARA O FLUXO DE SÓDIO

"Rather unfortunately, Hodgkin and Huxley did not elaborate, except by inference, upon the significance of the instantaneous conductance in a nonlinear system."

K. S. Cole [45]

2.1 Introdução. A finalidade deste capítulo é definir uma função, $\Phi(V)$, que terá importância nas transformações de variáveis que faremos no Cap. 4 e também, como consequência, no desenvolvimento do circuito equivalente no Cap. 7. Posta em gráfico, esta função tem a mesma forma das curvas experimentais de pico de corrente de sódio em função da voltagem, mostradas nas figuras da próxima seção. A diferença quantitativa corresponde à influência da inativação nas curvas experimentais, o que será explicado melhor na Seç. 2.3. Estas curvas apresentam em um trecho condutância incremental (estacionária [45]) negativa, que pode ser associada à instabilidade inerente à formação dos potenciais de ação. Em contraste, a condutância g_{Na} do circuito-modelo de Hodgkin-Huxley é *sempre*, em qualquer circunstância, uma quantidade positiva. A opção daqueles autores pela modelagem em termos de g_{Na} (denominada condutância instantânea ou de alta frequência) deveu-se à simplicidade de expressão e manipulação via lei de Ohm. Sob outro ponto de vista, esta simplicidade revela-se no entanto *ilusória* (termo usado, no mesmo contexto, por K. S. Cole [45]), pois sabemos pela abundante literatura existente sobre o assunto que as equações de Hodgkin-Huxley são

consideradas matematicamente muito complexas [46]. Visando contribuir para a análise qualitativa e alcançar nossos objetivos delineados no Cap. O, e tendo em vista a grande importância conceitual e experimental das características corrente-voltagem acima referidas, resolvemos desentranhá-las das equações de Hodgkin-Huxley e depois reintroduzi-las explicitamente nas mesmas equações mediante transformações de variáveis. Acreditamos que este procedimento é autorizado pelo pensamento de Cole, cujo interesse por equações que explicitassem a não-linearidade e condutância negativa destas características levaram-no a sugerir a R. FitzHugh a idéia que resultou na elaboração do modelo reduzido BVP com parábola cúbica em forma de N (ver Seq.1.5). Cole é talvez o autor que mais enfatiza o valor conceitual das curvas estacionárias, atribuindo ao comportamento da condutância incremental do sódio a elas associadas "a most obvious and important property" [47].

2.2 Curvas experimentais

2.2.1 Exemplos. Para ilustrar o fato de que as curvas de pico de corrente em função da voltagem, obtidas com a técnica de grampeamento de voltagem, constituem um importante método de caracterização das propriedades da membrana, apresentamos na Fig.2.1 resultados de experimento recente do fluxo de cálcio em

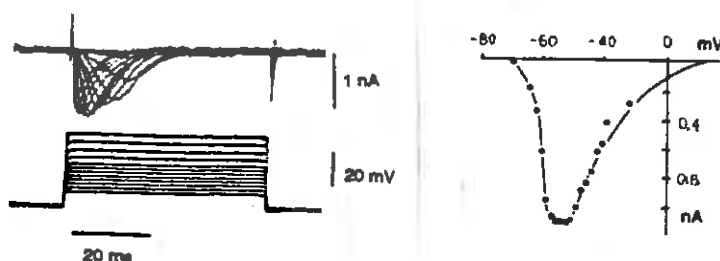


Fig. 2.1 Característica I-V para o fluxo de cálcio, obtida com grampeamento de voltagem [39].

neurônios de cérebro [39]. No estudo da influência de toxinas (aconitina, DDT etc.) sobre os canais de sódio, um método experimental consiste em observar a variação da forma da curva, tal como no exemplo da Fig. 2.2 [28]. Um exemplo de aplicação das curvas no teste de novos modelos de transporte de sódio através dos canais é ilustrado na Fig. 2.3, onde as curvas contínuas correspondem a uma teoria mais afinada com recentes informações,

levando em conta barreiras de potencial, interação de íons e fenômenos de saturação [48].

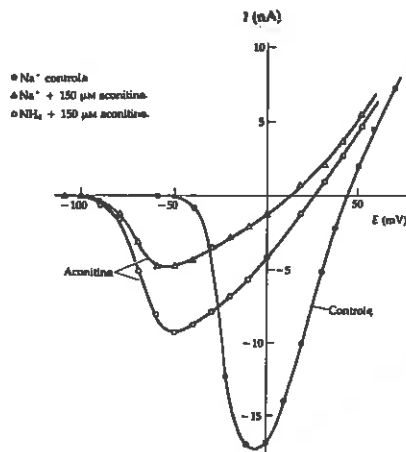


Fig. 2.2 Alteração das propriedades dos canais de sódio devido à presença de toxinas [28].

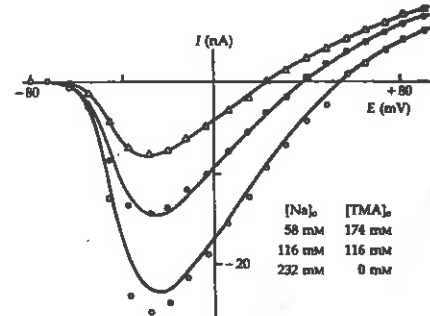


Fig. 2.3 Pontos experimentais I - V para várias concentrações de sódio e ajuste teórico (linhas contínuas) [48].

2.2.2 A curva I_i versus V . As características de corrente-voltagem do tipo que estamos considerando, exemplificadas nas figuras anteriores, apareceram pela primeira vez no artigo de Hodgkin, Huxley e Katz [1] através do gráfico reproduzido aqui na Fig. 2.4. Este primeiro gráfico tem uma importância especial porque foi obtido diretamente de uma família de potenciais de ação. O método está ilustrado na Fig. 2.5: pouco depois da aplicação de cada choque de excitação é medida a corrente iônica total I_i e a despolarização V .

Observação: lembramos que na convenção de sinais de polaridade que adotamos, definida no Cap. 1, o potencial absoluto E da membrana e o potencial absoluto de repouso E_r são dados pela relação potencial-no-exterior menos potencial-no-interior. Deste modo E_r é positivo e a variação de potencial $V=E-E_r$ é negativa no decurso dos potenciais de ação e positiva na hiperpolarização, isto é, na sobretensão que ocorre durante a repolarização da membrana. As correntes são positivas no sentido exterior-interior do axônio. Esta convenção é a mesma usada por Hodgkin, Huxley e Katz, como no caso da Fig. 2.6. As curvas das figuras 2.1 a 2.3 estão invertidas devido à convenção diferente usadas por outros autores.

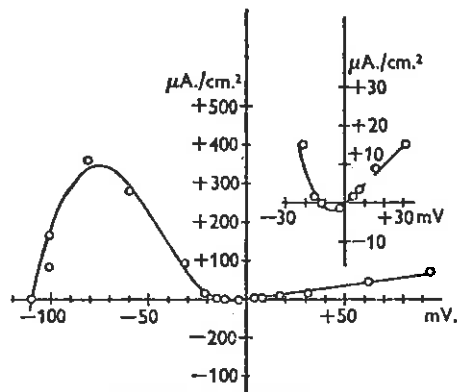


Fig. 2.4 Corrente iônica total em função da voltagem, obtida de potenciais de ação. $I_i > 0$ do exterior para o interior. No destaque, ampliação perto da origem.

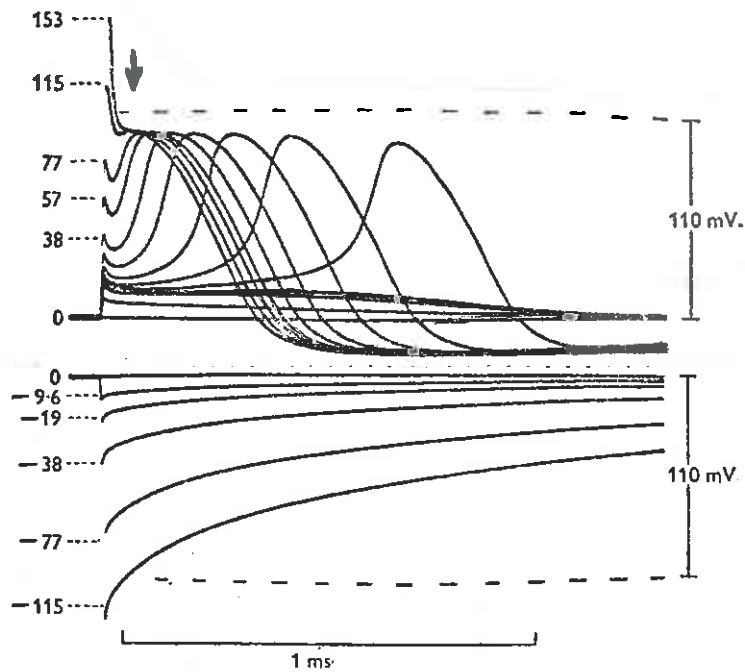


Fig. 2.5 Impulsos usados para o traçado da Fig. 2.4. Choques em nC/cm^2 indicados à esquerda. A seta indica o instante de medida. [1].

2.2.3 A condutância instantânea. O gráfico reproduzido abaixo na Fig. 2.6 foi apresentado em [3], o terceiro artigo da série mencionada no Cap.1. Diferentemente da Fig. 2.4, a curva A deste gráfico corresponde aos picos de corrente de sódio usando a técnica de grampeamento de voltagem para vários degraus de amplitude V_1 a partir do repouso, conforme esquema indicado na Fig. 2.7a). Na Fig. 2.6 estão indicados também alguns pontos, interpolados pela reta B, correspondentes ao experimento esquematizado na Fig. 2.7b). Trata-se de fixar um valor V_1 para

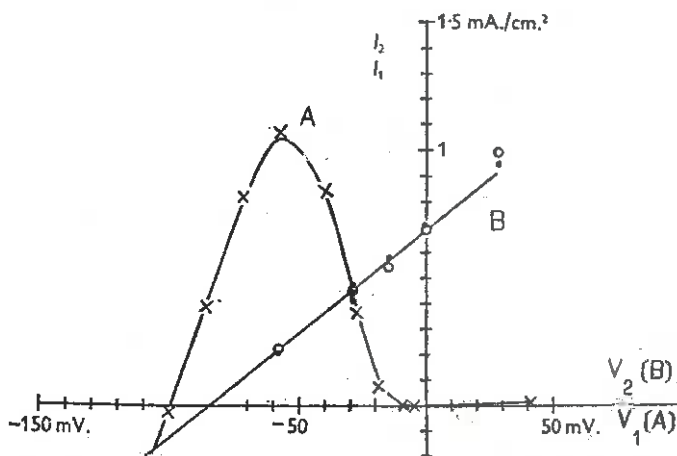


Fig.2.6 A curva A corresponde às medidas de pico de corrente conforme indicado na Fig. 2.7a). A curva B corresponde a transições instantâneas de corrente e voltagem, conforme indicado na Fig. 2.7b), com V_1 fixo em -29 mV.

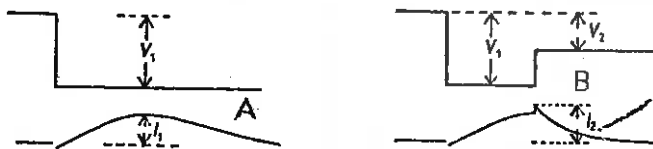


Fig. 2.7 a) Corrente de pico I_1 correspondente à aplicação do degrau V_1 de voltagem a partir do repouso. b) Corrente instantânea I_2 medida na transição de V_1 para V_2 , no pico de I_{Na} .

a amplitude de um primeiro degrau e, no momento em que a corrente atinge o valor máximo, superpor um segundo degrau, de amplitude $V_2 - V_1$. Nestas condições ocorrerá um transiente de corrente cujo valor de pico é colocado no gráfico em função de V_2 . No exemplo ilustrado na Fig. 3.6 V_1 foi fixado em -29 mV.

Admitindo alguns erros de medidas nas repetições da experiência para diferentes V_2 , não é difícil admitir que os pontos correspondem a uma reta que cruza A nos pontos $V_2 \equiv V_1$ e $V_2 \equiv V_{Na}$. O significado deste resultado é que esta reta indica ser a condutância *instantânea* da membrana uma constante que dependerá só de cada voltagem V_1 , voltagem esta estacionária até o momento da transição. A condutância instantânea, ou de alta frequência, é também denominada de condutância-corda, devido à construção geométrica. A disposição linear dos pontos (I_2, V_2) , que subjacentemente significa que a condutância é uma grandeza contínua (ao contrário da corrente), é uma das grandes descobertas de Hodgkin e Huxley, podendo ser tratada como uma "lei" válida para a membrana do axônio quando imersa em solução fisiológica normal. Quando a concentração do sódio é alterada esta propriedade não permanece necessariamente válida. De fato, eles mesmos demonstraram que quando a concentração de sódio é muito reduzida a linearidade da disposição dos pontos desaparece. Em tais condições o circuito equivalente da Fig. 1.22 deixa de servir como bom modelo pois a lei de Ohm já não poderá ser aplicável.

2.3 Tratamento teórico

Expressão matemática para gráficos como o da Fig. 2.4, obtidos a partir dos potenciais de ação de membrana, poderá ser também obtida a partir da observação do fluxo num plano de fase, assunto que abordaremos no Cap. 6. Aqui nos deteremos no cálculo dos picos de corrente de sódio para a membrana sob grampeamento de voltagem e à interpretação geométrica de experiências como a esquematizada na Fig. 2.7b).

2.3.1 As funções $\Phi(V)$ e $H(h, V)$. Seja a condutância instantânea g_{Na} e a corrente de sódio dada pela lei de Ohm:

$$I_{Na} = g_{Na} (V - V_{Na}) \quad (2.1)$$

A taxa de variação no tempo é

$$\dot{I}_{Na} = \dot{g}_{Na} (V - V_{Na}) + g_{Na} \dot{V} \quad (2.2)$$

Quando $V(t)$ tem a forma de degraus, nos instantes das transições

a variação de g_{Na} é nula e I_{Na} acompanha a variação descontínua de V . Enquanto V fica estacionária no topo do degrau, o segundo termo da (2.2) desaparece e a corrente segue a mesma forma da condutância. Portanto o pico da corrente de sódio para a voltagem estacionária ocorre quando $dg_{Na}/dt = \dot{g}_{Na} = 0$. Usando esta condição e a Eq. (1.19), obtemos:

$$3h\dot{m} + m\dot{h} = 0 \quad (2.3)$$

Utilizando as equações (1.25) chegamos a:

$$m(t_p) = \frac{\alpha_m \tau_m}{1 + \frac{\tau_m}{3\tau_h}} \frac{h(t_p)}{h(t_p) - \frac{\alpha_h \tau_h}{1 + \frac{3\tau_h}{\tau_m}}} \quad (2.4)$$

onde t_p indica o instante em que ocorre o valor máximo da corrente. Definimos agora as funções:

$$\Phi(V) = h_0 \bar{g}_{Na} (V - V_{Na}) \left[\frac{\alpha_m(V) \tau_m(V)}{1 + \frac{\tau_m(V)}{3\tau_h(V)}} \right]^3 \quad (2.5)$$

$$H(h, V) = \frac{\frac{h^4}{h_0}}{\left[h - \frac{\alpha_h(V) \tau_h(V)}{1 + \frac{\alpha_h(V) \tau_h(V)}{1 + \frac{3\tau_h(V)}{\tau_m(V)}}} \right]^3} \quad (2.6)$$

onde a constante $h_0 = 0.5961$ foi incorporada apenas para que $H \approx 1$ no repouso em $V=0$ e $h=h_0$. O valor de pico de I_{Na} pode então ser expresso como:

$$I_{Na}(\text{máx.}) = \Phi(V) H(h, V) \Big|_{t=t_p} \quad (2.7)$$

Na Fig. 2.8 está posta em gráfico a quantidade $(h/h_0) \cdot H(h, V)$. Para $V < 0$ geralmente poderemos usar a aproximação:

$$H(h, V) \approx \frac{h}{h_0} \quad (2.8)$$

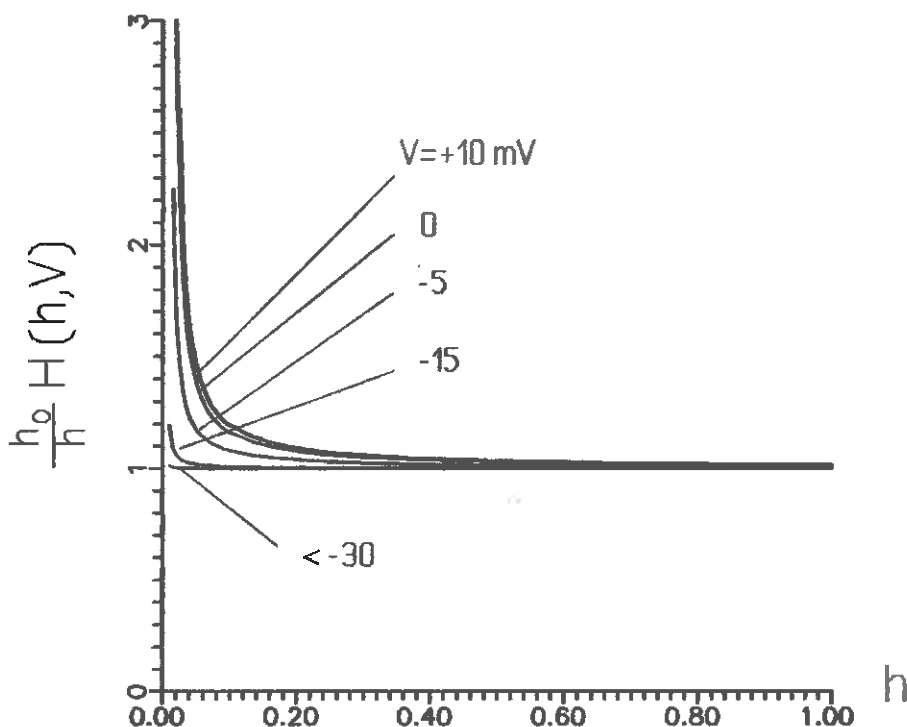


Fig. 2.8 Gráfico de $(h_0/h) \cdot H(h, V)$.

A função $\Phi(V)$ para o axônio "médio" de Hodgkin-Huxley, com $g_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$ e $V_{Na} = -115 \text{ mV}$ está desenhada em linha cheia na Fig. 2.10. Ela tem o mesmo aspecto das várias curvas já mencionadas na Seq.2.2. A forma exata da curva de picos de I_{Na} em função de V depende, conforme indicado na Eq. (2.7), dos instantes t_p em que ocorrem os picos. Uma equação (transcendental) para t_p é obtida substituindo na Eq. (2.3) as soluções $m(t)$ e $h(t)$ das Eq. (1.25). Obtemos:

$$\frac{e^{-\frac{t_p}{\tau_h(V)}}}{1 - \frac{\alpha_h(V_0) \tau_h(V_0)}{\alpha_h(V) \tau_h(V)}} + \frac{\tau_m(V)}{3 \tau_h(V)} \left[\frac{e^{-\frac{t_p}{\tau_m(V)}}}{1 - \frac{\alpha_m(V_0) \tau_m(V_0)}{\alpha_m(V) \tau_m(V)}} - 1 \right] = 1 \quad (2.9)$$

onde $V_0 = 0$. A Fig. 2.9 mostra a curva dos valores de t_p em função

de V , obtidos por solução numérica da (2.9). Substituindo estes t_p na Eq. (2.7) resulta na curva tracejada da Fig.2.10.

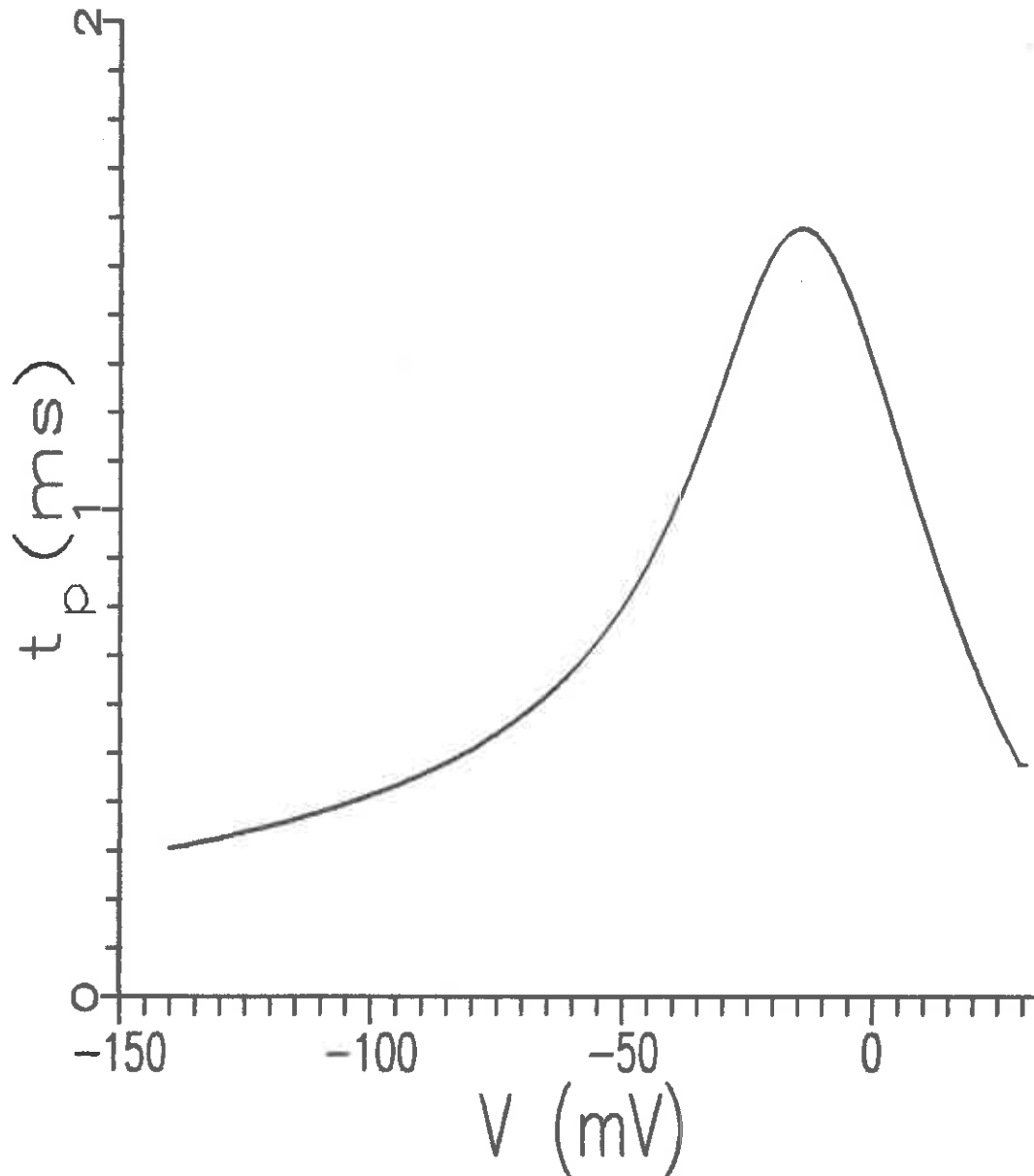


Fig. 2.9 Soluções $t_p(V, V_0)$ da Eq. (2.9)

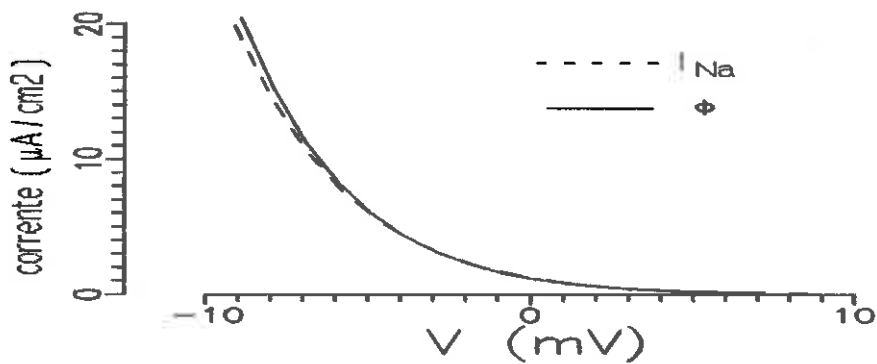
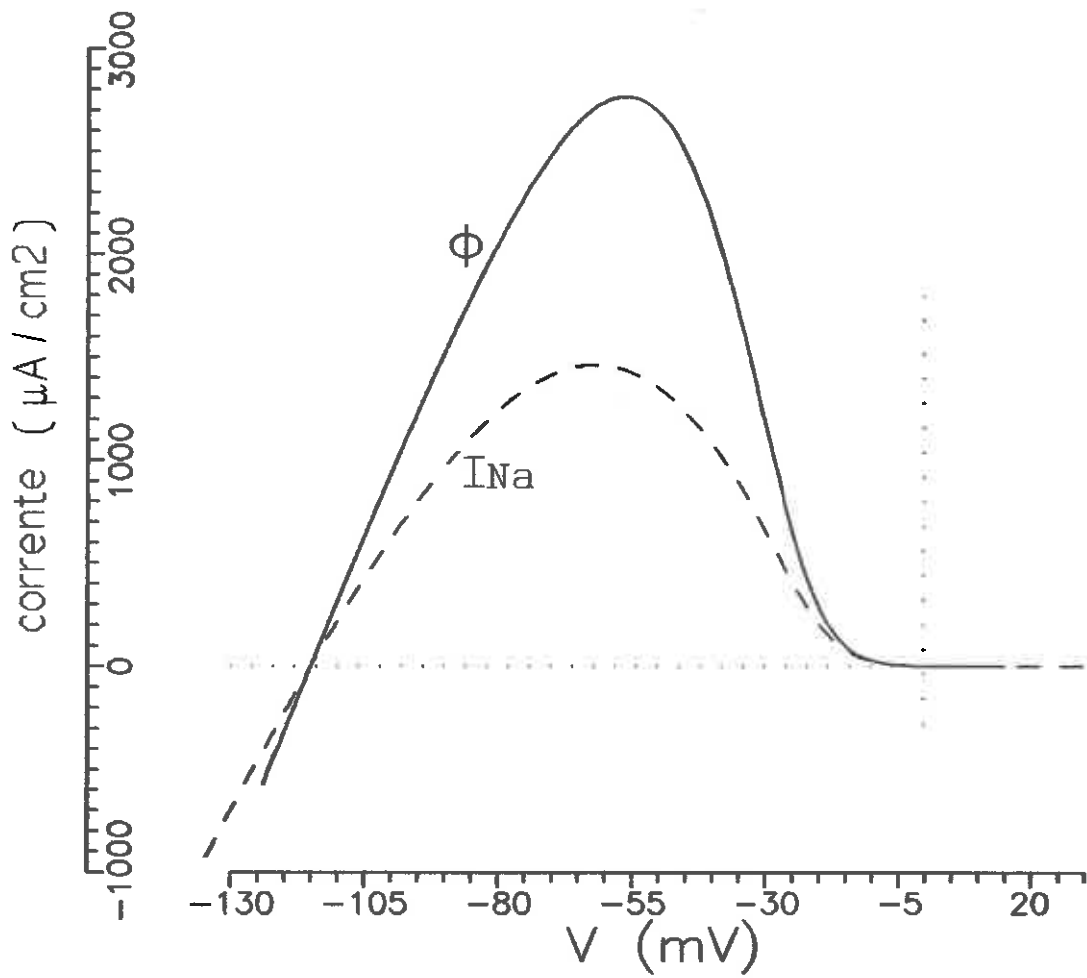


Fig. 2.10 Gráficos das funções $\phi(V)$ e $I_{\text{Na}}[t_p(V)]$, Eq. (2.5), (2.7) e (2.9). $\bar{g}_{\text{Na}} = 120 \text{ mS}/\text{cm}^2$ e $V_{\text{Na}} = -115 \text{ mV}$.

2.3.2 Visualização das transições de corrente no diagrama I-V. As soluções t_p da Eq. (2.8) dependem dos valores iniciais de m e h , que no gráfico da Fig. 2.10 consideramos correspondentes ao estado de repouso em $V_0=0$. No caso de descrever matematicamente curvas $I_{Na}(t)$ como as ilustradas na Fig. 2.11, que foram obtidas em experimento como o esquematizado

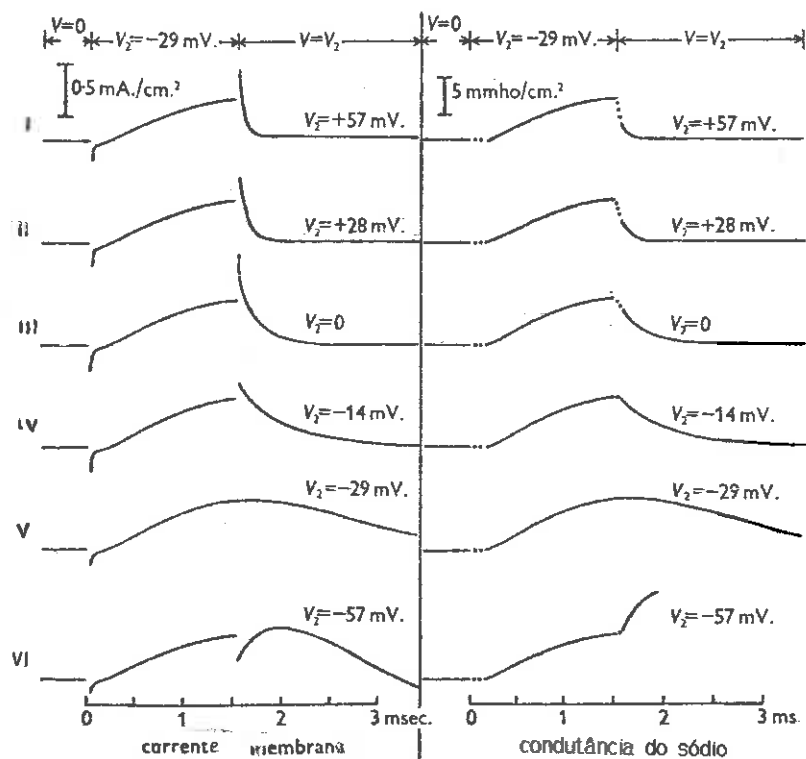


Fig. 2.11
Curvas transientes de $I_{Na}(t)$ [3] (vide texto).

na Fig. 2.7 b), poderíamos calcular diferentes t_p para eventuais picos posteriores, como indicado na Fig. 2.11 VI. Podemos imaginar uma maneira simples de analisar qualitativamente este experimento usando apenas a curva fixa $\Phi(V)$ e indicando no eixo vertical a relação $I_{Na}(t)/H[V, h(t)]$. A construção geométrica correspondente à Fig. 2.6 é mostrada na Fig. 2.12, onde o ângulo θ define a condutância dividida por H . Nesta construção estamos desprezando a influência de V na função H , o que equivale a usar a aproximação (2.7). Podemos assim considerar que nos instantes em que ocorrem as transições as trajetórias seguem, ao menos aproximadamente, sobre as retas que passam por V_{Na} , relaxando depois verticalmente até a curva $\Phi(V)$. Para ilustrar, sejam as curvas experimentais III e VI da Fig. 2.11. As trajetórias correspondentes estão indicadas nas Fig. 2.13a) e b).

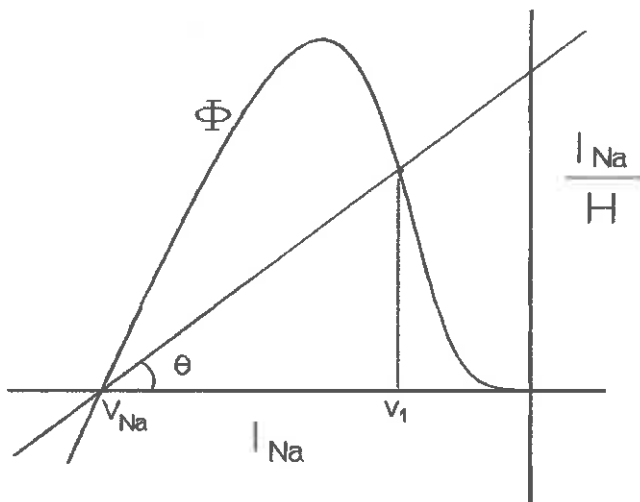


Fig. 2.12

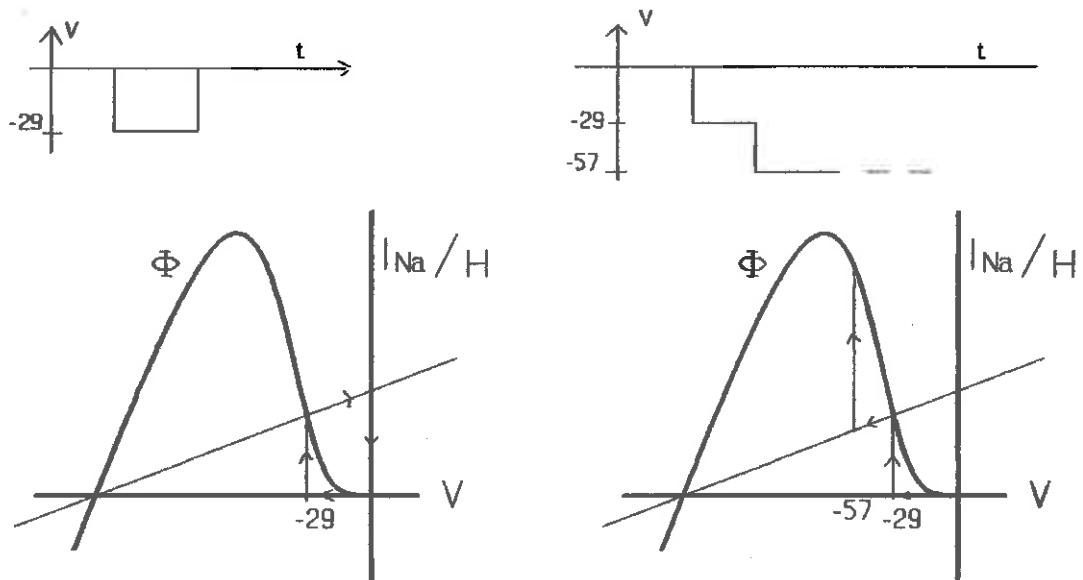


Fig. 2.13a) e b) Trajetórias ilustrando as transições de corrente correspondentes aos experimentos III e VI da Fig. 2.11.

CAPÍTULO 3

ESTUDOS DO LIMIAR E DA FORMA DO IMPULSO MEDIANTE APROXIMAÇÕES LINEARES DAS EQUAÇÕES

"The Hodgkin-Huxley equations, when solved numerically, exhibits many of the experimentally observed phenomena. However, it is a cumbersome set of equations to handle analytically."

Casten, Cohen & Langerstrom [46]

3.1 Introdução. As equações de Hodgkin-Huxley têm sido reconhecidas como de difícil tratamento analítico, daí o fato de, durante décadas, continuar como fonte inesgotável de artigos e teses em matemática [51-57]. A dificuldade reside em seu caráter não-linear que é tal que mesmo o estudo com métodos qualitativos tradicionais têm sido realizado sobre versões não-lineares simplificadas ou por análise assintótica [7, 46, 49, 50]. Nos próximos capítulos consideraremos o modelo não-linear de Hodgkin-Huxley como tal. Neste, trataremos de dois tipos de aproximações lineares das equações. Apesar das abordagens aqui utilizadas serem originais, não interessa dar muita importância aos resultados, em si, alcançados, mesmo porque eles não serão essenciais no decorrer dos outros capítulos. Entretanto, os dois desenvolvimentos elaborados servirão para dar um sentido de familiaridade para com as equações do axônio. Assim, na Seq. 3.2, ao estudarmos a relação de limiar intensidade-duração estaremos nos envolvendo um pouco com as complexidades analíticas inerentes

à equação diferencial parcial da Eq. (1.14). Na Seq. 3.3 desenvolveremos fórmula explícita para o potencial de ação de membrana. Neste caso, embora as aproximações utilizadas sejam um tanto rudes, a expressão servirá para termos uma idéia do funcionamento da solução das equações diferenciais ordinárias de Hodgkin-Huxley durante o transcorrer de um impulso.

3.2 Uma dedução da relação de limiar intensidade-duração.

3.2.1 Equação do calor. Em sua versão mais simples a equação unidimensional do calor é uma equação parabólica da forma [58]¹:

$$D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} = F(x, t) \quad (3.1)$$

onde D é constante, u(x,t) é a temperatura num ponto x no instante t, e F(x,t) é a densidade de fontes de calor. Esta equação (equação de Fourier) é também conhecida pelo nome de equação de difusão, pois descreve a difusão de partículas num meio. Entretanto, foi principalmente no estudo da condução do calor que suas propriedades e soluções, para F(x,t) linear, foram determinadas.

Consideremos o problema de uma haste infinita e uma fonte de calor concentrada instantaneamente em t=t' no ponto x=x'. Podemos usar a "função"

$$F(x, t) = \delta(x-x') \delta(t-t') \quad (3.2)$$

e encontramos a seguinte solução (ver Fig. 3.1):

$$u(x, t) = G(x-x', t-t') = \frac{e^{-\frac{(x-x')^2}{4D(t-t')}}}{\sqrt{4\pi D(t-t')}} \quad (3.3)$$

¹ Apenas nesta seção usaremos x, e não ℓ, como símbolo da coordenada espacial. Nos demais capítulos a letra x indicará outra grandeza.

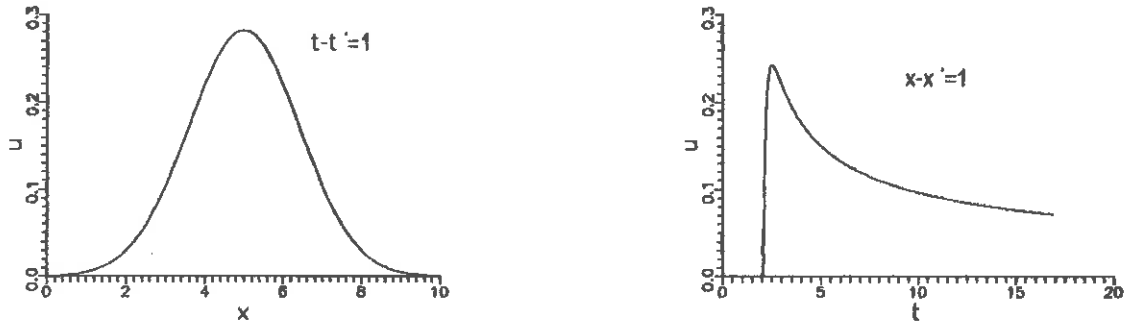


Fig. 3.1 Gráficos da função $u(x,t)=G(x-x',t-t')$ dada pela Eq. (3.3), com $D=1$, $t'=2$ e $x'=5$.

Esta função G é denominada *solução de fonte pontual* e é muito importante no caso de $F(x,t)$ arbitrário, porque constitui ou compõe as funções de Green para diversos problemas com diferentes condições iniciais e de fronteira. As condições de fronteira mais usuais são a de Dirichlet, que condiciona $u(x,t)$ e a de Neumann, que condiciona $\partial u(x,t)/\partial x$. Para a haste infinita com $u(\pm\infty,t)=0$ e $u(x,0)=b(x)$, a solução é:

$$u(x,t) = \int_{-\infty}^{\infty} G(x-x',t)b(x') dx' + \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} G(x-x',t-t') F(x',t') dx' dt' \quad (3.4)$$

Esta é uma solução analítica de forma fechada, que foi possível de obter porque a Eq. (3.1) é linear.

A Eq. (1.14) do modelo de Hodgkin-Huxley é também uma equação parabólica do mesmo tipo da Eq. (3.1), ou seja:

$$D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{C_M} I_i(V,m,n,h) \quad (3.5)$$

sendo D agora dado por $D=a/(2\rho C_M)$, onde a é o raio do axônio, ρ a resistividade do axoplasma e C_M a capacitância da membrana. Esta equação, entretanto, é muito mais complicada que a Eq. (3.1)

por causa da forte não-linearidade inserida pelas variáveis auxiliares m , n e h .

Existe uma certa analogia aparente entre o enunciado acima descrito para a haste infinita e o relativo ao estudo da resposta de um axônio longo, cuja corrente de excitação é injetada num ponto equidistante das extremidades. Será mostrada na subseção seguinte que a condição de fronteira neste caso é a de Neumann. Não se conhece ainda uma solução analítica de forma fechada para a Eq. (3.5), mas a versão em termos de equações integrais do modelo de Hodgkin-Huxley tem a mesma forma da Eq. (3.4) ao lado das integrais das equações auxiliares (1.26 II). De fato, usando a aproximação de comprimento infinito e levando em conta a simetria par imposta pela condição de Neumann, o modelo em equações integrais é (com os valores iniciais $V=0$, $m=m_0$, $h=h_0$, $n=n_0$ e com $\partial V(0,t)/\partial x$ dado pela Eq. (3.8) - ver adiante):

$$\begin{aligned}
 V(x, t) &= \frac{\rho\sqrt{D}}{\pi a^2} \int_0^t G(x, t-t') I(t') dt' + \\
 &+ \frac{1}{C_M\sqrt{D}} \int_0^t \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{g_L t'}{C_M}} G(x-x', t-t') I_1(V, m, n, h) dx' dt' \\
 \\
 m(x, t) &= m_0(x) + \int_0^t \left(\alpha_m - \frac{m}{\tau_m} \right) dt' \\
 n(x, t) &= n_0(x) + \int_0^t \left(\alpha_n - \frac{n}{\tau_n} \right) dt' \\
 h(x, t) &= h_0(x) + \int_0^t \left(\alpha_h - \frac{h}{\tau_h} \right) dt' \tag{3.6}
 \end{aligned}$$

onde a função G é a mesma da Eq. (3.3). Estas equações podem ser resolvidas por cálculo iterativo pelo método de Picard, conforme descrito por exemplo em [57] e [59].

Apesar desta semelhança formal entre as expressões (3.6) e (3.4), há soluções $V(x,t)$ da Eq. (3.6) que possuem uma *qualidade extraordinária* que a variável $u(x,t)$ da Eq. (3.1) não possui, que é a forma de impulsos que se propagam ao longo do fio condutor (no caso o axônio) a uma certa velocidade. Tais

impulsos propagantes constituem os potenciais de ação.

3.2.2 Cálculo da corrente de rebase. Nesta seção examinaremos até que ponto a equação linear (3.1) pode ser utilizada para explicar a relação entre a intensidade da corrente de excitação J_s injetada num ponto do axônio e o tempo T mínimo de duração desta corrente para que ocorra um potencial de ação de propagação no nervo. Em forma gráfica, esta relação já foi determinada por Cooley e Dodge [41] (e também por Noble e Stein [60]) através de um processo de tentativas na integração numérica das equações de Hodgkin-Huxley. Para pequenos T este resultado numérico ajusta-se muito bem à relação aproximada hiperbólica, isto é, $J_s \propto 1/T$, observada experimentalmente em tecidos excitáveis, assim como à existência de um valor J_R de rebase para longos T . Isto vem a ser mais um indicativo da eficácia das equações de Hodgkin-Huxley. Todavia, as expressões teóricas utilizadas por Cooley e Dodge para ajustarem-se ao conjunto de pontos calculados são as que correspondem a duas curvas limites dadas por:

$$\frac{J_s}{J_R} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{T}{\tau_0}}}$$

$$\frac{J_s}{J_R} = \frac{1}{\frac{T}{\tau_0} e^{-\frac{T}{\tau_0}}}$$
(3.7)

com J_R e τ_0 respectivamente iguais a $0.82 \mu\text{A}$ e 2.08 ms a $6.3 \text{ }^\circ\text{C}$ e $1.53 \mu\text{A}$ e 0.87 ms a $18.5 \text{ }^\circ\text{C}$. Estas expressões correspondem à solução do modelo dinâmico *linear* de Hill [61], de 1936, portanto concebido bem antes do advento das equações de Hodgkin-Huxley, e com as quais não têm nenhuma relação analítica *a priori*. Na verdade, não se conhece nenhuma expressão analítica exata para a relação de intensidade-duração que seja obtida diretamente das equações de Hodgkin-Huxley, sendo tal desenvolvimento teórico um problema em aberto, que já foi tratado de modo aproximado ou esquemático por autores como Noble e Stein [60], Scott [62], FitzHugh [63]. Também nesta linha tentaremos contribuir com uma

expressão para a corrente de rebase e uma tentativa de ligação da Eq. (3.5) com o modelo de Hill.

Para ficar de acordo com a abordagem de Cooley e Dodge suporemos que a corrente de excitação é injetada num ponto equidistante das extremidades do axônio, o qual será considerado suficientemente longo para usarmos o modelo de linha de transmissão infinita. Esta linha consiste de uma associação em série do circuito elementar do diagrama abaixo (Fig. 3.2). No problema em consideração a corrente externa $J_s(t)$ é injetada em um ponto da linha, em $x=0$, como indicado esquematicamente na Fig. 3.3. Lembrando que a é o raio do axônio e ρ a resistência

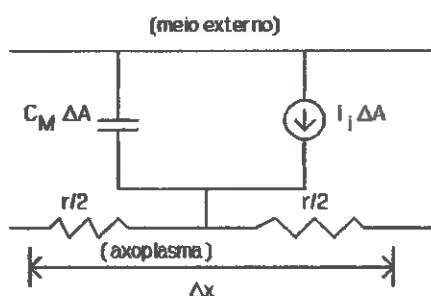


Fig. 3.2 Diagrama do circuito equivalente de um pequeno comprimento Δx do axônio. A é a área da superfície elementar e r é a resistência do axoplasma no trecho Δx .

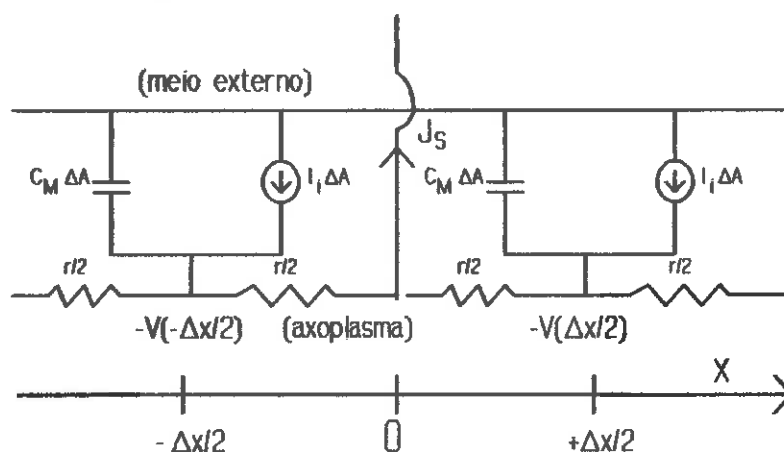


Fig. 3.3 Esquema para excitação do axônio pela corrente J_s aplicada em $x=0$.

específica do axoplasma, podemos escrever

$$J_s(t) = \frac{-V(\frac{\Delta x}{2}) + V(0)}{r/2} + \frac{-V(-\frac{\Delta x}{2}) + V(0)}{r/2}$$

onde $r = \rho \Delta x / (\pi a^2)$. Por simetria, $V(-\Delta/2) = V(\Delta/2)$, portanto, com $V(\Delta/2) - V(0) = (\partial V / \partial x) \cdot (\Delta x / 2)$, obtemos:

$$\frac{\partial V(0, t)}{\partial x} = -\frac{\rho}{2\pi a^2} J_s(t) = \frac{1}{2} I_s(t) \quad (3.8)$$

que é a condição de contorno, não-homogênea, de Neumann. $I_s(t)$ é a densidade de corrente *axial* aplicada, que divide-se metade para cada lado ao longo do axoplasma. A equação de Hodgkin-Huxley para a linha é:

$$D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\bar{g}_{Na}}{C_M} (V - V_{Na}) m^3 h + \frac{\bar{g}_K}{C_M} (V - V_K) n^4 + \frac{g_L}{C_M} (V - V_L) \quad (3.9)$$

onde $D = a / (2\rho C_M)$ (ver Eq. 3.5) e m, h, n são, como sabemos, variáveis auxiliares. A Eq. (3.9) pode ser reescrita como:

$$D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\partial V}{\partial t} = gV - f \quad (3.10)$$

onde

$$g(m, n, h) = \frac{\bar{g}_{Na}}{C_M} m^3 + \frac{\bar{g}_K}{C_M} n^4 + \frac{g_L}{C_M}$$

$$f(m, n, h) = \frac{\bar{g}_{Na} V_{Na}}{C_M} m^3 h + \frac{\bar{g}_K V_K}{C_M} n^4 + \frac{g_L V_L}{C_M} \quad (3.11)$$

Vamos admitir que durante um pulso de corrente de excitação as variáveis m, h e n não se afastem demasiado de seus valores de equilíbrio em $V=0$, respectivamente m_0, h_0 e n_0 . Nestas condições podemos considerar:

$$g \approx \gamma = \frac{\bar{g}_{Na} m_o^3 h_o}{C_M} + \frac{\bar{g}_K \pi_o^4}{C_M} + \frac{g_L}{C_M} = \text{constante} \quad (3.12)$$

e $f \approx 0$. Definindo agora:

$$V' = V e^{\gamma t} \quad (3.13)$$

a Eq. (3.10) fica:

$$D \frac{\partial^2 V'}{\partial x^2} - \frac{\partial V'}{\partial t} = 0 \quad (3.14)$$

e a condição (3.8) passa a ser escrita como:

$$\frac{\partial V'(0, t)}{\partial x} = - \frac{\rho}{2 \pi a^2} J_s(t) e^{\gamma t} \quad (3.15)$$

Considerando $V(x, 0) = 0$ e $J_s(t) = J_s = \text{constante}$ a solução das Eq. (3.14) e (3.15) é dada pela integral :

$$V(x, t) = \frac{\rho \sqrt{D}}{2 \pi a^2} J_s e^{-\gamma t} \int_0^t \frac{e^{-\frac{x^2}{4D(t-t')}}}{\sqrt{4 \pi D(t-t')}} e^{\gamma t'} dt' \quad (3.16)$$

ou, equivalentemente, por:

$$V(x, t) = \frac{\rho \sqrt{D} J_s}{4 \pi a^2 \sqrt{\gamma}} \left[e^{-x \sqrt{\frac{\gamma}{D}}} \operatorname{erf} \left(\frac{x}{2 \sqrt{D t}} - \sqrt{\gamma t} \right) + e^{x \sqrt{\frac{\gamma}{D}}} \operatorname{erf} \left(\frac{x}{2 \sqrt{D t}} + \sqrt{\gamma t} \right) \right] \quad (3.17)$$

e, para $x=0$,

$$V(0, t) = \frac{\rho \sqrt{D} J_s}{2 \pi a^2 \sqrt{\gamma}} \operatorname{erf} \sqrt{\gamma t} \quad (3.18)$$

Um potencial de ação ocorrerá quando a tensão $V(0, t)$ atingir o valor de limiar V_{Th} . A relação intensidade-duração tem então a forma:

$$\frac{J_s}{J_R} = \frac{1}{\operatorname{erf} \sqrt{\gamma t}} \quad (3.19)$$

onde a corrente de reobase J_R é dada por:

$$\begin{aligned} J_R &= \frac{2 \pi a^2 \sqrt{\gamma} V_{Th}}{\rho \sqrt{D}} \\ &= 2 \pi V_{Th} \sqrt{\frac{2 \pi a^3 C_M}{\rho}} \end{aligned} \quad (3.20)$$

A Eq. (3.18) pode então ser reescrita como:

$$V(0, t) = V_{Th} \frac{J_s}{J_R} \operatorname{erf} \sqrt{\gamma t} \quad (3.21)$$

Substituindo os valores dos parâmetros a 6.3 °C ⁽²⁾:

$$\begin{aligned} \gamma &= 0.7 \text{ (ms)}^{-1} \\ V_{Th} &= -6 \text{ mV} \\ a &= 238 \times 10^{-4} \text{ cm} \\ \rho &= 35.4 \text{ } \Omega \cdot \text{cm} \\ D &= 0.336 \text{ cm}^2 \cdot \text{(ms)}^{-1} \end{aligned} \quad (3.22)$$

obtemos $J_R = -0.87 \text{ } \mu\text{A}$, perto do valor de $-0.82 \text{ } \mu\text{A}$ obtido "empiricamente" por Cooley e Dodge. Todavia, para durações menores de pulsos de corrente a Eq. (3.19) não é adequada pois desvia-se dos valores obtidos por aqueles autores, conforme vemos pela linha tracejada na figura abaixo (Fig. 3.4). (É interessante notar que a Eq. (3.19) fica, para pequenos T, dada por $J_s \propto 1/\sqrt{T}$,

² O valor $V_{Th} = -6 \text{ mV}$ baseia-se em informação dada em [5, pág. 535], embora refira-se a condições de grameamento espacial.

que incidentalmente é a relação encontrada por Nernst em 1908 ([64], citado por Cole [45]), para descrever a variação, causada por uma corrente, na concentração de íons nas proximidades de uma membrana permeável seletiva.

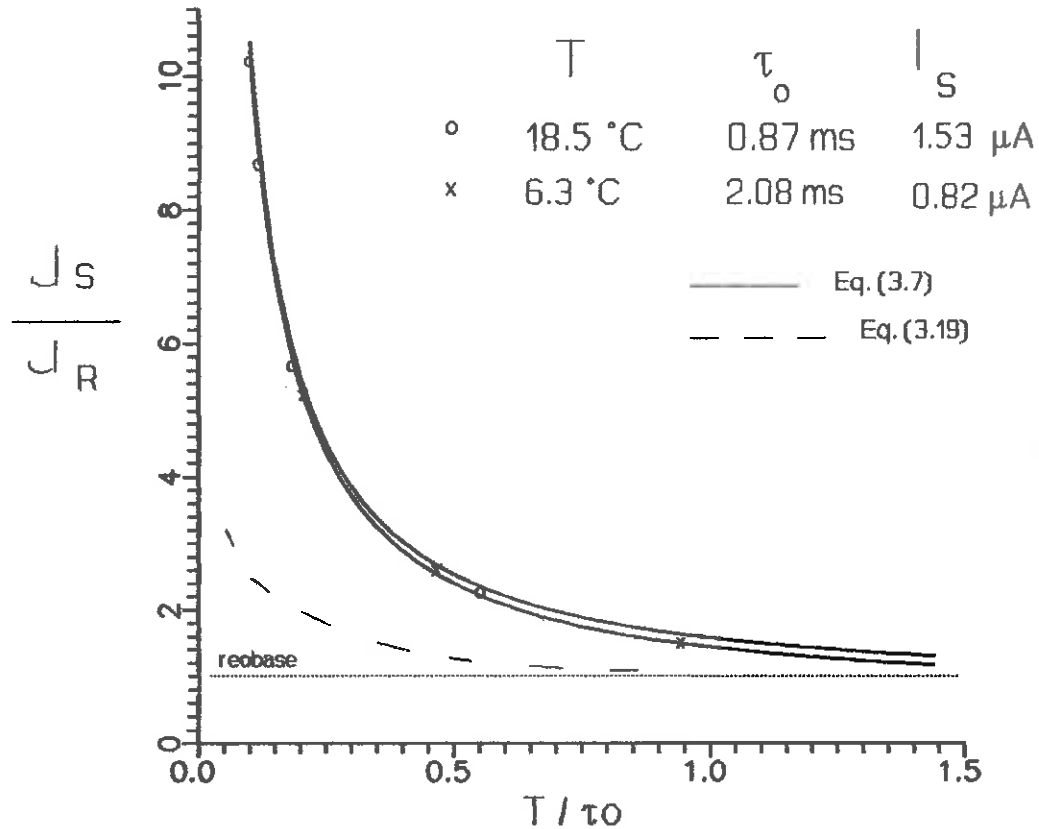


Fig. 3.4 Curvas de limiar intensidade-duração para excitação pontual de axônio infinito. Os pontos foram calculados por tentativas com as equações de Hodgkin-Huxley por Cooley e Dodge [41] e as linhas contínuas são dadas pelas Eq. (3.7), do modelo de Hill. A linha tracejada corresponde à Eq. (3.19).

3.2.3 Modelo de excitação e limiar. Se considerarmos aproximadamente válida para T longos a expressão (3.19) deduzida acima, já que aparentemente o valor de J_R calculado é satisfatório, o desvio para T pequenos, visto na Fig. 3.14, pode ser atribuído ao fenômeno de acomodação. Este fenômeno é conceituado *experimentalmente* nos seguintes termos: quando a corrente injetada cresce linearmente no tempo, quanto menor a taxa de crescimento mais demora para ocorrer a excitação e também maior deverá ser o valor da corrente (Noble e Stein [60], citando Nernst (1908)). No modelo de Hill, Eq. (3.23) abaixo, a acomodação é levada em conta através da variável U, associada ao limiar, dependente do potencial V e do tempo:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= b J_s - \frac{V}{\kappa} \\ \dot{U} &= \frac{V - U + U_0}{\lambda} \end{aligned} \quad (3.23)$$

onde κ e λ são respectivamente as constantes de tempo de excitação e acomodação, tendo-se em geral $\lambda \geq \kappa$ [60]. Para pulsos $J_s(t)$ retangulares, as soluções de (3.23) levam às Eq. (3.7) que correspondem respectivamente aos limites $\lambda/\kappa = \infty$ e $\lambda/\kappa = 1$, sendo que $\tau_0 \equiv \kappa$. O modelo nos diz essencialmente que, mediante a excitação $J_s(t)$, V e U variam e, dependendo das características de $J_s(t)$, poderão eventualmente coincidir (a menos de uma constante pré-fixada), disparando então um impulso. Este modelo, por sua atraente simplicidade e alcance, tem sido aceito e aperfeiçoado [65]. Não obstante, o fato de a variável U ter um caráter abstrato é considerado por Cole ([45], pág. 128). Para contornar esta restrição de Cole tentaremos mostrar a seguir que a relação de intensidade-duração de Hill pode ser obtida como solução de um sistema um pouco diferente do (3.23) mas que admite interpretação física mais palpável, pois identificaremos a variável auxiliar U com a corrente iônica.

Consideremos então a Eq. (3.8) que dá o gradiente de V em $x=0$. Nossa primeira hipótese é estender sua validade admitindo que a carga Q injetada e, portanto, a corrente,

espalha-se exponencialmente nas vizinhanças do ponto de excitação (Fig. 3.5):

$$J_s(x, t) = J_s e^{-k_1 x} \quad , \quad t \geq 0 \quad (3.24)$$

onde J_s é constante. Daí,

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} = - \frac{\rho}{2\pi a^2} J(x) \quad , \quad x \neq 0 \quad (3.25)$$

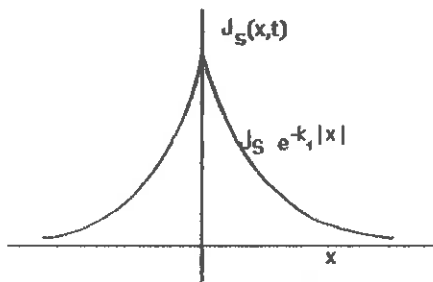


Fig. 3.5 Gráfico da distribuição de corrente ao redor do ponto de injeção em $x=0$.

Derivando a Eq. (3.25) e multiplicando por $D=a/(2\rho C_M)$ obtemos, em $x=0$:

$$D \frac{\partial^2 V(0, t)}{\partial x^2} = \frac{1}{C_M} \frac{k_1}{4\pi a} J_s \quad (3.26)$$

A Eq. (3.5) pode ser reescrita na forma:

$$C_M \frac{\partial V}{\partial t} = C_M D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - I_i \quad (3.27)$$

e em $x=0$, usando a (3.26), a (3.27) fica:

$$C_M \frac{\partial V}{\partial t} = b J_s - I_i \quad (3.28)$$

onde $b=k_1/(4\pi a)$. O próximo passo é supor que a corrente iônica seja controlada, abaixo do limiar, por um processo de relaxação semelhante ao de um circuito indutivo como o da Fig. 3.6. Esta hipótese baseia-se em evidências experimentais detectadas por Cole [66] e já foi usada também por Scott [62] na determinação da relação intensidade-duração a partir do conceito de impedância

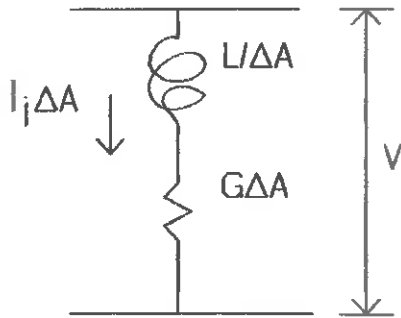


Fig. 3.6 Modelo para a dinâmica da corrente iônica.

característica da linha, portanto numa abordagem bastante diferente da que estamos desenvolvendo aqui. No Cap. 7 daremos mais subsídios para esta representação, em conexão com a dedução de circuito equivalente para pequenos sinais. Juntando a equação do ramo esquematizado na Fig. 3.6 e a equação (3.28) temos o seguinte sistema válido para $x=0^+$ e $x=0^-$:

$$\begin{aligned} C_M \dot{V} &= bJ_s - I_i \\ L_M \dot{I}_i &= V - \frac{I_i}{G_i} \end{aligned} \quad (3.29)$$

onde podemos considerar \dot{V} e \dot{I}_i derivadas ordinárias. Observar que a segunda das equações acima equivale à segunda das equações (3.7), mas nosso modelo é formalmente diferente porque enquanto I_i está presente na primeira equação, no sistema (3.7) a primeira equação é independente de U . Além disto, a primeira equação acima foi deduzida diretamente do modelo de Hodgkin-Huxley e ambas as variáveis V e I_i têm interpretação física evidente. Para completar o modelo, acrescentamos as condições:

1) o limiar de disparo é dado por um valor crítico da taxa de variação de I_i :

$$\frac{dI_i}{dt} \geq \frac{V_1}{L_M} \quad (3.30)$$

2) a corrente de rebase J_R é a corrente externa mínima capaz de acelerar I_i até a taxa de limiar (3.30), e é calculada com a condição:

$$\frac{d^2 I_i}{dt^2} = 0 \quad (3.31)$$

O funcionamento deste sistema pode ser visualizado utilizando o diagrama de fase da Fig. 3.7, abaixo, no qual inserimos uma curva estacionária como a da Fig. 2.4. As retas tracejadas são isóclinas de $\dot{V}=0$ e $\dot{I}_i=0$ e P é o ponto singular atrator que

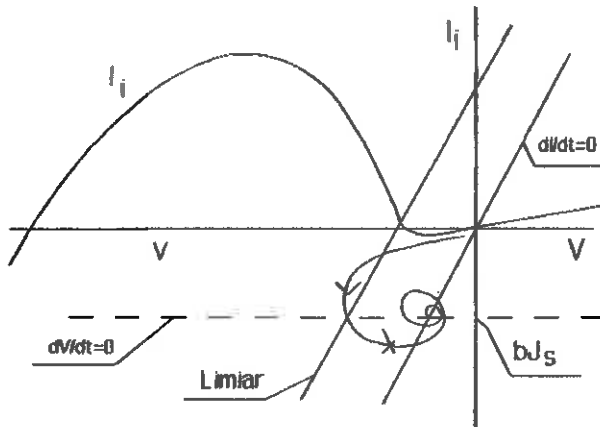


Fig. 3.7

desloca-se da origem com a aplicação do pulso de corrente de amplitude J_s . A reta pontilhada corresponde à condição de disparo (3.30), que pela (3.29) pode ser escrita como:

$$I_i = (V - V_1) G \quad (3.32)$$

A linha orientada ilustra a trajetória na direção do ponto P mas que ao cruzar com a reta pontilhada faz disparar o processo de formação do potencial de ação. Na reobase, a trajetória tangencia a reta (3.32) no ponto:

$$V = \frac{bJ_R}{G} + V_1 \left(1 - \frac{C_M}{L_M G^2}\right)$$

$$I_i = bJ_R - V_1 \frac{C_M}{L_M G^2} \quad (3.33)$$

Em geral, a inclinação da trajetória é dada por:

$$\frac{dI_i}{dV} = \frac{C_M}{L_M} \frac{V - \frac{I_i}{G}}{bJ_s - I_i} \quad (3.34)$$

No limiar (Eq. 3.32), temos:

$$\frac{dI_i}{dV} = \frac{C_M}{L_M} \frac{V_1}{bJ_s - (V - V_1)} > 0 \quad (3.35)$$

Anulando a corrente externa quando o sistema atinge o limiar, a inclinação logo após este instante fica por

$$\frac{dI_i}{dV} = - \frac{C_M}{L_M} \frac{V_1}{(V - V_1)G} < 0 \quad (3.36)$$

e as Eq. (3.29) prevêm que a trajetória volta à origem. Esta volta, porém, é impedida pela atuação mais forte das não-linearidades. Trajetória típica para $J_s \geq J_k$ seria como na Fig. 3.8. A redução inicial do valor absoluto de V está de acordo com

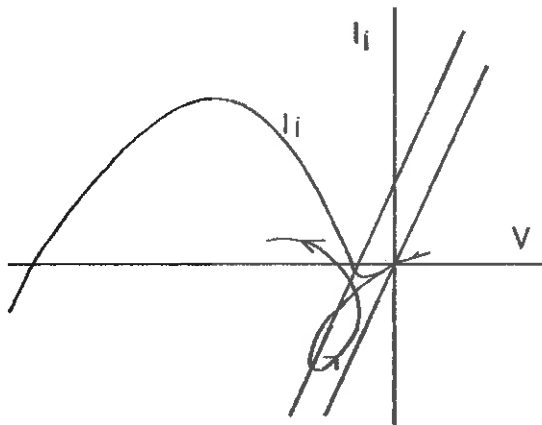


Fig. 3.8

a observada por exemplo nos potenciais de ação calculados por Cooley e Dodge [41], reproduzido abaixo (Fig. 3.9). A solução do sistema linear (3.29) é fácil de obter, e simples manipulação das equações nos leva à seguinte relação intensidade-duração:

$$\frac{J_B}{J_R} = \frac{\left(1 - \frac{\kappa}{\lambda}\right) \left(\frac{\kappa}{\lambda}\right)^{\frac{1}{\kappa} - 1}}{e^{-\frac{T}{\lambda}} - e^{-\frac{T}{\kappa}}} \quad (3.37)$$

onde

$$\kappa = \frac{2GL_M}{1 + \sqrt{1 - \frac{4G^2L_M}{C_M}}}$$

$$\lambda = \frac{2GL_M}{1 - \sqrt{1 - \frac{4G^2L_M}{C_M}}} \quad (3.38)$$

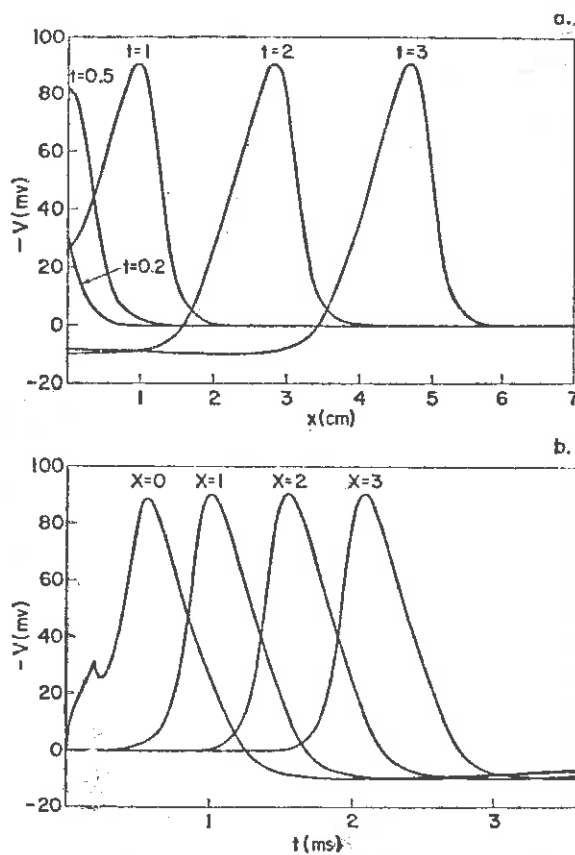


Fig. 3.9 Resposta do modelo de Hodgkin-Huxley a um estímulo de 0.2 ms e intensidade de $10 \mu\text{A}$ (cerca de 1.5 vezes o limiar), a 18.5°C [41]. Observar na parte b o impulso para $x=0$, em que ao cessar o estímulo a derivada dV/dt muda de sinal, como descrito no modelo, embora linear, que estamos considerando.

A Eq. (3.37) tem a forma da obtida por Hill [61], mas conforme vemos pelas Eq. (3.23), (3.29) e (3.38), λ e κ têm diferentes representações em cada modelo. Observar que $\lambda = \kappa = L_M G / 2$ se $C_M / G = 4GL_M$ e $\lambda \gg \kappa$ se $C_M G \gg 4GL_M$, implicando $\lambda = C_M / (2G)$ e $\kappa = GL_M / 4$. Em cada caso a (3.37) tende, respectivamente, às formas (3.7), desenhadas na Fig. 3.4, onde:

$$\tau_0 = \lim_{\substack{T \rightarrow 0 \\ \frac{\lambda}{\kappa} \rightarrow \infty}} \frac{TJ_s}{J_R} = 2.72 \lim_{\substack{T \rightarrow 0 \\ \frac{\lambda}{\kappa} \rightarrow 1}} \frac{TJ_s}{J_R} = \kappa \quad (3.39)$$

A máxima duração T para validade da Eq. (3.37) é dada por

$$T_{\max.} = \kappa \frac{\left(\frac{\lambda}{\kappa}\right)^{\frac{1}{\frac{\lambda}{\kappa}-1}} \ln \frac{\lambda}{\kappa}}{1 - \frac{\kappa}{\lambda}} \quad (3.40)$$

sendo que $T_{\max} = 2.72 \kappa$ para $\lambda/\kappa = 1$.

Não nos estenderemos na análise, já que nosso objetivo era mostrar que a fórmula de Hill para a relação intensidade-duração pode ser obtida a partir de idéias menos abstratas. Podemos agora dar uma interpretação mais intuitiva, um vez que a variável de acomodação de Hill foi substituída pela corrente iônica total que atravessa a membrana, e a condição de disparo é entendida como a necessidade de saída de íons de potássio atingir ou ultrapassar uma taxa mínima, independente do tipo ou intensidade da excitação externa. A inserção do modelo de Hill no plano de fase $I_i \times V$ e sua conexão com a curva estacionária estudada no Cap. 2 é proposta aqui como uma revitalização daquele modelo e uma contribuição ao trabalho interpretativo de Noble e Stein [60]. Como já dissemos, citando Cole, o modelo de Hill é muito importante por ser linear, mas podemos imaginar uma extensão das nossas equações supondo que os parâmetros G e L_M variam, embora seja complicada a consideração analítica desses efeitos. Um caminho de generalização de nosso procedimento é representar a corrente iônica por um sistema linear de terceira ordem obtido diretamente das equações de Hodgkin-Huxley, como o

correspondente ao circuito equivalente de pequenos sinais deduzido por Sabah e Leibovic [67], mostrado abaixo na Fig. 3.10. A principal vantagem desta generalização seria o conhecimento dos

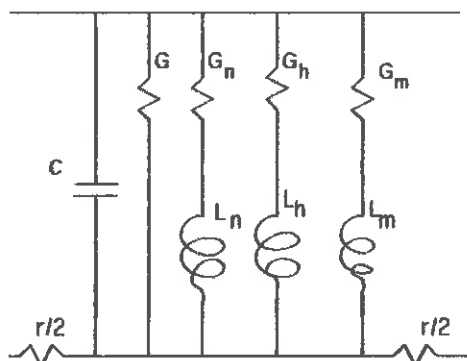


Fig. 3.10 Circuito equivalente de pequenos sinais em torno do ponto de repouso [67].

valores das condutâncias e indutâncias em termos dos parâmetros experimentais das equações de Hodgkin-Huxley. Uma desvantagem seria ter a relação intensidade-duração como uma função implícita. A desvantagem principal, porém, é que o plano de fase $I_i \times V$ cede lugar a um espaço tetradimensional e, embora ganhando em precisão, perderemos na captação intuitiva. Entretanto, o novo circuito equivalente de pequenos sinais que apresentaremos na Sec. 7.6 é bidimensional e permite um tratamento análogo ao desta seção.

A substituição de J_s/J_R dado pela Eq. (3.37) - ou das formas limites Eq. (3.7) - na (3.21) fornece o gráfico da Fig. 3.11 da voltagem local atingida no instante T. A carga elétrica de limiar injetada pontualmente é a área sob o pulso $J_s(t)$. Como em nosso desenvolvimento teórico a excitação gera dois potenciais de ação, a carga Q(T) correspondente necessária para a geração de cada um é dada pela metade da área:

$$Q(T) = \frac{TJ_s(t)}{2} = \frac{J_R}{2} T \frac{(1 - \frac{\kappa}{\lambda}) (\frac{\kappa}{\lambda})^{\frac{1}{\kappa} - 1}}{e^{-\frac{T}{\lambda}} - e^{-\frac{T}{\kappa}}} \quad (3.41)$$

As curvas Q(T) correspondentes aos valores extremos 1 e ∞ de λ/κ

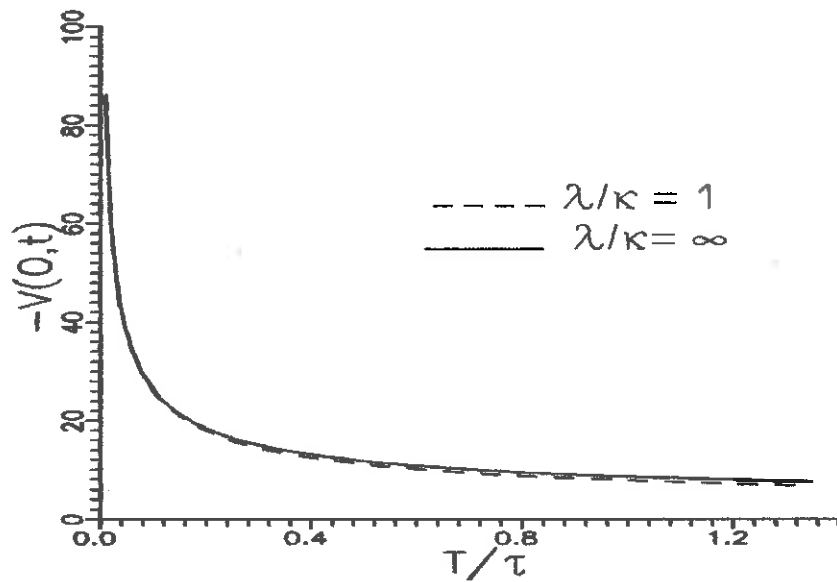


Fig. 3.11 Voltagem no ponto de injeção de corrente, Eq. (3.21) e (3.37).

estão desenhados na Fig. 3.12. Nesta figura estão indicados também os pontos obtidos por Noble e Stein [60], através de integração numérica das equações de Hodgkin-Huxley.

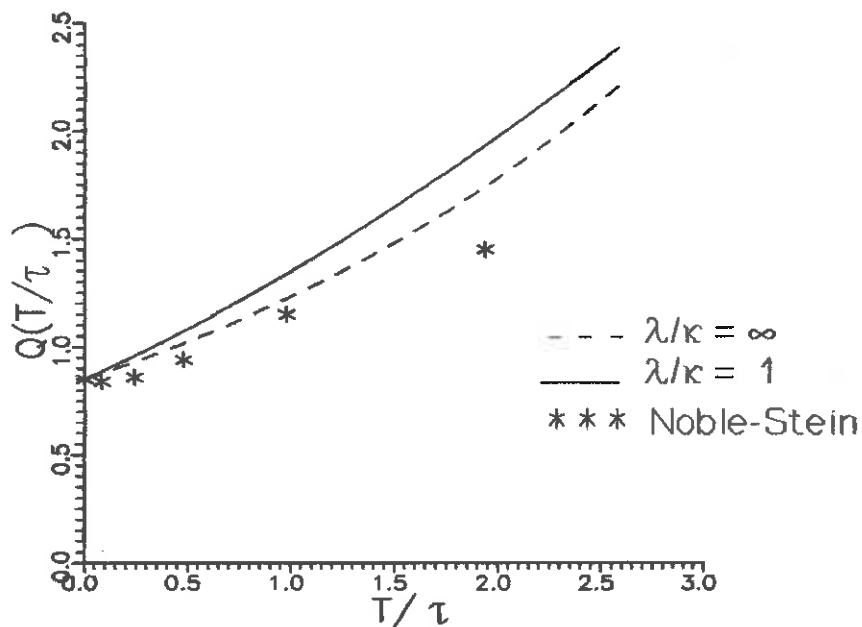


Fig. 3-12 Carga elétrica de limiar, segundo a Eq. (3.41) e os cálculos de Noble e Stein. Vide texto.

3.3 Expressão aproximada para o impulso. Por grampeamento espacial queremos significar, conforme já foi explicado no Cap. 1, a técnica experimental em que um fio metálico é inserido ao longo do interior do axônio, portanto anulando a resistência do axoplasma. Nestas condições a variável espacial desaparece e o efeito coletivo da capacitância e canais da membrana fica descrito pelo sistema dinâmico (1.25). A integração numérica das Eq. (1.25) fornece curvas de potenciais de ação de membrana como o da Fig. 3.13. O sistema (1.25) pode ser expresso, alternativamente, por um conjunto de equações integrais no tempo cujos integrandos são interdependentes através das va-

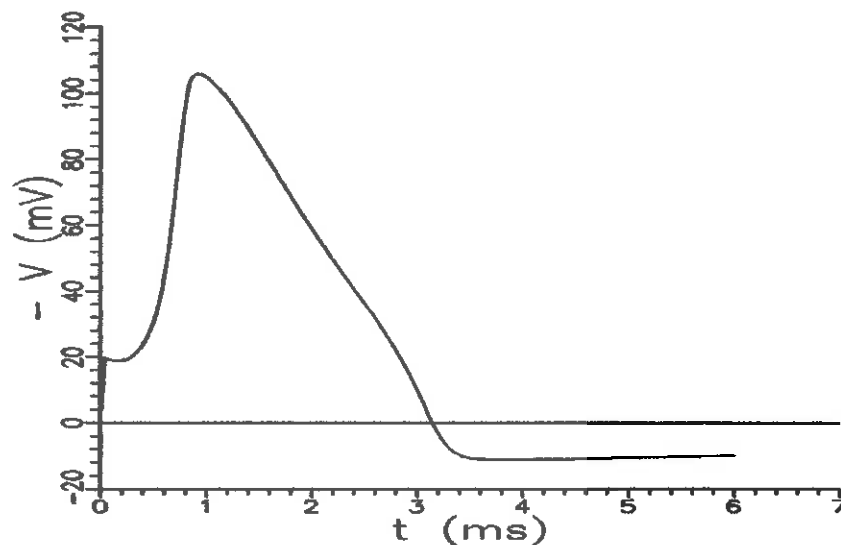


Fig. 3.13 Potencial de ação de membrana, de acordo com as Eq. (1.25). Choque inicial de 20 nC/cm^2 .

riáveis V , m , n e h , semelhante ao examinado na subseção 3.2.1. Interessamos aqui obter $V(t)$ como função explícita aproximada que contenha as características da forma dos potenciais de ação, e assim ajude a revelar o funcionamento analítico das soluções. A abordagem que utilizaremos consiste em definir duas regiões lineares separadas por um hipotético limiar de excitação V_{Th} do potencial elétrico da membrana, suposto constante. Vamos tomar, no lugar das Eq. (1.25 III) as seguintes equações lineares por partes:

$$\begin{aligned}
\dot{m} &\approx [a(V) - m] / \tau_1 \\
\dot{h} &\approx [b(V) - h] / \tau_2 \\
\dot{n} &\approx [c(V) - n] / \tau_3
\end{aligned}
\tag{3.42}$$

onde, tendo por base a Fig. 1.29, as constantes de tempo τ_m , τ_h e τ_n e as funções $m_0(V)$, $h_0(V)$ e $n_0(V)$ foram substituídos respectivamente pelos valores constantes τ_1 , τ_2 e τ_3 e as funções $a(V)$, $b(V)$ e $c(V)$:

$$\begin{aligned}
\tau_1 &= 0.4 \text{ ms} , \quad \tau_2 = 1.0 \text{ ms} , \quad \tau_3 = 2.5 \text{ ms} \\
a(V) &= \begin{array}{ll} 0.053 , & V > V_{Th} \\ 1.0 , & V \leq V_{Th} \end{array} \\
b(V) &= \begin{array}{ll} 0.596 , & V > V_{Th} \\ 0 , & V \leq V_{Th} \end{array} \\
c(V) &= \begin{array}{ll} 0.318 , & V > V_{Th} \\ 1.0 , & V \leq V_{Th} \end{array} \\
V_{Th} &= -10 \text{ mV}
\end{aligned}
\tag{3.43}$$

A Eq. (1.25 I) pode ser reescrita como:

$$C_M \dot{V} + (g_{Na} + g_K + g_L) V = g_{Na} V_{Na} + g_K V_K + g_L V_L + I_s
\tag{3.44}$$

onde g_{Na} e g_K são dados pelas Eq. (1.16) e (1.19). As soluções das Eq. (3.42) que partem do repouso e atravessam o limiar de excitação em $t=t_1$ são, para $t \geq t_1$, dada por:

$$\begin{aligned}
m &= 1 - 0.947 e^{-\frac{(t-t_1)}{0.4}} \\
h &= 0.596 e^{-(t-t_1)} \\
n &= 1 - 0.682 e^{-\frac{(t-t_1)}{2.5}}
\end{aligned}
\tag{3.45}$$

De um modo mais geral as soluções são:

$$\begin{aligned}
 m(t, t_i) &= a(V) - [a(V) - m(t_i)] e^{-\frac{(t-t_i)}{\tau_1}} \\
 h(t, t_i) &= b(V) - [b(V) - h(t_i)] e^{-\frac{(t-t_i)}{\tau_2}} \\
 n(t, t_i) &= c(V) - [c(V) - n(t_i)] e^{-\frac{(t-t_i)}{\tau_3}}
 \end{aligned} \tag{3.46}$$

onde t_i indica cada instante em que V passar pelo limiar V_{Th} . Podemos então considerar as funções g_{Na} e g_K como dependentes só de t nas regiões de linearidades e casar a continuidade das soluções nas passagens pelo limiar usando as Eq. (3.46). Tomando a Eq. (3.44) como linear, em cada intervalo de integração a solução pode ser escrita como:

$$\begin{aligned}
 V(t, t_i) &= \frac{\int_{t_i}^t dt (V_{Na} g_{Na} + V_K g_K + V_L g_L) e^{\int \frac{g_m + g_K + g_L}{C_M} dt}}{C_M e^{\int_{t_i}^t \frac{g_m + g_K + g_L}{C_M} dt}} + \\
 &+ V(t_i) e^{-\int_{t_i}^t \frac{g_m + g_K + g_L}{C_M} dt}
 \end{aligned} \tag{3.47}$$

Uma expressão bem simples para a Eq. (3.47) pode ser escrita se considerarmos apenas a parte ascendente do potencial de ação e levando em conta só a influência da condutância de sódio. Neste caso, com $J_s(t)=0$, t_i e $V(0) \equiv V_{Th} = -10$ mV, temos:

$$\begin{aligned}
 V(t) &= V_{Na} - [V_{Na} - V(0)] e^{-\int_0^t \frac{g_m(t')}{C_M} dt'} \\
 g_K(t) &= \bar{g}_{Na} (1 - 0.947 e^{-\frac{t}{0.1}})^3 0.596 e^{-t}
 \end{aligned} \tag{3.48}$$

A Fig. 3.14 mostra o traçado das funções $V(t)$ e $g_{Na}(t)$. Para obter a curva completa de um potencial de ação, entretanto, precisamos usar as seguintes expressões, que devem ser combinadas

com (3.46) e (3.43):

$$\begin{aligned} g_{Na}(t, t_i) &= \bar{g}_{Na} m^3(t, t_i) h(t, t_i) \\ g_K(t, t_i) &= \bar{g}_K n^4(t, t_i) \end{aligned} \quad (3.49)$$

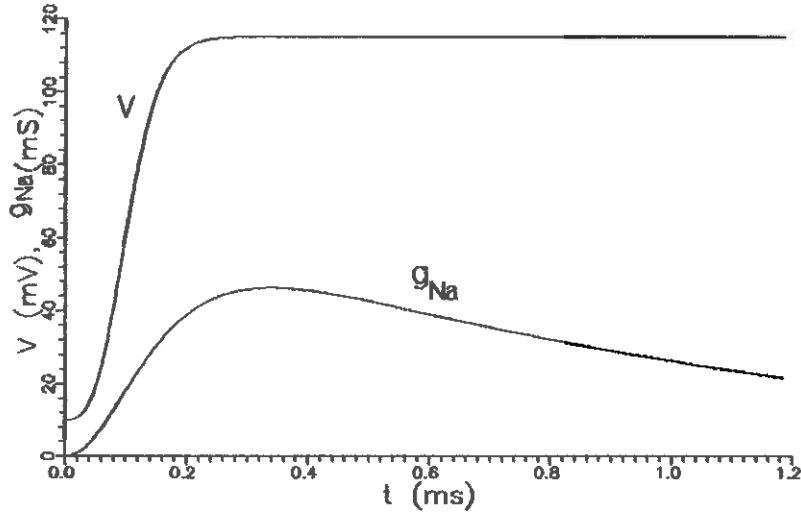


Fig. 3.14 Traçado de $V(t)$ e $g_{Na}(t)$ segundo a Eq.(3.48).

Definindo a função

$$F(t) = e^{\int \frac{g_{Na}(t) + g_K(t) + g_L}{C_M} dt} \quad (3.50)$$

onde a integral é indefinida, a Eq. (3.47) pode ser escrita como:

$$V = V_{Na} K_1 + V_K K_2 + V_L K_3 + V(t_i) K_4 + K_5 \quad (3.51)$$

onde

$$K_1 = \frac{1}{C_M} \frac{\int_{t_i}^t g_{Na}(t') F(t') dt'}{F(t)} \quad K_2 = \frac{1}{C_M} \frac{\int_{t_i}^t g_K(t') F(t') dt'}{F(t)} \quad (3.52a)$$

$$\begin{aligned}
K_3 &= \frac{1}{C_M} \frac{\int_{t_i}^t g_L F(t') dt'}{F(t)} & K_4 &= \frac{F(t_i)}{F(t)} \\
K_5 &= \frac{1}{C_M} \frac{\int_{t_i}^t I_g(t') F(t') dt'}{F(t)} & &
\end{aligned}
\tag{3.52b}$$

Consideremos $V(0)$ e uma densidade de corrente I_g constante atuando durante o tempo t_1 suficiente para V atingir o limiar de -10 mV. A partir deste instante temos $t_i = t_1$ nas equações acima, com $a=1$, $b=0$ e $c=1$. Durante a repolarização, no instante t_2 em que V atinge novamente o valor de -10 mV, substituímos t_i por t_2 nas equações, agora com $a=0.053$, $b=0.596$ e $c=0.318$, e com $m(t_i)$, $h(t_i)$ e $n(t_i)$ substituídos respectivamente pelos valores no instante t_2 . Procedendo assim, a curva $V(t)$ obtida da expressão (3.47) ou da (3.51) está mostrada na Fig. 3.15. Na Fig. 3.16 estão traçadas as condutâncias correspondentes.

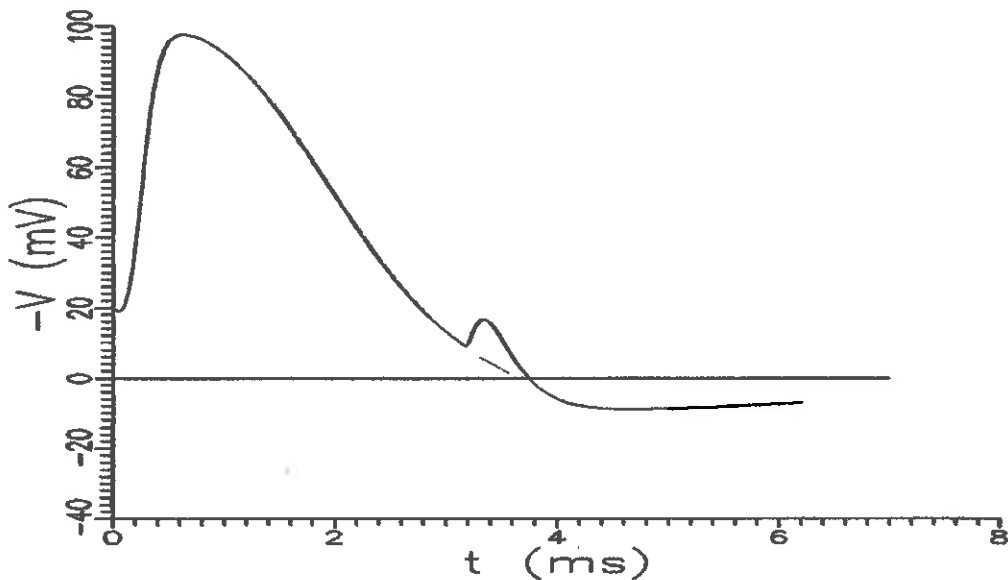


Fig. 3.15 Traçado de $V(t)$ segundo a equação (3.47). A variação abrupta dos parâmetros causa o transiente entre 3 e 4 ms.

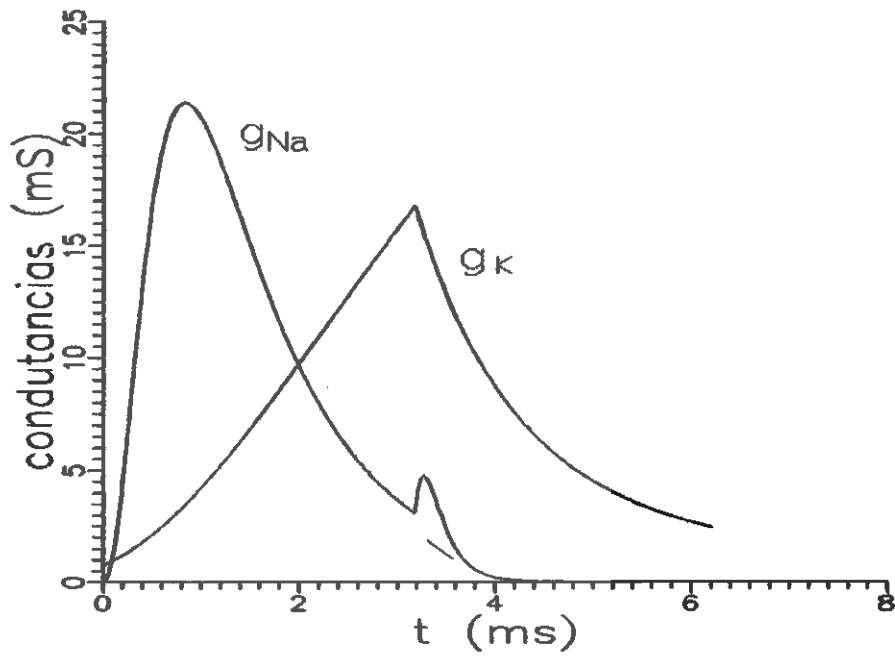


Fig. 3.16 Traçado das condutâncias de sódio e de potássio, correspondentes ao impulso $V(t)$ da Fig. 3.15.

CAPÍTULO 4

UMA GEOMETRIA DAS EQUAÇÕES DE HODGKIN-HUXLEY PARA O PROBLEMA DE FITZHUGH

"It may be that a curved-surface projection
instead of a planar one could be found..."

R. FitzHugh [7]

4.1 Introdução. Considerando as modelagens da membrana do nervo em termos de equações de estado, existem dois modelos importantes, a julgar pela vastíssima literatura desde a década de 1950 e incluindo já estes primeiros anos da década de 1990. O modelo fundamental é o de Hodgkin-Huxley, referido por Hastings [68], como sendo, "por suas detalhadas previsões respaldando fortemente a teoria, sem dúvida nenhuma o mais importante modelo matemático da Neurobiologia". Há inumeráveis e surpreendentes demonstrações de suas virtudes e poder descritivo, sendo que naturais limitações contidas na forma original podem eventualmente ser contornadas pelo acréscimo de novas variáveis, como observa FitzHugh [65] ao considerar o caso da *adaptação*¹. Também neste espírito é que têm aparecido muitos trabalhos, desde

¹Reformulações do modelo de Hodgkin-Huxley para incluir o fenômeno de adaptação foram realizadas por Partridge e Stevens [147] e por Krylov e Markovisky [148]. Este últimos sugeriram que a adaptação seja causada pela presença de *canais lentos* de potássio. Ver também [185, pp. 352-357].

o de Noble [69] na modelagem das células de Purkinge, ou de Frankenhaeuser e Huxley [70] e outros [71-73] nas modelagens do nó de Janvier da fibra mielinada, até os trabalhos descrevendo as complexas salvas ("bursts") de impulsos inerentes ao funcionamento de sistemas como a célula β -pancreática, a célula R-15 da *Aplisia* [74-81] e a fibra muscular da craca [146]. Há também a recente proposta de modificação para adequar o modelo a processos submicroscópicos [82].

Seguindo este critério de quantidade de artigos, teses e citações que inspira, o outro modelo importante é o de FitzHugh, ou modelo BVP (²), mais conhecido como modelo de FitzHugh-Nagumo (ver Scott [83]), após a contundente divulgação do modelo de FitzHugh através do artigo de Nagumo, Arimoto e Yoshisawa [8]. O que Nagumo *et al.* fizeram foi, partindo das equações de FitzHugh, elaborar um circuito RLC contendo um diodo túnel tal que apresentasse as mesmas características matemáticas. Ao associarem em cascata tal circuito, deduziram a equação da linha de transmissão, acrescentando, deste modo, a coordenada espacial que faltou na formulação original. Por causa desta generalização é que, na literatura, o trabalho citado como referência é quase sempre o de Nagumo *et al.*, e não o de FitzHugh³.

Neste capítulo nossa referência é, ao lado do de Hodgkin-Huxley, o acima citado trabalho original de FitzHugh. Tentaremos dar aqui alguma contribuição para a decifração da, nas palavras de Nagumo *et al.*, *engenhosa simplificação* realizada por FitzHugh sobre as equações de Hodgkin-Huxley. (A bem da verdade, FitzHugh creditou a K. S. Cole a idéia da possibilidade de representação do sistema excitável por uma generalização da equação de van der Pol⁴. Mencionamos a palavra *decifração* por

² FitzHugh denominou seu modelo de Bonhoeffer-van der Pol, ou BVP, acrescentando assim uma homenagem aos trabalhos de Bonhoeffer [11, 12], que usou espaços de fase no estudo da ativação de ferro passivado como modelo de excitação do nervo.

³ Outras extensões do modelo de FitzHugh foram feitas por Casten *et al.* [46] e McKean [84].

⁴ Cole estaria, provavelmente, baseando-se nos trabalhos de van der Pol sobre modelagens da batida do coração e também nos trabalhos de outros autores (ver referências no Cap. O). Vale citar

causa da natureza do problema topológico colocado por FitzHugh. Em sua tentativa de achar uma conexão entre as equações de Hodgkin-Huxley e o modelo BVP (ver Eq. 1.30) ele achou por bem criar um *falso* plano de fase cujos diagramas nele desenhados denominou de *diagrama fisiológico de estados*. De fato, as trajetórias de fase em seu modelo polinomial (Fig. 4.1) conectam-se qualitativamente com as do modelo de Hodgkin-Huxley pelos diagramas bidimensionais obtidos do modo descrito a seguir.

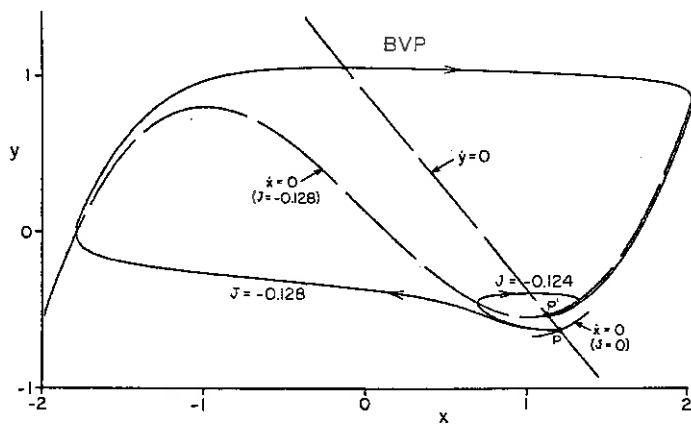


Fig.4.1 Trajetórias de fase do modelo Bonhoeffer-van der Pol (BVP). (Obs. - A nomenclatura x e y dos eixos nesta figura segue a do artigo original [7]. Corresponde respectivamente às novas variáveis u e w da seção 1.5).

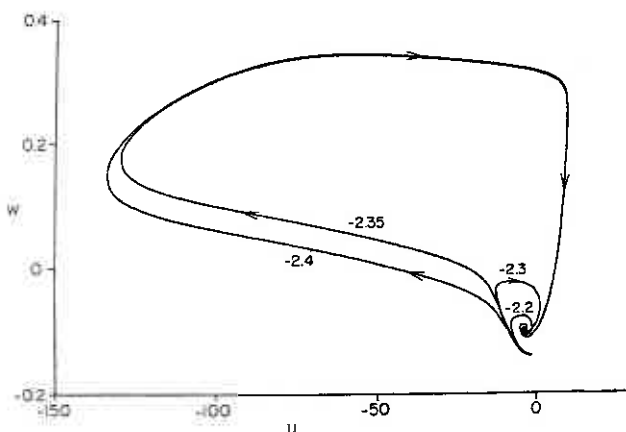


Fig. 4.2 Trajetórias no diagrama fisiológico de estados [7]. (Obs.- Não confundir estas variáveis u e w com as da seção 1.5. - Vide texto).

também uma conjectura de Cole [47] que vislumbra na teoria do diodo túnel um possível paradigma para encontrar a chave teórica para um modelo da membrana a partir de princípios básicos. Uma tentativa de elaborar uma teoria da membrana similar à das junções PN foi realizada por Mauro [85].

As trajetórias no espaço V, m, n, h projetam-se ortogonalmente sobre seis planos referenciais: V_m, V_n, V_h, m_n, m_h e n_h . FitzHugh escolheu os planos V_m e n_h e em cada um considerou uma reta convenientemente inclinada e orientada, sobre as quais as figuras projetadas devem ser reprojetaadas. Como essas retas não são necessariamente perpendiculares entre si, subentende-se também uma transformação adicional para resultar no sistema uw da Fig. 4.2. Raciocinando heurísticamente, FitzHugh concebeu esta intrincada operação para construir um sistema de eixos e extrair das inimagináveis trajetórias tetradimensionais projeções cujos traçados assemelham-se às trajetórias de seu sistema xy da Fig. 4.1.

O "Problema de FitzHugh" mencionado no título do presente capítulo refere-se a um comentário daquele autor em certo ponto de seu trabalho [7]:

"Unfortunately, one cannot say that the (u,w) plane is simply a deformation of the (x,y) phase plane of the BVP model, and therefore that from the Hodgkin-Huxley model can be derived a member of the class of two-dimensional excitable systems of which the BVP model is a representative. In fact, the (u,w) plane is not a phase plane at all. Since each of its points is a projection of a plane in the four-space, an infinite number of values of \hat{u} and \hat{w} will in general exist at that point. It may be that a curved-surface projection instead of a planar one could be found such as to make \hat{u} and \hat{w} unique at each point. Until such is found, however, the planar projection is simply a useful expository device, presented in the spirit of applied mathematics, for comparing the Hodgkin-Huxley and the BVP models"

FitzHugh parece propor algo difícil de realizar: representar um espaço de fase de quatro dimensões em um espaço de fase de duas dimensões. Tentaremos encaminhar a resposta a este problema estudando até que ponto isto pode ser feito sem sacrificar as propriedades quantitativas do modelo original de Hodgkin-Huxley. Equivalentemente a procurar uma "curved-surface projection", aplicaremos uma distorção no espaço original conservando a estrutura tetradimensional, mas procurando confinar as trajetórias dos potenciais de ação numa região muito próxima de um subespaço bidimensional, o que equivale a reduzir, sem

eliminar, a influência de duas das quatro variáveis. Eliminar parece ser realmente impossível, mas a visualização da dinâmica no novo espaço facilitará aproximações controladas, viabilizando a representação em três e em duas dimensões. Neste capítulo será deduzida a estrutura geométrica desse espaço, mas as argumentações que levarão às representações em dimensões mais baixas serão proteladas até o Cap. 6, quando serão obtidas trajetórias de fase praticamente idênticas às dos diagramas fisiológicos de estados mostrados na Fig. 4.2 e das ilustrações do já citado artigo [7] de FitzHugh.

Cabe mencionar aqui que a geometria subjacente das equações de Hodgkin-Huxley tem intrigado outros pesquisadores, como Krinskii e Kokoz [49] e depois Plant [50] e Awiszus *et al.* [56], que realizaram análises aproximadas usando métodos assintóticos. Tais análises são, pela sua natureza, condicionais e restritivas, mas a eles cabe, principalmente a Krinskii e Kokoz, o mérito da primazia da obtenção analítica de resultados que sugerem uma conexão com o modelo Bonhoeffer-van der Pol. O trabalho que ora apresentamos não tem, entretanto, relação teórica com os trabalhos destes autores, já que nossa abordagem e metodologia são outras, conforme delineado acima.

4.2 Uma transformação de variáveis

4.2.1 Definições. O espaço a que finalmente chegaremos no Cap. 6 será caracterizado pelo conjunto de variáveis x, y, z, w ⁵. Neste capítulo será estabelecida uma forte distorção do espaço original das equações de Hodgkin-Huxley pela substituição da variável m pela variável z . Chegaremos a esta variável em duas etapas, passando antes pela variável s . Mudemos, inicialmente, o referencial do potencial transmembrana para o potencial de equilíbrio V_K do potássio. Definimos:

$$x \equiv V - V_K \tag{4.1}$$

Abusando da notação ao conservar os símbolos α, β, Φ e H , as Eq. (1.18), (1.21), (1.22), (2.5) e (2.6) ficam redefinidas por :

⁵Os símbolo x, y, z, w passam a ter significados diferentes dos vistos nos capítulos anteriores e na seção precedente.

$$\begin{aligned}
\alpha_m(x) &= \frac{0.1(x+V_K-25)}{e^{0.1(x+V_K+25)} - 1} \\
\alpha_n(x) &= \frac{0.01(x+V_K+10)}{e^{0.1(x+V_K+10)} - 1} \\
\alpha_h &= 0.07 e^{\frac{x+V_K}{20}} \\
\beta_m(x) &= 0.07 e^{\frac{x+V_K}{18}} \\
\beta_n(x) &= 0.125 e^{\frac{x+V_K}{80}} \\
\beta_h(x) &= \frac{1}{e^{0.1(x+V_K+30)} + 1}
\end{aligned} \tag{4.2}$$

e

$$\Phi(x) = h_o \bar{g}_{Na} (x+V_K - V_{Na}) \left[\frac{\alpha_m(x) \tau_m(x)}{1 + \frac{\tau_m(x)}{3\tau_h(x)}} \right]^3 \tag{4.3}$$

$$H(x, h) = \frac{h^4/h_o}{\left[h - \frac{\alpha_h(x) \tau_h(x)}{1 + \frac{3\tau_h(x)}{\tau_m(x)}} \right]^3} \tag{4.4}$$

Vamos agora definir uma variável s como uma transformação envolvendo as variáveis x , m e h :

$$s \equiv \Phi(x) H(x, h) - \bar{g}_{Na} (x - X_{Na}) m^3 h \tag{4.5}$$

onde $X_{Na} = V_{Na} - V_K$. Definimos também uma variável p pela relação:

$$p \equiv \bar{g}_K n^4 \tag{4.6}$$

Então a Eq. (1.25 I) pode ser reescritas como⁶:

$$C_M \dot{x} = -\Phi(x) H(x, h) - px - g_L(x - X_L) + s + I_s(t) \quad (4.7)$$

onde $X_L = V_L - V_K$. Comparando a Eq. (4.7) com a Eq. (1.25 I) vemos que no lugar do vetor:

$$[V, m, n, h] \quad (4.8)$$

temos agora o vetor:

$$[x, s, p, h] \quad (4.9)$$

Este vetor define um estado no espaço de fase estruturado por um conjunto de equações diferenciais ordinárias envolvendo apenas as variáveis x , s , p e h . Pela Eq. (4.6) concluímos que a equação diferencial para \dot{p} é a equação de Bernoulli:

$$\dot{p} = 4 \alpha_n \bar{g}_K^{3/4} p^{3/4} - 4 (\alpha_n + \beta_n) p \quad (4.10)$$

Já a equação para \dot{s} , obtida pela diferenciação da (4.5) e eliminação da variável m , fica dada por:

$$\dot{s} = A + Bs + Cs^2 + D(\Phi H - s)^{2/3} \quad (4.11)$$

onde A , B , C e D são funções de s , p , h e $I_s(t)$:

$$A = A(x, p, h; I_s(t)) = \Phi H \left[\frac{\alpha_h}{h} - \frac{1}{\tau_h} - \frac{3}{\tau_m} - \Phi \left(\frac{\partial H}{\partial x} - \frac{H}{x - X_{Na}} \right) - H \frac{d\Phi}{dx} + \right. \\ \left. - \frac{\alpha_h - h/\tau_h}{H} \frac{\partial H}{\partial h} \right] - \left[\Phi \left(\frac{\partial H}{\partial x} - \frac{H}{x - X_{Na}} \right) + H \frac{d\Phi}{dx} \right] [px + g_L(x - X_L) - I_s(t)] \quad (4.12 I)$$

$$B = B(x, p, h; I_s(t)) = H \frac{d\Phi}{dx} + \Phi \left(\frac{\partial H}{\partial x} - \frac{H}{x - X_{Na}} \right) + \\ - \frac{\alpha_h}{h} + \frac{1}{\tau_h} + \frac{3}{\tau_m} + \frac{\Phi H + px + g_L(x - X_L) - I_s(t)}{x - X_{Na}} \quad (4.12 II)$$

⁶No que segue consideraremos $C_M = 1$, supondo capacitância expressa em μF . Eventuais possibilidades de $C_M \neq 1$ serão facilmente reconsideradas. Suporemos também, razoavelmente, tal como Hodgkin e Huxley, que o valor de C_M não sofre influência das variáveis.

$$C = C(x) = \frac{1}{x - X_{Na}} \quad (4.12 \text{ III})$$

$$D = D(x, h) = 3 \alpha_n [\bar{g}_{Na} (x - X_{Na}) h]^{1/3} \quad (4.12 \text{ IV})$$

4.2.2 A geometria das novas equações. De acordo com a seção precedente a nova forma das equações do modelo de Hodgkin-Huxley, sob grampeamento espacial, é (lembrar que $C_M=1$):

$$\begin{aligned} \dot{x} &= s - px - \Phi H - g_L (x - X_L) + I_s(t) \\ \dot{s} &= A + Bs + Cs^2 + D(\Phi H - s)^{2/3} \\ \dot{p} &= 4 \alpha_n \bar{g}_K^{3/4} p^{3/4} - 4(\alpha_n + \beta_n) p \\ \dot{h} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \end{aligned} \quad (4.13)$$

Consideremos o sistema autônomo com $I_s(t)=0$. As isóclinas correspondentes a $\dot{p}=0$ e $\dot{h}=0$ são dadas por

$$\begin{aligned} p &= \bar{g}_K (\alpha_n \tau_n)^4 \\ h &= \alpha_h \tau_h \end{aligned} \quad (4.14)$$

desenhadas respectivamente nas Fig. 4.3 e 4.4.

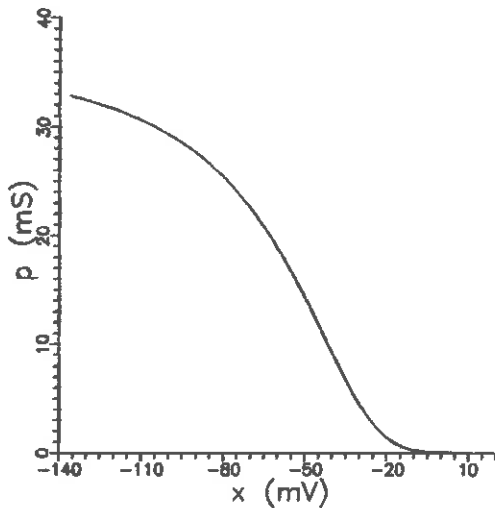


Fig. 4.3

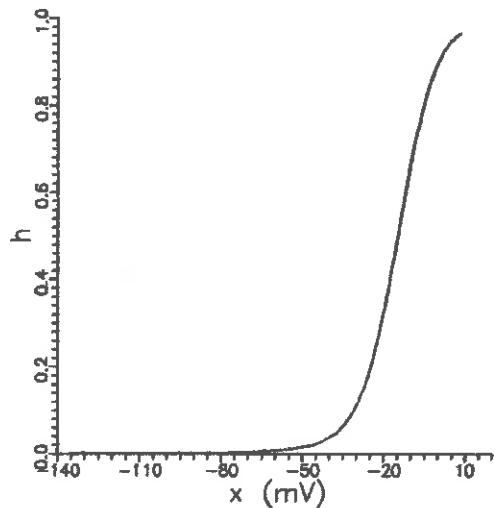


Fig. 4.4

Para $\dot{s}=0$, a isóclina é a superfície no espaço x, s, p, h dada pela equação implícita:

$$A + Bs + Cs^2 + D(\Phi H - s)^{2/3} = 0 \quad (4.15)$$

Para estudar a forma desta superfície é preciso adotar valores para x , p e h e achar, ponto por ponto, o valor de s por interação, usando por exemplo o método de Newton-Raphson [86]. A isóclina correspondente a $\dot{x}=0$ é a superfície dada por:

$$s - px - \Phi H - g_L(x - X_L) = 0 \quad (4.16)$$

Para visualizar a geometria desta superfície apresentaremos a seguir uma série de figuras correspondentes a cortes tridimensionais do espaço x , s , p , h .

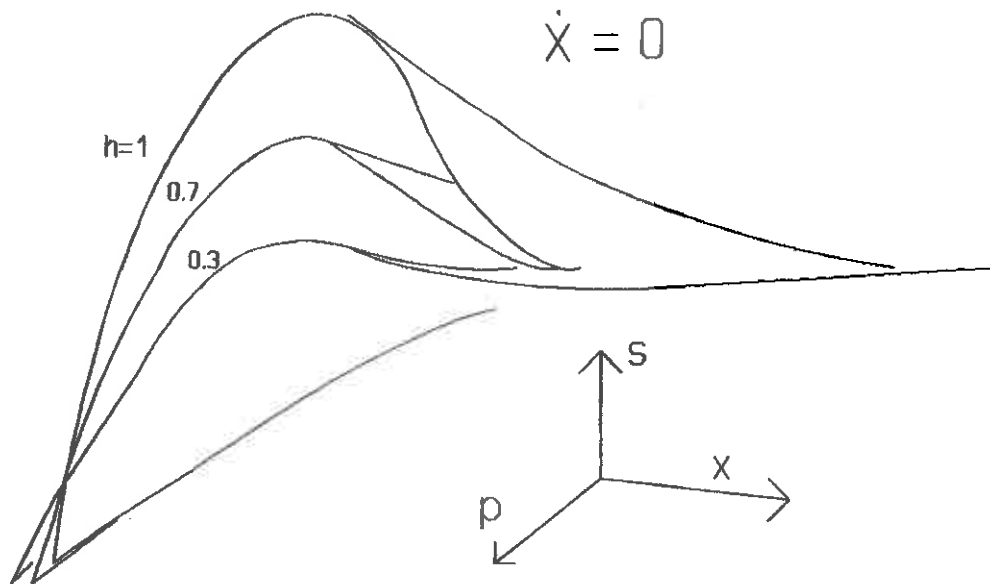


Fig. 4.5 Aspecto tridimensional da superfície (4.16) com h como parâmetro.

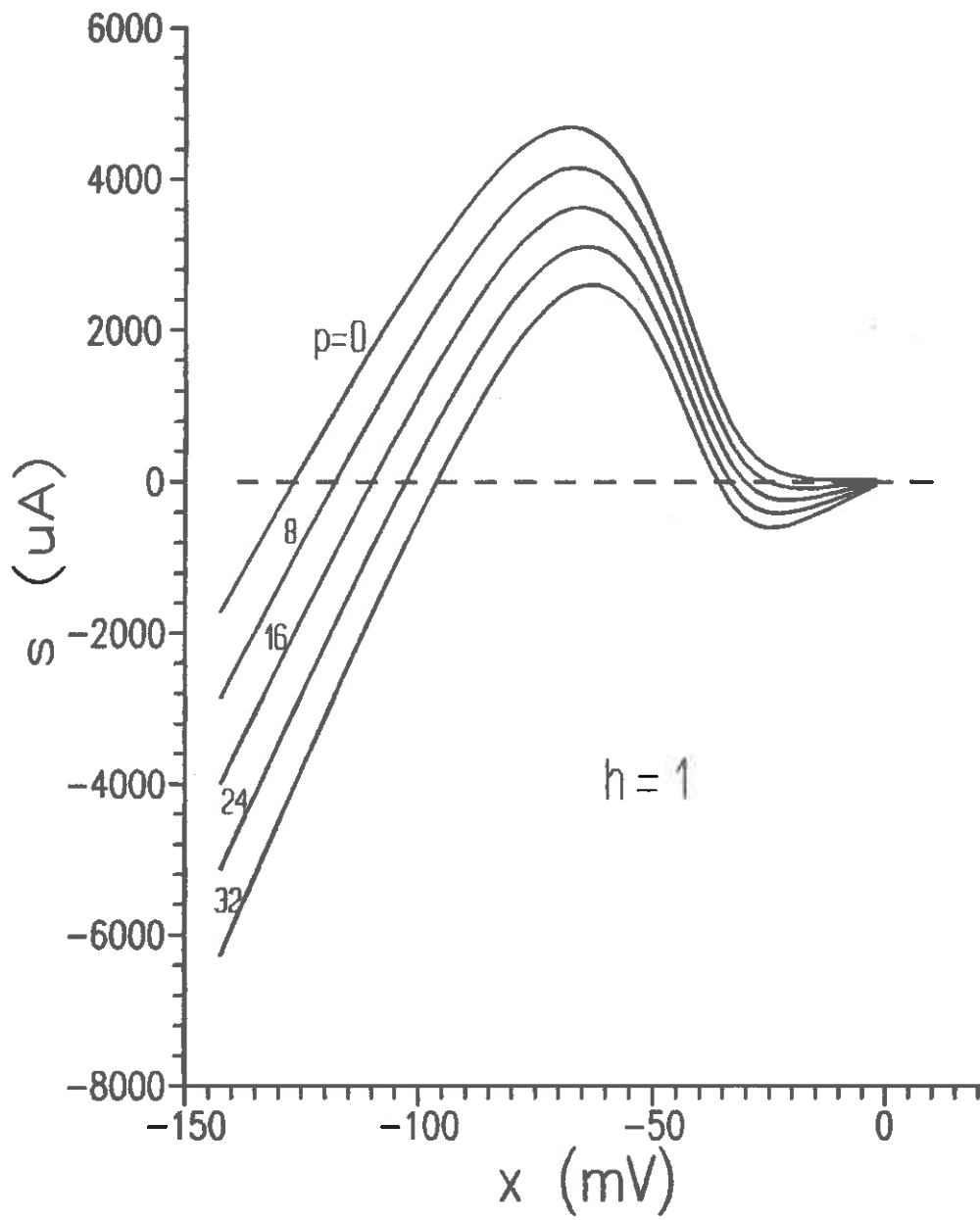


Fig.4.6 a)

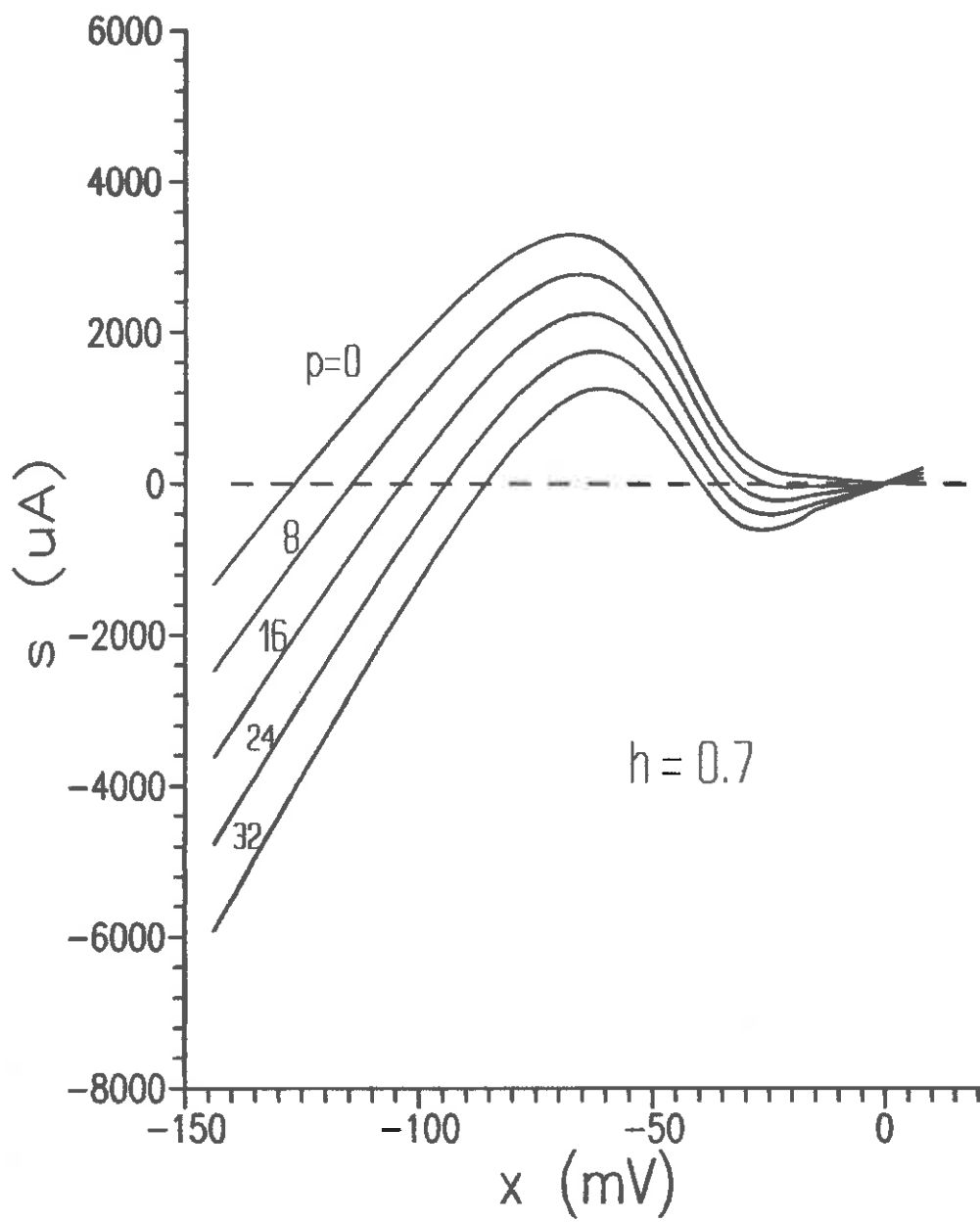


Fig. 4.6 b)

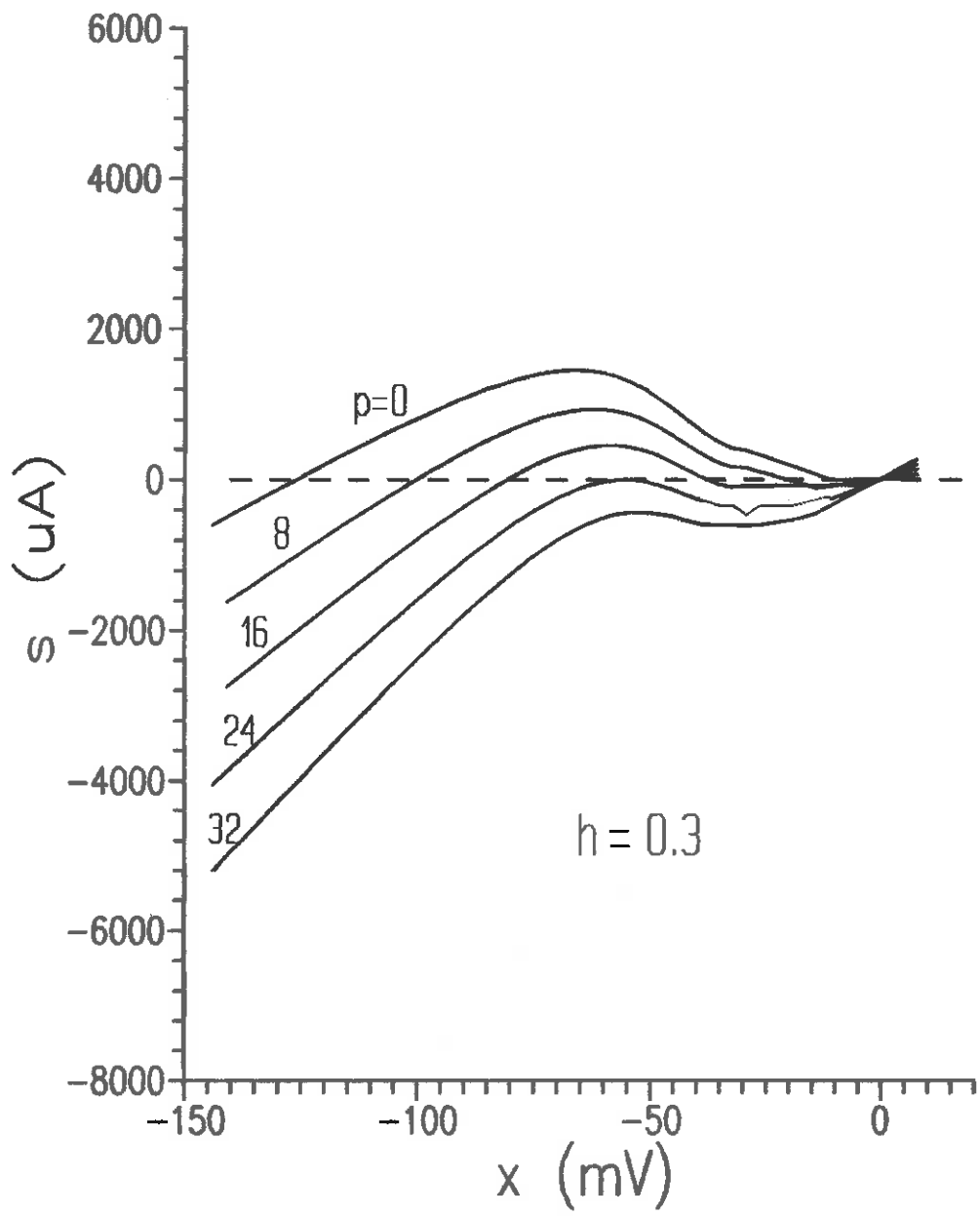


Fig. 4.6 c)

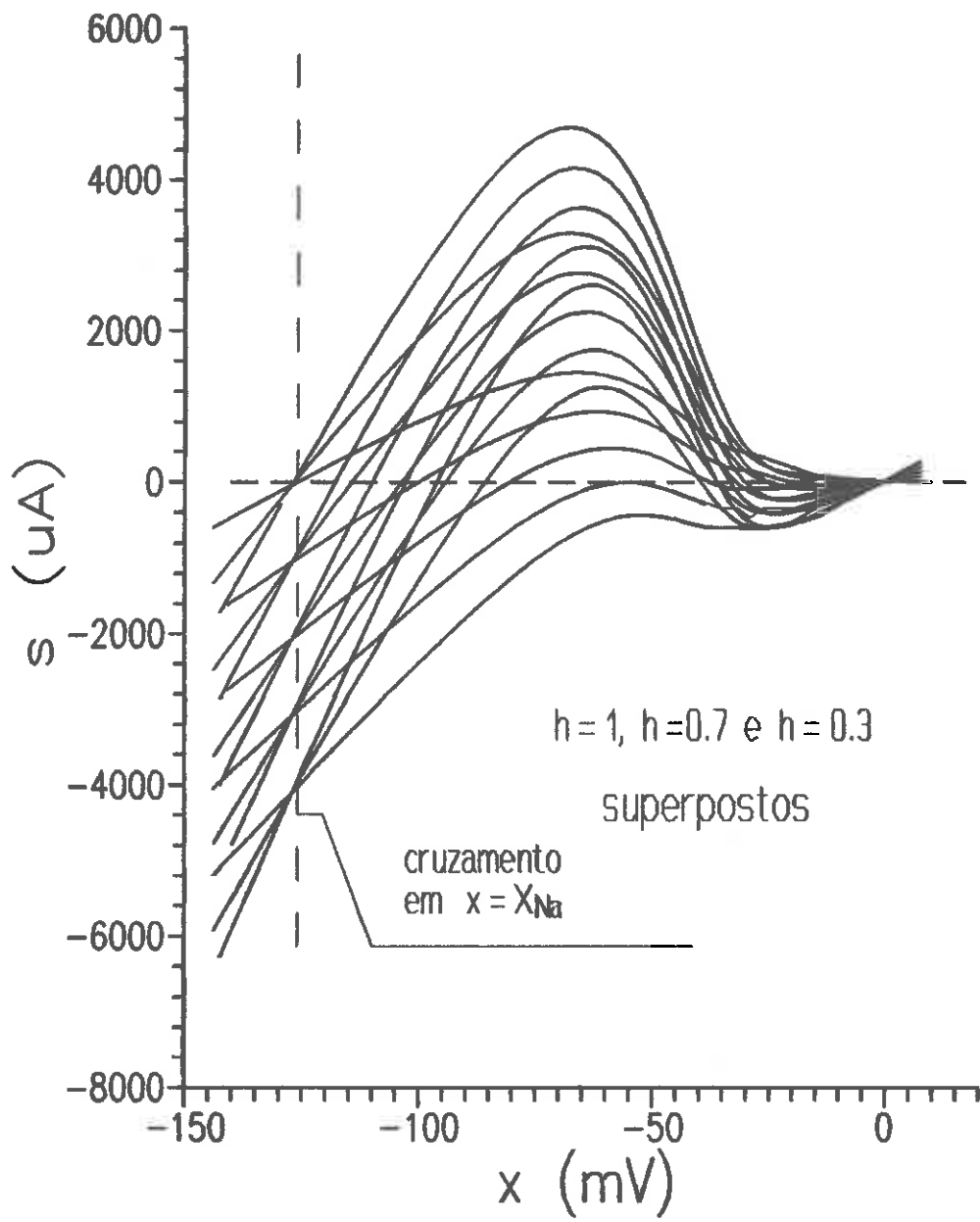


Fig. 4.6 d)

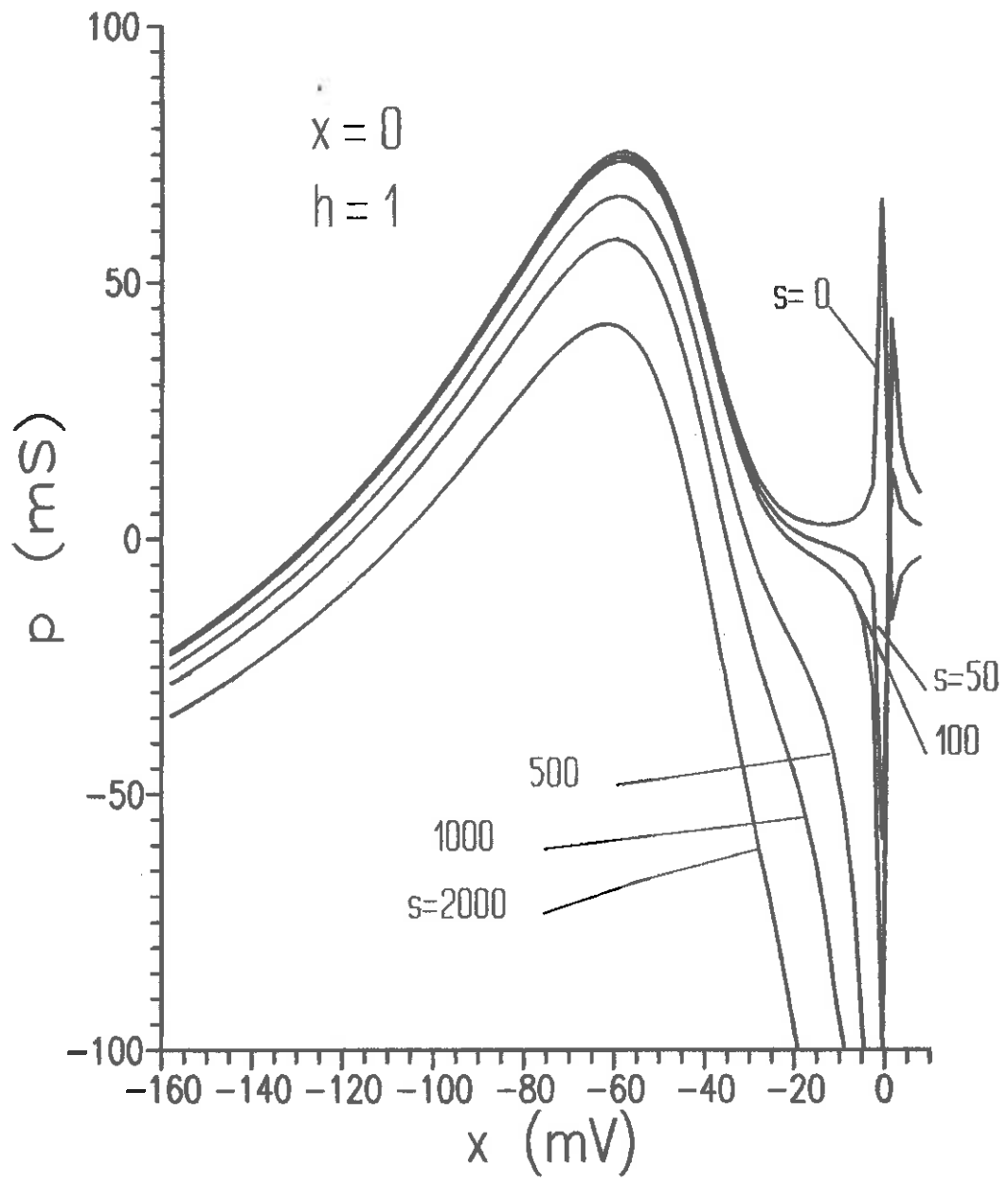


Fig. 4.6 e)

4.2.3 Comentário sobre esta seção. A definição da variável s tal como na Eq. (4.5) é imprescindível para o desenvolvimento dos tópicos subsequentes deste trabalho, e isto ficará claro na próxima seção (Sec. 4.3). Já a definição da variável p nas Eq. (4.6) e (4.10) é supérflua. Entretanto, daremos aqui uma justificativa historiando a motivação que nos levou às definições de p e s :

No início de nossa procura da geometria das equações de Hodgkin-Huxley o primeiro passo foi tentar vislumbrar no interior das equações alguma estrutura semelhante aos sistemas dinâmicos gradientes associados à catástrofe cúspide, tal como apresentados por Zeeman [87]. Esta primeira opção de abordagem foi lógica, natural, já que o modelo de Fitzhugh-Nagumo está relacionado à equação de van der Pol que, por sua vez, constitui um exemplo clássico de tais sistemas dinâmicos. A forma básica desses sistemas é deduzida de uma função potencial da forma:

$$\varphi = \frac{1}{4} x^4 + \frac{1}{2} a x^2 + b x \quad (4.17)$$

Dáí,

$$\dot{x} = -\frac{\partial \varphi}{\partial x} = -(x^3 + a x + b) \quad (4.18)$$

onde as variáveis de controle a e b são regidas, também, por equações diferenciais de primeira ordem. Tais sistemas têm geometria simples, esquematizada na Fig. 4.7. As regiões atratoras e repulsoras correspondem, respectivamente, às regiões de mínimos e máximos da função potencial $\varphi(x, a, b)$. Agora, definamos uma outra função potencial $\varphi(x, p, s, h; I_s)$, onde, numa primeira consideração, I_s pode ser tido como um parâmetro independente, de valor arbitrário mas constante:

$$\varphi = [h \int \Phi(x) dx + \frac{1}{2} g_L x^2 - (g_L X_L + I_s) x] + \frac{1}{2} p x^2 - s x \quad (4.19)$$

Definamos também a função:

$$F(x, h; I_s) = h \Phi(x) / h_o + g_L (x - X_L) - I_s \quad (4.20)$$

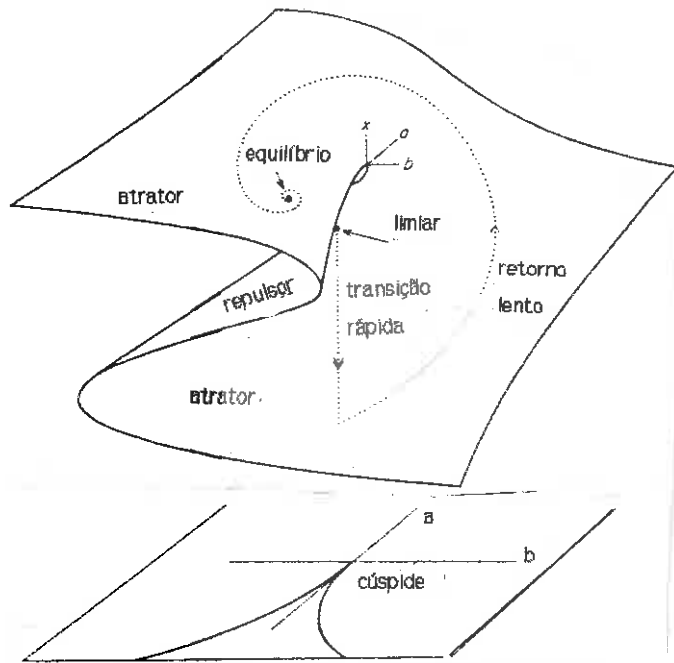


Fig. 4.7 Superfície isóclina da Eq. (4.18) a a projeção do contorno das dobras formando a figura com o ponto cúspide. (Ver descrição detalhada em [87]).

Temos então:

$$\dot{x} = -\frac{\partial \phi}{\partial x} = [F(x, h; I_s) + px - s] \quad (4.21)$$

que é igual à Eq. (4.7). Observar que, para simplificar, substituímos $H(x, h)$ por h/h_0 (ver também o Comentário da próxima seção). Comparando as Eq. (4.17) e (4.18) com as Eq. (4.1) e (4.21) fica simples perceber que nossa intenção ao definirmos as variáveis p e s era obter esta semelhança formal entre os dois equacionamentos, tendo p e s como variáveis de controle análogas a a e b . Para tentar estabelecer mais analogias, impõe-se obviamente a comparação entre a função $F(x, h; I_s)$ e a função x^3 , cujas formas gráficas estão na Fig. 4.8 abaixo. À superfície da Fig. 4.7 no espaço x , a , b correspondem os cortes do espaço x , s , p , h mostrados como a família de superfícies da Fig. 4.6. Cortes bidimensionais da superfície da Fig. 4.7, com a =constante e pondo x como abscissa dão curvas simétricas na forma da letra N; os cortes correspondentes no outro sistema são, para cada valor de h , cada uma das curvas na forma de N assimétrico das Fig. 4.6. Esta assimetria é aparentemente um fator de menor importância no estabelecimento das analogias, sendo a presença da variável adicional h um grande complicador da análise. Há que

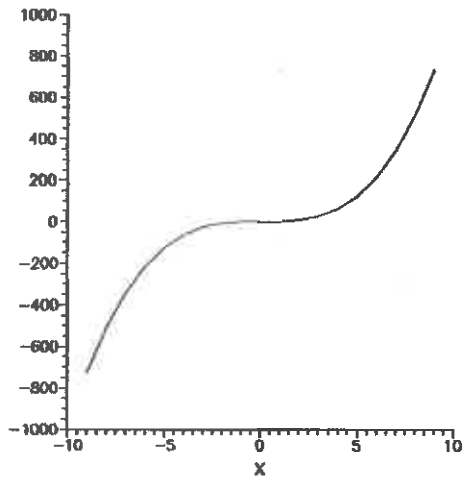


Fig. 4.8 a)

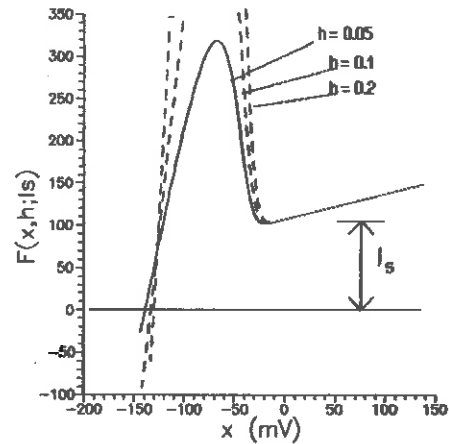


Fig 4.8 b)

considerar-se ainda o parâmetro I_s que, verdadeiramente, é uma função arbitrária de t . O papel da variável s no controle das trajetórias também parece não ser simples, a julgar pelo aspecto da Eq. (4.11).

Esta abordagem acima esquematizada nos parece promissora como uma nova linha de análise das equações de Hodgkin-Huxley, ficando à disposição para um estudo mais detalhado. Para nossos objetivos no presente trabalho uma opção preferível delineou-se com a nova transformação que apresentaremos a seguir.

4.3 Uma propriedade do sistema x, s, p, h

4.3.1 A variável z . Uma propriedade interessante da solução do sistema x, s, p, h para potenciais de ação de membrana podemos observar no traçado simultâneo da variável s e da função $\Phi H + px$, em função do tempo (Fig. 4.9): ambas as curvas cruzam o eixo t no mesmo instante, ou melhor, praticamente no mesmo instante, pois há uma pequeníssima distância entre os pontos de cruzamento. O fato de as três linhas (o eixo t e os traçados de s e $\Phi H + px$) encontrarem-se no mesmo ponto (praticamente) torna aparente uma "relação de proporcionalidade" entre a variável e a função. Isto sugere uma nova transformação de variáveis, dada por:

$$z \equiv \frac{s}{\Phi H + px} \quad (4.22)$$

Com relação à definição de z na Eq. (4.22) convém adotar como precaução a ressalva:

$$\Phi H + px \neq 0 \quad (4.23)$$

Esta ressalva deve-se ao fato, acima referido, de a simultaneidade de cruzamento de s e $\Phi H + px$ com o eixo t não ser perfeita, o que significa que durante a integração numérica das equações poderão ocorrer divergências nas proximidades do valor $\Phi H + px = 0$. Com a ressalva (4.23), o que devemos fazer é impedir a possível divergência da solução por meio de interpolações. Poderíamos tentar contornar analiticamente o problema procurando, por exemplo, redefinir a variável s para forçar a perfeita simultaneidade. Tal procedimento analítico será encaminhado de

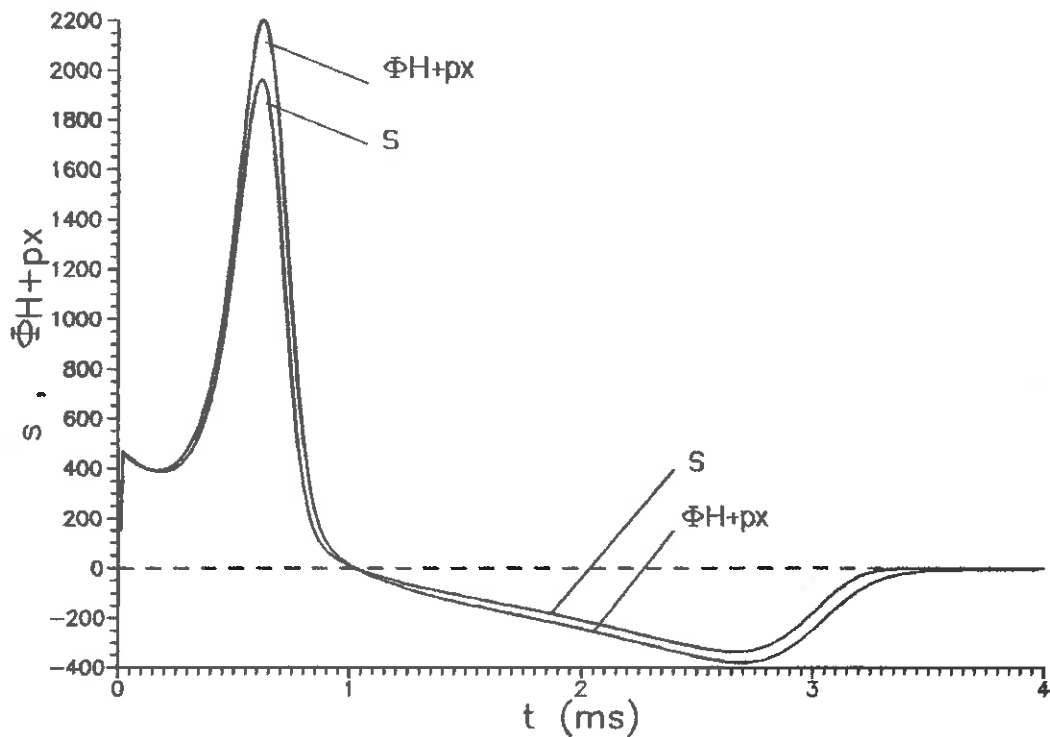


Fig. 4.9 a) Traçado de s e $\Phi H + px$ para potencial de ação de membrana teórico correspondente a choque inicial de 20 nC/cm^2 .

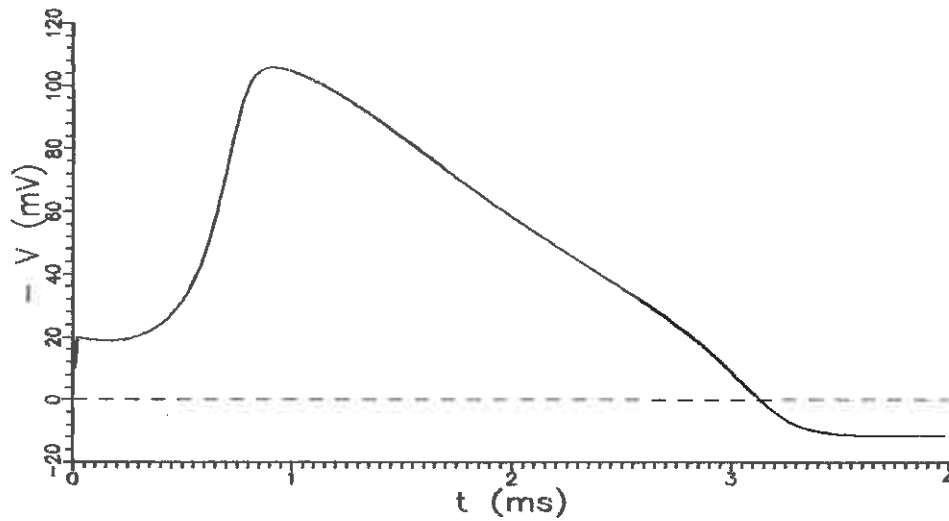


Fig. 4-9 b) Potencial de ação correspondente às curvas da Fig. 4-9 a).

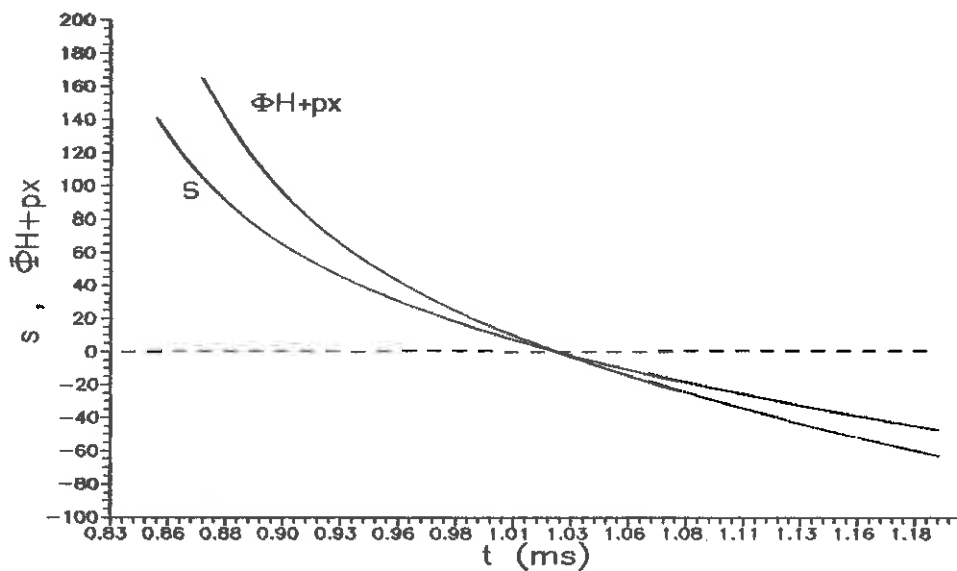


Fig. 4-9 c) Trecho ampliado da Fig. 4-9 a), mostrando que o ponto de cruzamento das curvas s e Φ_{H+px} ocorre praticamente sobre o eixo t .

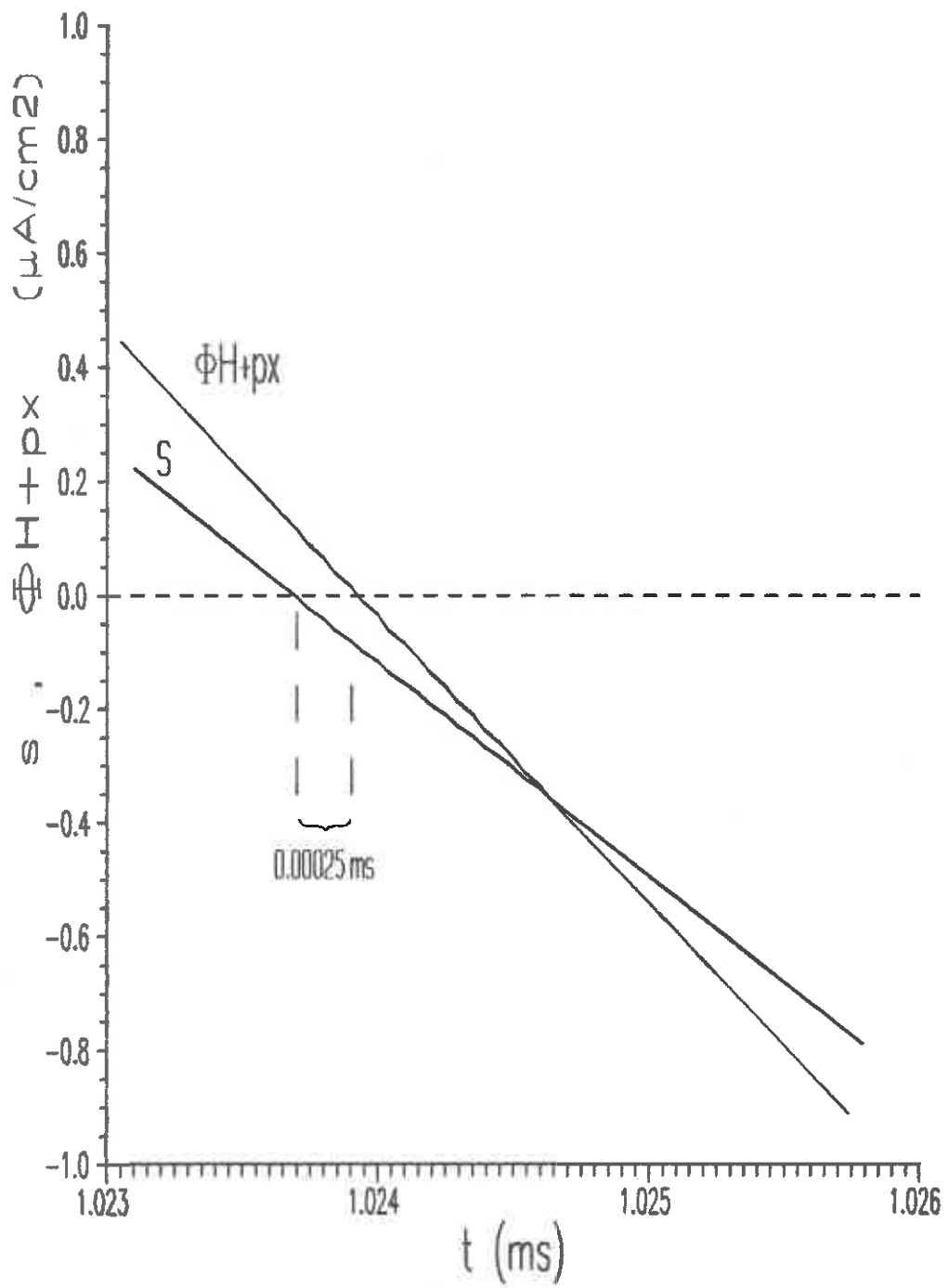


Fig. 4-9 d) Maior ampliação da região de cruzamento das curvas s e $\Phi H + px$, mostrando que o ponto de cruzamento não está situado, realmente, sobre o eixo t .

modo indireto, no Cap. 6, onde a simultaneidade de cruzamento passará a ser adotada como postulada¹:

$$\Phi H + pX = 0 \Leftrightarrow s = 0 \quad (4.24)$$

A taxa de variação de z , com relação ao tempo, deverá ser dada como função de z , x , p , h e $I_s(t)$. Diferenciando a Eq. (4.22) e eliminando a variável s obtemos:

$$\dot{z} = a + bz + cz^2 + d[(1-z)\Phi H - pXz]^{2/3} \quad (4.25)$$

onde

$$a = a(x, p, h; I_s(t)) = \frac{A(x, p, h; I_s(t))}{\Phi H + pX} \quad (4.26 \text{ I})$$

$$\begin{aligned} b = b(x, p, h; I_s(t)) = & B(x, p, h; I_s(t)) + \\ & + [H \frac{d\Phi}{dx} + \Phi \frac{\partial H}{\partial x} + p] [1 + \frac{g_L(x - X_L) - I_s(t)}{\Phi H + pX}] + \\ & + \frac{\Phi (\alpha_h - h/\tau_h) \partial H / \partial h + X (4\alpha_n \bar{g}_K^{3/4} p^{3/4} - 4p/\tau_n)}{\Phi H + pX} \end{aligned} \quad (4.26 \text{ II})$$

$$c = c(x, p, h) = \frac{\Phi H + pX}{x - X_{Na}} - H \frac{d\Phi}{dx} - \Phi \frac{\partial H}{\partial x} - p \quad (4.26 \text{ III})$$

$$d = d(x, p, h) = \frac{3\alpha_n [\bar{g}_{Na} (x - X_{Na}) h]^{1/3}}{\Phi H + pX} \quad (4.26 \text{ IV})$$

Com esta nova transformação de variáveis temos finalmente a seguinte formulação alternativa para o modelo de Hodgkin-Huxley, sob grampeamento espacial:

¹Dada a natureza empírica das equações de Hodgkin-Huxley e o espalhamento dos pontos experimentais nas Fig. 1.26, 1.27 e 1.28, acreditamos que a quase-simultaneidade pode ser entendida operacionalmente como uma simultaneidade real.

$$\begin{aligned}\dot{x} &= (z-1) (\Phi H + px) - g_L (x - X_L) + I_s(t) \\ \dot{z} &= a + bz + cz^2 + d [(1-z) \Phi H - pxz]^{2/3} \\ \dot{p} &= 4 \alpha_n \bar{g}_K^{3/4} p^{3/4} - 4 (\alpha_n + \beta_n) p \\ \dot{h} &= \alpha_h (1-h) - \beta_h h\end{aligned}$$

(4.27)

Observar que o termo sob expoente fracionário na equação de \dot{z} é a corrente de sódio I_{Na} , cuja expressão é deduzida por inspeção de \dot{x} , acima:

$$I_{Na} = (1-z) \Phi H - pxz \quad (4.28)$$

ou

$$I_{Na} = (1-z) \Phi H - z I_K \quad (4.29)$$

pois

$$I_K = px \quad (4.30)$$

Ou seja, a transformação de variáveis realizada tornou a corrente de sódio dependente da corrente de potássio, contrariando o princípio da independência dos fluxos, fundamental na elaboração do modelo original de Hodgkin-Huxley. Tal como colocado até aqui, porém, a relação entre I_{Na} e I_K mostrada na Eq. (4.29) é só aparente, pois a natureza interna da variável z é tal que impede uma real interdependência dessas correntes. Entretanto, esta interdependência será admitida como real no Cap. 6 (e no 7) em decorrência da natureza axiomática da redefinição formal da variável z na Seq. 5.4.

4.3.2 Comentário sobre esta seção. A primeira consideração é sobre a localização do instante de cruzamento de s e $\Phi H + px$ em relação ao traçado do potencial de ação. Seja o potencial de ação de membrana da Fig 3.13, em que após o choque inicial o termo $I_s(t)$ desaparece das equações. O potencial de ação daquela figura está redesenhado abaixo na Fig. 4.10 sem inverter o sinal da ordenada para que fique mais evidente o sinal da derivada \dot{x} ($\equiv \dot{V}$). Então, após o choque (de 20 nC), a primeira das Eq. (4.13) pode ser escrita como:

$$\dot{x} = s - (\Phi H + px) - g_L (x - X_L) \quad (4.31)$$

Quando os traçados de s e de $\Phi H + px$, ao longo do tempo, coincidem (independentemente de isto ocorrer sobre o eixo t) o valor de \dot{x} fica dado por:

$$\dot{x} = -g_L (x - X_L) \equiv -g_L (V - V_L) \quad (4.32)$$

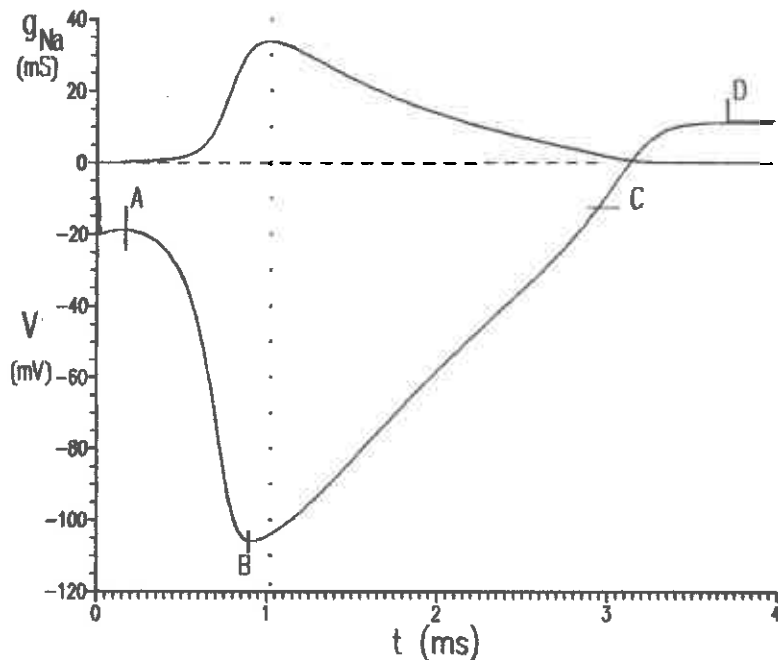


Fig. 4.10 Traçados de $g_{Na}(t)$ e $V(t)$ correspondentes a potencial de ação de membrana gerado por choque inicial de 20 nC/cm^2 , calculados com as equações de Hodgkin-Huxley.

Usando os valores típicos de $g_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$ e $V_L = -11 \text{ mV}$ ($C_M = 1 \text{ } \mu\text{F/cm}^2$), temos que o \dot{x} da (4.32) é negativo apenas ao redor do potencial de repouso, isto é, para $V > -11 \text{ mV}$. Como o choque inicial faz o impulso começar num ponto A (Fig. 4.10) em que $V < -11 \text{ mV}$, a possibilidade de cruzamento durante \dot{x} negativo só poderá existir após a repolarização, no retorno ao equilíbrio (no trecho acentuado depois do ponto D). Antes do ponto C o \dot{x} no cruzamento só poderá assumir valor positivo, portanto o cruzamento terá que ocorrer no trecho acentuado entre B e C. O valor de \dot{x} será no mínimo nulo e no máximo cerca de 30 mV/ms . Este valor máximo corresponde a um crescimento no valor da voltagem de apenas 3 mV a cada 0.1 ms , isto é, podemos considerar que o cruzamento se dá no início da subida, portanto concluímos que s deve coincidir com $\Phi H + px$ num instante posterior e próximo à ocorrência do pico

do potencial de ação.

Consideremos agora o instante em que s cruza o eixo t . Lembrando a seção 2.3, temos que no instante em que a derivada \dot{g}_{Na} se anula vale a equação:

$$\Phi H = (x - X_{Na}) g_{Na} \Big|_{\dot{g}_{Na}=0} \quad (4.33)$$

e a definição (4.5) de s pode, para este instante, ser reescrita como:

$$s = (x - X_{Na}) \left[g_{Na} \Big|_{\dot{g}_{Na}=0} - g_{Na} \right] \quad (4.34)$$

de onde concluimos que quando $\dot{g}_{Na}=0$ o valor de s é zero. A derivada de g_{Na} é nula no repouso e em pontos de extremo, sendo que em impulsos isolados como o da Fig. 4.10 o único extremo possível é o ponto de máximo. O instante do pico de g_{Na} , que é o mesmo em que $s=0$, ocorre muito próximo do instante do pico do potencial de ação, conforme podemos observar na Fig. 4.10.

Combinando as argumentações acima podemos afirmar que os cruzamentos do traçado de s com o eixo t e com a função $\Phi H + px$ devem ocorrer ambos em instantes próximos entre si. Conforme verificamos por cálculo numérico na subseção anterior, estes instantes são praticamente coincidentes. Embora a expressão de definição de s não tenha sido estabelecida deliberadamente para que ocorresse esta coincidência e sim pelos motivos expostos na subseção 4.2.3, vemos agora, *a posteriori*, que a forma da expressão (4.5) é fundamental para levar à definição da variável z , embora possamos, repetindo a Eq. (2.8), usar a aproximação:

$$H(h, x) \approx \frac{h}{h_0} \quad (4.35)$$

A Eq. (4.35) simplifica as expressões anteriores dos modelos - Eq. (4.12) e (4.26) - e será adotada frequentemente. Fica *sempre* subentendido, porém, que é uma aproximação. Se é importante, conceitualmente, que s anule-se perto de $\dot{x}=0$ nos instantes de pico de g_{Na} , parece também que o fato de H ser praticamente igual a h/h_0 nesses instantes é mero acaso. Para ilustrar com um contra-exemplo óbvio, basta citar situações de equilíbrio em voltagem x arbitrária, em que H e h/h_0 podem diferir entre si de cerca de 30%.

4.4 A geometria das equações no espaço x, z, p, h .

A superfície isóclina para $\dot{x}=0$ no espaço x, z, p, h , com $I_s(t)=0$, é dada pela equação

$$(z-1) (\Phi H + px) - g_L (x - X_L) = 0 \quad (4.36)$$

A descoberta da variável z constitui a chave teórica do presente trabalho. A grande virtude desta variável é que sua presença no modelo faz confinar a superfície tetradimensional (4.36) mais densamente nas proximidades de uma superfície tridimensional (Fig.4-11). Esta superfície tridimensional apresenta-se com dobras, semelhantemente à Fig. 4.7, e sua projeção lateral no plano ph (Fig. 4.12) sugere a formação de ponto cúspide; entretanto, a extensão da superfície à região de $h<0$ (Fig. 4.13 e 4.14) mostra que as linhas projetadas do contorno das dobras formam figura diferente daquela da Fig. 4.7 (ver [88] para classificação geométrica de pontos). Com relação ao acima referido confinamento das superfícies, esta propriedade deixa de verificar-se apenas quando a variável z assume valores muito próximos de 1. Isto está ilustrado na Fig. 4-15.

Os pontos das Fig. 4-11 a 4-15 foram calculados com a função H substituída pela aproximação definida na Eq. (4.35), de modo a evitar a ocorrência de descontinuidades como a mostrada na Fig. 4.16.

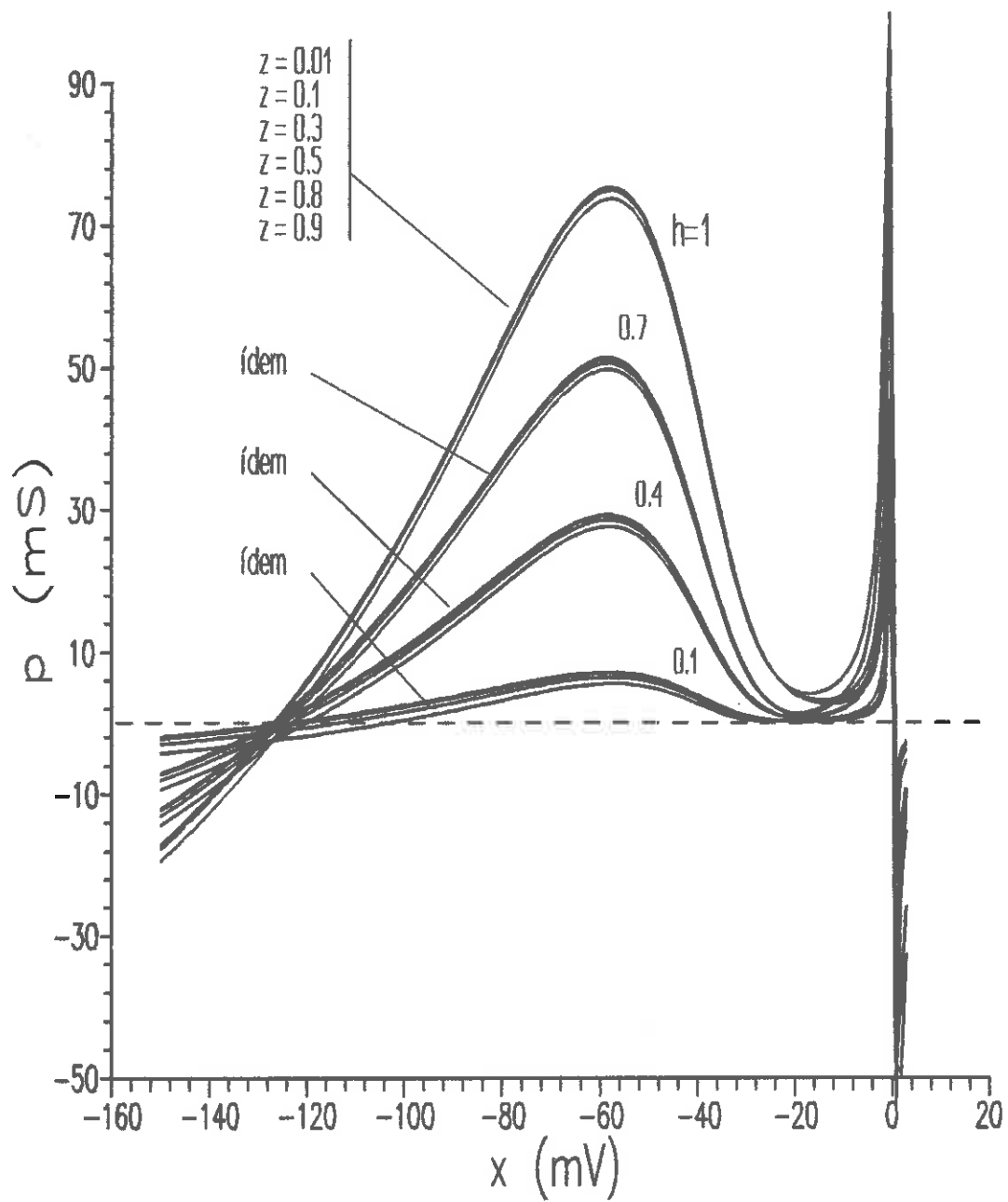


Fig. 4.11 Confinamento da superfície tetradimensional da isóclina $x=0$ proximamente ao espaço tridimensional x, p, h .

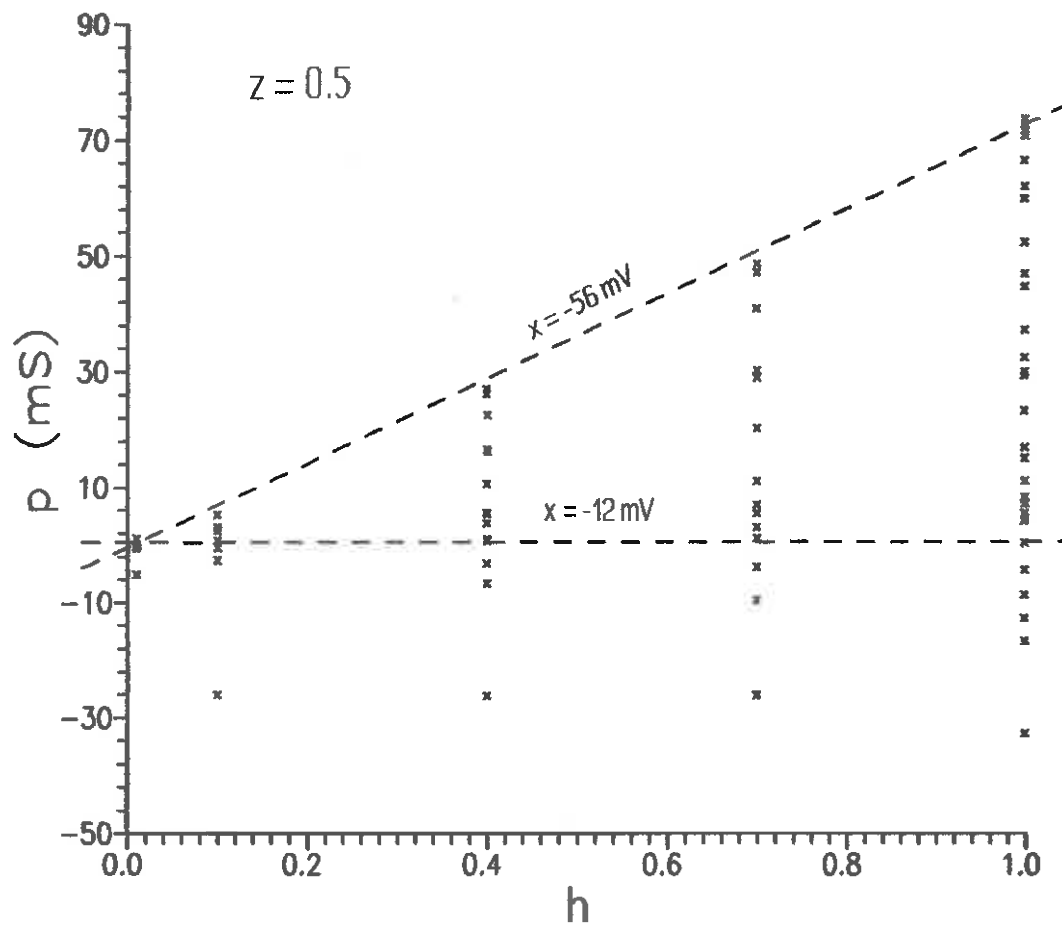


Fig. 4.12 *Projeção da superfície $x=0$ no plano $p-h$, evidenciando o contorno das dobras.*

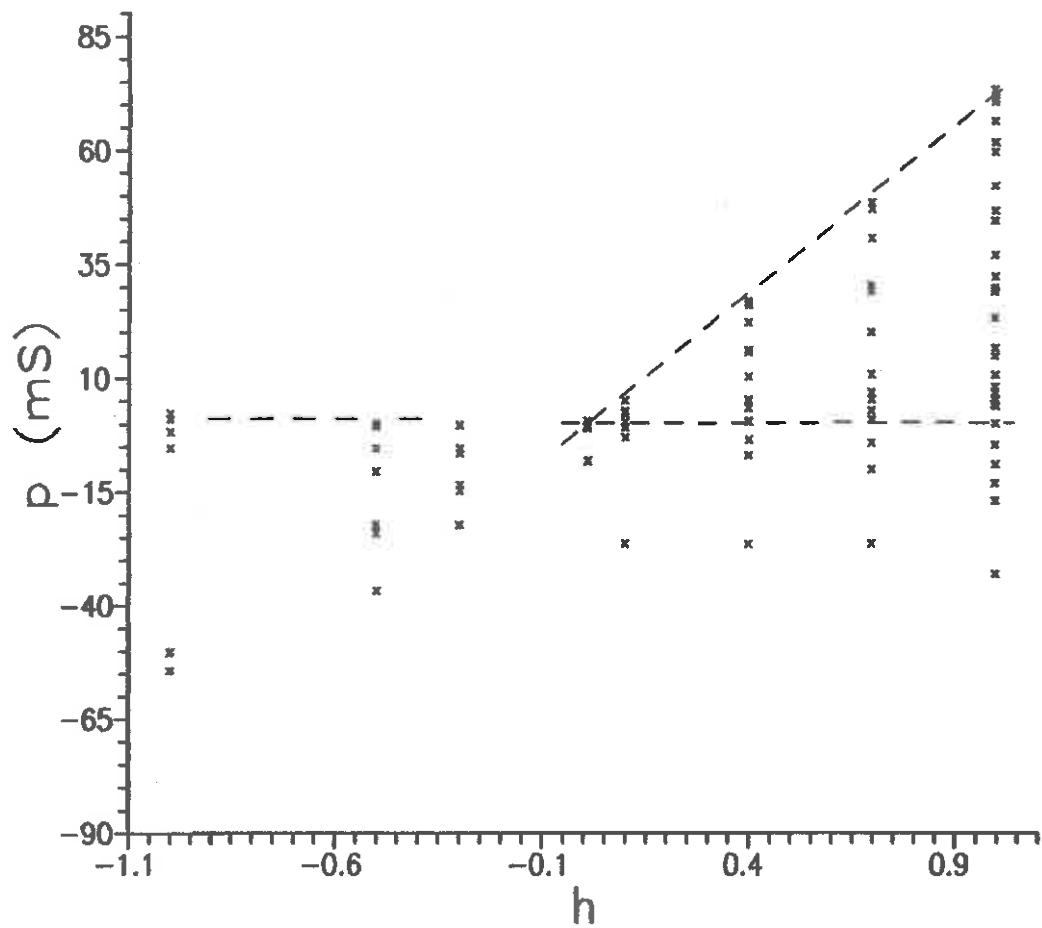


Fig. 4.13 Mesmo gráfico da Fig. 4.12, mas incluindo a região $h < 0$ para visualização mais completa da projeção do contorno das dobras.

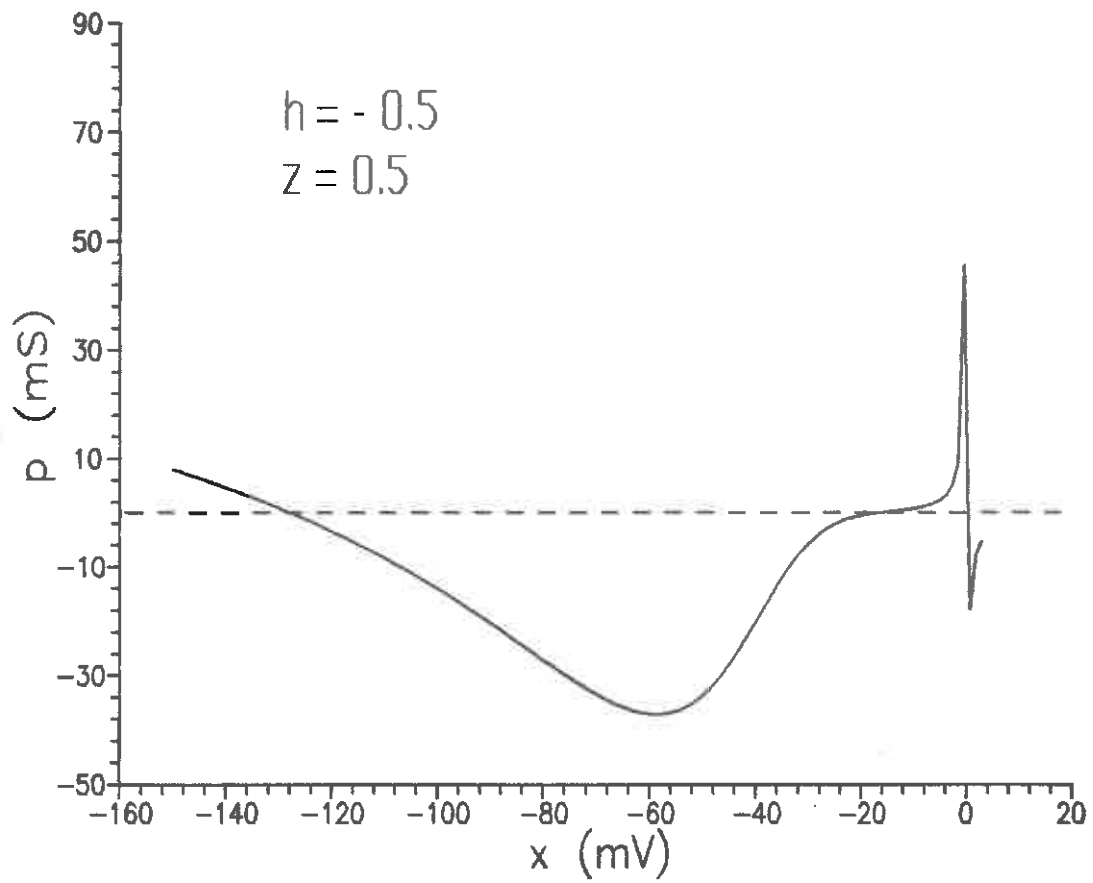


Fig. 4.14 Exemplo de corte da superfície isóclina $\dot{x}=0$ em $h < 0$.

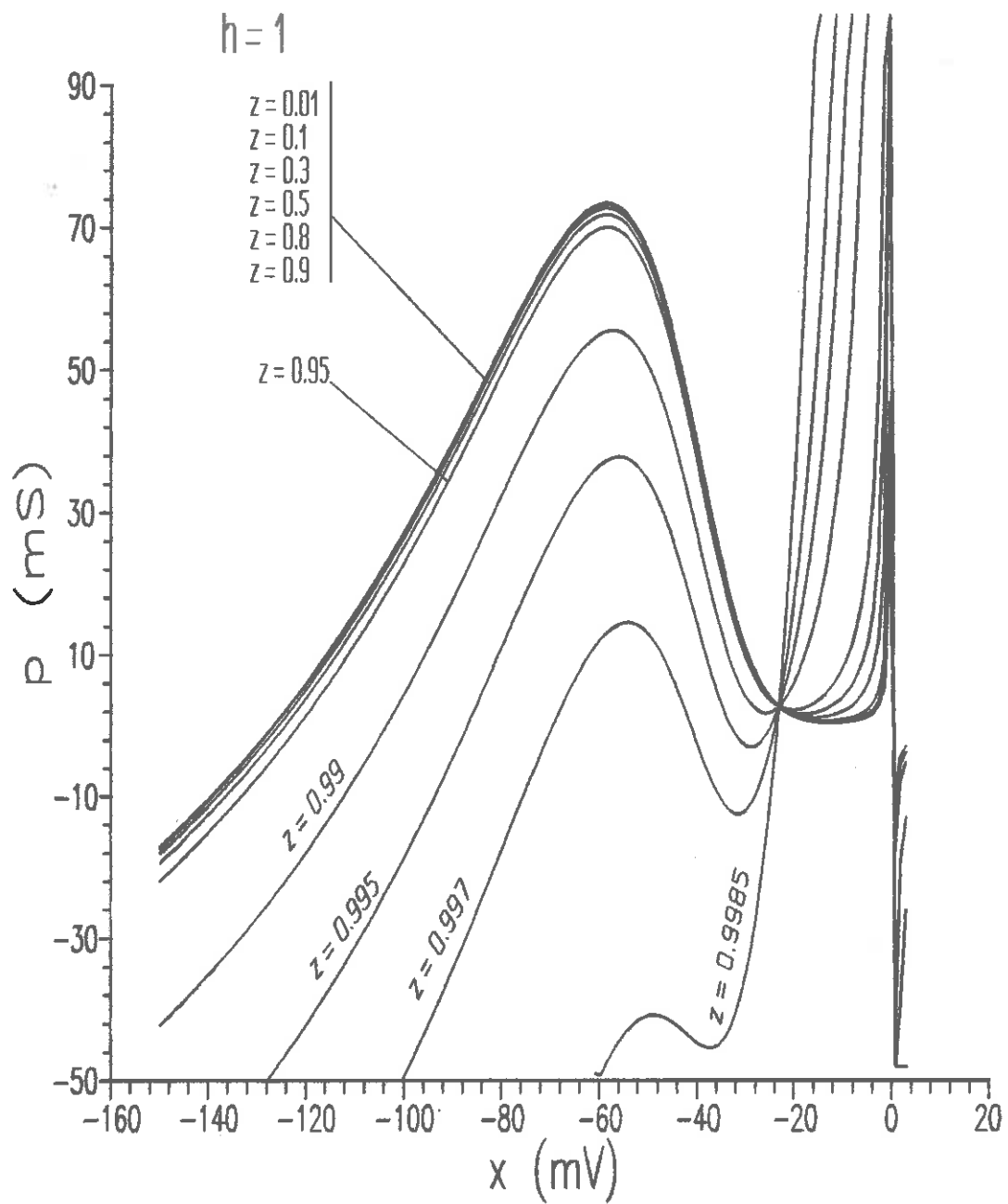


Fig. 4.15 Espalhamento das superfícies isóclinas nas proximidades de $z=1$.

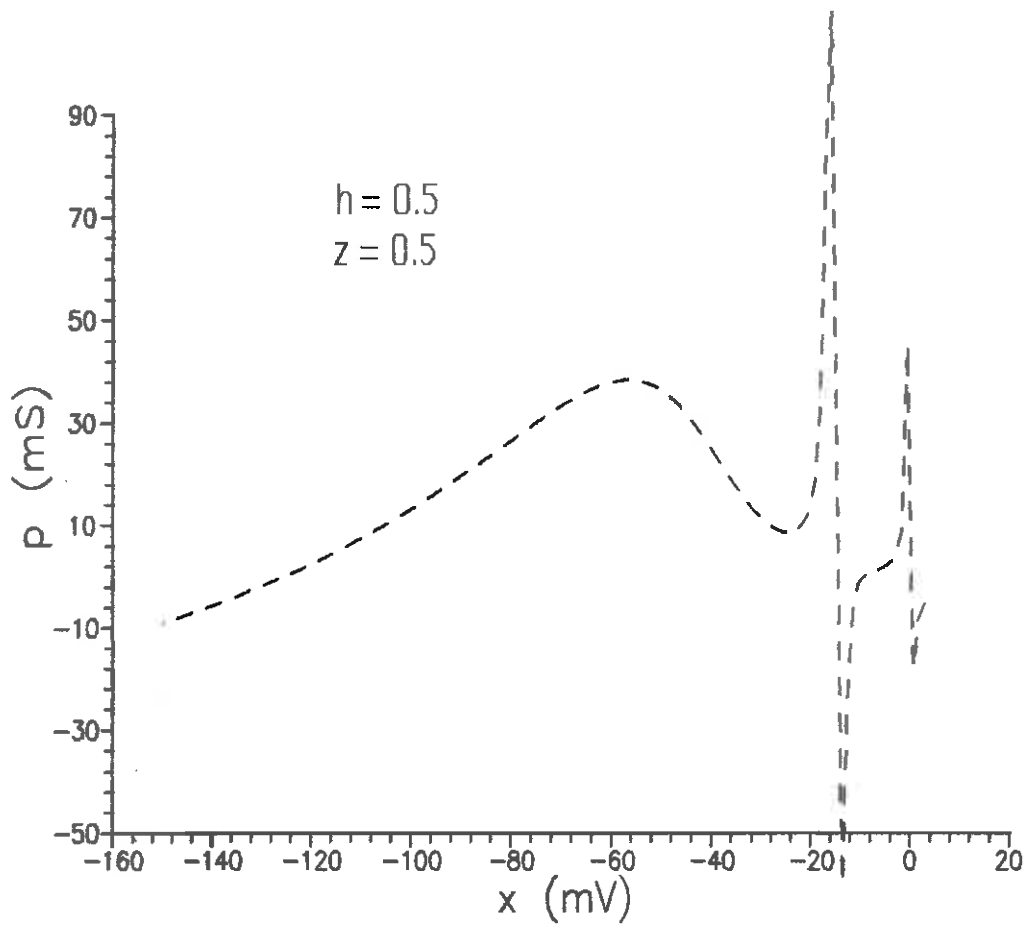


Fig. 4.16 *Influência da expressão exata de H sobre o traçado das isóclinas. A função H diverge nas proximidades de $x = -12$.*

CAPÍTULO 5

UM MODELO PARA A CORRENTE DE POTÁSSIO

"Despite the vast and growing literature on the kinetic characteristics of these channels, the basic mechanisms by which transmembrane voltage controls the state of the channels remains unknown."

Finkelstein & Peskin [89]

5.1 Introdução. Ao examinar na literatura alguns modelos para a corrente de potássio que atravessa a membrana do axônio, observamos que constituem-se de tentativas de reelaborar o modelo original de Hodgkin-Huxley, mantendo a concepção de que o mecanismo da condução é controlado por uma única variável de estado, mas eventualmente modificando o modelo cinético. Resultam daí novos valores para os parâmetros, que são em geral calculados mediante ajustes dos modelos matemáticos às curvas de transiente obtidas por aqueles pesquisadores em experiências de grampeamento de voltagem. Para vários desses modelos a equação de estado tem a forma:

$$\dot{n} = a - bn \tag{5.1}$$

onde a e b são funções não-lineares da voltagem transmembrana. A variável de estado n é abstrata, procurando-se geralmente relacioná-la com a probabilidade de ocorrência de eventos físico-químicos. A condutância do potássio é expressa como função da variável n . Assim, para o modelo de Hodgkin-Huxley [5] a condutância g_K é dada por:

$$g_K = \bar{g}_L n^4 \quad (5.2)$$

onde g_K é uma constante. O expoente 4 é interpretado como a necessidade de ocorrerem quatro eventos iguais e independentes para dar-se o transporte de um íon de potássio através da membrana. Posteriormente Cole e Moore [90] descobriram que para um perfeito ajuste de g_K aos dados experimentais o expoente deveria ser 25 ou maior. FitzHugh [91] propôs um esquema cinético que leva a uma função da forma:

$$g_K = \bar{g}_K e^{-n} \quad (5.3)$$

e o modelo de Hoyt [92] apresenta, ao invés de analítica, uma forma gráfica para a função $g_K(n)$. Já o modelo cinético imaginado por Tille [93] apresenta g_K como diretamente proporcional à variável n , isto é:

$$g_K = \bar{g}_K n \quad (5.4)$$

mas a equação diferencial que resulta é mais complicada:

$$\dot{n} = (4 - 6n + 4n^2 - n^3) [a(1-n)n - bn^2] \quad (5.5)$$

Há também outros modelos, que sugerem processos mais complexos, onde as variáveis usadas para descrever as correntes de sódio e de potássio são acopladas entre si - ver Offner [94], Goldman [95], Hoyt [97], Mullins [179].

A possibilidade de descrever a corrente de potássio por meio de tantos diferentes equacionamentos mostra o pouco que é conhecido acerca dos fenômenos fundamentais que regem a física do axônio. Nestas modelagens fenomenológicas podem produzir-se equações distintas mas as diferenças não chegam a ser profundas. Numa análise de Jakobson [98], embora sobre g_{Na} , a conclusão é que em muitos casos a diferença entre um modelo e outro pode ser explicada por transformação de variáveis. Por outro lado, alguns modelos, como o de FitzHugh [91], são elaborados a partir de premissas abrangentes e acabam por englobar outros modelos como casos particulares. Sendo por enquanto impossível saber, dentre todos, qual poderia ser o mais correto, a opinião de FitzHugh é que quanto mais modelos existirem, melhor, que futuros testes experimentais acabarão por decidir qual eventualmente sobreviverá. Novos dados experimentais e trabalhos teóricos

continuam aparecendo - ver [19, 32, 89, 99-101, 104, 138, 180, 181] - mas vale ainda o comentário do mesmo FitzHugh [91] de que "talvez, por enquanto, o melhor critério para se elaborar um modelo seja o uso que dele se faz". É neste espírito que será apresentado o modelo a seguir, cujo principal objetivo não é a investigação da cinética envolvida no transporte dos íons, mas simplesmente a obtenção de um sistema com funções matemáticas mais adequadas para uso posterior, na elaboração e simplificação do circuito elétrico equivalente da membrana. Assim, o modelo apresentará para o parâmetro a da Eq. (5.1) uma função igual à voltagem transmembrana e o coeficiente b será constante, embora seja adicionada àquela equação uma função corretiva para adequar a resposta do modelo ao desenho das curvas de transiente em experiências de grameamento de voltagem. Não obstante, algumas considerações teóricas serão feitas agora, procurando delinear a forma das expressões empíricas.

5.2 Estrutura dos canais¹. Devido a vários problemas (enumerados em [32]) que dificultam a aplicação de métodos cristalográficos, a estrutura microscópica dos poros das membranas biológicas é ainda desconhecida, mas sabemos que constituem-se de uma ou várias complicadas moléculas de proteínas, conforme indicam recentes estudos, com métodos farmacológicos e físico-químicos, dos canais sensitivos à voltagem em nervos e músculos de mamíferos [102] e dos receptores de acetilcolina em peixes elétricos como o *Torpedo* [103]. À guisa de vaga noção do que pode ser a complexidade da estrutura dos canais, citemos o muito estudado canal artificialmente construído pela inserção de macromolécula de gramicidina A em membranas bilipídicas planas. Tal sistema é considerado muitíssimo mais simples do que os de membranas biológicas, apesar de constituir-se de uma formidável arquitetura envolvendo 548 átomos [32, 105], formando duas hélices cada qual com 15 amino-ácidos bloqueados nas extremidades por grupos formil e grupos amino-etanol (Fig. 5.1). Também, para comparar, convém acrescentar que nesses sistemas artificiais o acesso de cátions aos poros é direto, ao

¹ Ver também subseção 1.3.

]passo que nas membranas biológicas eles precisam passar por antecâmaras [107].

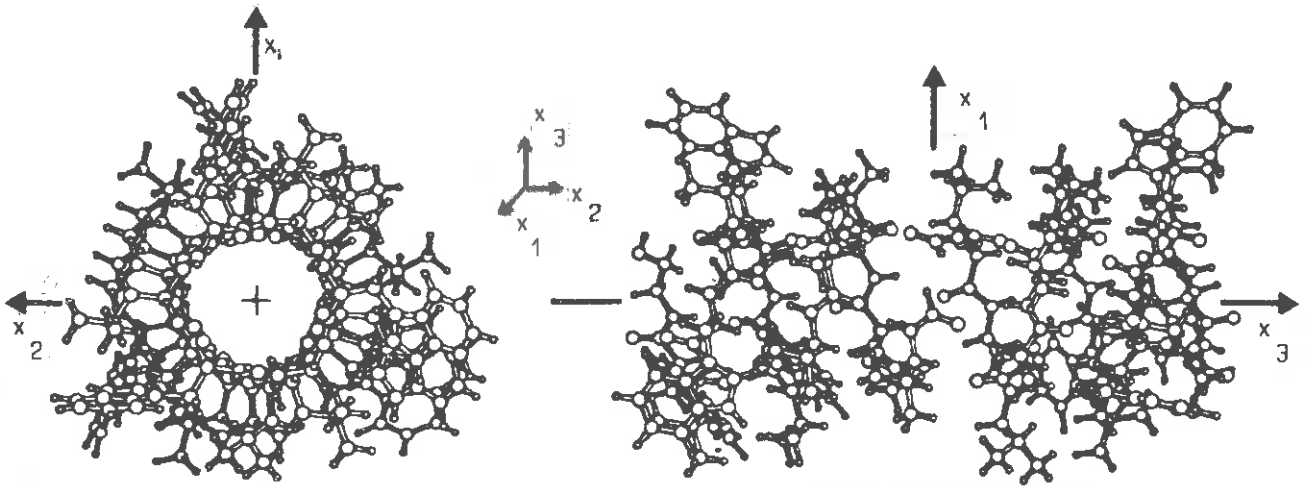


Fig. 5.1 Aspectos da molécula canal de gramicidina A [106]. À esquerda, projeção no plano x_1-x_2 , mostrando a estrutura ao longo do eixo das hélices. À direita, visualização lateral da estrutura pela projeção no plano x_1-x_3 . O diâmetro do canal é cerca de 25 Å [101].

5.3 Diretrizes teóricas. Apenas para delinear a forma do equacionamento fenomenológico, vamos fazer algumas conjecturas:

Sabemos então que o canal é constituído por uma estrutura molecular complexa. Os íons fluem através dessa estrutura, que tem diâmetro de alguns ângstrons, e ao longo do canal há um perfil desconhecido de potencial eletrostático. Tomando como base medidas em canais de gramicidina A a barreira de energia na entrada do canal deve ser de alguns décimos de elétron-volt [32]. Admitamos que a variação da altura desta

barreira constitua parte do mecanismo de controle de acesso dos íons ao canal. Uma idéia simples seria a de que esse controle seja exercido pela transição de estados quânticos de uma molécula polar, ou de um aglomerado delas. O acesso dos íons ao canal seria então aberto ou fechado dependendo do estado em que se encontre tal sistema. Considerando assim a membrana como constituída de um conjunto de poros que não interagem entre si e cada poro como um sistema independente com $s+1$ estados, e que o caminho de acesso só estará aberto na ocorrência do m -ésimo, então o número médio de canais abertos será proporcional a [108]:

$$P = \frac{e^{-\frac{E_p}{kT}}}{\sum_0^s e^{-\frac{E_j}{kT}}} \quad (5.6)$$

A variação de P com a voltagem x transmembrana deve dar-se pela variação relativa das energias E_j . Podemos imaginar que a voltagem provoque uma deformação elástica na estrutura dos canais², o que acarretaria uma perturbação na distribuição de estados. A viabilidade dessas deformações foi mostrada por Mullins [96], que estimou a sujeição dos poros a pressões da ordem de 60 kg/cm^2 . Podemos então escrever³:

$$E_j = E_j(x) \quad (5.7)$$

Como a expressão (5.6) só vale para sistemas em equilíbrio, devemos esperar que as situações de transientes sejam descritas por uma equação diferencial, talvez da forma:

$$\frac{dP}{dt} = f(P, x) \quad (5.8)$$

Devido ao não conhecimento detalhado de uma tal equação, podemos

² Cole [109]: "There is the possibility ... that a strong electric field distort pores ..." e "mechanical excitation of nerve has long been known...". Recentemente um modelo de funcionamento da membrana baseado nesta "piezoeletricidade" foi elaborada por Guijarro et al. [110], numa versão diferente em relação ao modelo de Mullins [96]. Piezoeletricidade *induzida* por campo elétrico em materiais biológicos foi detectada por Zimmerman [137].

³ $x \equiv V - V_K$ (ver Cap. 4).

tentar o seguinte raciocínio: como as correntes iônicas transientes através da membrana são lentas, correspondendo a oscilações de algumas centenas de hertz, vamos admitir que a expressão (5.6) continue aproximadamente válida durante o distúrbio, ocorrendo apenas uma relaxação nos valores de E_j quando x varia, isto é, admitimos que a ação de x não se faça sentir instantaneamente. Assim, durante o transiente substituímos na Eq. (5.6) $E_j(x)$ por:

$$E_j = E_j(x') \quad (5.9)$$

onde $x' = x$ no estado estacionário. Vamos também tentar admitir que a dinâmica de x' seja regida, em primeira aproximação, por uma equação de primeira ordem:

$$\frac{dx'}{dt} = K(x - x') \quad (5.10)$$

onde idealmente K é constante, mas poderemos considerar a possibilidade de dependência de K em x e x' .

5.4 Elaboração do modelo. Se Hoyt [92] em seu modelo teórico considerou cada poro como um sistema com 10 estados, a abordagem aqui utilizada será diferente. Para trabalhar com expressões de fácil manejo, admitiremos que, qualquer que seja o número de estados e sua lei de formação, o sistema comportar-se-á aproximadamente como se houvesse apenas 2 estados, correspondentes à abertura e fechamento do canal. Para viabilizar esta aproximação, a variação diferença de energia entre os estados deverá, como veremos agora, depender não-linearmente da voltagem transmembrana. Suporemos que, para as variações usuais de dezenas de milivolts, seja lícito esperar que os E_j na Eq. (5.6) variem lineamente com a voltagem x , isto é:

$$E_j \approx a_j + b_j x \quad (5.11)$$

onde a_j e b_j são constantes. Como para 2 estados teríamos

$$P = \frac{e^{-\frac{E_1}{kT}}}{e^{-\frac{E_0}{kT}} + e^{-\frac{E_1}{kT}}} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{E}{kT}}} \quad (5.12)$$

onde $E=E_1-E_0$, então, para equivalência matemática da Eq. (5.12) com a Eq. (5.6) devemos ter:

$$E = E(x) = -a_m - b_m x - kT \ln \sum_{j=1}^s e^{-\frac{a_j + b_j x}{kT}} \quad (5.13)$$

que é obviamente uma função não-linear quando $s > 1$. Entendido isto, o que faremos é utilizar no lugar da expressão (5.13) uma função $E(x)$ não-linear ajustada empiricamente de acordo com a Tab. 5.1 abaixo, construída a partir da Tabela 1 de [5], referentes a medidas experimentais de grampeamento e voltagem no axônio nº 17 considerado por Hodgkin-Huxley. Na Tab. 5.1 a probabilidade P é calculada como a relação entre o valor estacionário da condutância g_k medida à voltagem x e o valor máximo de 24.31 mS/cm^2 . As Fig. 5.2 e 5.3 a seguir mostram o caminho para chegar a expressões empíricas de $E(x)$ para diferentes graus de ajuste. Observando a Fig. 5.2 podemos admitir um valor assintótico de -2.5 para $\ln(1/P-1)$, tornando assim possível supor uma forma exponencial para a curva. O expoente $\ln[\ln(1/P-1)+2.5]$ é então traçado na Fig. 5.3, mostrando uma curva de aspecto sigmóide.

Neste ponto, cumpre esclarecer que duas atitudes alternativas achamos por bem adotar. A que nos surgiu como opção aparentemente mais simples foi aproximar a curva da Fig. 5.3 por uma reta, o que nos levou à expressão:

$$E(x)/kT = 2.5 - 9.1 e^{0.021x} \quad (5.14)$$

Utilizando esta expressão em conjunto com a equação (5.10) o teste de adequabilidade deve ser feito na comparação das curvas experimentais da Figura 3 de [5] da condutância do potássio em função do tempo, obtidas em experiências de grampeamento de voltagem. Ao fazer isto, concluímos que para um bom ajuste das curvas teóricas e experimentais tornou-se necessário tomar K da Eq. (5.10) fortemente dependente de x e também multiplicar P por funções corretivas. Fazendo isto obtivemos um modelo preliminar que nos pareceu bom, e serviu à composição do equacionamento completo do modelo da membrana e de um circuito equivalente

Tab. 5.1 A probabilidade P em função da voltagem $x=V-V_K$ para determinação, por ajuste, da função $E(x)$.

x (mV)	P
- 12	0.0098
- 18	0.04
- 22	0.06
- 31	0.206
- 38	0.281
- 44	0.355
- 50	0.423
- 63	0.546
- 75	0.630
- 88	0.700
- 100	0.765
- 112	0.823
- 121	0.852

também preliminar, divulgados em dois congressos científicos [16, 17]. Posteriormente descobrimos que a utilização de uma função $E(x)$ mais complicada, mas correspondente a um ajuste perfeito à curva da Fig. 5.3, traz como consequência um valor de K praticamente constante enquanto a expressão de P dispensa ajuste na reprodução das curvas de grampeamento. Além disto, como veremos no próximo capítulo, a função ζ usada como aproximação de z no processo de redução de variáveis fica mais simples, comparada à utilização da versão anterior. Como esta nova abordagem simplifica também o novo circuito equivalente (Cap. 7) e evita algumas falhas posteriormente percebidas naquela versão, optamos por preferi-la. Na descrição desta alternativa, vemos, conforme indicado na Fig. 5.3, que a função que ajusta-se muito

bem aos pontos experimentais corresponde a:

$$E(x)/kT = 2.5 - e^{0.4 \sinh 0.325(x+67) + 0.8} \quad (5.15)$$

Considerando que a membrana tenha N_0 canais por cm^2 , permeáveis a íons de potássio, à voltagem x haverá $N=N_0P(x)$ ca-

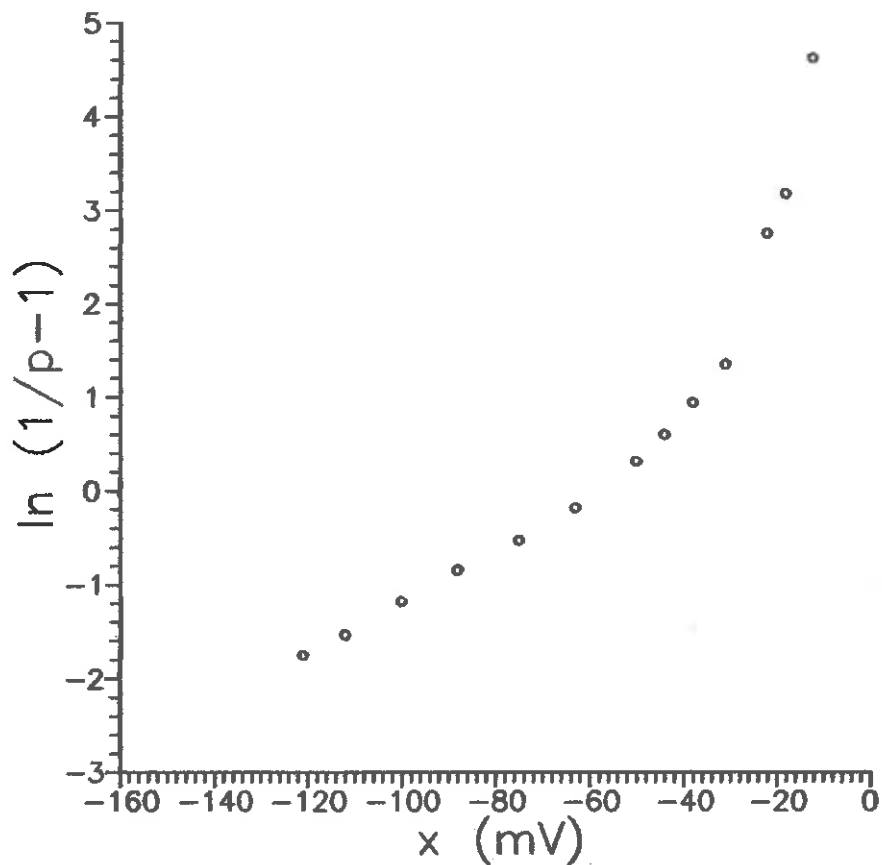


Fig. 5.2 Gráfico da função $\ln(1/P-1) \equiv E/kT$ conforme dados experimentais da Tab. 5.1.

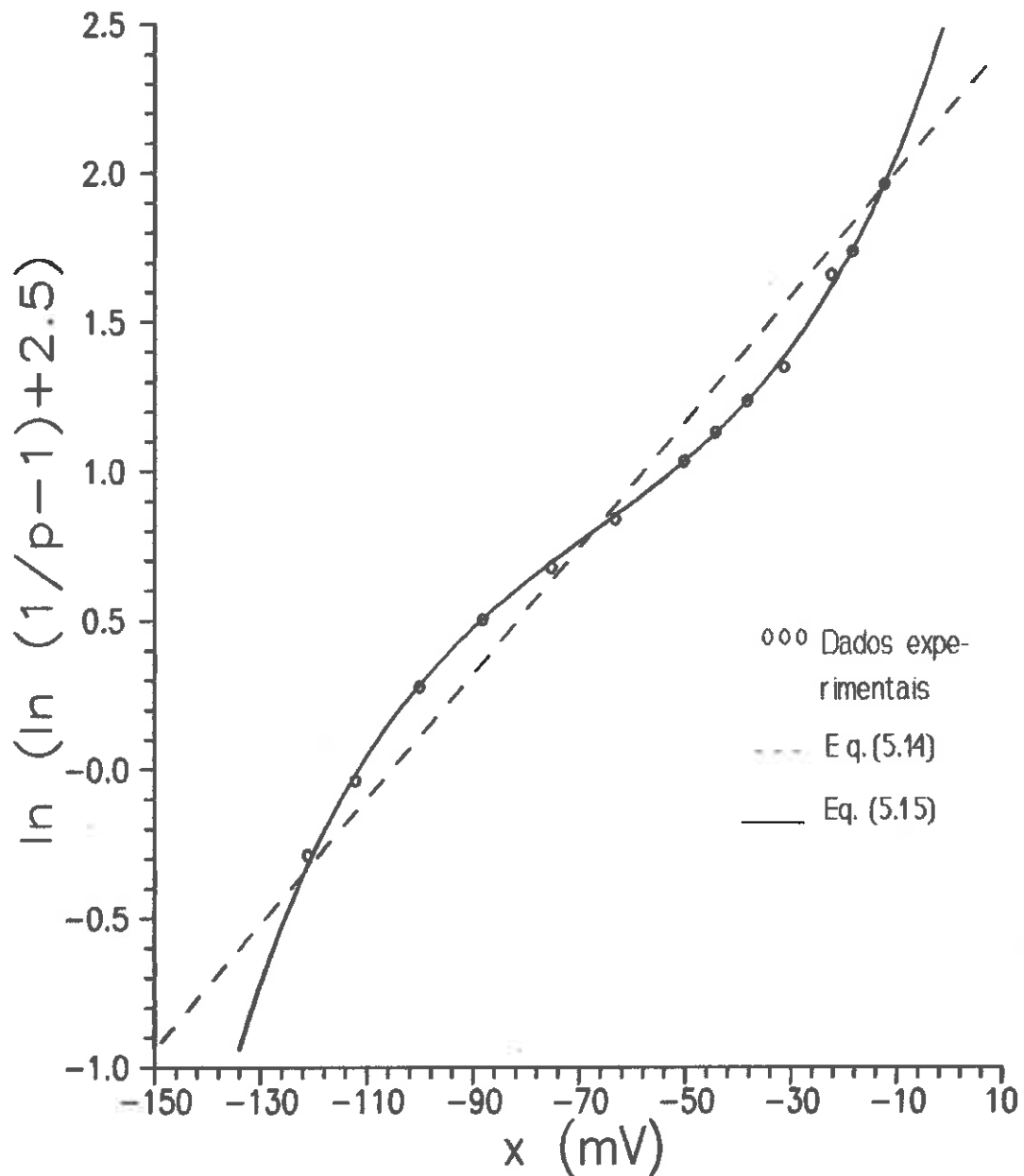


Fig. 5.3 Ajustes dos pontos da Fig. 5.2 mediante funções empíricas.

nais abertos. Supondo comportamento ôhmico tal que a condutância de cada canal, aberto, seja g_0 , a condutância do potássio através da membrana pode ser escrita como:

$$g_x = N_0 g_0 P(x) \quad (5.16)$$

A quantidade $N_0 g_0$ pode ser identificada com a constante \bar{g}_K referida anteriormente. Com valores experimentais de \bar{g}_K da ordem de algumas dezenas de mS/cm^2 e de g_0 entre 10 e 20 pS [99,

114], a estimativa é que N_0 seja da ordem de alguns trilhões de canais por cm^2 no axônio do Loligo.

Em estado estacionário à voltagem x , a corrente de potássio pode ser modelada como um resistor não-linear (Fig. 5.4a) dado por:

$$I_K = I_K(x) = N_0 g_o x P(x) \quad (5.17)$$

Seguindo o raciocínio apresentado na seção anterior, o modelo mais simples para situações de transiente será substituir na Eq. (5.17) a variável x pela variável x' definida através da Eq. (5.10):

$$I_K = I_K(x') = N_0 g_o x' P(x') \quad (5.18)$$

Podemos interpretar o atraso de x' em relação a x como um efeito indutivo, daí a possibilidade de pensarmos num circuito elétrico constituído de um indutor em série com o resistor $I_K(x')$ - Fig. 5.4 b). Entretanto, esta substituição de x por x' não pode ser feita como na (5.18) porque contraria a observação de Hodgkin e Huxley [3] de que a condutância varia como função contínua do

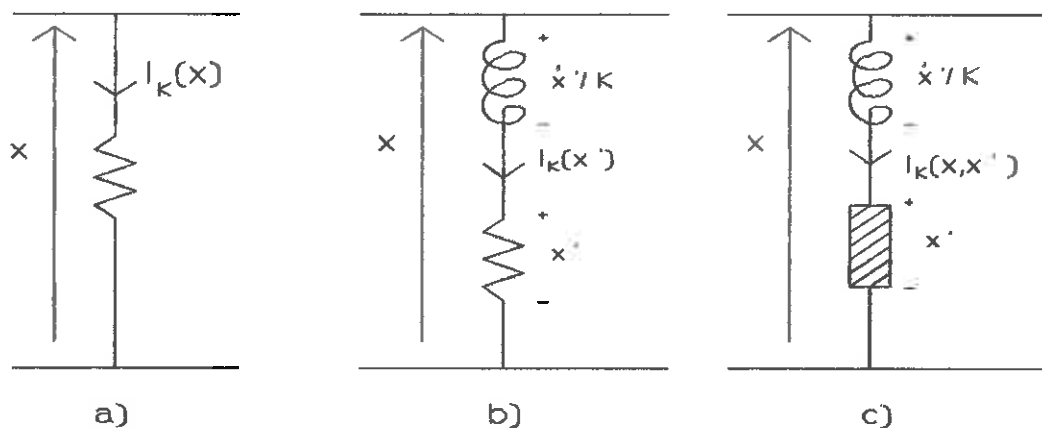


Fig. 5.4 Circuitos equivalentes (vide texto).

tempo em experiências de grameamento de voltagem. Para explicitar melhor este ponto, suponhamos que a voltagem transmembrana varie abruptamente de um valor x_1 para um valor x_2 em $t=0$. Pela Eq. (5.10), supondo K constante, teremos:

$$x'(t) = x_2 - (x_2 - x_1) e^{-Kt} \quad (5.19)$$

que, substituída na Eq. (5.18), leva a uma corrente I_K contínua, mas a condutância salta do valor

$$g_{K,1} = \frac{I_K(x_1)}{x_1} \quad (t = 0^-) \quad (5.20)$$

para o valor

$$g_{K,2} = \frac{I_K(x_2)}{x_2} \quad (t = 0^+) \quad (5.21)$$

Para garantir a continuidade de g_K devemos expressar I_K como uma função de duas variáveis:

$$I_K = I_K(x, x') = N_o g_o x P(x') \quad (5.22)$$

que leva a traçados descontínuos de I_K , de fato observáveis em experiências de grampeamento de voltagem. Esta discussão é de fundamental importância no presente contexto, pois no circuito elétrico equivalente o resistor não-linear é substituído por um bipolo bem mais complicado, do tipo denominado em teoria de circuitos como elemento R-dinâmico [111] (Fig. 5.4 c). São considerações deste tipo que nos mostram porque e até que ponto são irrealísticos os modelos simplificados existentes, como o de Nagumo *et al.* [8] e o de Hahn e Güttinger [112], constituídos de um indutor em série com um resistor, ambos lineares.

Para caracterizar melhor o indutor, convém utilizar no lugar de x' uma variável y dimensionalmente equivalente a fluxo magnético, definida por

$$y = \tau x' \quad (5.23)$$

onde τ é um constante com dimensão de tempo. Substituindo a Eq. (5.23) na Eq. (5.10) obtemos:

$$\frac{dx'}{dt} = \frac{1}{\tau} \frac{dy}{dt} = K \left(x - \frac{y}{\tau} \right) \quad (5.24)$$

ou, definindo $K=1/\tau$:

$$\dot{y} = x - \frac{y}{\tau} \quad (5.25)$$

Reescrevendo a Eq. (5.27) em termos da nova variável y , usaremos a partir daqui a seguinte notação:

$$I_K = \Psi(x, y) = N_0 g_0 x P(y/\tau) \quad (5.26)$$

Com $\bar{g}_K = N_0 g_0$ e usando a Eq. (5.12):

$$\Psi(x, y) = \frac{\bar{g}_K x}{1 + e^{\frac{E(y/\tau)}{kT}}} \quad (5.27)$$

onde $E(y/\tau)$ é dado pela Eq. (5.15) substituindo x por y/τ . A forma bastante simples da Eq. (5.25), com $\tau = 2.1$ ms, mostrou-se adaptada à Eq. (5.27) na descrição das curvas transientes da condutância $g_K(t)$ da membrana sob grameamento de voltagem, conforme mostram as curvas de traço pontilhado das Fig. 5.5 a) a 1), sobrepostas aos pontos experimentais obtidos por Hodgkin e Huxley [5]. Um melhor ajuste foi obtido adicionando à expressão de y uma função corretiva:

$$y = x - \frac{y}{\tau} - \sigma(x, y) \quad (5.28)$$

Por razões que ficarão óbvias no Cap. 7 tentamos a forma $\sigma(x, y) = a(y)(x - y/\tau)$, chegando à seguinte expressão, que corrigiu as curvas pontilhadas das Fig. 5.5 a)-1) para as de traço contínuo:

$$\sigma(x, y) = \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{-0.25 \left(\frac{y}{\tau} + 19 \right)}} \quad (5.29)$$

A forma da 5.29) permite-nos escrever a (5.28) do seguinte modo mais compacto:

$$y = \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25 \left(\frac{y}{\tau} + 19 \right)}} \quad (5.30)$$

Finalmente, portanto, podemos concluir este capítulo afirmando que o modelo para a corrente de potássio, aqui desenvolvida, apresenta precisão comparável à de outros modelos da bibliografia já citada. Trata-se de um modelo alternativo que

fica à disposição ao lado de outros, mas que tem aqui o objetivo específico de adequar-se melhor à elaboração do circuito equivalente da membrana, a ser apresentado no Cap. 7. Para melhor visualização do resultado final, reapresentamos abaixo, agrupadamente, as equações do modelo. Analogamente ao procedimento com as equações originais de Hodgkin-Huxley, o efeito da temperatura é levado em conta multiplicando o segundo membro da Eq. (5.33) por $3^{(T-6.3)/10}$, com T aqui em graus Célcius.

$$I_K = \Psi(x, y) \quad (5.31)$$

$$\Psi(x, y) = \frac{\bar{g}_K x}{1 + e^{-2.5 + \exp[0.4 \sinh 0.0325 (\frac{y}{\tau} + 67) + 0.8]}} \quad (5.32)$$

$$\dot{y} = \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25 (\frac{y}{\tau} + 19)}} \quad (5.33)$$

A seguir são apresentadas as curvas já referidas acima, de grampeamento de voltagem, calculadas com estas equações. Na figura os círculos representam pontos experimentais extraídos de [5], referentes ao exemplar nº 17 dos axônios utilizados por Hodgkin e Huxley, para o qual $\bar{g}=24.31 \text{ mS/cm}^2$. As curvas tracejadas mostradas nas Fig. 5.5 a)-1) foram calculadas com as equações do modelo de Hodgkin-Huxley, Eq. (1.16) e (1.18). Tais equações, conforme reconhecido em observação contida no trabalho original [5] daqueles autores, não reproduzem convenientemente o atraso inicial na subida das curvas, que experimentalmente é mais acentuado. Este fato é tido como responsável por algumas discrepâncias no traçado teórico do potencial de ação, relativamente ao experimental, tais como o prolongamento do tempo de descida e a forma mais aguda do pico. No modelo desenvolvido no presente capítulo foi possível acentuar o referido atraso, conforme mostram as curvas de traço contínuo nas figuras a

seguir.

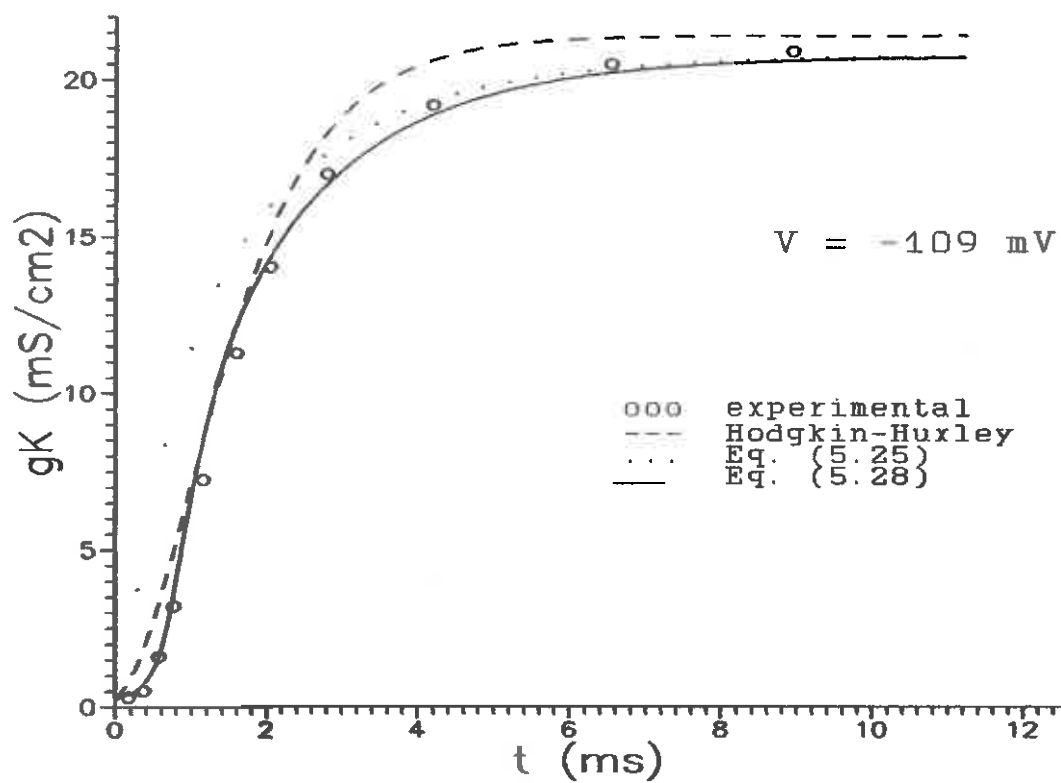


Fig. 5.5 a) *Variação da condutância do potássio como resposta da membrana a grampeamento de voltagem. As Fig. 5.5 b) a l) são análogas a esta. $T=6.3^{\circ}\text{C}$.*

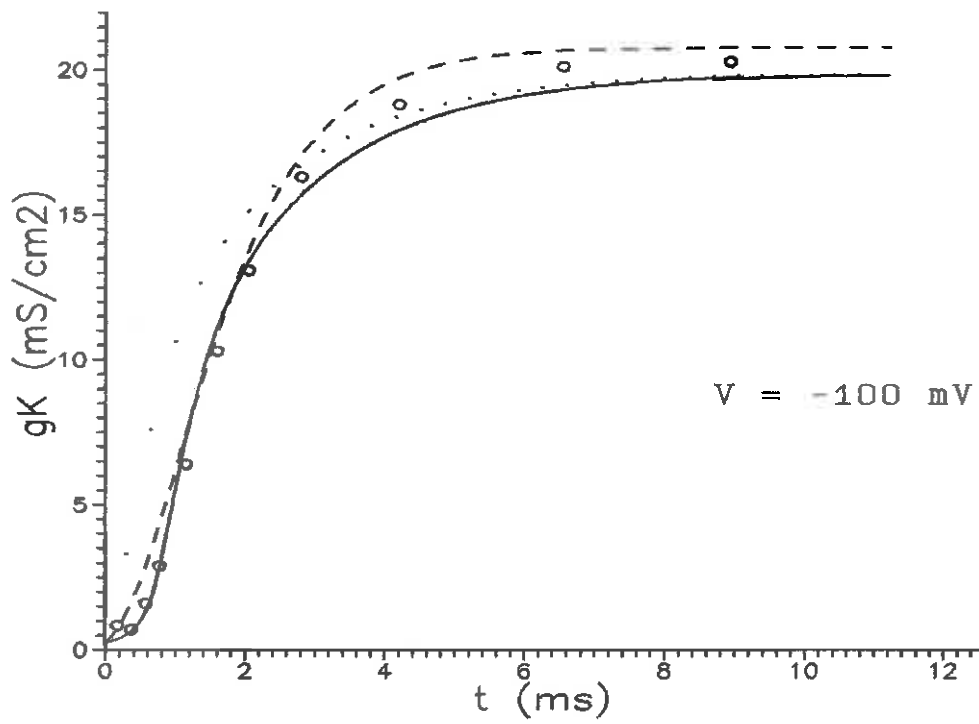


Fig. 5.5 b)

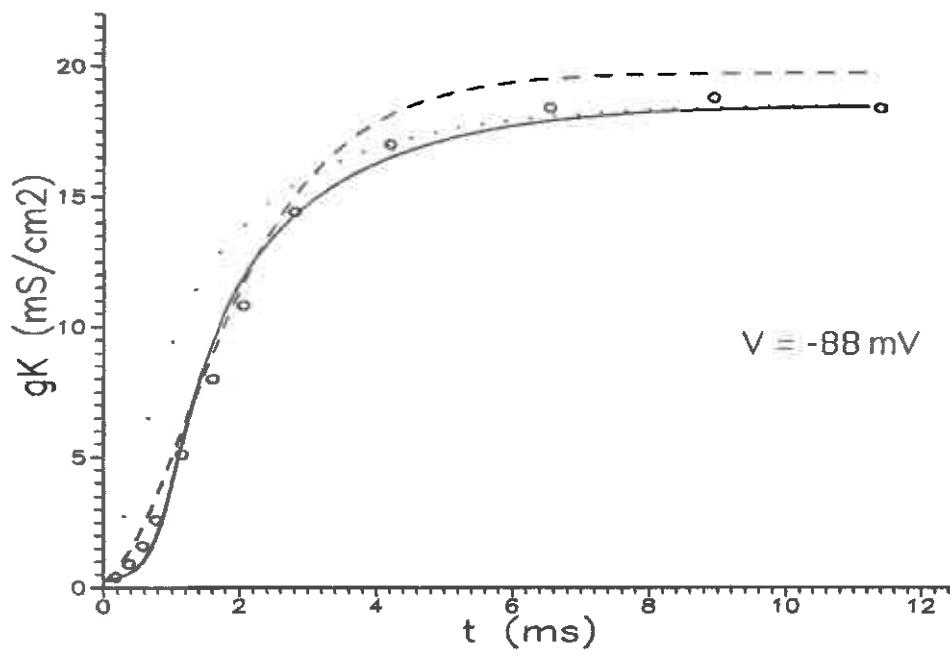


Fig. 5.5 c)

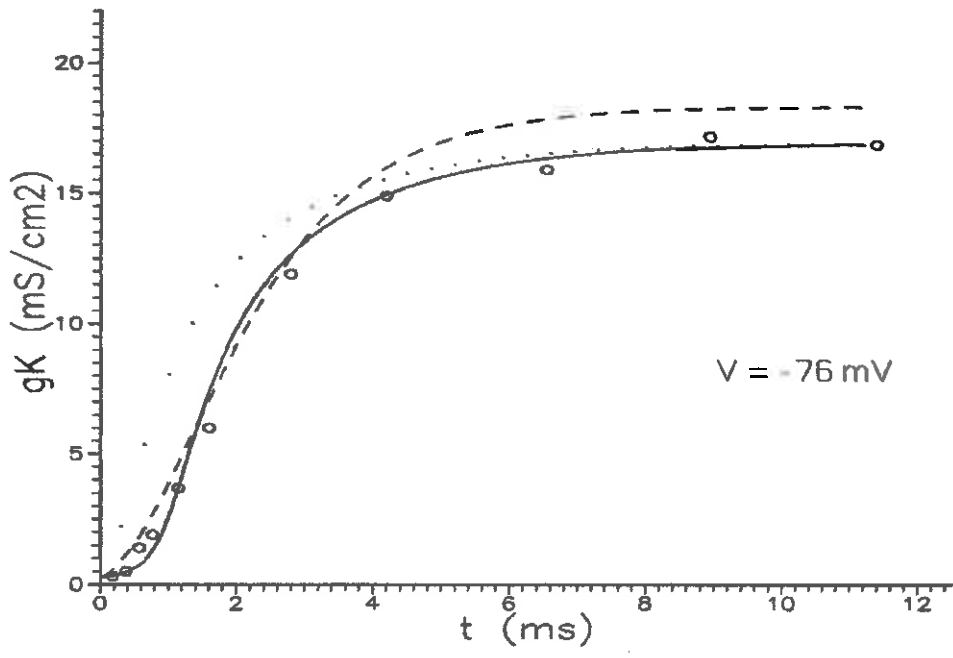


Fig. 5.5 d)

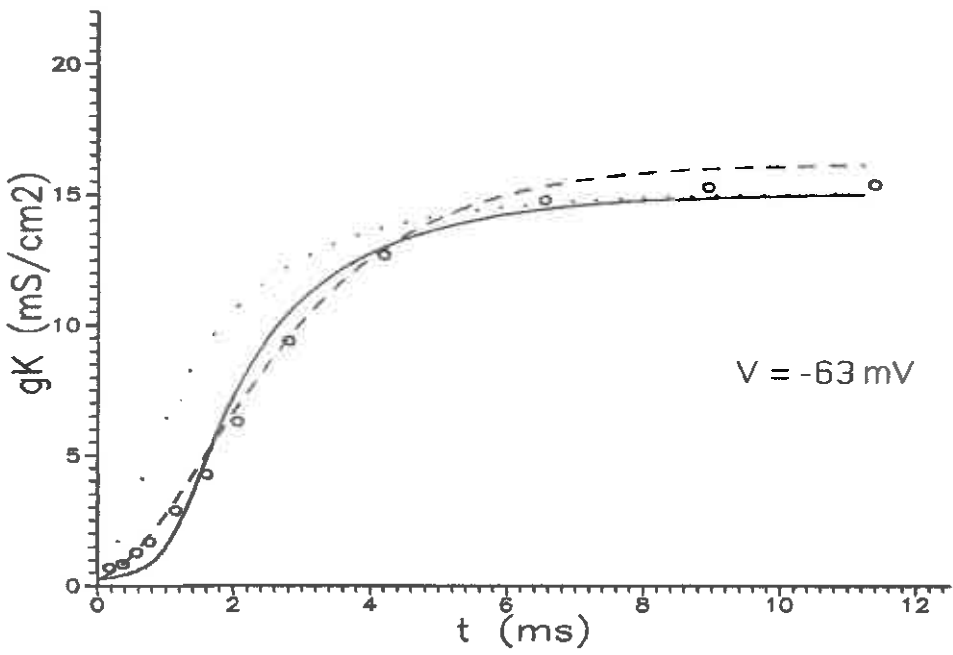


Fig. 5.5 e)

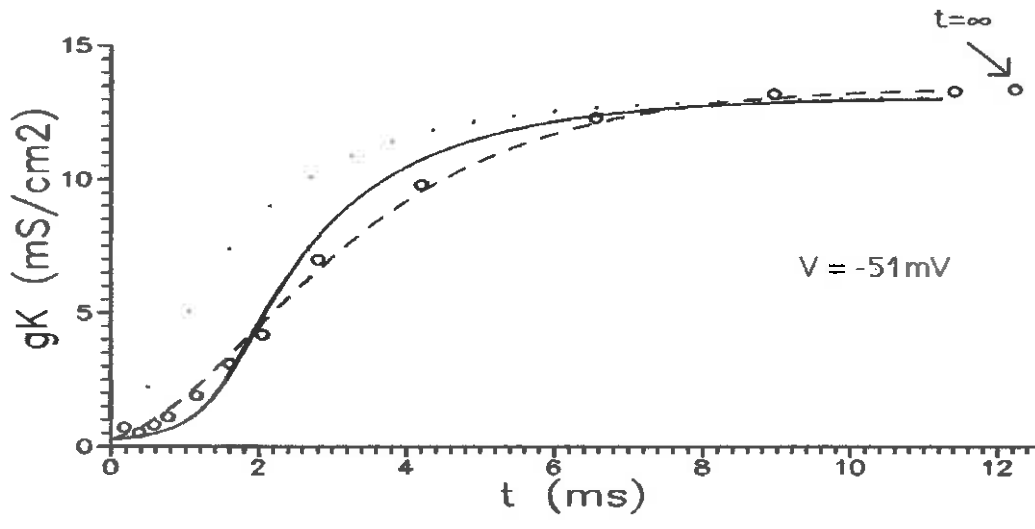


Fig. 5.5 f)

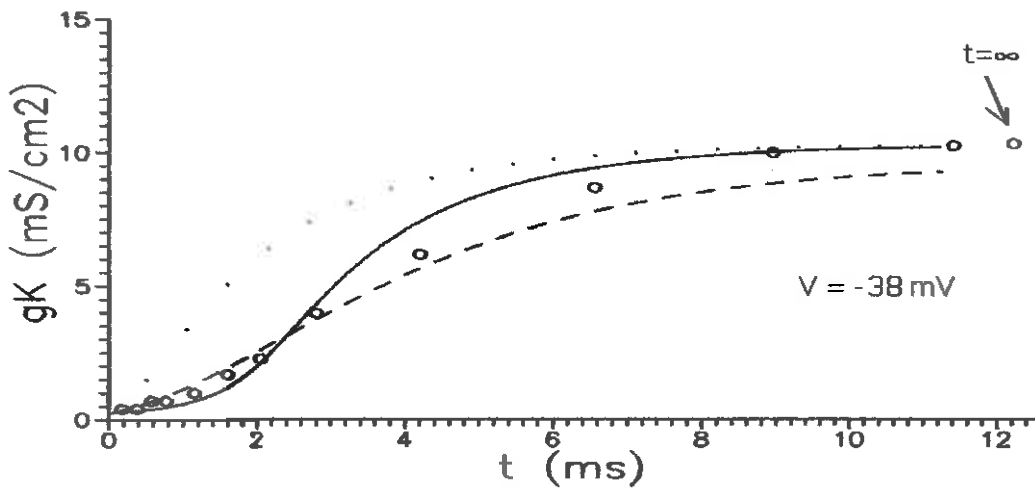


Fig. 5.5 g)

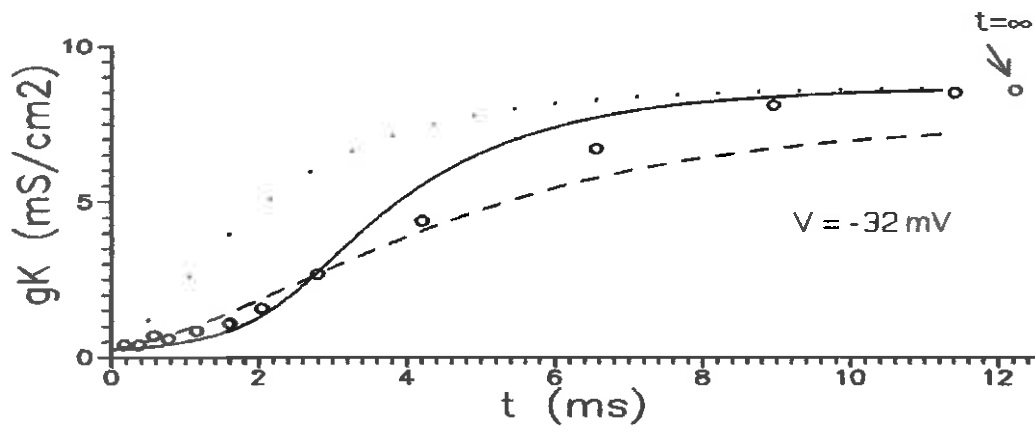


Fig. 5.5 h)

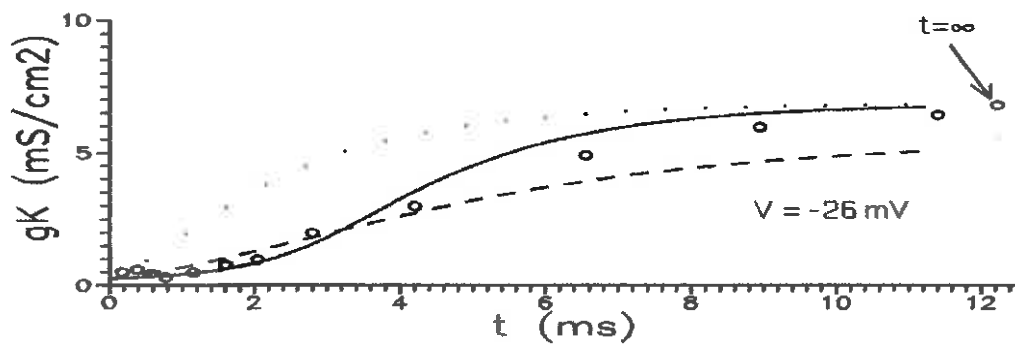


Fig. 5.5 i)

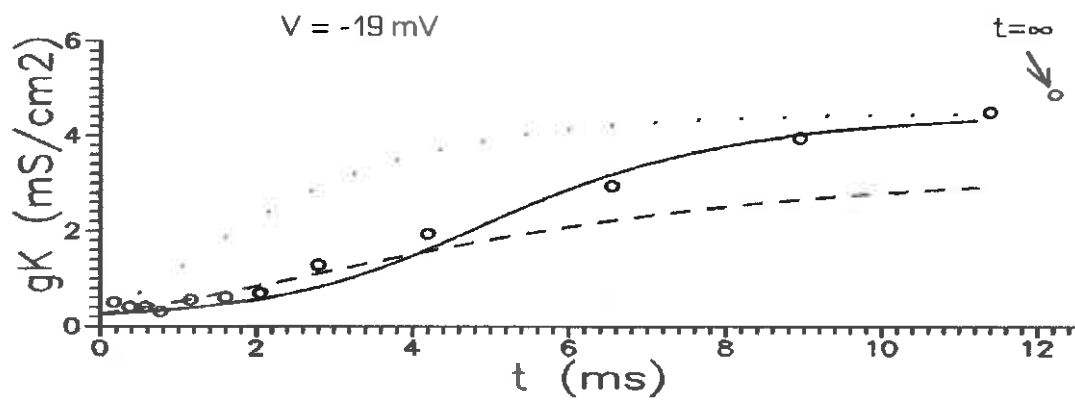


Fig. 5.5 j)

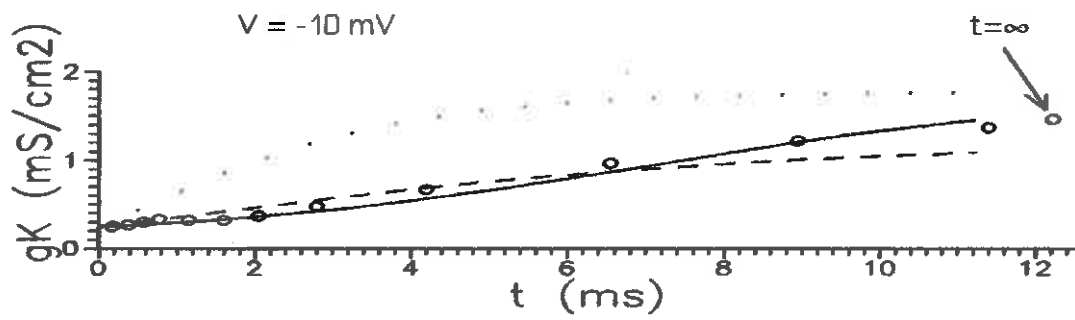


Fig. 5.5 k)

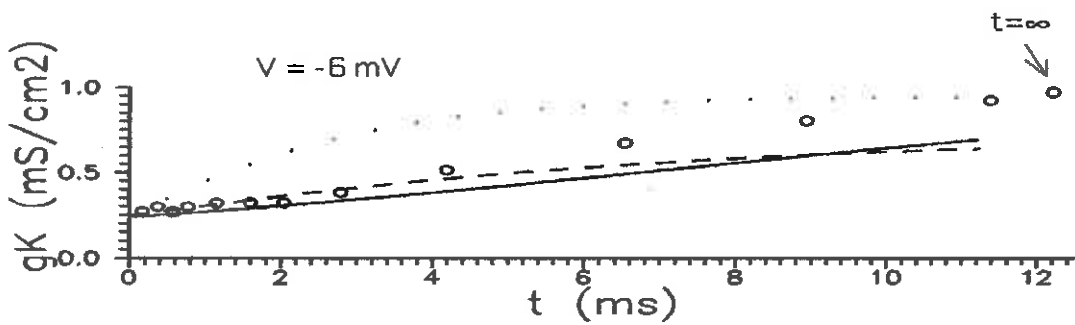


Fig. 5.5 l)

CAPÍTULO 6

REFORMULAÇÃO DAS EQUAÇÕES E REDUÇÃO DE VARIÁVEIS

"The most logical procedure in the description of a complex biological system might be to characterize the topology of its phase space, then to establish a set of physically identifiable coordinates in the space, and finally to fit different equations to the trajectories."

R. FitzHugh [63]

6.1 Introdução. Enquanto no Cap. 4 propusemos variáveis alternativas obtidas por transformações das variáveis originais do modelo de Hodgkin-Huxley, sem alterar nenhuma de suas expressões fundamentais (pois basta retroceder com transformações no sentido inverso para recuperar integralmente as equações originais), neste capítulo procederemos a uma série de manipulações sobre as novas equações no sentido de substituir expressões mas procurando sempre preservar as propriedades quantitativas do modelo. Primeiramente vamos substituir a expressão de $\Phi(x)$ por outra equivalente, mais simples e sem o denominador nulo de α_n em $V=-25$ mV (Eq. 1.21), que dificulta o tratamento numérico das equações, eventualmente levando à introdução de efeitos espúrios que podem confundir a análise [113]. Este mesmo cuidado deveria ser tomado em relação a α_n (Eq. 1.18), mas aqui não será necessário porque utilizaremos para a corrente de potássio o modelo alternativo do Cap. 5. Mostraremos então o traçado do potencial de ação resultante da substituição da variável p do sistema (4.13) do Cap. 4 pela variável y

proposta no Cap. 5. Depois faremos algumas conjecturas sobre a possibilidade de utilizar uma expressão mais simples para dz/dt . Tal discussão terá talvez um caráter controverso, pois implica admitir que o fluxo de sódio é em parte influenciado pelo fluxo de potássio. Estas conjecturas estender-se-ão ao capítulo seguinte, na interpretação do novo circuito equivalente que será proposto para a membrana. Ainda no presente capítulo efetuaremos uma redução de variáveis, substituindo z por uma função $\zeta(x,y)$, e depois substituiremos h por $\eta(y)$. Teremos assim um sistema de duas variáveis, x e y , que mostrar-se-á perfeitamente adequada para a descrição dos potenciais de ação de membrana e de propagação. Uma extensão deste modelo xy ao espaço tridimensional é proposta para o modelo adequar-se à simulação de experiências de interrupção anodal. Estudaremos também a viabilidade de ser concebida uma variável w para o lugar de h , tendo esta nova variável significado um tanto peculiar. Por fim, arriscaremos também uma proposta de hierarquização das quatro variáveis de estado x , y , z e w , considerando duas delas como "naturais" e as outras duas como "quase não naturais", no sentido de que estas últimas não seriam nunca acionadas no ser vivo, embora tenham existência potencial, surgindo como reações ao funcionamento não natural em experiências de laboratório, isto é, separado do animal.

6.2 Reescrevendo $\Phi(x)$ e $H(h,x)$. Substituindo as funções $\alpha_{\text{Na}}(x)$, $\alpha_{\text{K}}(x)$, $\beta_{\text{Na}}(x)$ e $\beta_{\text{K}}(x)$ - ver Eq. (4.2) - nas expressões de $\Phi(x)$ e $H(h,x)$ - Eq. (4.3) e (4.4) - obtemos:

$$\Phi(x) = \frac{h_0 \bar{g}_{\text{Na}} (x + V_{\text{K}} - V_{\text{Na}}) (x + V_{\text{K}} + 25)^3}{[x + V_{\text{K}} + 25 + (e^{\frac{x + V_{\text{K}} + 25}{10}} - 1) (40e^{\frac{x + V_{\text{K}}}{20}} + \frac{7}{30} e^{\frac{x + V_{\text{K}}}{20}} + \frac{10}{3} \frac{1}{e^{\frac{x + V_{\text{K}} + 30}{10}} + 1})]};$$

(6.1)

$$H(x, h) = \frac{h^4/h_0}{[h - f(x)]^3} \quad (6.2)$$

onde

$$f(x) = \frac{e^{\frac{x+V_K}{20}}}{e^{\frac{x+V_K}{20}} + \frac{100}{7} \frac{1}{e^{\frac{x+V_K+30}{10}} + 1} + \frac{30}{7} \frac{x+V_K+25}{e^{\frac{x+V_K+25}{10}} - 1} + \frac{1200}{7} e^{\frac{x+V_K}{18}}} \quad (6.3)$$

As curvas em linha cheia na Fig. 6.1, abaixo, correspondem às Eq. (6.1) e (6.3). Na mesma figura as linhas tracejadas mostram a forma gráfica das seguintes expressões alternativas obtidas por ajuste às de traço contínuo:

$$\Phi(x) = \frac{0.9 h_0 \bar{g}_{Na} (x + V_K - V_{Na})}{(1 + e^{0.065(x+V_K+42)}) (1 + e^{0.23(x+V_K+25.5)}) (1 + e^{0.2(x+V_K+4.3)})} \quad (6.4)$$

$$f(x) = 0.005 e^{-0.0009(x+10)^2} \quad (6.5)$$

Embora pouco visível na Fig. 6.1, as Eq. (6.1) e (6.4) apresentam certa discordância entre si perto da origem, que é importante por influir no limiar de disparo. Esta alteração foi proposital, para verificar essa influência. Assim, o nível de limiar foi elevado de cerca de -6 mV para aproximadamente -10 mV. As curvas experimentais mostradas em [5, Fig. 21] indicam limiar em -9 mV.

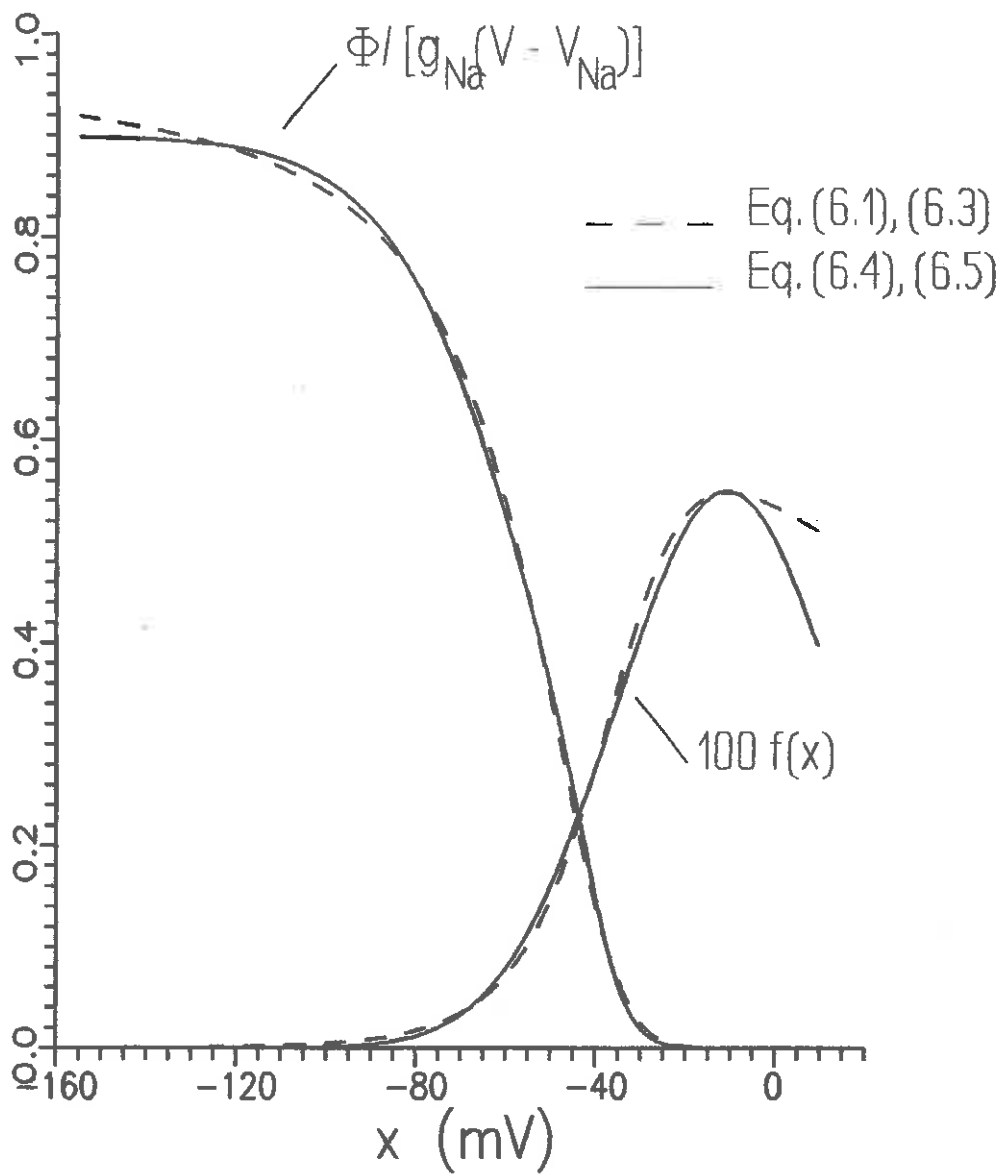


Fig.6.1

6.3 O sistema x, y, z, h . Em vista do modelo proposto no Cap. 5 para a corrente de potássio, o modelo de Hodgkin-Huxley, então transposto para as variáveis x, y, z, h , sofrerá agora um modificação via substituição da variável p pela variável y , e o termo px da primeira das Eq. (4.27) será substituído pela

função $\Psi(x,y)$ da Eq. (5.32). Portanto o sistema dinâmico descritivo do funcionamento do axônio sob grampeamento espacial passa a ser dado por:

$$\dot{x} = (z-1)(\Phi H + \Psi) - g_L(x - X_L) + I_s(t)$$

$$\dot{y} = \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)}}$$

$$\dot{z} = a + bz + cz^2 + d[(1-z)\Phi H - z\Psi]^{2/3}$$

$$\dot{h} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h$$

(6.6)

As novas expressões para a, b, c e d na equação de \dot{z} são dadas por:

$$a = a(x, y, h; I_s(t)) = \frac{1}{C_M} \left(\Phi \frac{\partial H}{\partial x} + H \frac{d\Phi}{dx} - \frac{\Phi H}{x - X_{Na}} \right) \left(\frac{I_s - g_L(x - X_L)}{\Phi H + \Psi} - 1 \right) + \frac{\Phi \frac{\partial H}{\partial h} \left(\alpha_h - \frac{h}{\tau_h} \right) - \Phi H \left(\frac{\alpha_h}{h} - \frac{1}{\tau_h} - \frac{3}{\tau_m} \right)}{\Phi H + \Psi}$$

(6.7 I)

$$b = b(x, y, h; I_s(t)) = \frac{1}{C_M} \left(\Phi \frac{\partial H}{\partial x} + H \frac{d\Phi}{dx} - \frac{\Phi H}{x - X_{Na}} \right) \left(2 - \frac{I_s - g_L(x - X_L)}{\Phi H + \Psi} \right) + \frac{1}{C_M} \left(\frac{\partial \Psi}{\partial x} - \frac{\Psi}{x - X_{Na}} \right) \left(1 - \frac{I_s - g_L(x - X_L)}{\Phi H + \Psi} \right) + \frac{\Phi \frac{\partial H}{\partial h} \left(\alpha_h - \frac{h}{\tau_h} \right) + \frac{\partial \Psi}{\partial y} \left(x - \frac{y}{\tau} - \sigma \right)}{\Phi H + \Psi} + \frac{\alpha_h}{h} - \frac{1}{\tau_h} - \frac{3}{\tau_m}$$

(6.7 II)

$$c=c(x,y,h)=-\frac{1}{C_M}\left(\phi\frac{\partial H}{\partial x}+H\frac{d\phi}{dx}-\frac{\phi H}{x-X_{Na}}+\frac{\partial \psi}{\partial x}-\frac{\psi}{x-X_{Na}}\right) \quad (6.7III)$$

$$d=d(x,y,h)=-\frac{3\alpha_m}{\phi H+\psi}[g_{Na}(x-X_{Na})h]^{1/3} \quad (6.7IV)$$

A Fig. 6.2 mostra o traçado de um potencial de ação de membrana $V(t)$ e das variáveis z , y e h a ele associadas. Analogamente à figura da Seç. 4.4 as superfícies isóclinas de $\dot{x}=0$ são mostradas por alguns cortes na Fig. 6.3 a seguir. Observar nesta figura que a nova formulação, com a variável y no lugar da variável p , elimina a parte da superfície que havia no quarto quadrante observadas nas figuras do Cap. 4. A superfície isóclina de $\dot{x}=0$ com $I_s=0$ é dada pela seguinte equação implícita, que deve ser resolvida por métodos iterativos como o de Newton-Raphson:

$$(z-1)[\Phi(x)H(x,h)+\Psi(x,y)]-g_L(x-X_L)=0 \quad (6.8)$$

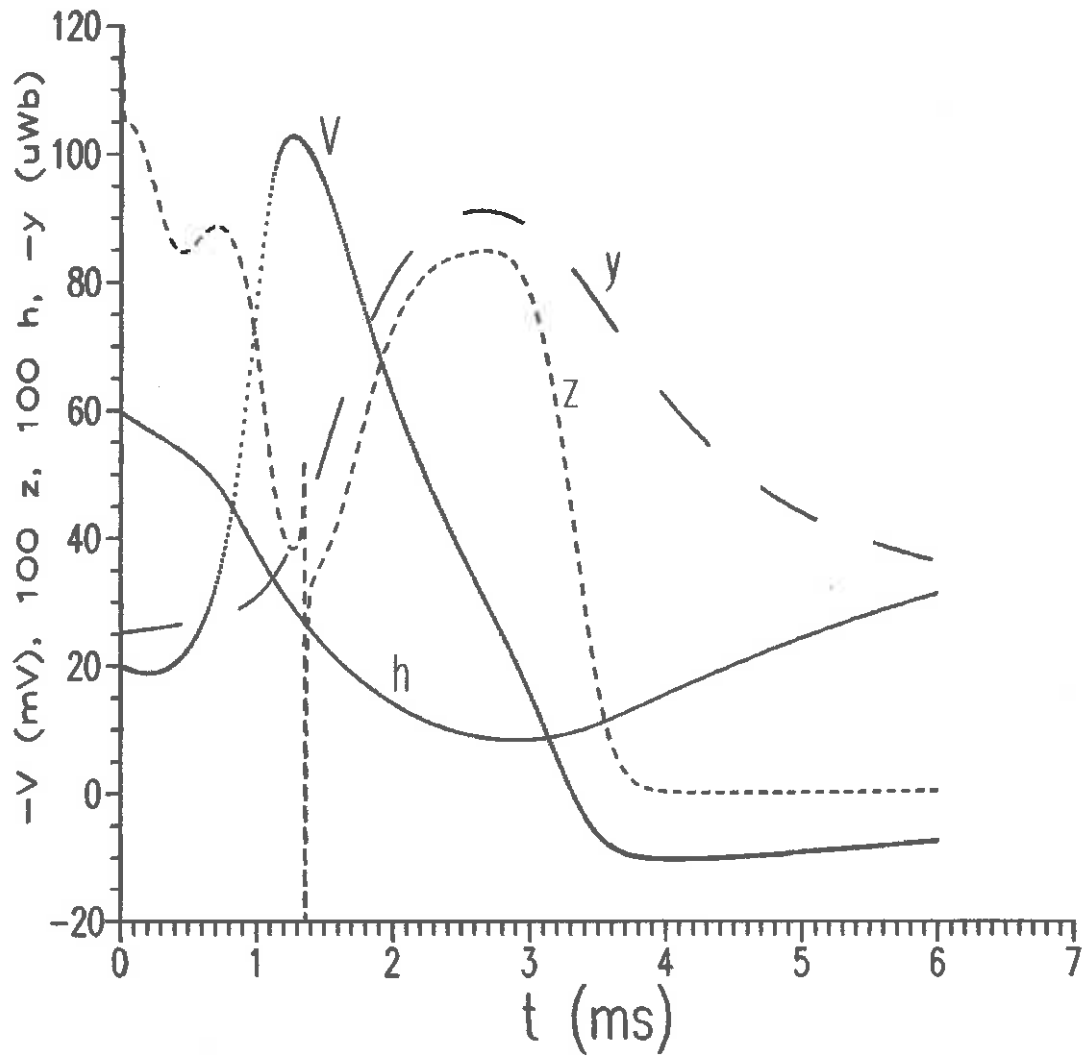


Fig. 6.2 Variação de $z(t)$, $y(t)$ e $h(t)$ durante potencial de ação de membrana, $V(t)$.

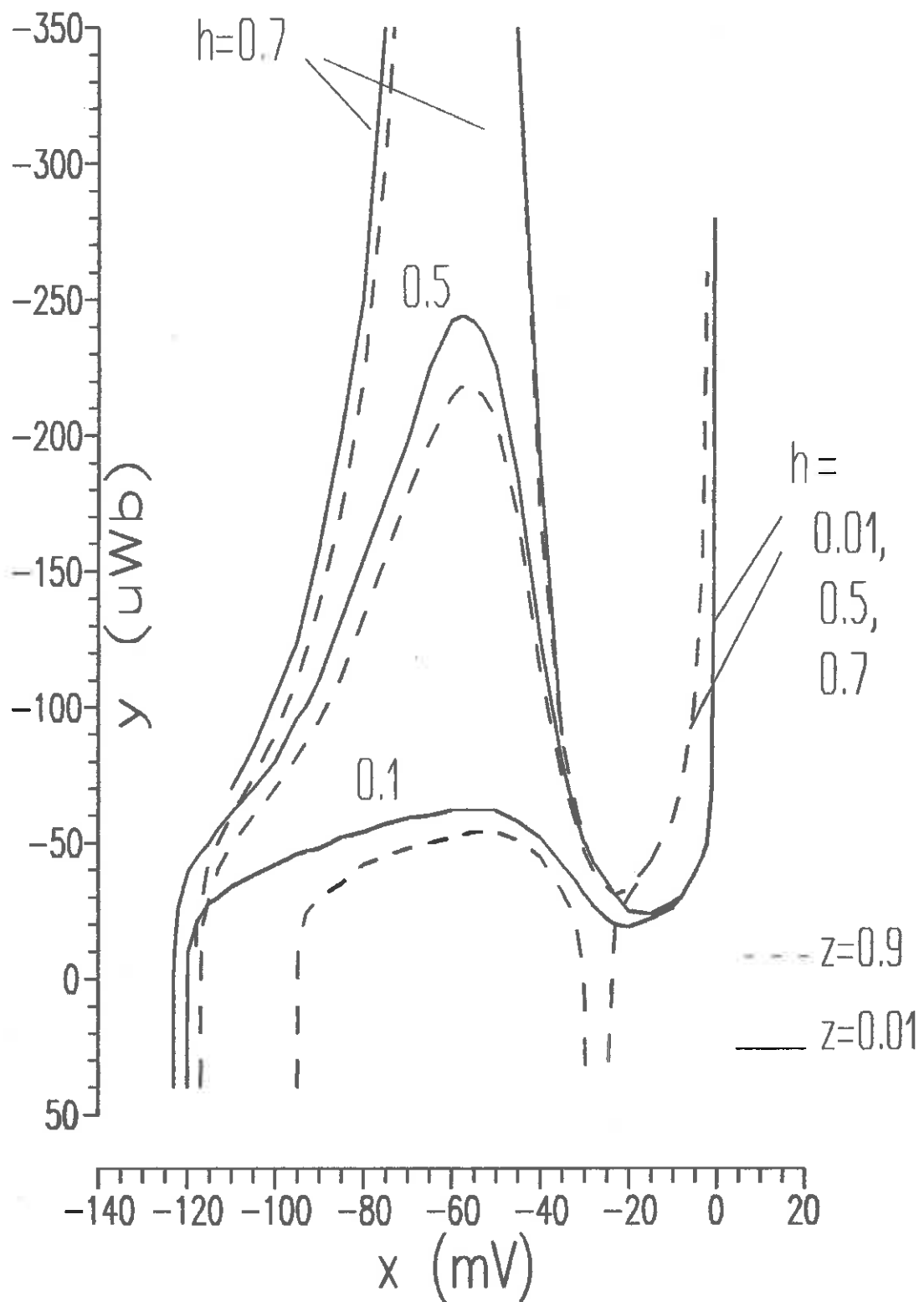


Fig. 6.3 Isóclinas de $dx/dt=0$, Eq. (6.8).

6.4 Sobre a busca de uma nova expressão para \dot{z} . Consideremos a seguinte experiência clássica de caixa preta, esquematizada na Fig. 6.4, em que aplicamos a um sistema desconhecido, inicialmente em repouso, estímulos convenientes, e observamos na saída as respostas correspondentes. Se através desta experiência pudermos concluir que o sistema é linear, então a modelagem do sistema não apresentará dificuldade teórica. Entretanto, se o sistema evidenciar-se como não-linear, a modelagem pode ser muito difícil, e eventualmente impossível. Este é, em linhas gerais, o enunciado do problema defrontado por



Fig. 6.4 Ilustração para experiência de caixa preta.

Hodgkin e Huxley na elaboração de seu modelo. A membrana do axônio revelou-se, ao longo de décadas de experiências, e especialmente durante as décadas de 1930 e 1940, como um sistema não-linear muito complexo, além, é claro, de muito sensível, delicado e degradável após a dissecação do animal e submissão do axônio a condições adversas. Como sabemos (ver Cap. 1) a invenção da técnica de grampeamento de voltagem por Cole e Marmont possibilitou a Hodgkin e Huxley realizarem uma longa série de bem imaginadas experiências mediante a aplicação sistemática de degraus de tensão à membrana e estudar as correntes iônicas decorrentes de tais excitações. Na interpretação das famílias de curvas de resposta, como as das Fig. 1.20 e 1.21, elaboraram seu bem conhecido modelo não-linear de equações de estado. A forma adotada para seu modelo constitui uma opção pela simplicidade de raciocínio, como bem claro afirmam em seu trabalho [5], sendo então possível tentar outras formas de equações (a este respeito, ver literatura citada no Cap. 5). O caminho que adotamos no presente trabalho tem sido a busca de expressões equivalentes,

como fizemos para a corrente de potássio no Cap. 5, e o da transformação de variáveis, resultando no sistema (6.6). Conseqüentemente, vale ressaltar, por mais diferentes que possam parecer estas novas equações - as (6.6) - elas trazem implícito o princípio da independência de fluxos de sódio e de potássio, formulado por aqueles autores [2]. Um fato que incomoda no sistema (6.6) refere-se à variável z , cuja expressão de \dot{z} , além de aparência relativamente complicada, apresenta problema de divergência mencionado no Cap. 4. Nesta seção pretendemos iniciar o estudo de elaboração de uma possível alternativa para a equação de \dot{z} . Para encaminhar este estudo convenientemente vamos formalizar a seguinte definição e postulados:

Definição - A variável z é definida pela relação

$$g_{Na} = \frac{\Phi H - z(\Phi H + \Psi)}{x - X_{Na}} \quad (6.9)$$

onde g_{Na} é a condutância do sódio.

Esta definição equivale à do Cap. 4, Eq. (4.22).

Postulado 1 - A variável z é sempre um número real finito.

Postulado 2 - A condutância do sódio $g_{Na}(t)$ é sempre uma função contínua.

O Postulado 1 tem por objetivo dar mais consistência ao sistema de equações do modelo por eliminar o problema do cruzamento não perfeitamente simultâneo com o eixo t das funções $\Phi H - I_{Na}$ e $\Phi H + \Psi$ durante um potencial de ação (ver Cap. 4). Assumir tal postulado tem razão de ser, pois para um equacionamento empírico como o de Hodgkin-Huxley, baseado em medidas muito dificultosas e com certo grau de espalhamento (ver Fig. 1.26, 1.27 e 1.28), todo cálculo decorrente dá-se dentro de alguma margem de erro. O Postulado 1, então, dá ao cruzamento simultâneo do eixo t com as funções acima citadas *status* de propriedade exata das novas equações que estamos propondo. Mas implica também, obviamente, que a equação de \dot{z} em (6.6) deve ser substituída por outra que preserve as propriedades do sistema ao mesmo tempo em que garanta a

fidelidade ao Postulado 1. Já o fenômeno de continuidade da condutância, formalizado no Postulado 2 acima enunciado, é de fundamental importância na teoria original de Hodgkin-Huxley, mas não é lá claramente enunciado como postulado porque os autores o tornaram implícito na forma das equações e na fórmula de g_{Na} , tal como também fizemos, no Cap. 5, na nossa reelaboração de modelo para a corrente de potássio. Aqui, entretanto, como veremos a seguir, deparamo-nos com uma variável z de comportamento descontínuo, e a proposição do Postulado 2 justifica-se.

Vamos colocar o problema da determinação da função alternativa para \dot{z} da seguinte maneira: seja uma experiência imaginária como a esquematizada na Fig. 6.5 onde a entrada $x(t)$

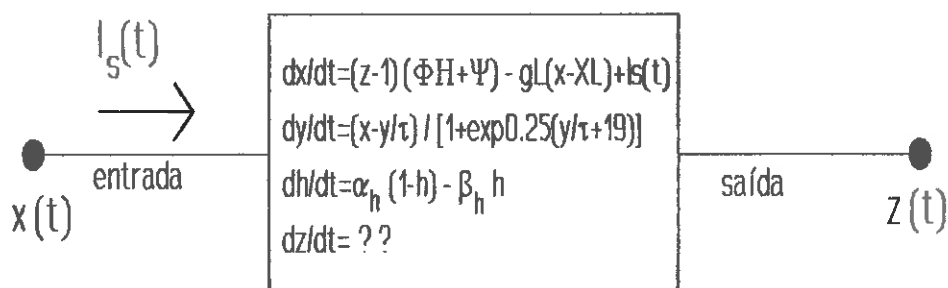


Fig. 6.5

é imposta (às custas de uma corrente externa $I_s(t)$) e a saída $z(t)$ é observada. No caso, consideraremos como entrada $x(t)$ os degraus de voltagem de várias amplitudes x , cada qual a partir do repouso em $x = x_0$. Estaremos então simulando experiências de grampeamento de voltagem, e a nova equação para \dot{z} deverá ser capaz de reproduzir as soluções $z(t)$ obtidas com as equações originais, mostradas abaixo nas Fig. 6.6 a) a f). Para delinear um possível encaminhamento para a solução deste problema, observemos que as curvas sugerem um decaimento exponencial com diferentes constantes de tempo. Em cada curva, o decaimento deixa

de ser uniforme na vizinhança do instante em que a função $\Phi_H + \Psi$

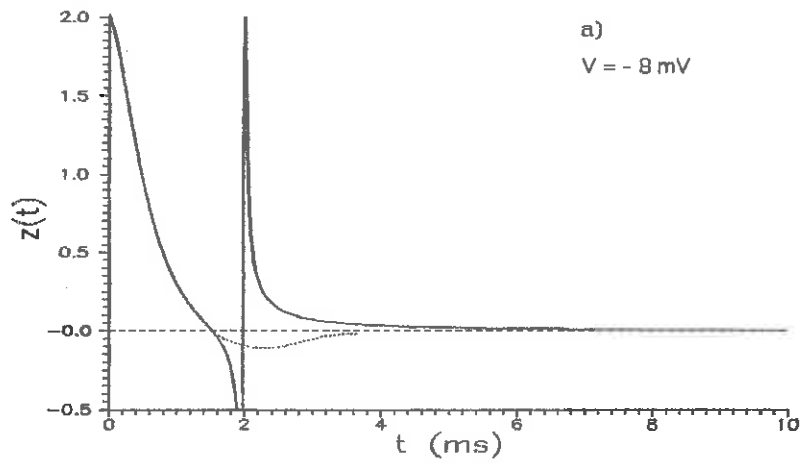


Fig. 6.6 a) e seguintes Soluções $z(t)$ das Eq. (6.6) para grampeamento de voltagem,

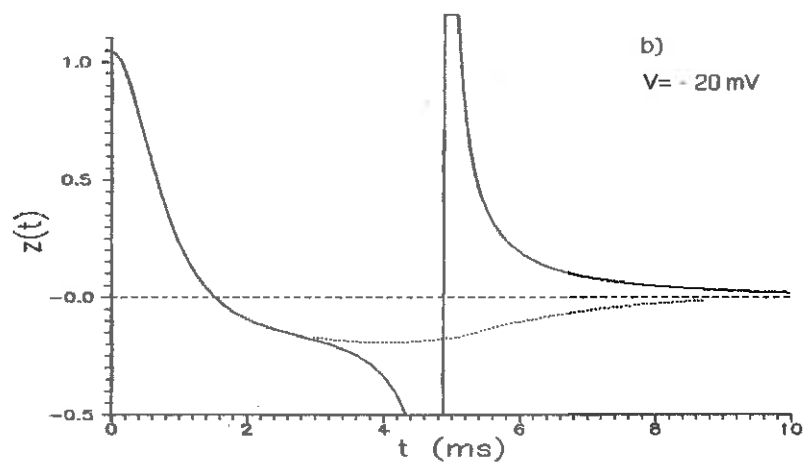


Fig. 6.6 b)

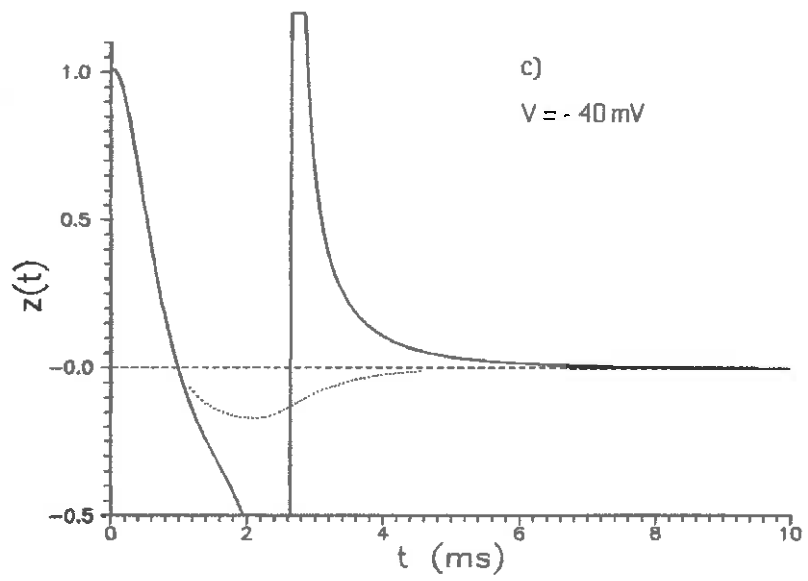


Fig. 6.6 c)

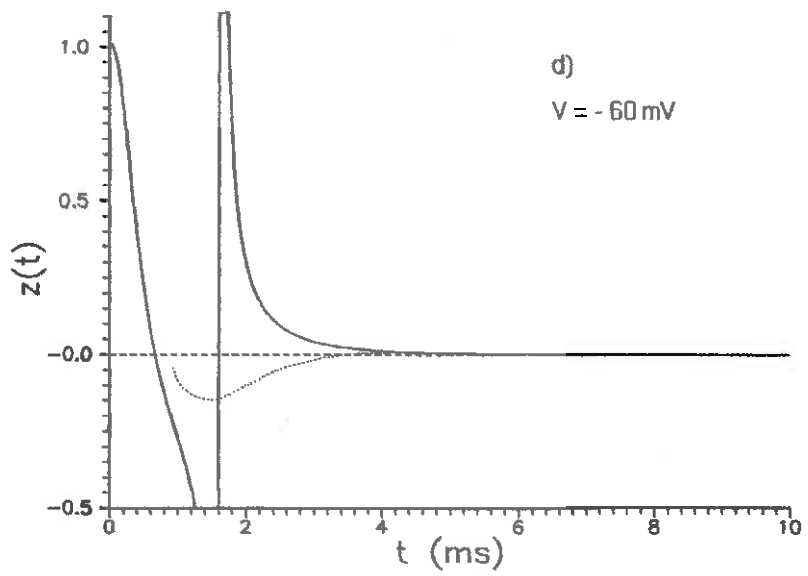


Fig. 6.6 d)

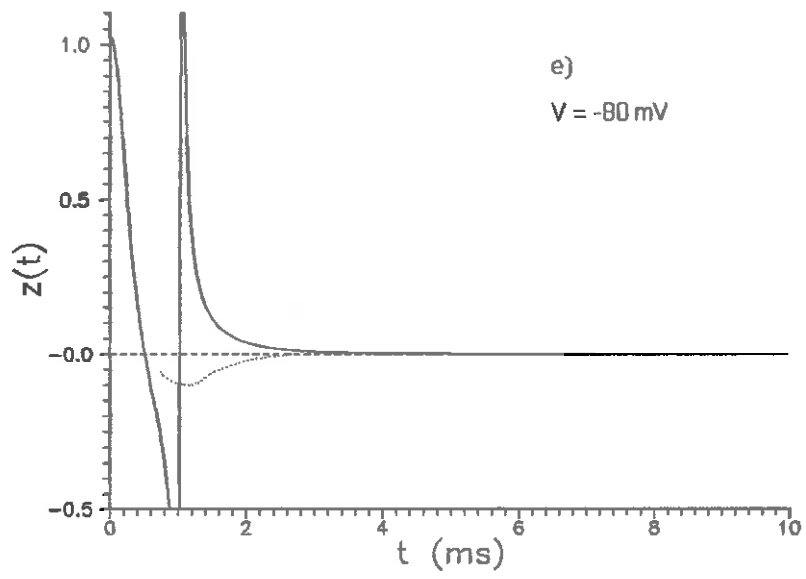


Fig. 6.6 e)

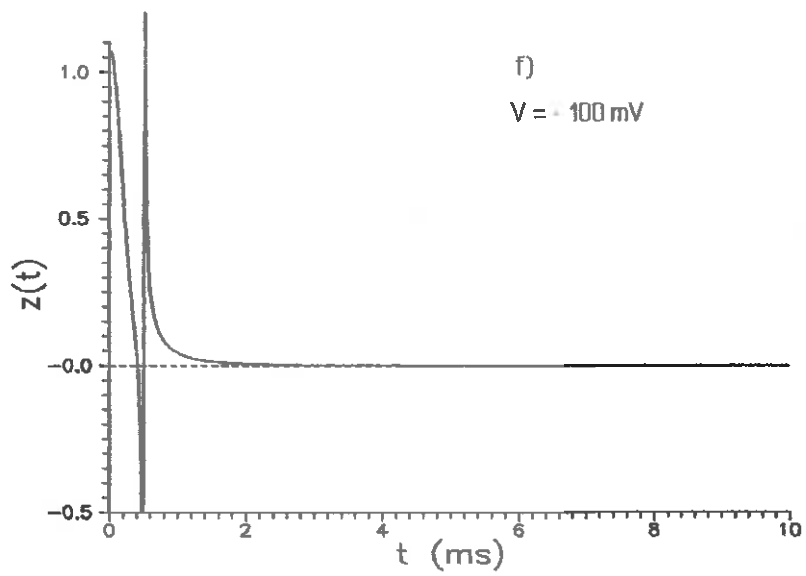


Fig. 6.6 f)

muda de sinal. Mas é evidente, pelos gráficos, que mesmo se não houvesse descontinuidade uma parte da curva de z assumiria valores negativos, mais ou menos como indicado pelas linhas tracejadas. Ignoremos, tentativamente, a parte negativa de z e arrisquemos uma equação na seguinte forma bem simples:

$$\dot{z} = -A(x) z \quad (6.10)$$

Por esta equação o valor de equilíbrio de z antes da aplicação do degrau de tensão é $z=0$, o que está de acordo com a primeira das Eq (6.6) para $\dot{x}=0$ e $I_s=0$. (É interessante destacar esta propriedade de z , decorrente de sua definição: seu valor, fora dos transientes, é sempre nulo. Isto pode ser verificado substituindo, para x constante, as expressões de Φ e H dadas por (6.1) e (6.2) na equação de definição de z , acima, usando para g_{Na} o valor $\bar{g}_{Na} h_o m_o^3$.) Fixado o nível x do degrau, a solução de (6.10) é:

$$z = z(O^+) e^{-A(x) t} \quad (6.11)$$

O problema que se coloca é a determinação de $z(O^+)$. Para isto, utilizaremos o Postulado 2 e a expressão de g_{Na} dada por (6.9). Assim $g_{Na}(O^-) = g_{Na}(O^+)$, isto é:

$$\frac{\Phi(x_o) H(x_o, h_o)}{x_o - X_{Na}} = \frac{\Phi(x) H(x, h_o) - z(O^+) [\Phi(x) H(x, h_o) + \Psi(x, y)]}{x - X_{Na}} \quad (6.12)$$

ou:

$$z(O^+) = \frac{\Phi(x) H(x, h_o) - \frac{x - X_{Na}}{x_o - X_{Na}} \Phi(x_o) H(x_o, h_o)}{\Phi(x) H(x, h_o) + \Psi(x, h_o)} \quad (6.13)$$

Podemos agora testar a função $z(t)$ da por (6.11) usando-a no cálculo de $g_{Na}(t)$ dada por (6.9) e comparar o resultado com as curvas experimentais, já mostradas na Fig. (1.21). Ao fazermos isto, podemos verificar que um resultado melhorado é obtido se modificarmos a equação diferencial (6.10) para a seguinte forma:

$$\dot{z} = -A(x) z e^{-B(x) z^2} \quad (6.14)$$

onde¹

$$A(x) = 10 e^{-0.0002(x+77)^2} \quad (6.15)$$

$$B(x) = 3 e^{-0.0005(x+57)^2} \quad (6.16)$$

As soluções $z(t)$ da (6.14) estão desenhadas na Fig. 6.8. Os pontos experimentais e as curvas teóricas $g_{Na}(t)$ dadas por (6.9) e 6.14) estão mostrados na Fig. 6.7. Há, todavia, anomalia no ajuste em torno de $V=-10$ mV.

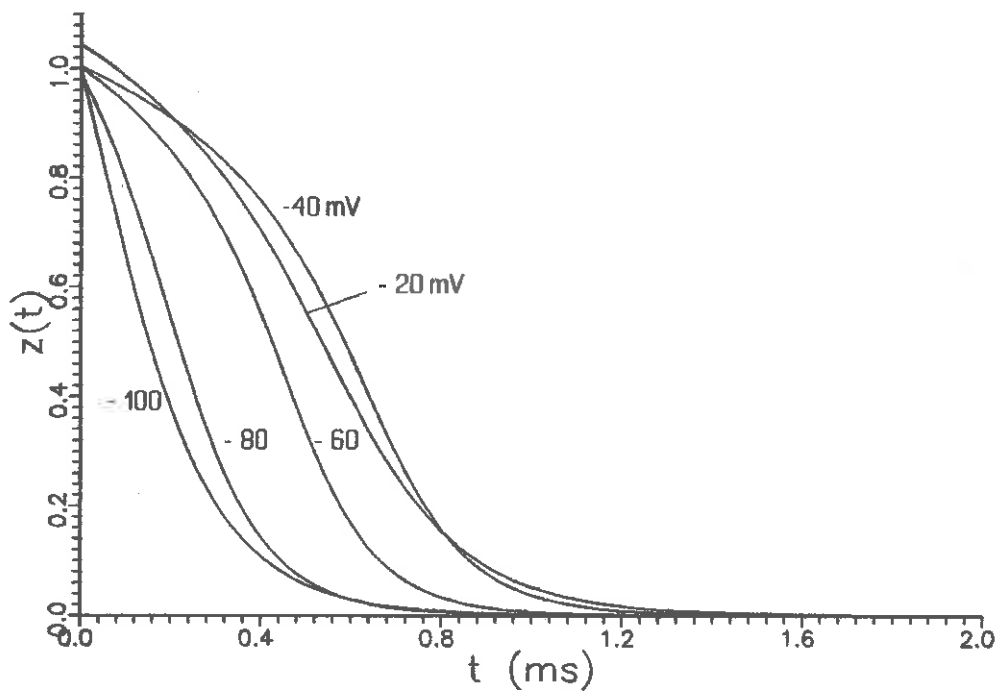


Fig. 6.7 Soluções $z(t)$ da Eq. (6.14).

¹A(x) e B(x) foram determinados por tentativas.

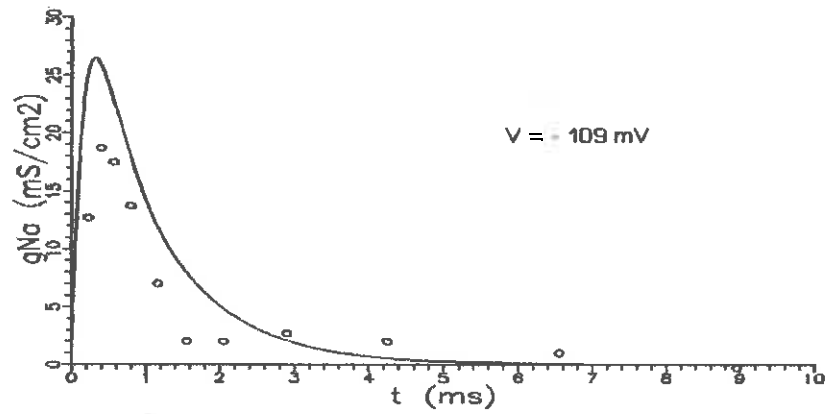
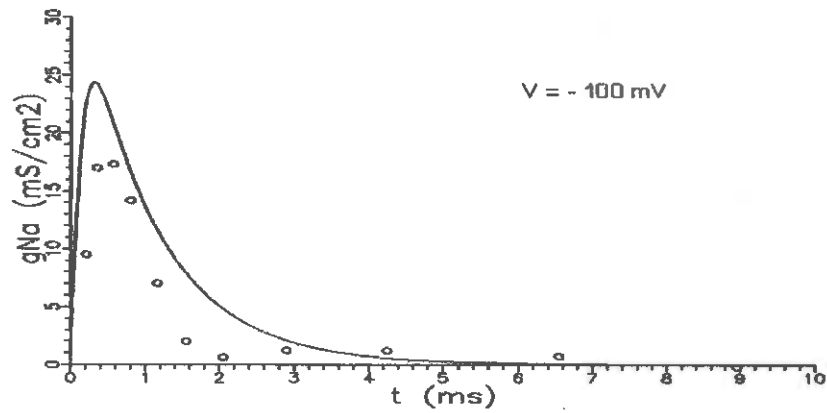
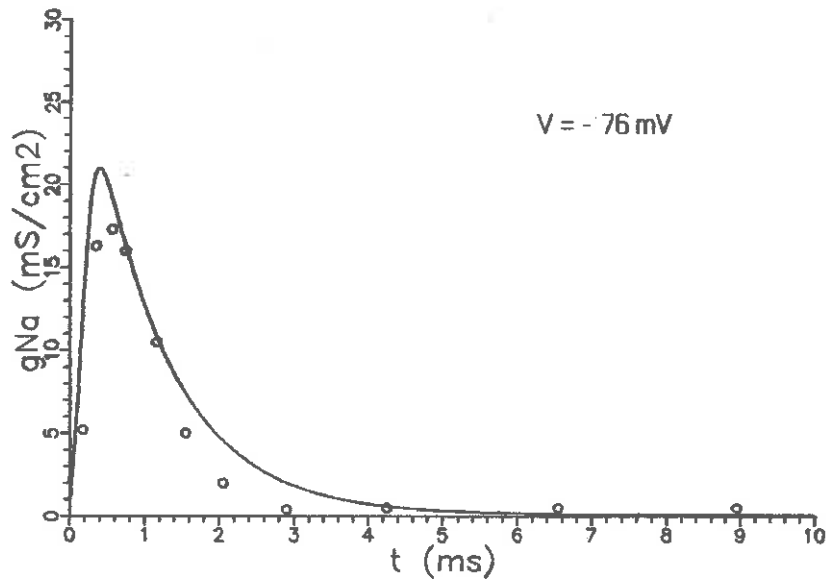
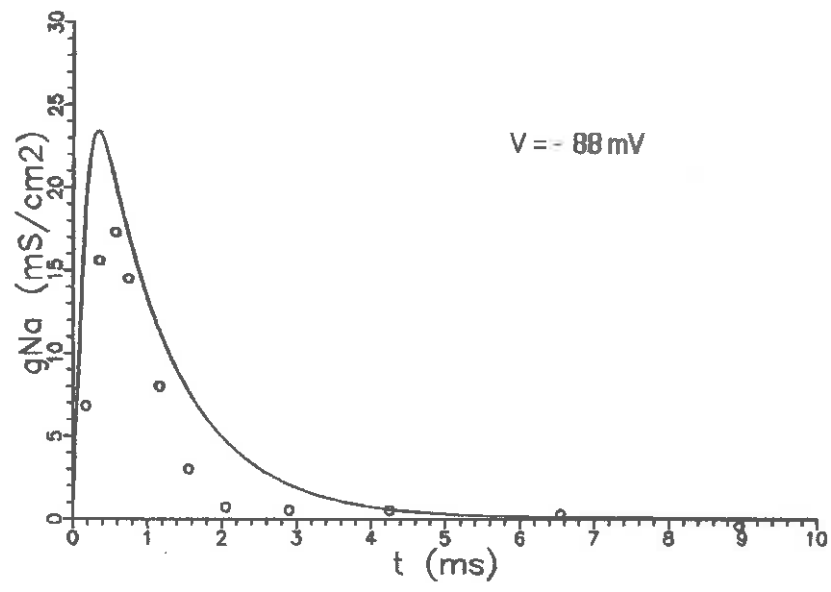
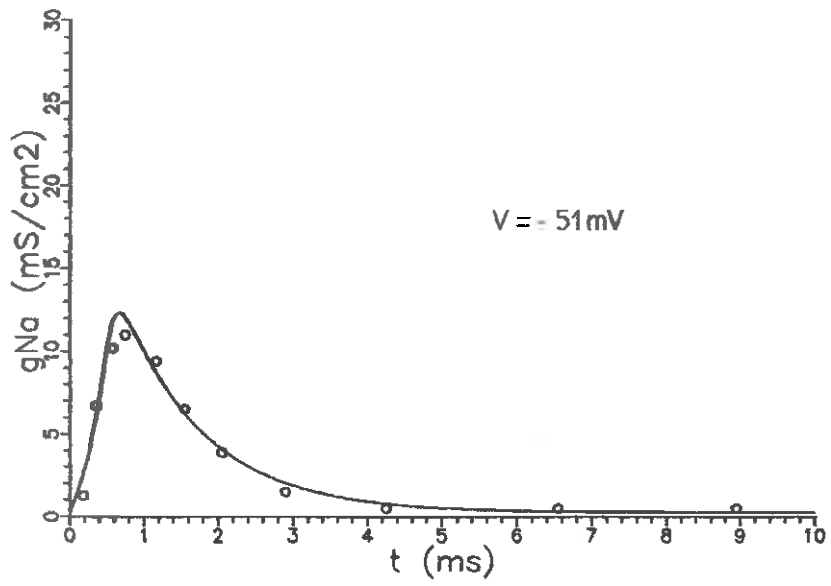
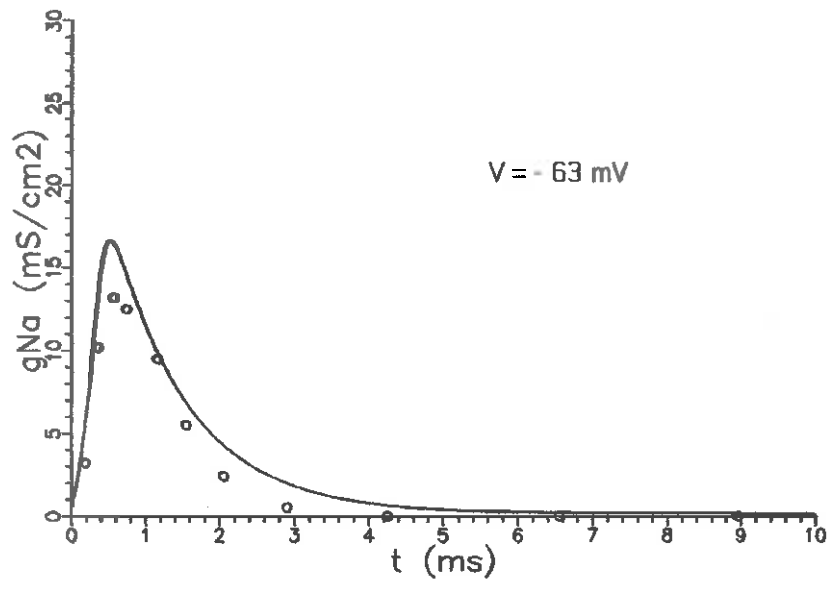
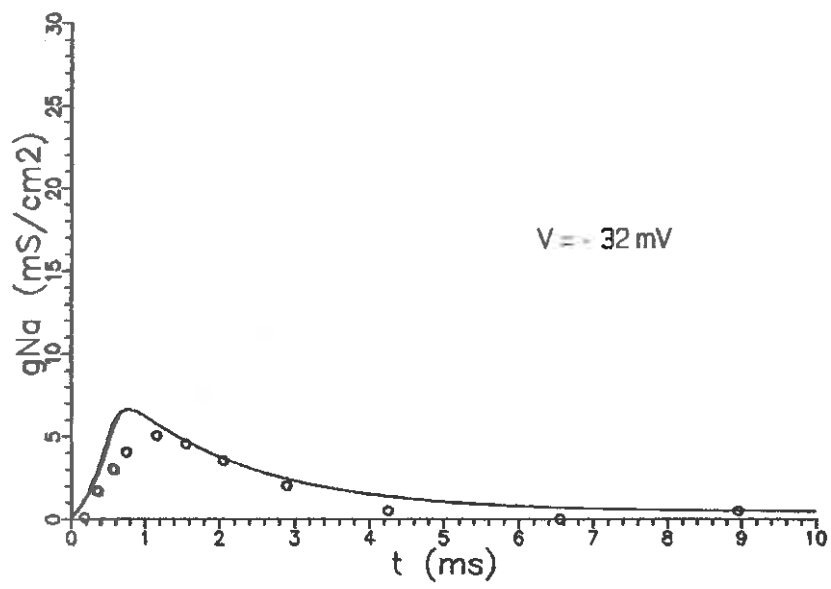
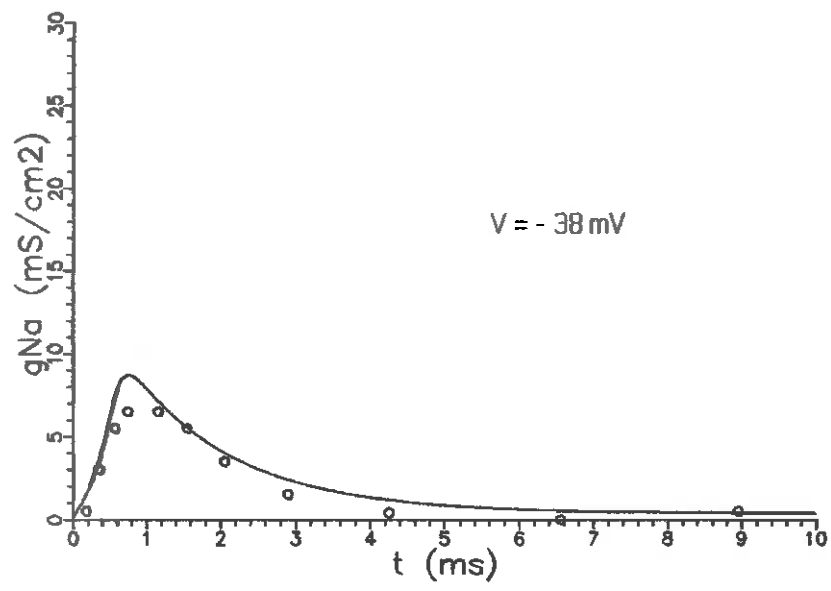


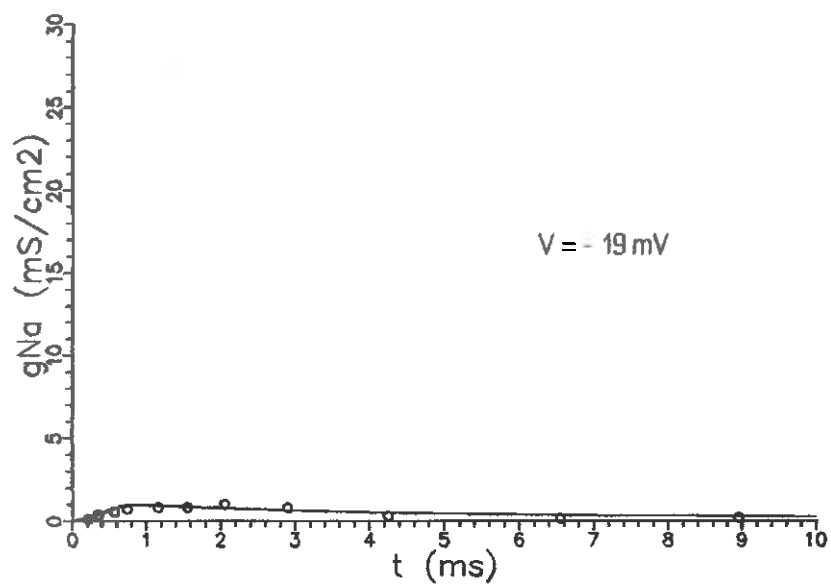
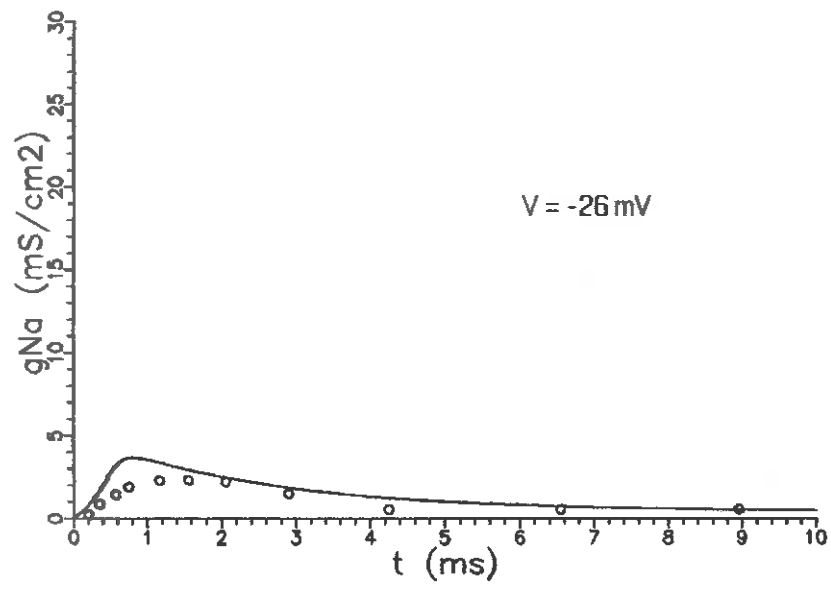
Fig. 6.8 $g_{Na}(t)$ de grampeamento (esta e curvas seguintes).
 Círculos: dados experimentais [5]; traços contínuos: cálculo
 com a Eq. (6.14).

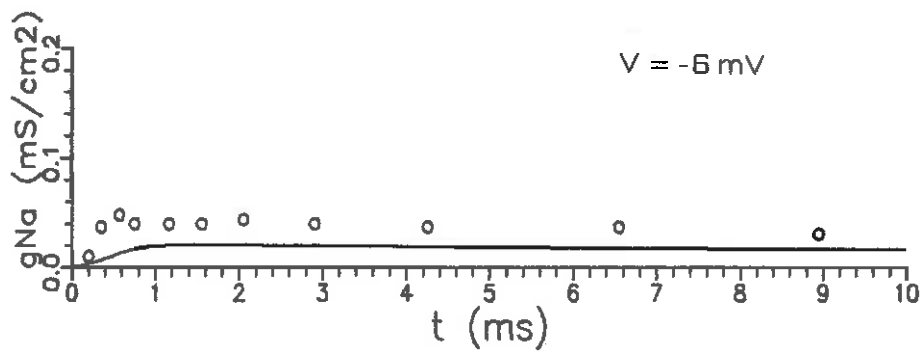
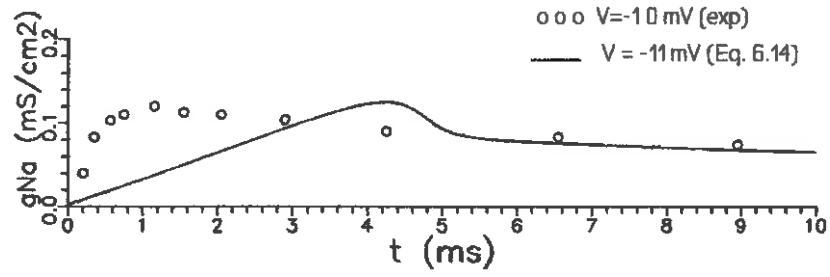












O ajuste das curvas teóricas às experimentais na Fig. 6.7 indica a possibilidade de ser elaborado um modelo com forma matemática mais simples do que a Eq. (6.6) para \dot{z} , muito embora o manejo matemático imposto pelo Postulado 2 seja um tanto incômodo, principalmente quando provocarmos variações na voltagem de grampeamento durante o transcorrer do pulso de condutância $g_{Na}(t)$. Uma importante conclusão a registrar, porém, é que, como vimos na Fig. 6.8, não há necessidade de as curvas serem, no grampeamento, exatamente como as da Fig. 6.6, especialmente no que se refere a cruzamentos com o eixo t .

Vamos agora apresentar o resultado da aplicação da Eq. (6.14) no cálculo de um potencial de ação de membrana. Pela Fig. 6.9 vemos que ocorre a formação do potencial de ação, mas com desvio das propriedades quantitativas em relação ao traçado experimentalmente e ao calculado com as equações originais de Hodgkin-Huxley. A Fig. 6.10 mostra outra discrepância da Eq. (6.14), pois durante o potencial de ação o novo $z(t)$ decresce muito rapidamente em relação ao $z(t)$ obtidos com as equações originais. Para avançar no exame desta discrepância, vamos reescrever abaixo a equação de \dot{z} da (6.6), mas reagrupada e explicitando o termo fatorado em \dot{x} :

$$\begin{aligned} \dot{z} = & \left\{ \frac{1}{\Phi H + \Psi} \left[\frac{(1-z) \Phi H - z \Psi}{x - X_{Na}} - (1-z) \left(H \frac{d\Phi}{dx} + \Phi \frac{\partial H}{\partial x} \right) + z \frac{\partial \Psi}{\partial x} \right] \dot{x} + \right. \\ & + \frac{1}{\Phi H + \Psi} \left[\Phi \left(\frac{h}{\tau_h} - \alpha_h \right) \frac{\partial H}{\partial h} - \left(\frac{1}{\tau_h} + \frac{3}{\tau_m} - \frac{\alpha_h}{h} \right) \Phi H \right] + \\ & + \left[\frac{1}{\tau_h} + \frac{3}{\tau_m} - \frac{\alpha_h}{h} - \frac{\Phi (\alpha_h - h/\tau_h) \partial H/\partial h + (x - \sigma - y/\tau) \partial \Psi/\partial y}{\Phi H + \Psi} \right] z + \\ & \left. - \frac{3 \alpha_m}{\Phi H + \Psi} [\bar{g}_{Na} (x - X_{Na}) h]^{1/3} [(1-z) \Phi H - z \Psi]^{2/3} \right\} \end{aligned} \quad (6.17)$$

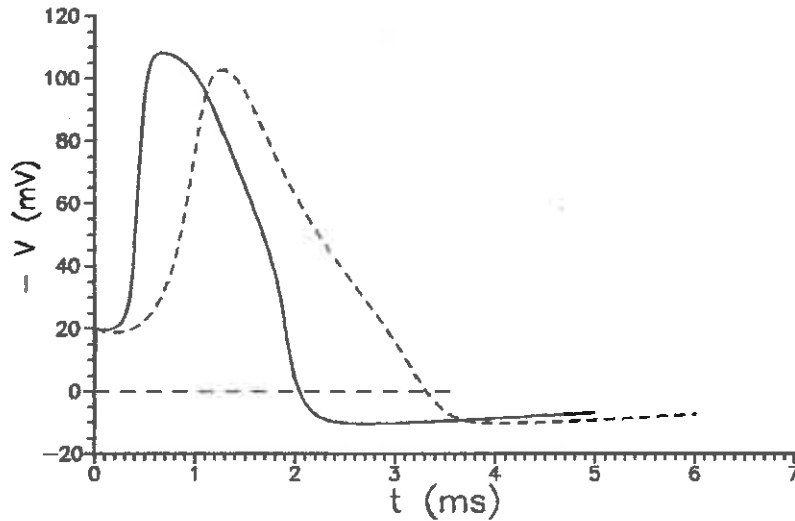


Fig. 6.9 Linha cheia: potencial de ação pelas (6.6) e (6.14). Traços: equações originais de Hodgkin-Huxley. $T = 6.3^{\circ}\text{C}$. Choque inicial de 20 nC/cm^2 .

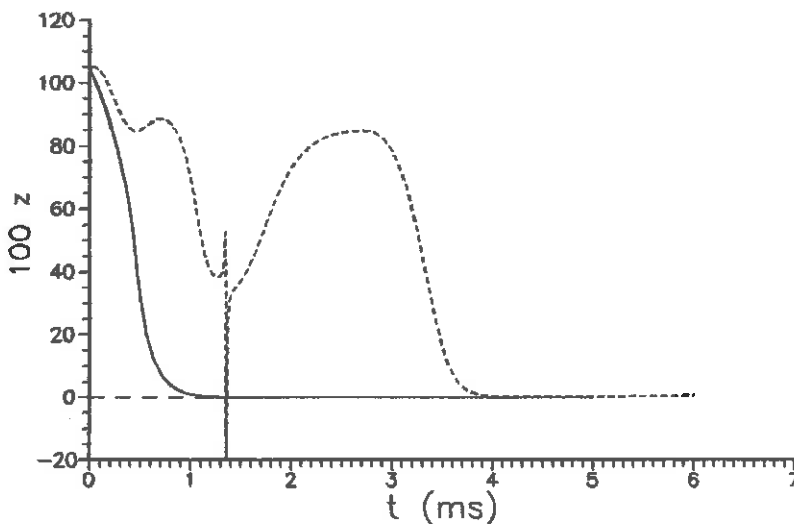


Fig. 6.10 Linha cheia e traços: $z(t)$ em correspondência com os potenciais de ação da Fig. 6.9.

Como em grameamento de voltagem \dot{x} é nulo, vemos pela estrutura da Eq. (6.17), que para um melhor ajuste na simulação de potenciais de ação a Eq. (6.14) poderia ser aperfeiçoada com a adição de um termo na forma de uma função multiplicada por \dot{x} , eventualmente uma função simples e sem singularidades.

O objetivo desta seção foi abrir a questão sobre a possibilidade de estabelecer uma equação alternativa para \dot{z} , talvez mais simples que a descrita na Eq. (6.6). Procuramos delinear argumentos para reforçar a hipótese de que isto é possível, embora reconhecendo tratar-se de um problema com certo grau de dificuldade de solução. Um outro ponto a que esta discussão deve chegar, uma vez descoberta a forma alternativa de \dot{z} , é sobre o desacoplamento entre os fluxos de sódio e de potássio. De fato, a expressão de g_{Na} dada pela Eq. (6.9) mostra que, para uma variável z gerada por um modelo distinto do original de Hodgkin-Huxley, a corrente de sódio é em parte induzida pela corrente de potássio. Embora isto pareça um tanto inusitado, já que nosso estudo calca-se exclusivamente no modelo de Hodgkin-Huxley, há na literatura investigações teóricas admitindo algum acoplamento entre os processos associados aos fluxos de potássio e de sódio - ver por exemplo [95,96].

Abordaremos a seguir o assunto da redução de variáveis, mas a investigação sobre modificações estruturais das equações de Hodgkin-Huxley baseadas em propriedades do modelo retomaremos na Seç. 6.10, quando será proposta uma variável w no lugar da variável h .

6.5 O modelo de 3 variáveis. Mostraremos nesta seção que é possível estabelecer uma função $\zeta(x,y)$ que pode substituir perfeitamente a variável z na descrição de potenciais de ação, para uma grande variedade de excitações possíveis. Para nos orientarmos na obtenção de uma função $\zeta(x,y)$ adequada, observemos nas Fig. 6.11 a) e b) a trajetória de um potencial de ação de membrana calculado com o modelo de 4 variáveis, projetada no subespaço x, y, z . O início da curva de z na Fig. 6.11 b) sugere um decaimento exponencial de z com a variável y . A voltagem x tem atuação sobre z predominantemente nas proximidades do repouso e em $x > -V_k$. Em vista disto, e com base em alguns testes preliminares, concluímos que uma função satisfatória para os objetivos em vista tem a forma:

$$\zeta(x,y) = f_1(x) e^{f_2(y-y_0)} + f_2(x,y) \quad (6.18)$$

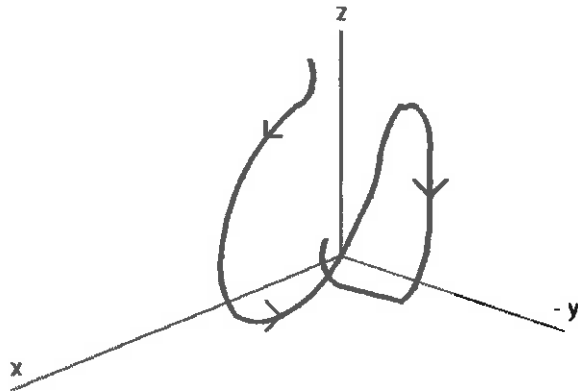


Fig. 6.11 a) Trajetória esquemática de potencial de ação no subespaço x, y, z ($z \neq 0$ no repouso devido às novas expressões de Φ e H).

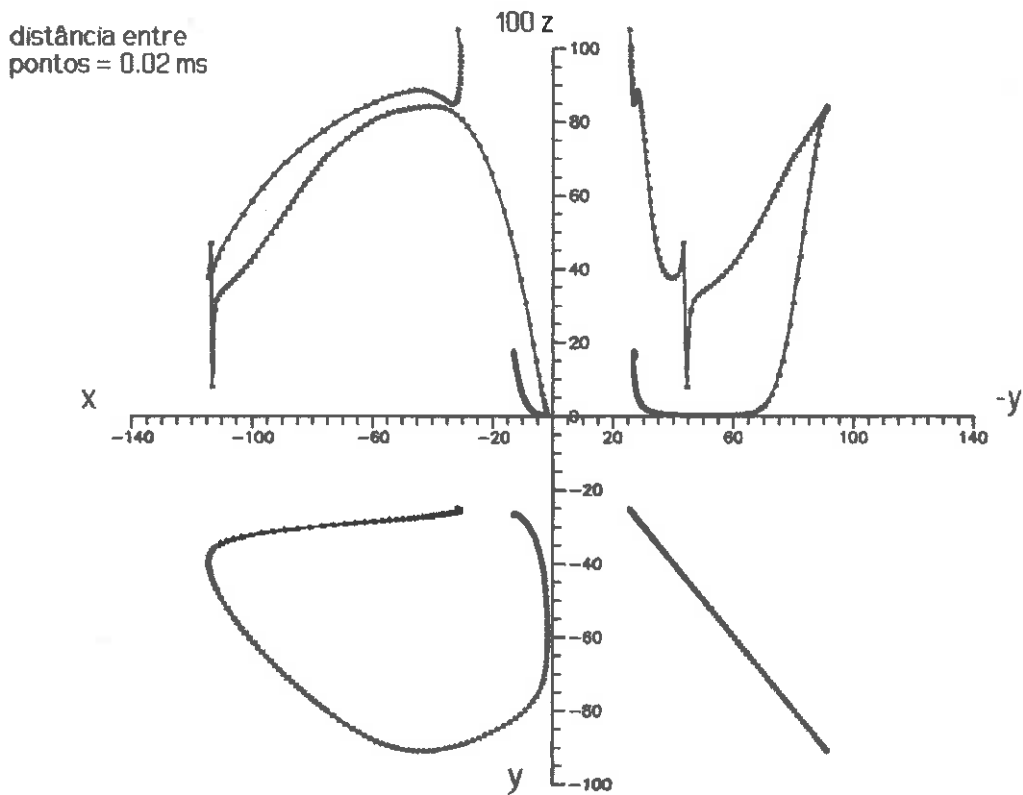


Fig. 6.11 b) Projeções da trajetória da figura anterior nos planos xy , zy e zx .

onde $y_0 = -\tau V_K$ é o valor de y no repouso em $x = -V_K$. f_1 e f_2 são funções que descreveremos ao longo do texto a seguir, sendo $f_2(x, y)$ um termo corretivo da forma de onda. Vale observar que, tal como impusemos para a variável z na seção precedente, aqui também ζ , que substitui z , tem sempre valor positivo ou nulo. Uma vez estabelecida a função $\zeta(x, y)$, o modelo x, y, h fica dado pelas seguintes equações:

$$\dot{x} = (\zeta - 1)(\Phi H + \Psi) - g_L(x - X_L) + I_s(t)$$

$$\dot{y} = \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)}}$$

$$\dot{h} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

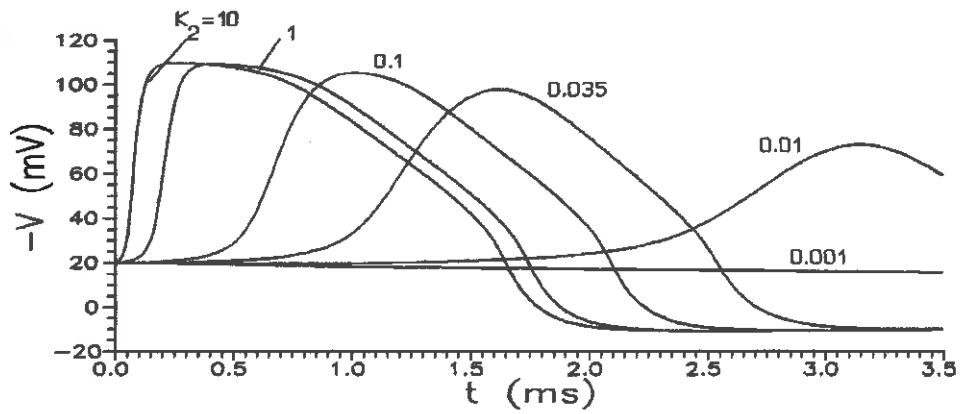
(6.19)

Examinemos inicialmente a influência do valor da constante K_2 . Para isto vamos ignorar a influência de $f_2(x, y)$ e considerar $f_1(x, y) \approx 1$. Assim, com

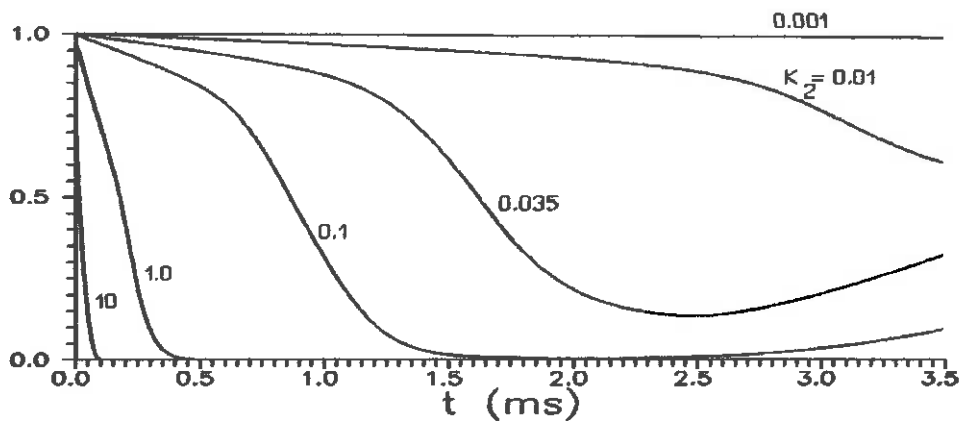
$$\zeta = e^{K_2(y - y_0)} \quad (6.20)$$

substituída na Eq. (6.19), obtemos para um mesmo choque inicial de 20 nC/cm^2 e vários valores de K_2 as curvas de potencial de ação da Fig. 6.12 a). As Fig. 6.12 b) e c) mostram as variações correspondentes de ζ e y . Os parâmetros utilizados no cálculo destas curvas foram os seguintes: $V_{Na} = -115 \text{ mV}$; $V_K = 12 \text{ mV}$; $V_L = -11 \text{ mV}$; $\bar{g}_{Na} = 70.7 \text{ mS/cm}^2$; $\bar{g}_K = 24.3 \text{ mS/cm}^2$; $g_L = 0.21463 \text{ mS/cm}^2$. Fica claro, observando estas figuras, que o valor de K_2 atua fortemente sobre a forma do potencial de ação, notadamente na fase inicial da despolarização. A determinação do valor exato de K_2 será por ajuste da forma do impulso calculado em comparação com curvas experimentais. Veremos que tanto K_2 como outras constantes que entrarão nas definições de $f_1(x)$ e $f_2(x, y)$ constituem parâmetros cujos valores deverão ser ajustados para cada axônio, provavelmente por causa da influência dos valores de C_M , \bar{g}_{Na} , \bar{g}_K , V_{Na} e V_K . Isto não é de se estranhar, uma vez que, como vimos na Eq. (6.17), a equação de \dot{z} é controlada pela taxa \dot{x} .

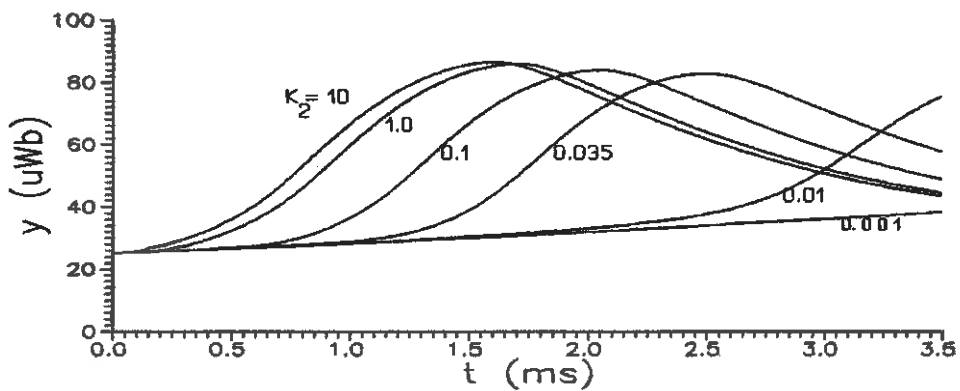
Consideremos agora as funções $f_1(x)$ e $f_2(x, y)$. Após a variável y atingir o valor de pico no transcorrer do potencial



a)



b)



c)

Fig. 6.12 a), b) e c) Curvas de V , ζ e y para diferentes K_2 .

de ação, a função ζ deve manter-se com valor reduzido, sem retomar os valores dados pela Eq. (6.20). Este comportamento precisa ser garantido pela função $f_1(x)$, que deve ser tal que praticamente anule ζ no repouso em $x=-V_K$ para assegurar que a corrente de sódio no repouso corresponda aproximadamente ao valor experimental. A forma escolhida para esta função é:

$$f_1(x) = \frac{1}{1 + e^{0.7(x+V_K+3)}} \quad (6.21)$$

Quanto ao termo $f_2(x,y)$, seu papel é suavizar a forma do potencial de ação na fase final da repolarização, no intervalo indicado pela linha tracejada na Fig 6.13. A linha tracejada corresponde ao potencial de ação calculado apenas com o primeiro termo da Eq. (6.22), apresentada a seguir. A forma adotada para a função $f_2(x,y)$ é a do segundo termo desta equação:

$$\zeta(x, h) = \frac{e^{0.035(y-y_0)}}{1 + e^{0.7(x+V_K+3)}} + 0.9 \frac{e^{-0.035(y+90)^2}}{1 + e^{-0.5(x+V_K+35)}} \quad (6.22)$$

(A influência do segundo termo de ζ será mais acentuada no modelo de duas variáveis, adiante). A Fig 6.13 mostra o potencial de ação de membrana calculado com as Eq. (6.19) em combinação com a (6.22). A Fig. 6.14 mostra um conjunto de potenciais de ação para vários choques iniciais.

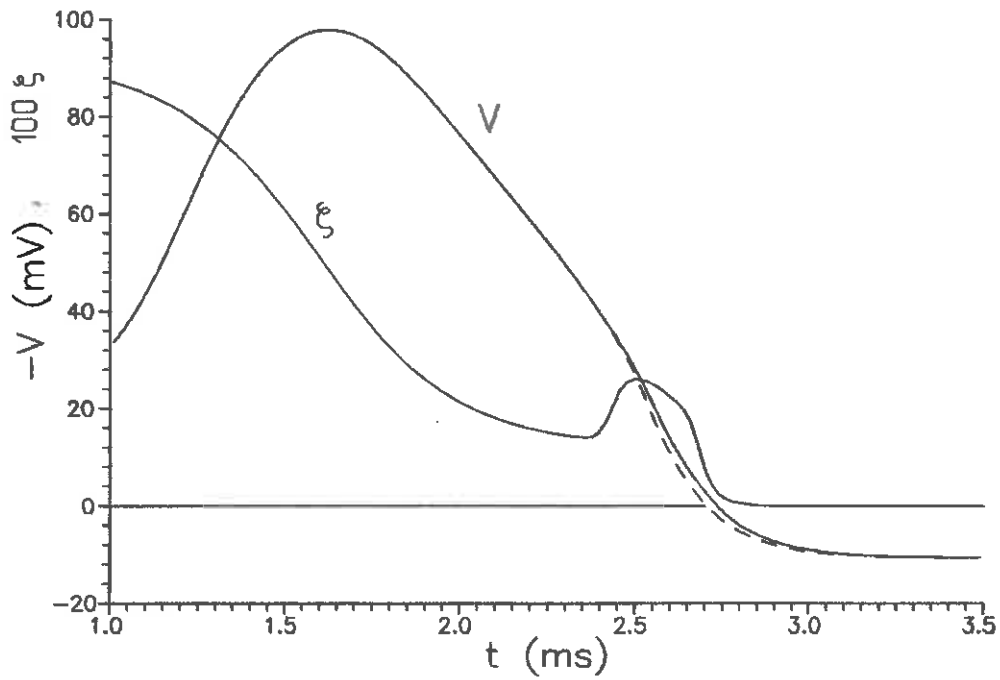


Fig. 6.13 a) Traçado de potencial de ação calculado para choque de 20 nC/cm^2 , a $6.3 \text{ }^\circ\text{C}$, com as Eq. (6.19). A linha tracejada corresponde à ausência do segundo termo da Eq. (6.22). Os parâmetros V_{Na} , V_K etc. são os mesmos da Fig. 6.12.

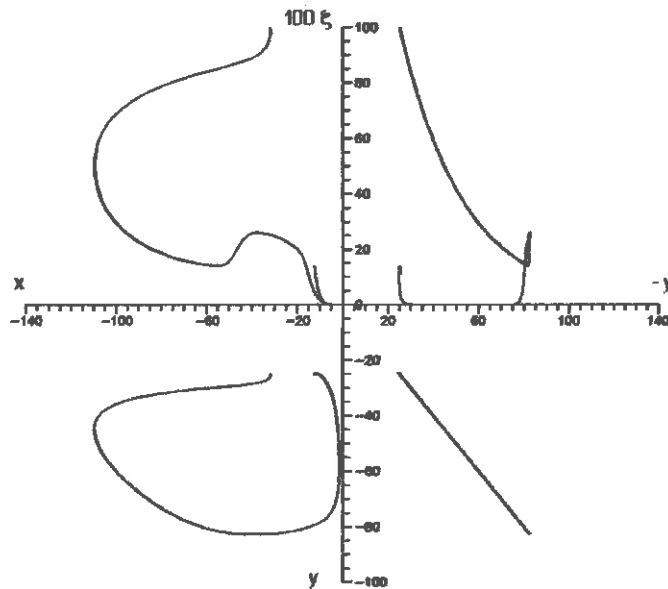


Fig. 6.13 b) Projeções da trajetória do impulso da Fig. 6.13 a), analogamente à Fig. 6.11b).

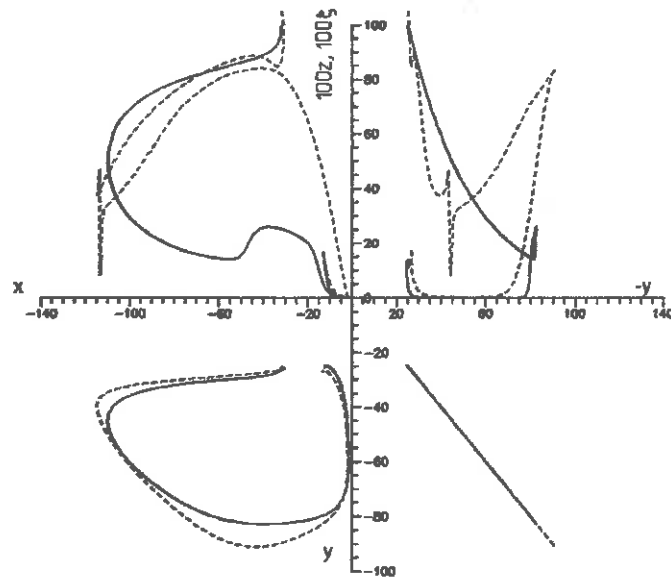


Fig. 6.13 c) Projeções da trajetória correspondente à Fig. 6.13 a) e comparação com as curvas da Fig. 6.11 b).

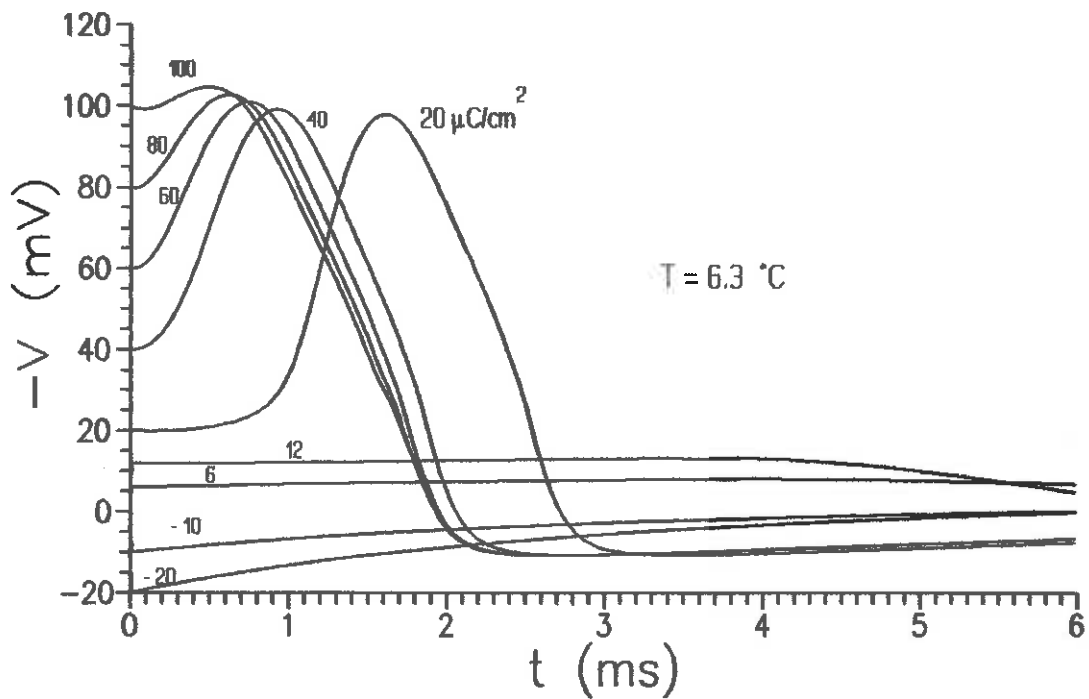


Fig. 6.14 Potenciais de ação calculados para vários choques iniciais. Mesmas equações e parâmetros da figura anterior.

A estrutura de isóclinas de \dot{x} no espaço x, y, h está mostrada no conjunto de figuras da Fig. (6.15). A superfície isóclina de $\dot{x}=0$, juntamente com a trajetória do potencial de ação da Fig. 6.13, é vista em perspectiva geométrica na Fig. 6.16. Projetando-a lateralmente sobre o plano yh surge a Fig. 6.17, cujo contorno define um ponto singular anguloso, semelhante ao cúspide de primeira espécie (ver definições em [88]).

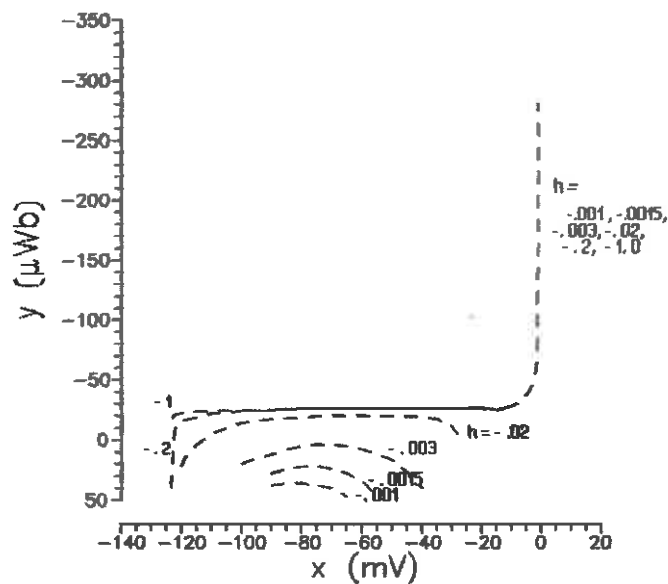
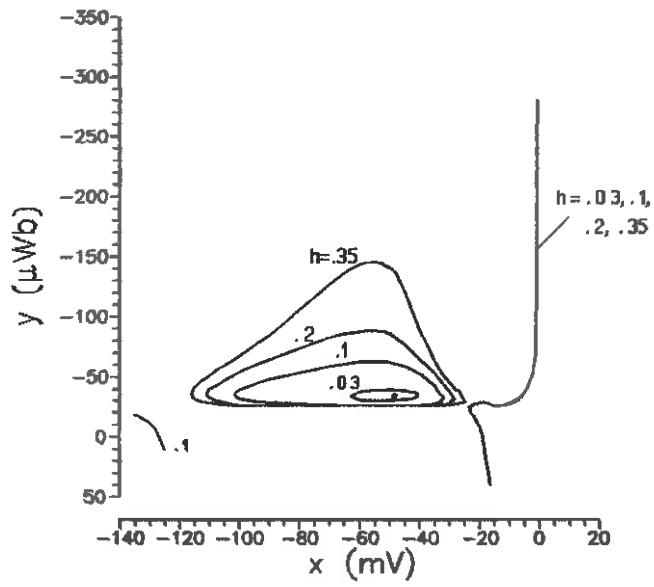
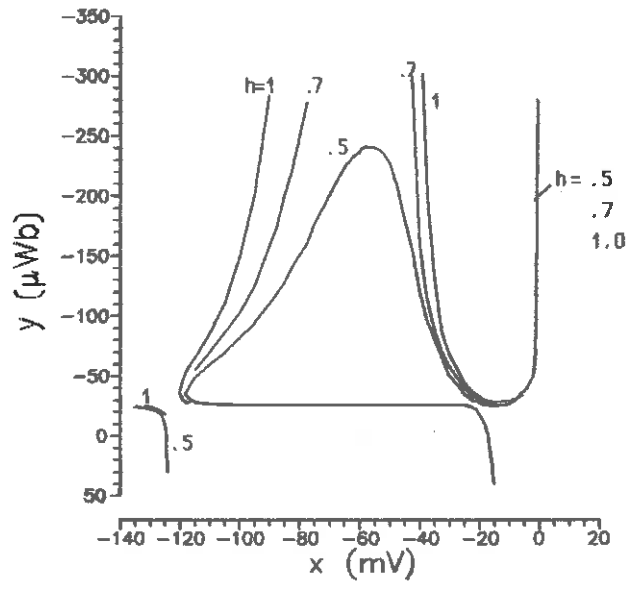
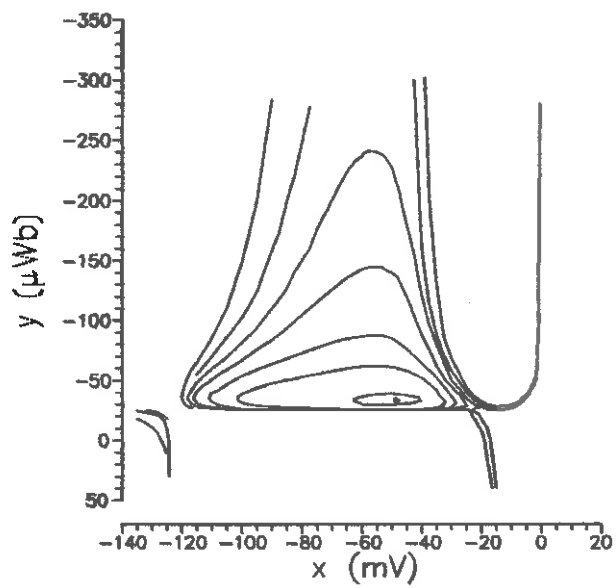
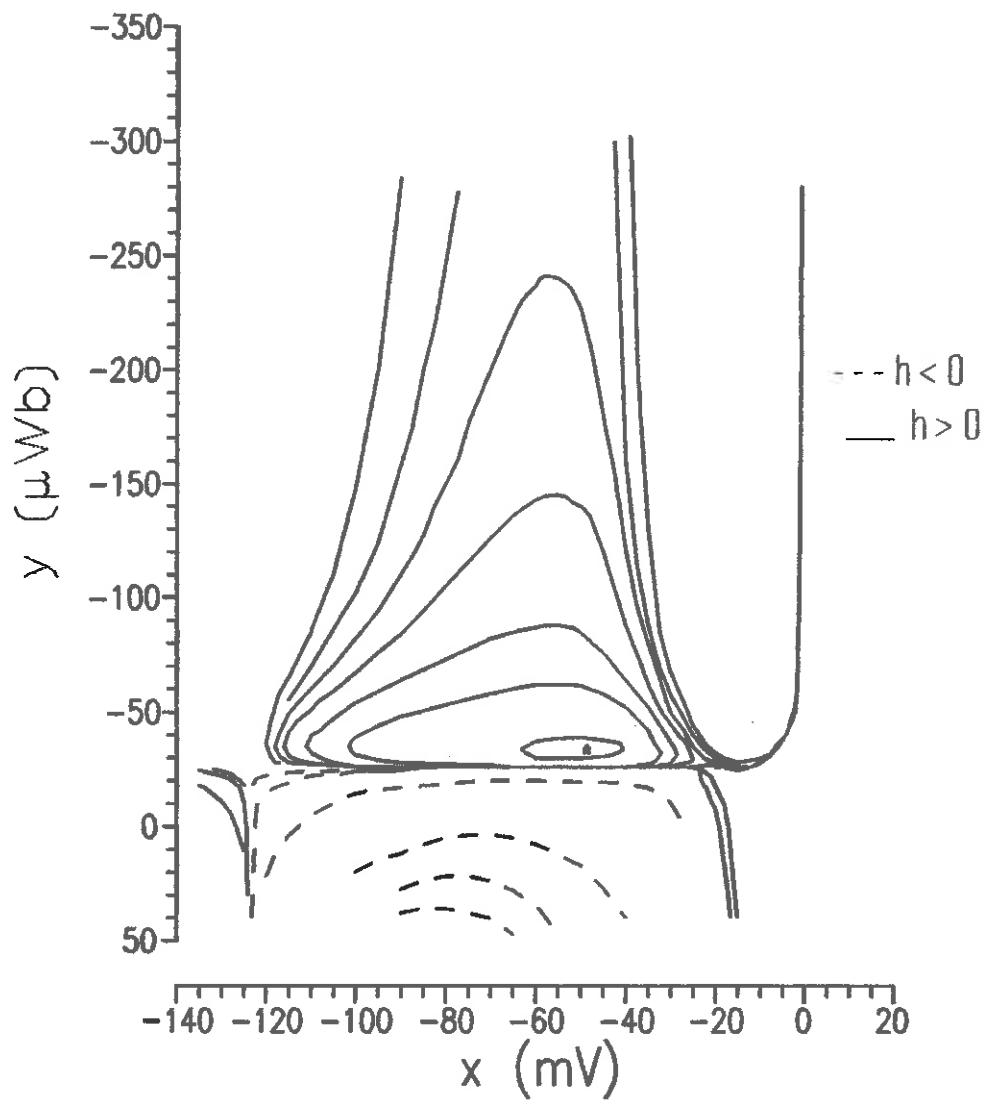


Fig. 6.15 Esta e as 4 figuras seguintes: estrutura de isóclinas de $\dot{x}=0$, Eq. (6.19) e (6.22).





($h > 0$)



Curvas isóclinas de \dot{x} .

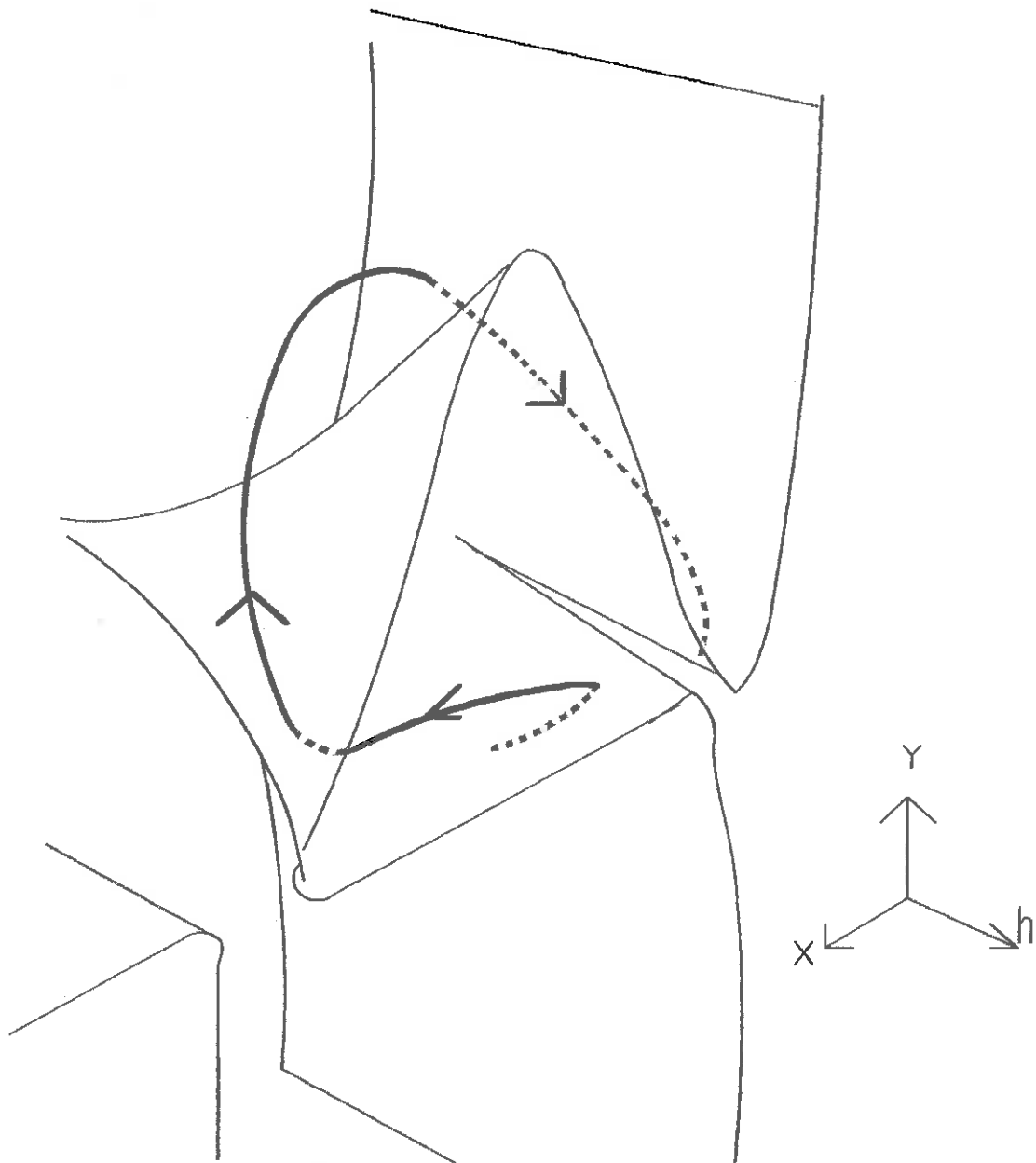


Fig. 6.16 *Vista em perspectiva da superfície isóclina de $\dot{x}=0$.*

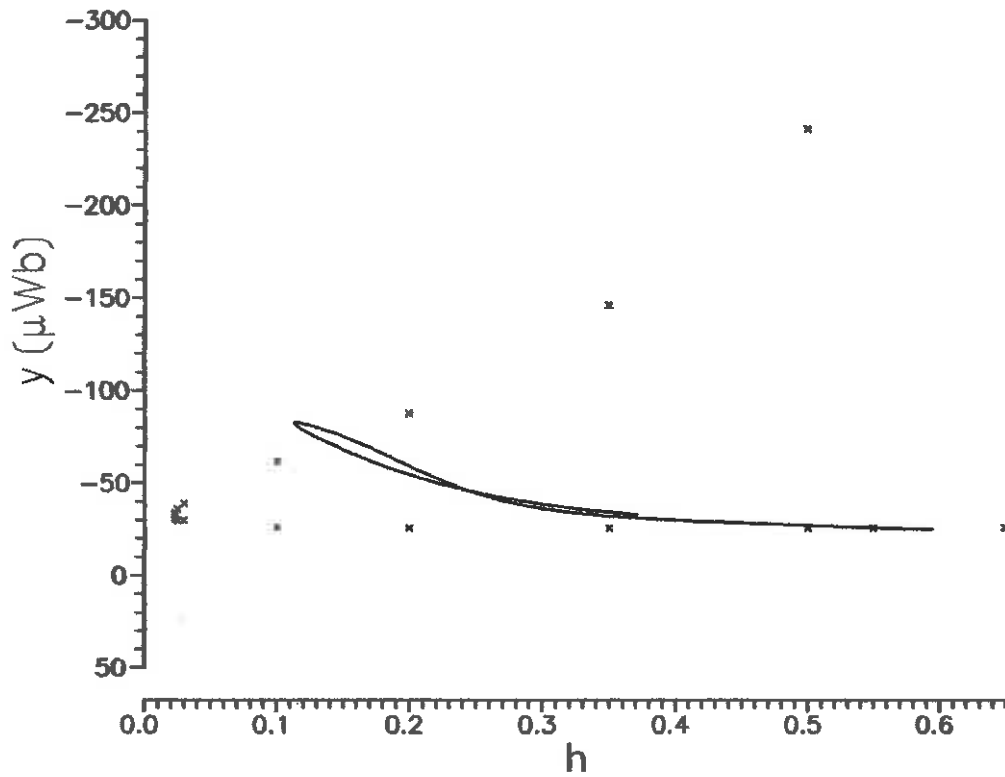


Fig. 6.17 *Projeção da superfície $\dot{x}=0$ no plano yh (pontos). A curva contínua é a projeção da trajetória do potencial de ação da Fig. 6.13 a).*

6.6 O modelo de 2 variáveis. No plano yh da Fig. 6.17 está mostrada a projeção da trajetória de um potencial de ação, e na Fig. 6.18 abaixo estão as projeções correspondentes aos vários impulsos da Fig. 6.14. Estes diagramas sugerem que as

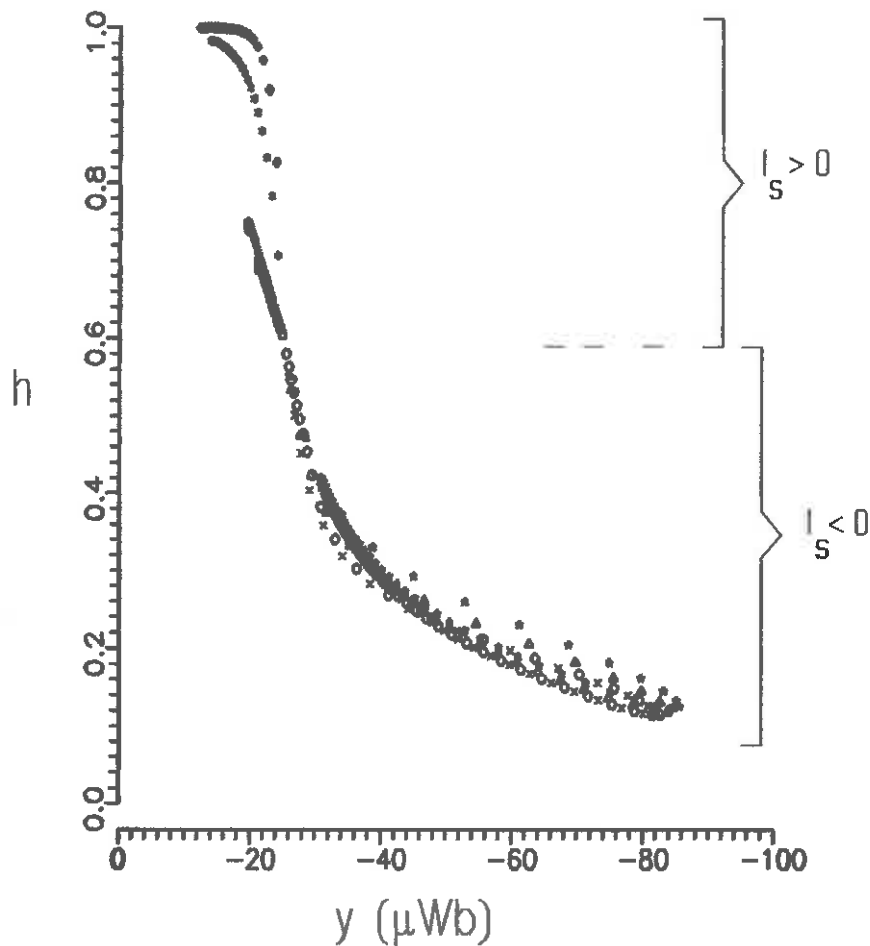


Fig. 6.18 Projeções no plano yh de diversas trajetórias tridimensionais de potenciais de ação (incluindo as da Fig. 6.14).

órbitas dos potenciais de ação no espaço x, y, h situam-se todas muito próximas de uma superfície. Segundo um raciocínio semelhante ao já exposto anteriormente, na Seç. 6.4, sobre a variável z , podemos admitir conceitualmente uma "filtragem" das imprecisões inerentes ao modelo empírico baseado em interpolações entre pontos bastante espalhados (ver Fig. 1.26, 1.27 e 1.28)

e admitir que as órbitas dos potenciais de ação estejam contidos efetivamente em uma superfície:

Conjectura: As órbitas dos potenciais de ação no espaço x, y, h do sistema (6.19) situam-se em uma superfície perpendicular ao plano yh , dada por $h \approx h_0 \eta(y)$, onde $\eta(y)$ é uma função de aspecto sigmóide.

Uma forma sigmóide limitada por duas assíntotas é adotada para $\eta(y)$ (no lugar, por exemplo, da expressão linear de um plano) porque convém manter fidelidade à propriedade

$$0 \leq h \leq 1 \quad (6.23)$$

Fazendo assim, a substituição da variável h por $h_0 \eta(y)$ terá um maior alcance de aplicação, podendo ser mantida, por exemplo, no estudo da simulação de experiências de interrupção anodal (ver Seq. 6.11). Como durante os potenciais de ação $H \approx h/h_0$ (ver Seq. 4.3), podemos substituir diretamente $H(x,y)$ por $\eta(y)$ e assim o sistema de 2 variáveis para o cálculo de potenciais de ação pode ser obtido reescrevendo apenas as duas primeiras equações do sistema, na forma

$$\begin{aligned} \dot{x} &= (\zeta - 1) (\Phi \eta + \Psi) - g_L (x - X_L) + I_s(t) \\ \dot{y} &= \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)}} \end{aligned} \quad (6.24)$$

A Fig. 6.19 mostra um potencial de ação de membrana obtido por interação das Eq. (6.24), comparado com o traçado experimental registrado por Hodgkin e Huxley para o axônio nº 17 [5]. Na mesma figura está mosttrado o potencial de ação calculado com as equações originais (1.12), (1.16) e (1.20). É importante atentar para o fato de que, para uma melhor comparação, os impulsos desenhados na Fig. 6.19 referem-se todos a um exemplar específico de axônio de Loligo, isto é, o de nº 17, cujos parâmetros foram medidos por Hodgkin e Huxley e publicados em [5], repetidos na

Tab. 6.1, abaixo. O valor de g_L deve ser obtido por ajuste considerando o sistema (6.24) em repouso. Alguns valores da Tab. 6.1 são diferentes dos utilizados anteriormente, o que leva a pequenos ajustes em coeficientes dentro da expressão de $\zeta(x,y)$, mas mantendo sua forma como na (6.22). As seguintes funções foram utilizadas no cálculo da curva contínua da Fig. 6. 19:

$$\zeta(x,y) = \frac{e^{0.052(y-y_0)}}{1+e^{0.7(x+V_K+3)}} + 0.75 \frac{e^{-0.003(y+90)^2}}{1+e^{-0.5(x+V_K+35)}} \quad (6.25)$$

$$\eta(y) = \frac{1.678}{1+0.678e^{-0.0285(y-y_0)}} + 0.02e^{-0.02(y+75)^2} \quad (6.26)$$

Tab. 6.1 *Parâmetros referentes ao axônio nº 17, medidos por Hodgkin e Huxley [5].*

C_M	=	0.75 μF
\bar{g}_{Na}	=	70.7 mC/cm^2
\bar{g}_K	=	24.7 mS/cm^2
V_{Na}^k	=	-112 mV
V_K^k	=	12 mV
V_L^k	=	-11 mV
Diâmetro	=	588 μm

Um comentário importante relativamente à Fig. 6.19 a) consiste na justificativa da diferença de choques de carga elétrica injetada em cada caso, para forçar a coincidência das curvas. Um fato notável é que a curva experimental foi obtida com um choque de maior intensidade, mas em compensação exibe um decaimento inicial demorado, acarretando um maior atraso para o início da ascensão do impulso. A causa deste fenômeno não é conhecida, mas é argumentado por Hodgkin e Huxley em [5] que provavelmente deve-se à consideração da membrana como um capacitor perfeito, isto é, sem perdas (ângulo de fase de 90°), e a problemas técnicos com o aparato de medida, já que o sistema utilizado foi projetado em

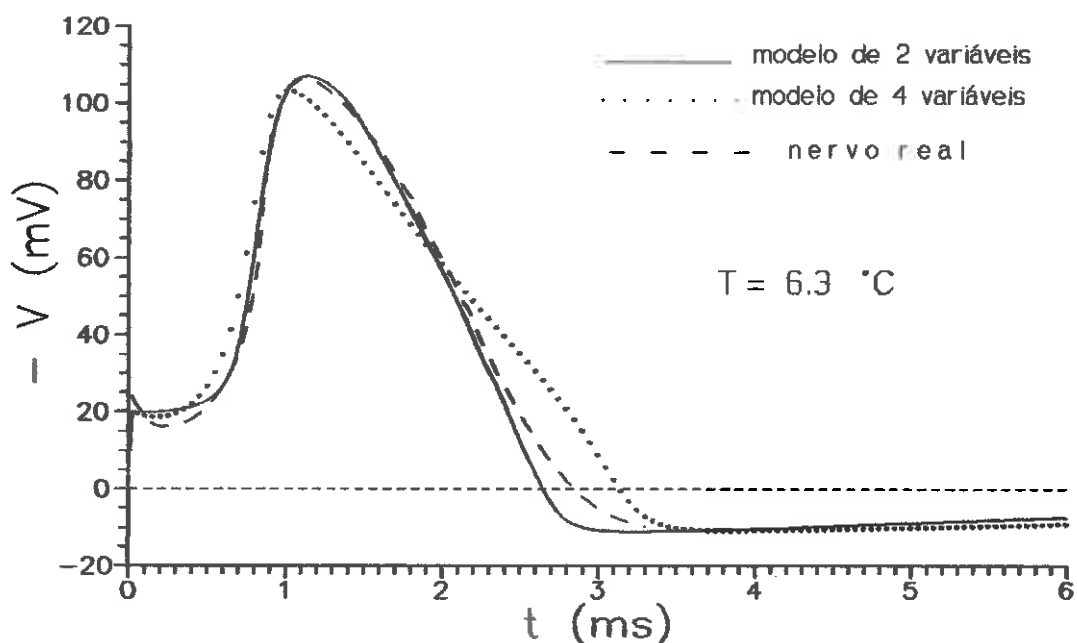


Fig. 6.19 a) Traçados de potencial de ação para o axônio n917, $T=6.3^{\circ}\text{C}$. A curva contínua corresponde ao modelo de 2 variáveis, Eq. (6.24), (6.25) e (6.26). A pontilhada corresponde às equações originais de Hodgkin-Huxley. Para ambas as curvas teóricas o choque inicial foi de 20 nC/cm^2 . A curva tracejada corresponde ao nervo real, sob choque inicial também de 20 nC/cm^2 .

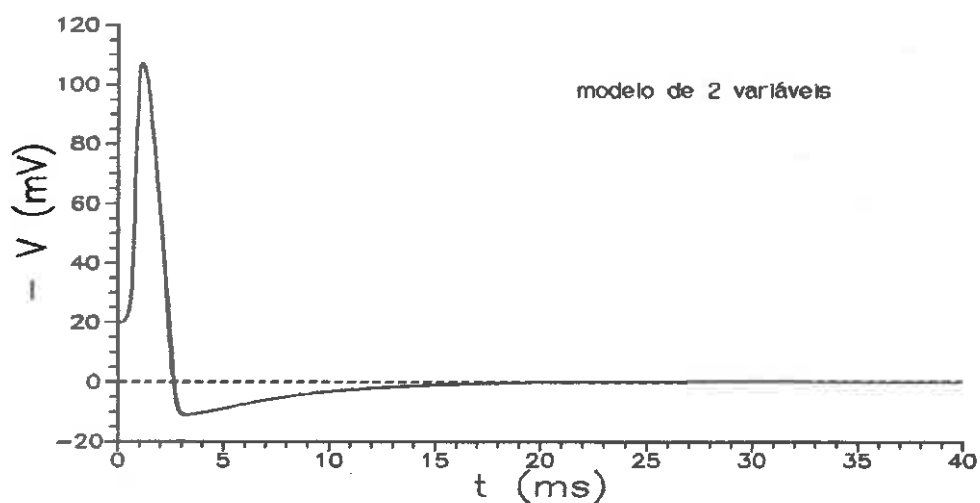


Fig. 6.19 b) Traçado completo de $V(t)$, correspondente ao modelo 2 variáveis.

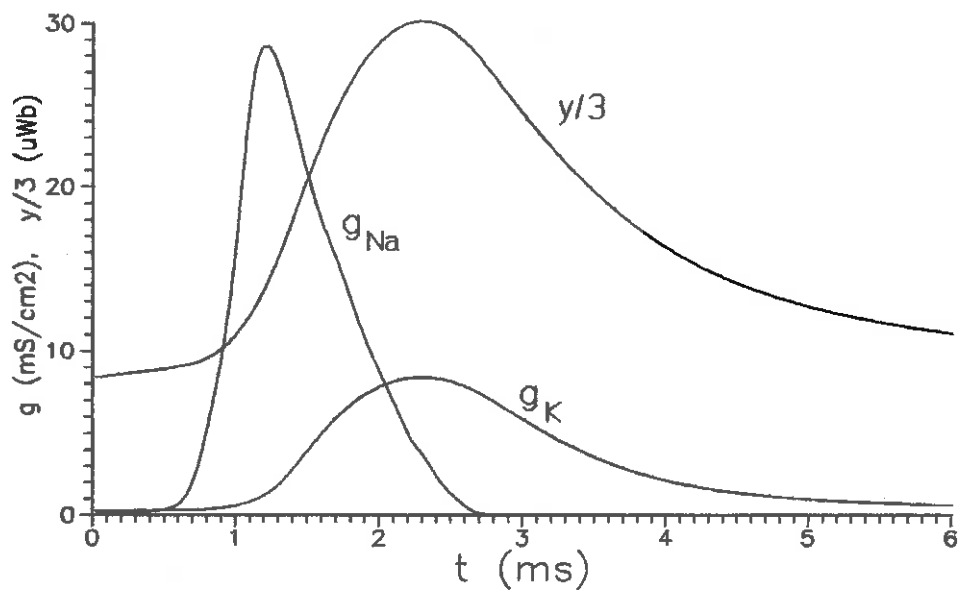


Fig. 6.19 c) Gráficos de y , g_{Na} e g_K correspondentes à curva teórica da Fig. 6.19 a).

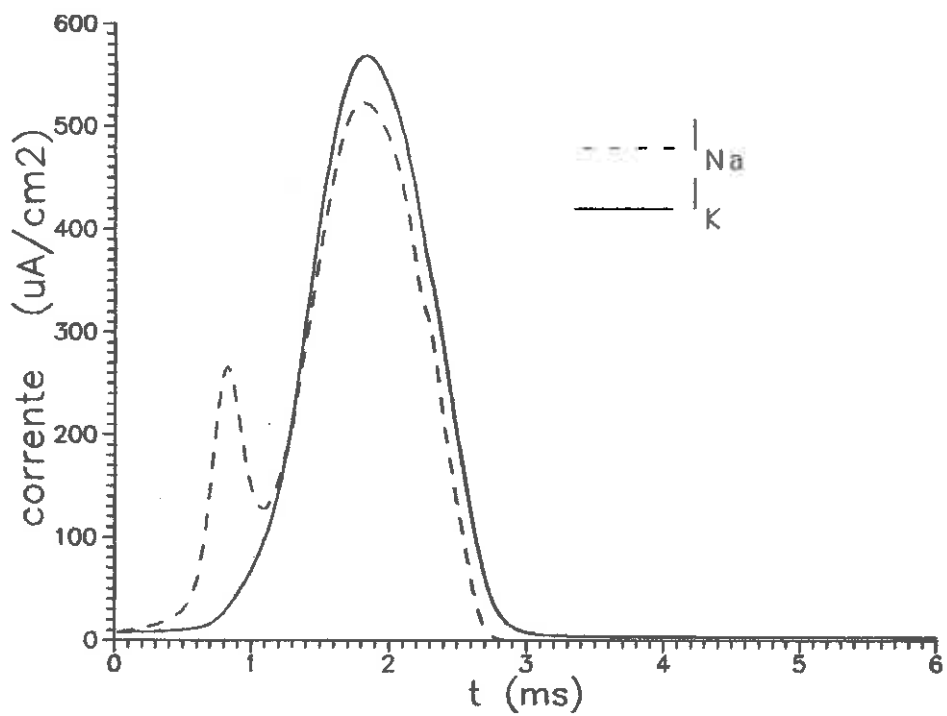


Fig. 6.19 d) Gráficos de I_{Na} e de I_K correspondentes à curva teórica da Fig. 6.19 a).

seus detalhes para o fim específico de medir condutâncias em experiências de grameamento de voltagem. A adaptação para experiências com rápidos choques de carga foi improvisada, sem levar em conta possíveis problemas relativos a efeitos de borda. Para ficar mais claro este ponto, convém reproduzir as palavras de Hodgkin e Huxley: "The assumption of a perfect capacity probably accounts for the fact that the initial fall in potential after application of a short shock is much less marked in the calculated than in the experimental curves. Some of the initial drop in the experimental curves may also be due to end-effects, the guard system being designed for the voltage clamp procedure but not for stimulation by short shock".

Acrescentamos a seguir, na Fig. 6.20, o traçado teórico do potencial de ação de membrana para um axônio com as mesmas características do axônio nº 17 (Tab. 6.1) porém com a única diferença de considerarmos $C_M=1 \mu F$ ao invés de $0.75 \mu F$. Nestas condições as funções ζ e η obtidas por ajuste ficam dadas por:

$$\zeta(x, y) = \frac{e^{0.065(y-y_0)}}{1 + e^{0.7(x+V_R+3)}} + 0.65 \frac{e^{-0.03(y+90)^2}}{1 + e^{-0.5(x+V_R+35)}} \quad (6.27)$$

$$\eta(y) = \frac{1.678}{1 + 0.678 e^{-0.030(y-y_0)}} + 0.02 e^{-0.02(y+75)^2} \quad (6.28)$$

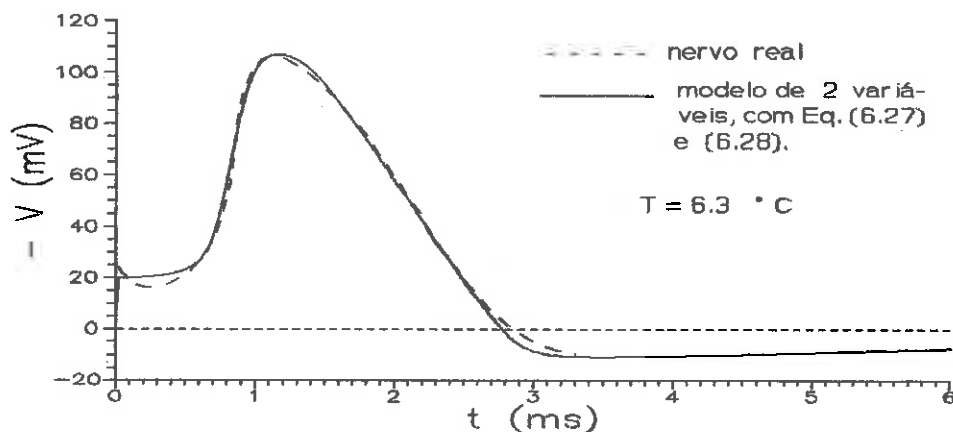


Fig. 6.20 a) Potencial de ação de membrana calculado com as Eq. (6.24), (6.27) e (6.28), comparado com a curva experimental do axônio nº 17. Para ambas o choque inicial foi de 20 nC/cm^2 .

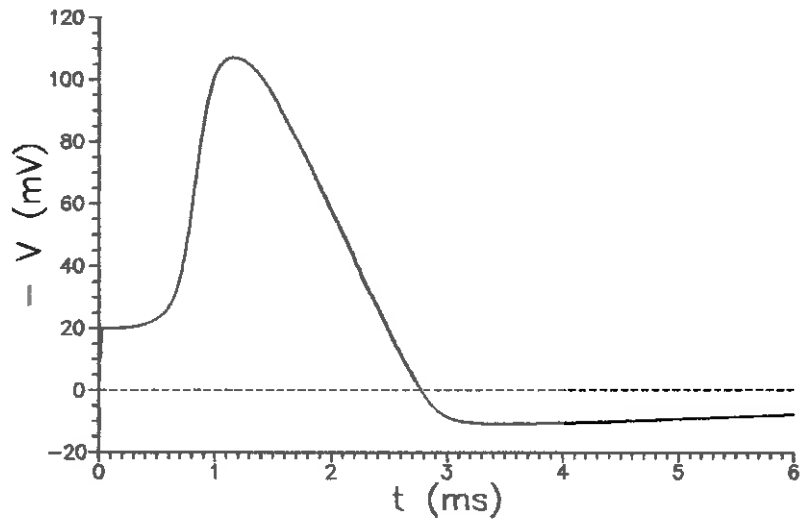


Fig. 6.20 b) A curva teórica, mostrada na Fig. 6.20 a).

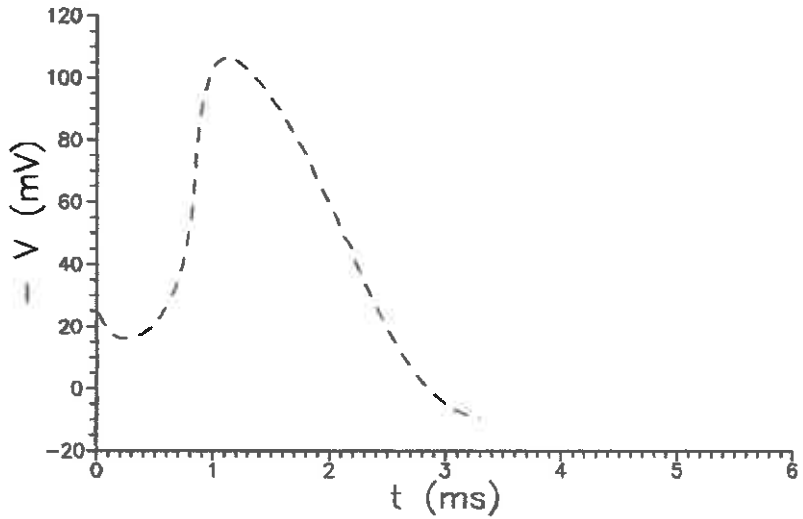


Fig. 6.20 c) Curva experimental, mostrada na Fig. 6.20 a).

6.7 O plano de fase com $I_s=0$

6.7.1 Isóclinas e trajetórias. As isóclinas de $\dot{x}=0$ e $\dot{y}=0$ do sistema autônomo com $I_s=0$ das Eq. (6.24) em conjunto com as Eq. (6.25) e (6.26) estão mostradas na Fig. 6.21. A equação a ser resolvida iterativamente para obtenção do gráfico de y versus x é a seguinte:

$$(\zeta-1)(\Phi\eta+\Psi) - g_L(x-X_L) = 0 \quad (6.29)$$

Observar na Fig. 6.21 que a isóclina dada por esta equação divide-se em dois ramos. O ramo horizontal à altura do ponto de repouso (x_0, y_0) justifica-se realmente pois sabemos que nos

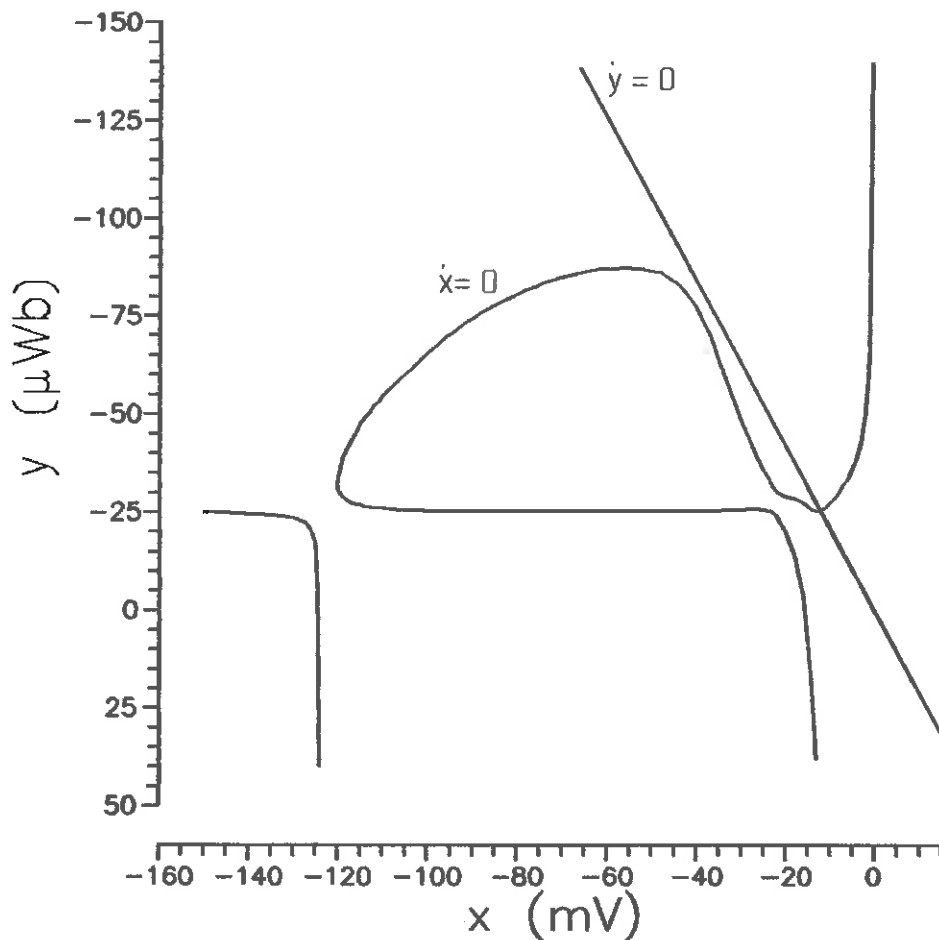


Fig. 6.21 Isóclinas do sistema (6.25) a 6°C . $x_0 = -12 \text{ mV}$; $y_0 = -25.2 \text{ V-ms} = -25.2 \text{ mWb}$. [OBS.- ABUSANDO DA NOTAÇÃO, INDICAREMOS A UNIDADE V-s COMO Wb (WEBER)].

potenciais de ação de membrana tanto traçados experimentalmente como teoricamente há a ocorrência de um extremo em que $\dot{x}=0$ antes do início da escalada para a formação do impulso propriamente dito. Este fenômeno fica perfeitamente evidente ao observarmos as trajetórias dos impulsos no plano de fase xy (Fig. 6.22 e 6.23).

Potenciais de ação correspondentes a algumas das trajetórias indicadas no plano de fase da Fig. 6.23 estão desenhados na Fig. 6.24. Na Fig. 6.25 reproduzimos, para comparação, vários traçados de potenciais de ação obtidos experimentalmente [5].

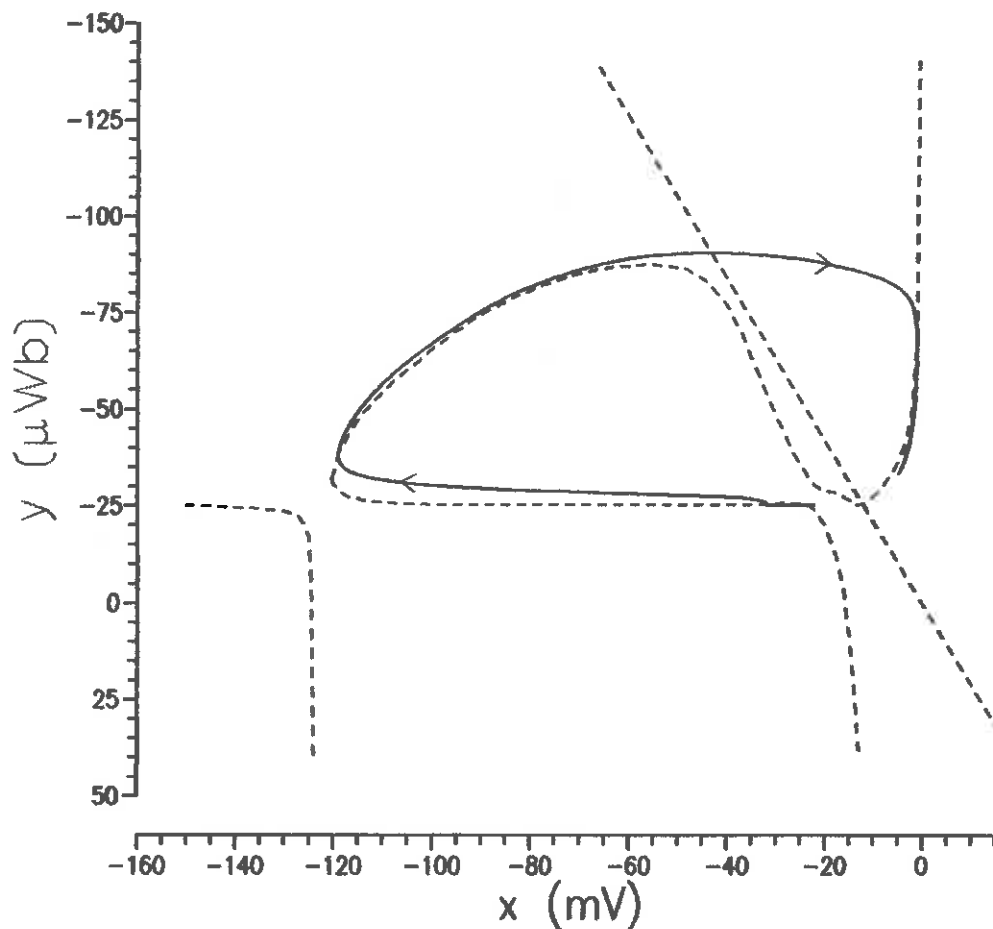


Fig. 6.22 Trajetória do impulso da Fig. 6.19 no plano de fase xy .

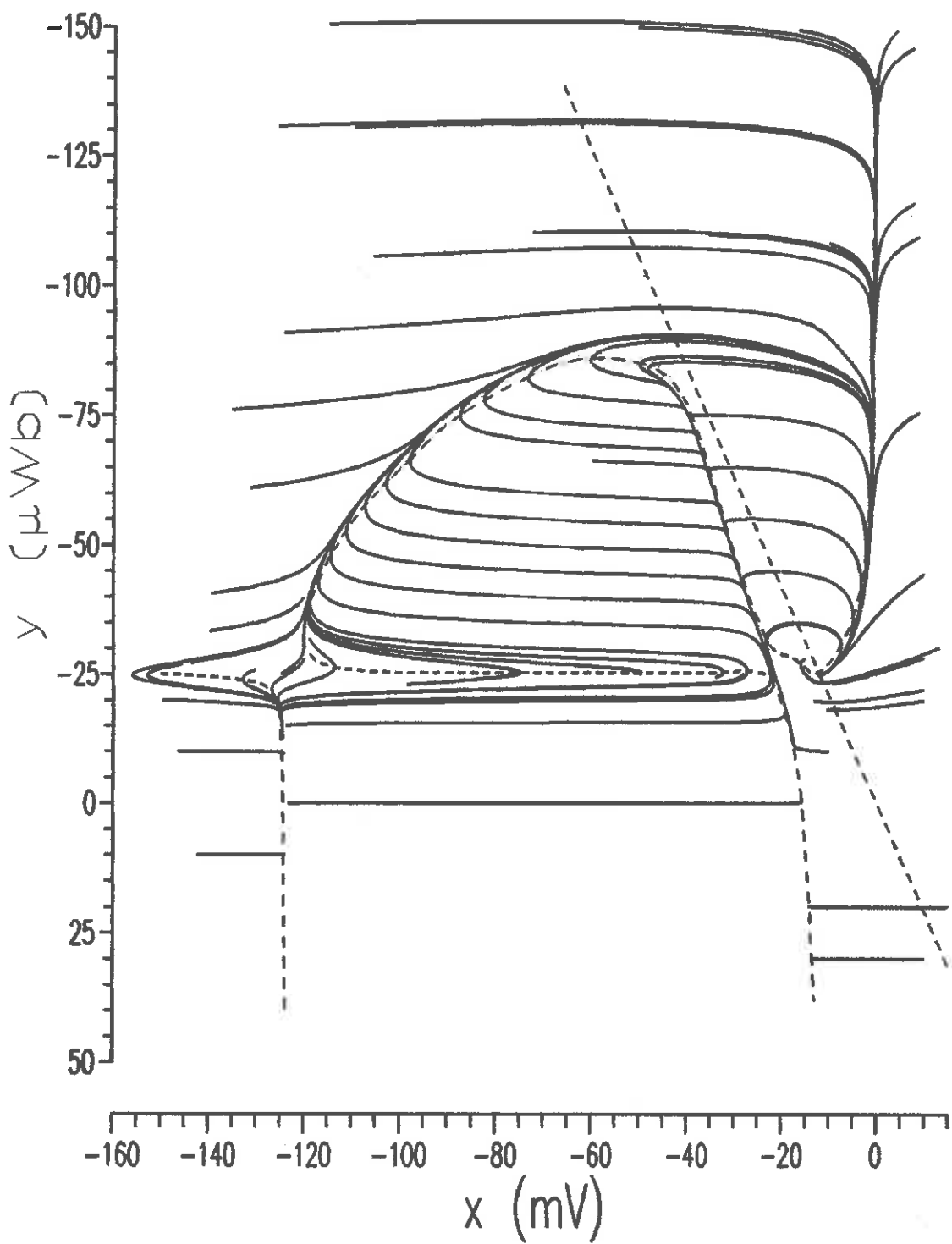


Fig. 6.23 Plano de fase xy , para $I_g=0$.

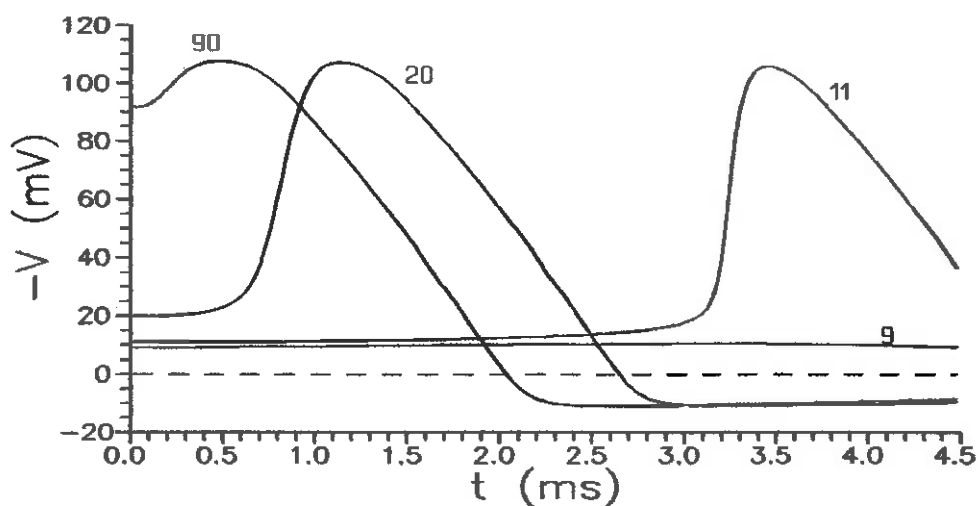


Fig. 6.24 Potenciais de ação de membrana calculados com o sistema (6.25). O número associado a cada curva corresponde ao choque inicial em nC/cm^2 .

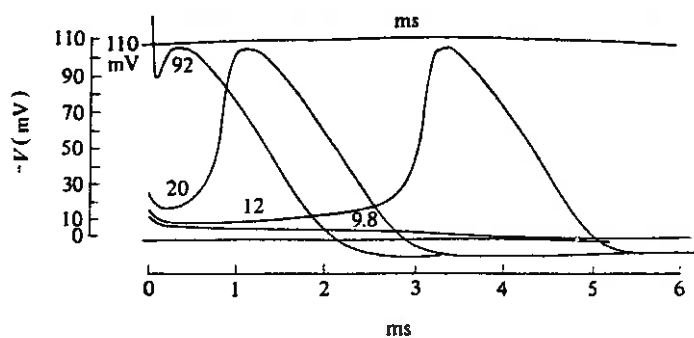


Fig. 6.25 Curvas experimentais de potenciais de ação de membrana para vários choque iniciais [5].

6.7.2 Refratoriedade. Os resultados experimentais de Hodgkin e Huxley referentes à verificação das propriedades de refratoriedade da membrana durante potenciais de ação, reproduzidos abaixo na Fig. 6.26 (ver Fig. 20 de [5]), também podem ser reproduzidos pelo sistema (6.24) de 2 variáveis, conforme mostra a Fig. 6.27. Apesar de algumas deficiências visíveis na comparação das Fig. 6.26 e 6.27, vale comentar que as curvas teóricas da Fig. 6.27 são perfeitamente entendidas pela análise do plano de fase da Fig. 6.23, conforme vemos mais detalhadamente na Fig. 6.28, onde as trajetórias estão numeradas em correspondência com os respectivos traçados da Fig. 6.27. Em seu trabalho, Hodgkin e Huxley apenas apresentaram as curvas da Fig. 6.26 e mostraram que suas equações as reproduzem aproximadamente. Como aqui o modelo de 2 variáveis foi deduzido diretamente das equações de Hodgkin-Huxley, podemos concluir que o fácil entendimento do fenômeno via plano de fase constitui de fato uma contribuição à análise do modelo original de 4 variáveis.

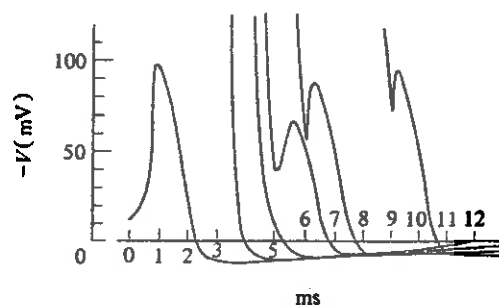


Fig. 6.26 Traçados experimentais de potenciais de ação de membrana para verificação de refratoriedade.

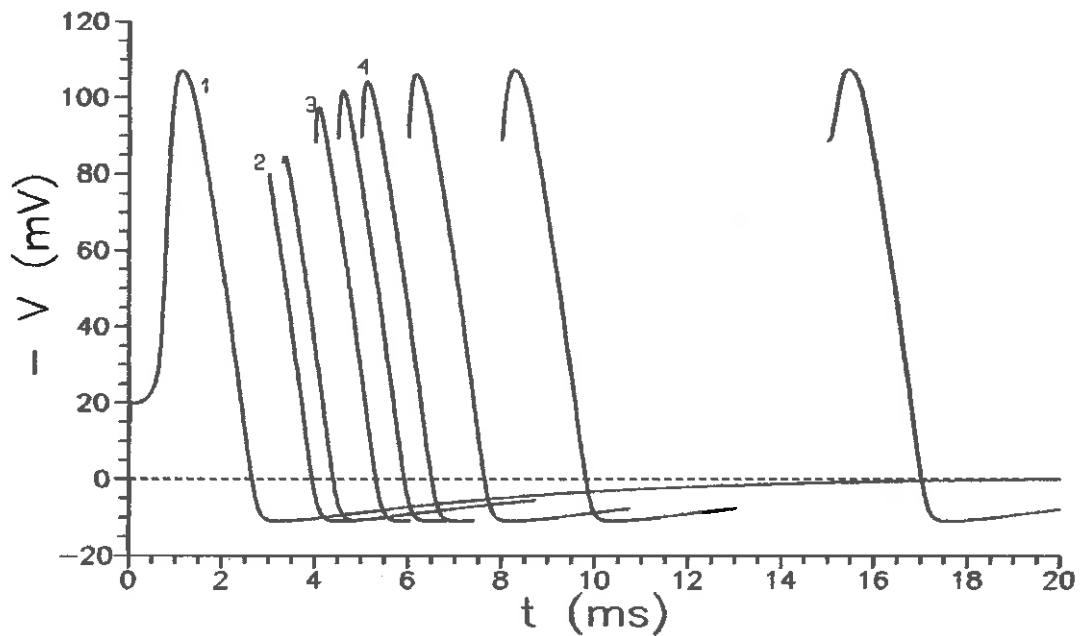


Fig. 6.27 Simulação da experiência da Fig. 6.26 mediante cálculos com o sistema de 2 variáveis (6.24), em conjunto com as Eq. (6.25) e (6.26). Choques de 90 nC/cm^2 .

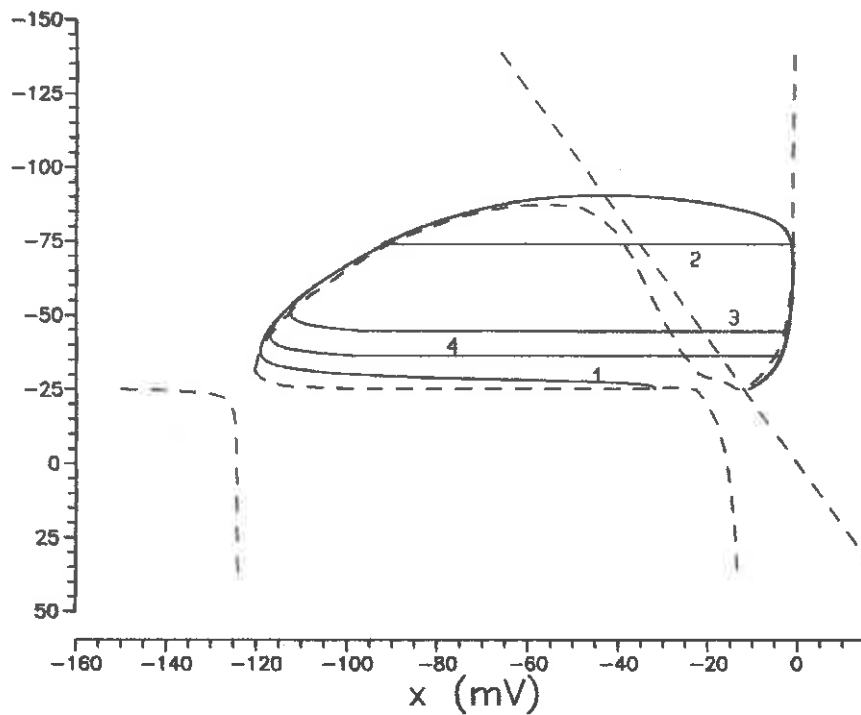


Fig. 6.28 Trajetórias correspondentes aos traçados teóricos da Fig. 6.27.

6.7.3 Excitação perto do limiar. Em [113] FitzHugh e Antosiewicz calcularam a resposta do modelo de 4 variáveis, Eq. (1.25), para vários choques de valores muito próximos ao redor do limiar de geração de potenciais de ação de membrana. Uma reprodução das curvas por eles obtidos estão mostrados na Fig. 6.29 (ver Fig. 2 de [113]). Procuramos refazer o mesmo estudo utilizando o modelo de 2 variáveis (6.24) e o resultado está na Fig. 6.30. Pela comparação das figuras, vemos que o modelo de 2 variáveis reproduz as mesmas características das curvas do modelo de 4 variáveis. A diferença quanto às correntes de limiar em cada caso é irrelevante considerarmos, uma vez que os parâmetros utilizados por FitzHugh e Antosiewicz são os do axônio "médio" de Hodgkin-Huxley, portanto diferentes dos parâmetros (do axônio nº 17) que estamos utilizando. Além disto, conforme já explicamos na Seq. 6.2, nós alteramos deliberadamente o nível de limiar ao modificarmos um pouco a forma de $\Phi(x)$, isto para que as curvas perto do limiar fossem mais próximas das curvas da Fig. 21 de [5], reproduzidas na Fig. 6.31.

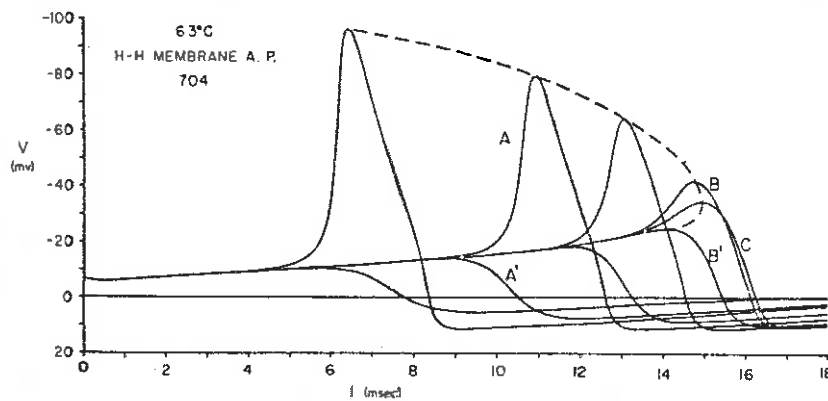


Fig. 6.29 Resposta do modelo original de Hodgkin-Huxley a choques de intensidade do limiar de excitação. Os choques correspondem a pulsos retangulares de corrente de 0.01 ms. Para as curvas A e A' as amplitudes foram respectivamente de -640.10523 e $-640.10522 \mu A/cm^2$. Esta figura foi reproduzida de [113].

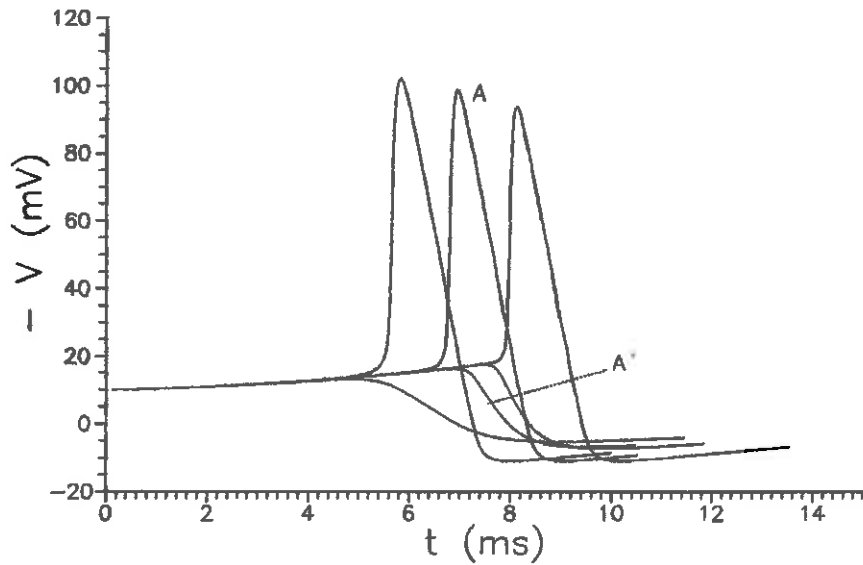


Fig. 6.30 Resposta do modelo de 2 variáveis em estudo análogo ao da Fig. (6.29). Para as curvas A e A' as amplitudes de corrente foram respectivamente, de -502.6280266 e $-502.6280265 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ durante 0.01 ms .

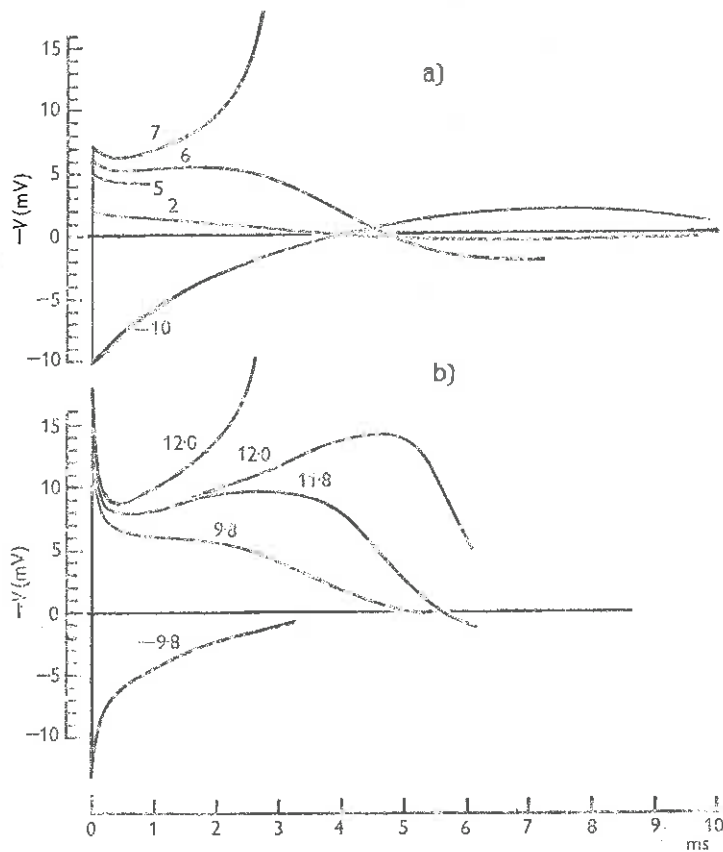


Fig. 6.31 a) e b) Reprodução da Fig. 21 de [5] correspondente a respostas calculadas com o modelo de 4 variáveis (a) e medidas experimentais (b) de excitação do axônio, proximamente ao limiar. (números: choques em nC/cm^2).

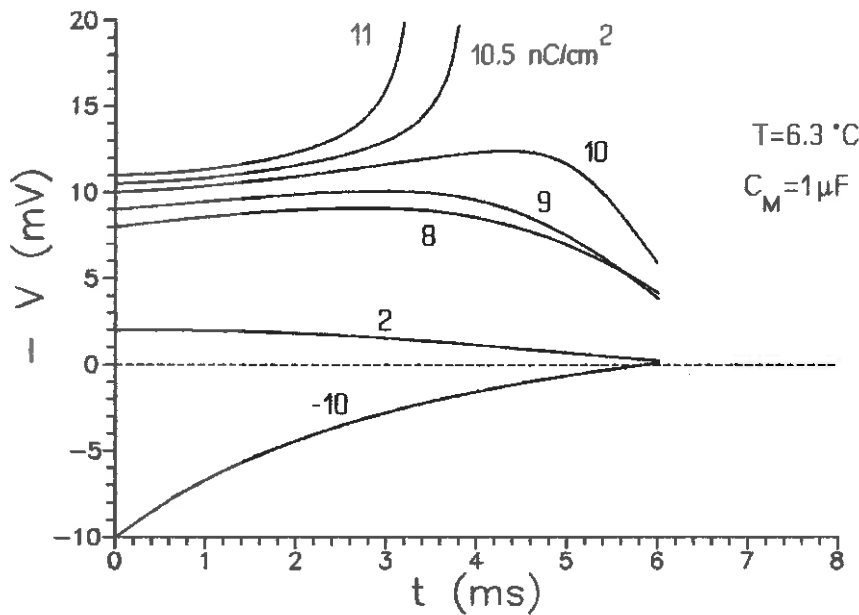


Fig. 6.31 c) Curvas teóricas de excitação perto do limiar (análogas às das Fig. 6.31 a) e b)), obtidas com o modelo de 2 variáveis. Os números indicam choques em nC/cm^2 .

Uma observação a ser acrescentada é quanto à relação óbvia entre o aspecto do conjunto de curvas da Fig. 6.29 e da Fig. 6.30 com o aspecto das trajetórias no diagrama de fase da Fig. 6.23. Pela Fig. 6.19 b) podemos considerar, grosseiramente, que até pouco além do instante de pico do potencial de ação a variável y é proporcional ao tempo. É claro que esta relação de proporcionalidade varia com a localização e intensidade do impulso. Mas podemos visualizar na Fig. 6.23 as ordenadas y como mais ou menos diretamente relacionadas com o eixo t das Fig. 6.29 e 6.30. Deste modo podemos intuir o significado geométrico da linha tracejada da Fig. 6.29, arbitrariamente desenhada por FitzHugh e Antosiewicz em [113], que não tentam, lá, explicar, mas querem apenas, aparentemente, chamar a atenção para a curiosidade do fato.

6.7.4 A característica I_i versus V . No Cap. 2 apresentamos na Fig. 2.4 uma curva I_i versus V descrita por Hodgkin, Huxley e Katz em [1] como obtida diretamente do traçado de um conjunto de potenciais de ação de membrana (Fig. 2.5). Dissemos na Seç. 2.2.2 que tal curva pode ser obtida a partir da observação das trajetórias no plano de fase, que finalmente desenvolvemos neste capítulo. De fato, se tomarmos um valor constante de y próximo ao valor de repouso, isto é, no início da

subida (ou descida) dos potenciais de ação, podemos calcular com facilidade a densidade de corrente iônica total I_i . Seja este valor y indicado por \bar{y} . Teremos então:

$$\begin{aligned}
 I_i(x) &= I_{Na} + I_K + I_L = \\
 &= [1 - \zeta(x, \bar{y})] [\Phi(x) \eta(\bar{y}) + \Psi(x, \bar{y})] + g_L(x - X_L)
 \end{aligned}
 \tag{6.30}$$

Escolhendo por exemplo $\bar{y} = -30$ mV-s a Eq. (6.30) corresponde à Fig. 6.32.

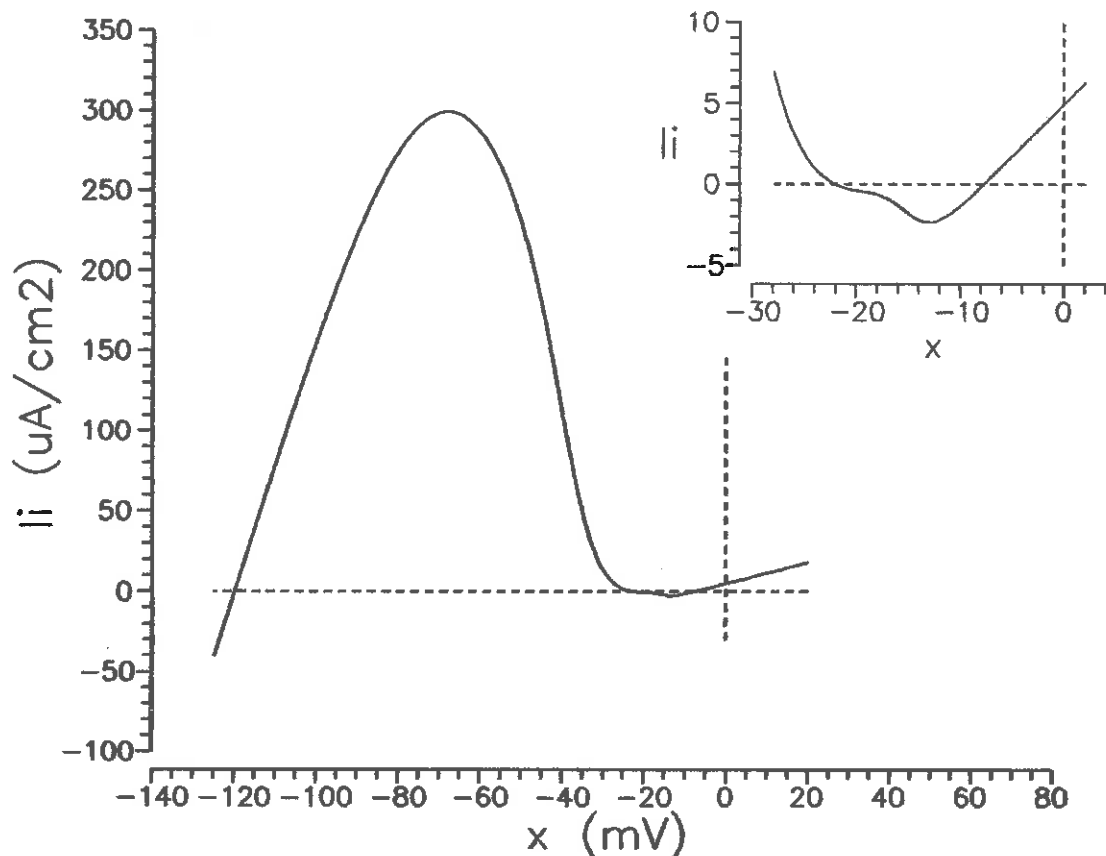


Fig. 6.32 Gráfico da Eq. (6.30), com $\bar{y} = -30$ mV-s. (Comparar com a Fig. 2.4)

6.8 A reprodução de trens de impulsos com o modelo de 2 variáveis. Em 1964 D. Agin publicou na revista Nature [115] o gráfico aqui reproduzido na Fig. 6.33, correspondente à excitação do sistema de equações de Hodgkin-Huxley sob grampeamento espacial, mediante vários valores fixos da corrente externa $I_s(t)$, gerando assim trens de impulsos de frequência¹ f . O gráfico foi obtido ponto a ponto por integração numérica das equações, mas ajusta-se muito bem à equação

$$f = 27 \ln(\bar{I}_s + 1) \quad (6.31)$$

O que faremos agora é testar o modelo de duas variáveis (6.24) perante este resultado de Agin. Este teste tem o objetivo de

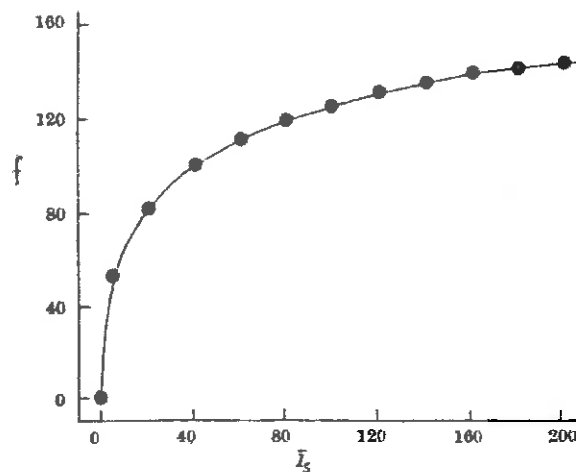


Fig. 6.33 Relação $f \times \bar{I}_s$, obtida por Agin [115]. A curva contínua corresponde à Eq. (6.31).

continuar a verificação da adequabilidade do sistema de 2 equações, justificando-se também pela esperança de que a redução de variáveis possa, talvez, facilitar a visualização intuitiva que inspire tratamentos analíticos. Ainda com relação à geração

¹O estudo de Agin sobre as equações de Hodgkin-Huxley foi reelaborado mais extensamente por Shapiro e Lenherr [139], perante uma variação sistemática dos parâmetros \bar{g}_K e τ_n . Em 1982 foi publicado, também na Nature, um artigo de Hindmarsh e Rose [116] apresentando uma curva experimental semelhante à curva de Agin. Os autores procuraram explicar seus resultados com um modelo Bonhoeffer-van de Pohl modificado.

de trens de impulsos existe outro teste importante que devemos fazer referente ao limite inferior da corrente de excitação. É mostrado por Cole *et al.* [117] que existe um nível mínimo de corrente constante para a ocorrência de impulsos, e nas vizinhanças deste valor mínimo ocorrem formas de onda peculiares com seqüência finita de impulsos. Formas de onda deste tipo são também encontradas no trabalho de Best [118] como parte de um tratamento mais extenso que não será considerado aqui. Cooley e Dodge [41] realizaram estudos perto do limiar para potenciais de ação de propagação.

A Fig. 6.35 mostra um típico trem infinito de impulsos gerado pelo sistema de 2 variáveis (6.24) excitado por I_g de valor constante e acima do limiar. A Fig. 6.36 mostra desenhado no plano xy o ciclo limite correspondente à resposta oscilante da Fig. 6.35. Diversas seqüências de impulsos foram calculados para diferentes valores de \bar{I}_g , resultando no gráfico de f versus \bar{I}_g da Fig. 6.34, que deve ser comparado com o da Fig. 6.33 levando em conta os argumentos da Seç. 6.7.3 quanto a diferenças quantitativas.

Nas Fig. 6.37 a) a d) estão as curvas de respostas e as respectivas trajetórias no plano de fase xy para excitações do tipo $I_g(t)$ constante, porém de intensidades bem próximas do limiar. Podemos por estes resultados concluir que o modelo de 2 variáveis conserva também neste aspecto propriedades do modelo de 4 variáveis.

Para finalizar o texto desta seção, convém citar que o estudo analítico da excitação por intensidades constantes de corrente I_g pode ser realizado tomando \bar{I}_g como parâmetro de bifurcação na aplicação do teorema de Hopf. Estudos deste tipo foram realizados sobre o modelo de 4 variáveis de Hodgkin-Huxley por Hassard [119, 120], Troy [142] e Gurel [176]. Estudo numérico da bifurcação foi feito por Rinzel e Miller [143]. Não vamos realizar aqui esta análise, mas parece claro que o modelo bidimensional torna a manipulação mais simples e seguramente dará resultados e conclusões análogas aos dos trabalhos citados. Há uma grande variedade de estudos analíticos e numéricos encontrados na literatura para o modelo tetradimensional. Tais estudos poderão ser pesquisados e refeitos com o modelo de 2 variáveis (6.24), eventualmente com mais facilidade e melhor

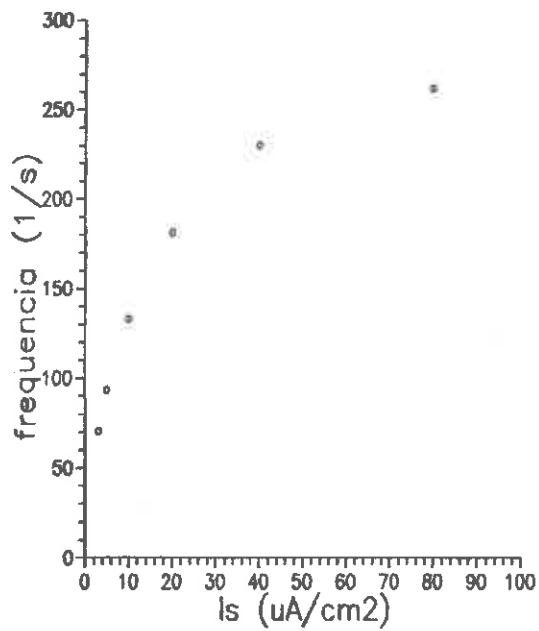


Fig. 6.34 a) Gráfico análogo ao da Fig. 6.33, porém obtido com o modelo de 2 variáveis.

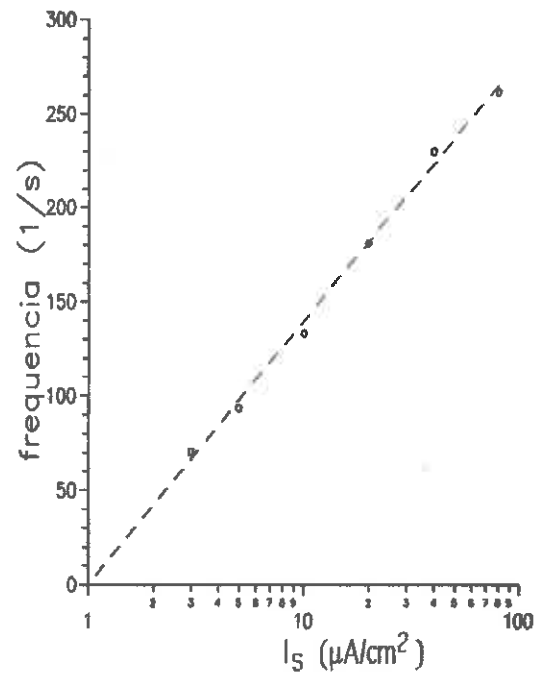


Fig. 6.34 b) Os pontos correspondentes à Fig. 6.34 a), em escala mono-logaritmica.

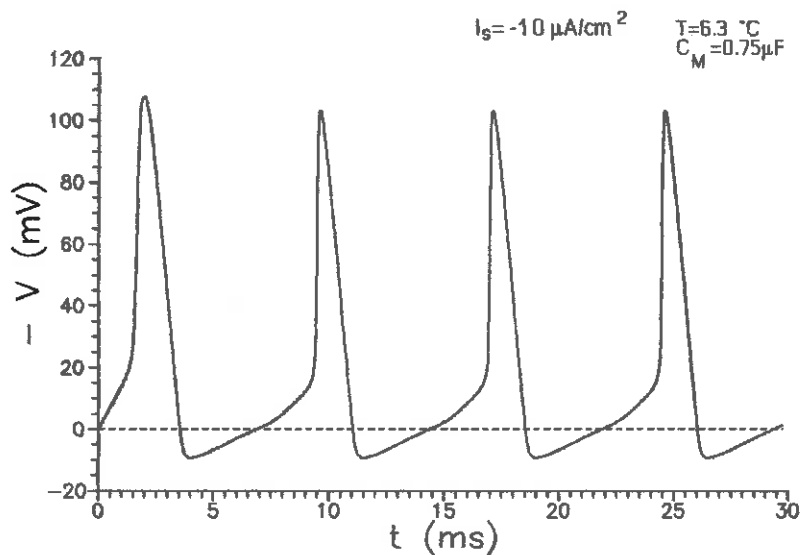


Fig. 6.35 Seqüência infinita de impulsos. Modelo bidimensional (6.24), grampeamento espacial. $I_s = \text{constante} = -10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

visualização. A aplicação do teorema de Hopf ao modelo de FitzHugh-Nagumo, com a excitação externa como parâmetro, foi realizada por Troy [140] e Rinzel e Keener [141]. Por outro lado, a bifurcação de Hopf com a densidade de canais como parâmetro foi realizado por Holden e Yoda [144] e Laboriau [51] (ver também [145]).

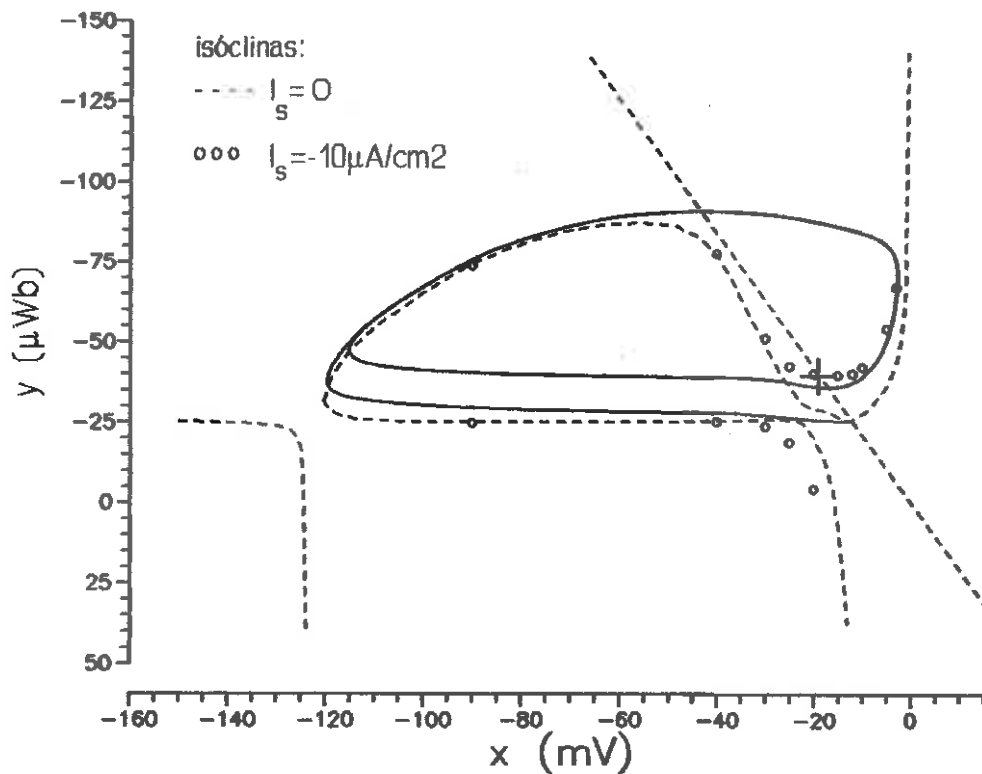


Fig. 6.36 Trajetória para $\bar{I}_s = -10 \mu A/cm^2$, mostrando a localização do ciclo-limite.

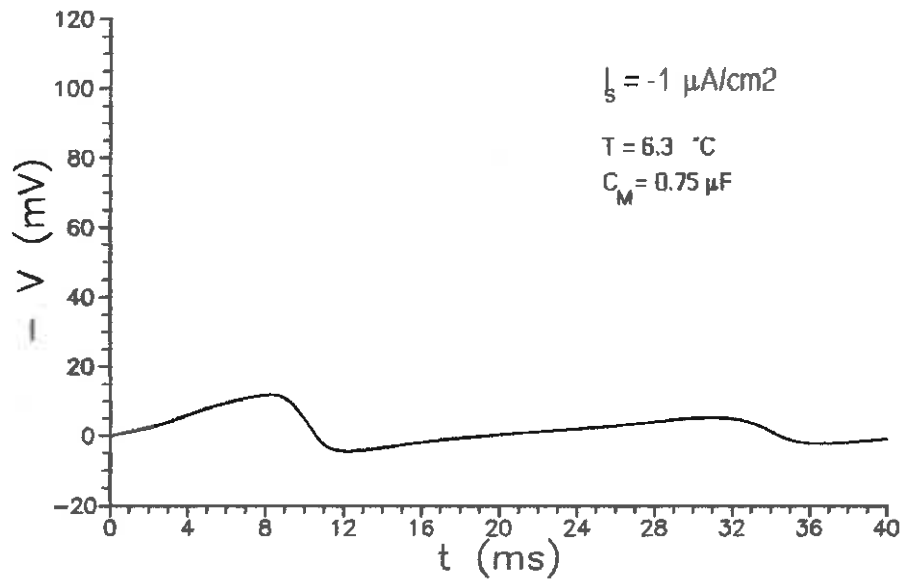


Fig. 6.35 a) a f) Seqüências infinitas de impulsos calculados como respostas do modelo de 2 variáveis (6.24), a 6.3°C e grampeamento espacial.

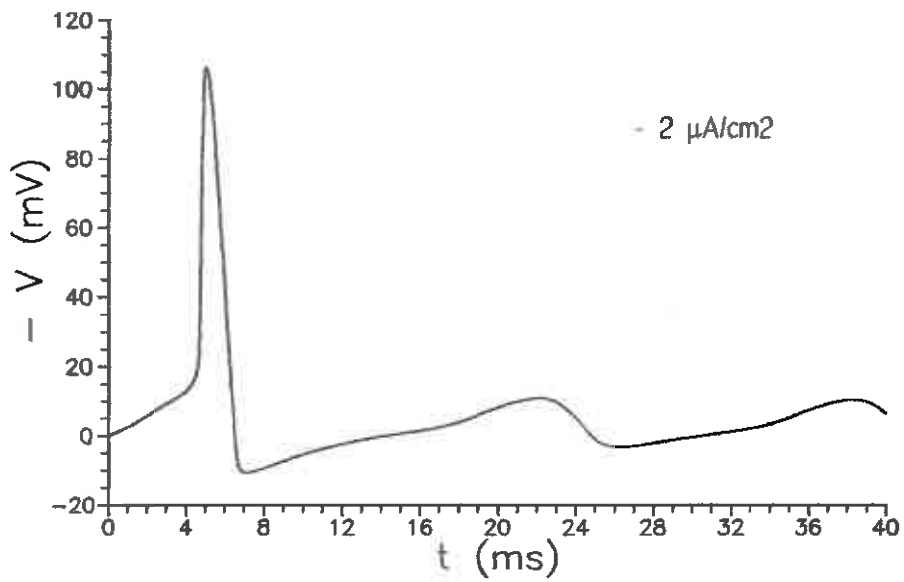


Fig. 6.37 b)

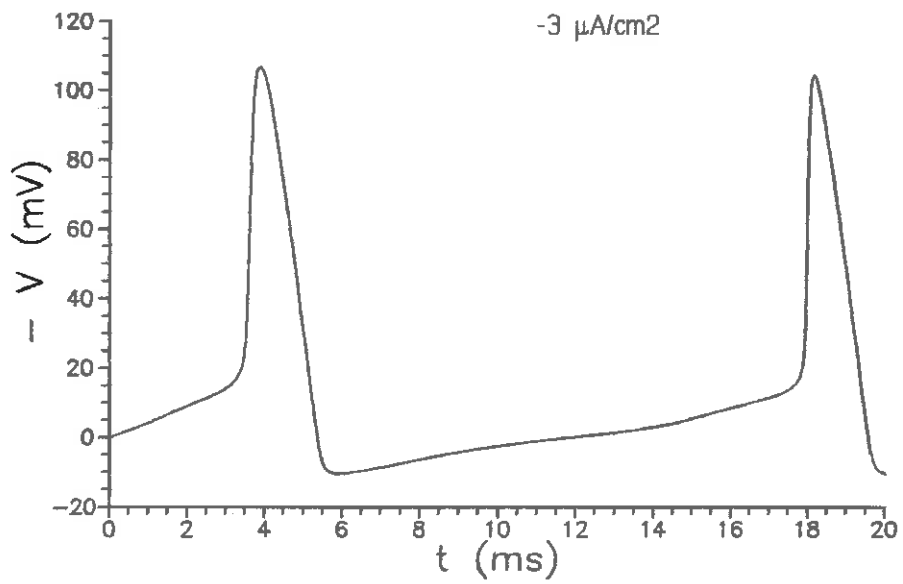


Fig. 6.37 c)

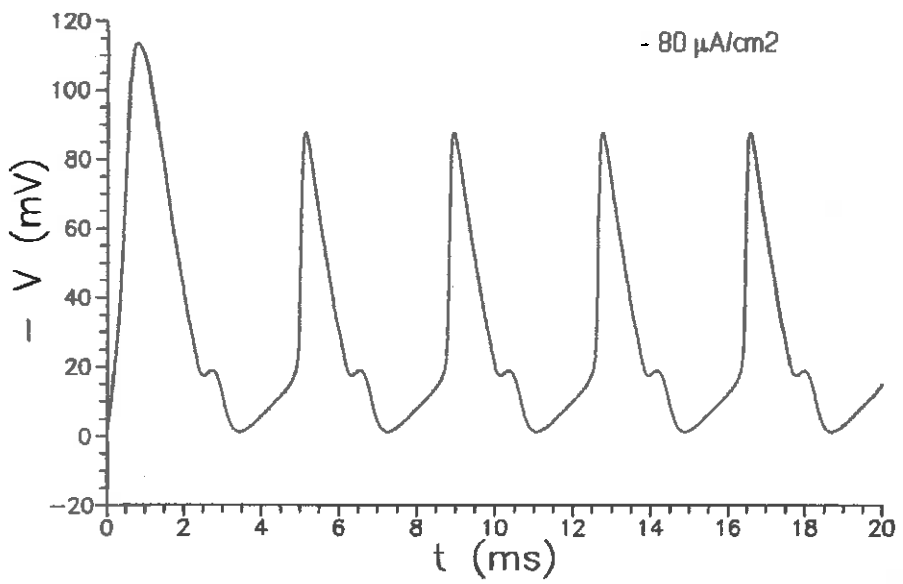


Fig. 6.36 d)

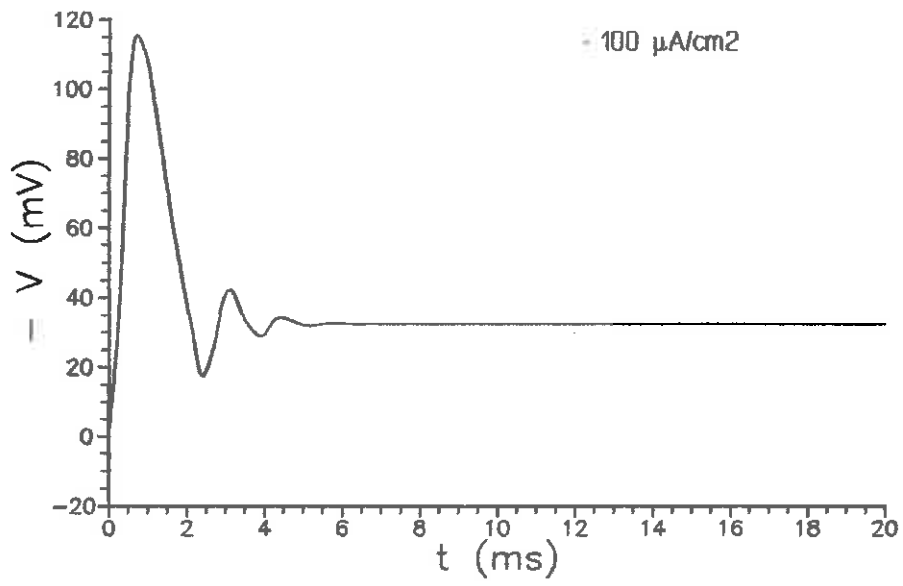


Fig. 6.37 e)

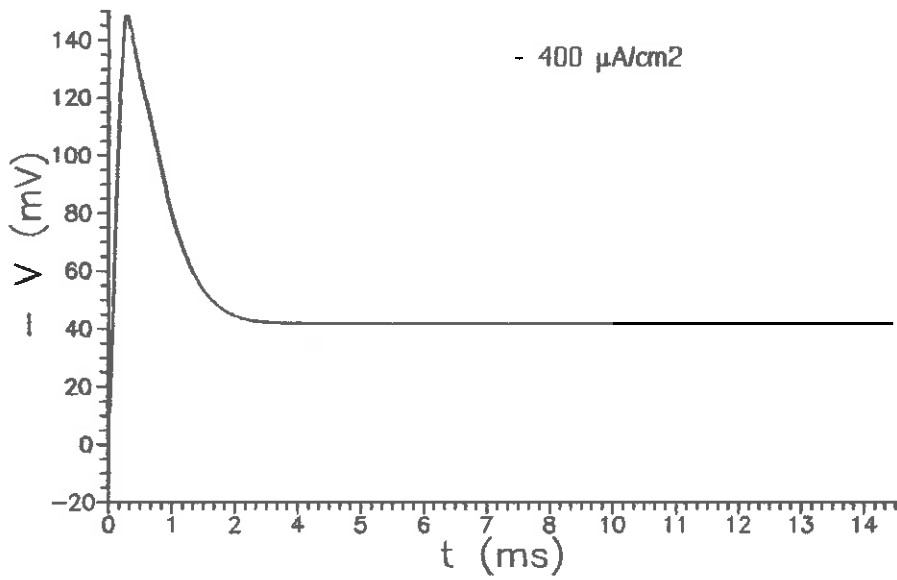


Fig. 6.37 f)

6.9 O potencial de ação de propagação do modelo de 2 variáveis e cálculo da velocidade. Mostraremos agora que o modelo de 2 variáveis adequa-se perfeitamente também à descrição de potenciais de ação de propagação. Liberando o axônio do grampeamento espacial, as Eq. (6.24) devem ser substituídas pelas equações de difusão-reação dadas por:

$$\begin{aligned}
 D \frac{\partial^2 x}{\partial t^2} - \frac{\partial x}{\partial t} &= (1-\zeta) (\Phi \eta + \Psi) + \frac{g_L}{C_M} (x - X_L) \\
 \frac{\partial y}{\partial t} &= 3^{0.1T-0.63} \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)}}
 \end{aligned}
 \tag{6.32}$$

onde $D = a / (2\rho C_M)$ (ver Cap. 3), e subentende-se que os parâmetros \bar{g}_K e \bar{g}_{Na} das expressões de Ψ e Φ (ver Cap. 5 e 6) estão ambos substituídos por \bar{g}_K / C_M e \bar{g}_{Na} / C_M , respectivamente. Considerando a existência de uma solução desta equação na forma de um impulso que se propaga sem distorção à velocidade constante θ , podemos exprimir tal solução como função de $t' = t - \ell / \theta$, onde ℓ indica a distância ao longo do axônio. Realizando a transformação de variáveis a primeira das Eq. (6.32) reduz-se a uma equação diferencial ordinária:

$$\frac{D}{\theta^2} \frac{d^2 x}{dt'^2} - \frac{dx}{dt'} = (1-\zeta) (\Phi \eta + \Psi) + \frac{g_L}{C_M} (x - X_L)
 \tag{6.33}$$

Definindo $u = dx/dt'$, o modelo pode ser então descrito por 3 equações de primeira ordem:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt'} &= u \\
 \frac{du}{dt'} &= \frac{\theta^2}{D} [u + (1-\zeta) (\Phi \eta + \Psi) + g_L (x - X_L)] \\
 \frac{dy}{dt'} &= 3^{0.1T-0.63} \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)}}
 \end{aligned}
 \tag{6.34}$$

A integração numérica deste sistema, através do método de Runge-

Kutta de quarta ordem [86], apresenta os mesmos problemas descritos por FitzHugh e Antosiewicz [113], decorrentes da extrema sensibilidade quanto ao valor da quantidade θ^2/D que multiplica o segundo membro da Eq. (6.34). Esta sensibilidade manifesta-se como uma instabilidade que ora desvia a seqüência de números calculados na direção de $+\infty$ e ora na direção de $-\infty$, dependendo do valor de θ^2/D adotado. Por um longo processo de tentativas realizado automaticamente no computador obtivemos os resultados que passamos a descrever.

Para a comparação quantitativa dos resultados calculados com os experimentais no caso de potenciais de ação de propagação há um problema de escassez de dados que devemos agora comentar. A modelagem (melhor dizer remodelagem) que realizamos até agora baseia-se especialmente nos resultados experimentais disponíveis correspondentes ao axônio nº 17. Alguns parâmetros desse axônio já relacionamos na Tab. 6.1. Para o cálculo da velocidade de propagação é necessário sabermos também o valor da resistência específica ρ do axoplasma, que não conseguimos encontrar entre as informações publicadas por Hodgkin e Huxley. Por outro lado, aqueles autores apresentaram em [5] o traçado experimental do impulso de determinado axônio (espécime não numerado) cuja velocidade medida a 18.5 °C foi de 21.2 m/s. Os parâmetros do axônio estão na Tab. 6.2.

Tab. 6.2 (vide texto).

Diâmetro $2a = 2 \times 238 \mu\text{m}$

Capacitância $C_M = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$

Resistência específica $\rho = 35.4 \Omega\text{-cm}$

Usando as equações originais do modelo de Hodgkin-Huxley, a integração do sistema de quinta ordem fornece as curvas que já reproduzimos no Cap. 1, na Fig. 1.23. Os parâmetros utilizados foram os da Tab. 6.2 e os do axônio "médio" da Tab 1.1. No presente trabalho, na falta não só do valor da resistência específica do axônio nº 17 mas também do valor da

velocidade e do traçado de potencial de ação de propagação, efetuamos os cálculos da seguinte maneira:

1) Utilizando os dados do axônio nº 17 fornecidos na Tab. 6.1, mas com C_M , a e ρ dados pela Tab. 6.2. Obtivemos para 18.5 °C as curvas das Fig. 6.38 a) e 6.39, e velocidade de 17.5 m/s ($\theta^2/D=9.14 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$), enquanto a obtida por Hodgkin e Huxley foi de 18.8 m/s e a experimental do referido axônio era de 21.2 m/s;

2) Utilizando todos os dados do axônio nº 17, apenas supondo que ρ seja o mesmo que o da Tab. 6.2. Neste caso obtivemos velocidade de 23.1 m/s ($\theta^2/D= 9.59 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$).

Podemos considerar os resultados obtidos com o modelo de 2 variáveis de estado (6.24) como bastante satisfatórios, comparáveis aos do modelo de 4 variáveis. É claro que uma certa margem de erro deve ser tolerada em vista da imprecisão dos dados experimentais disponíveis. Temos citados o espécime nº 17 dentre os utilizados por Hodgkin e Huxley porque é o mais completamente especificado em termos de parâmetros das equações necessárias para o ajuste da resposta teórica com a curva experimental de potencial de ação de membrana. Infelizmente falta o conhecimento da resistência específica e da velocidade de propagação dos impulsos. Embora sem nenhuma base experimental para tanto, uma estimativa da resistência específica do axoplasma do axônio nº 17 pode ser tentada se supusermos que a diferença de diâmetros, em relação ao axônio (que identificaremos por HH) cujos dados foram utilizados por Hodgkin e Huxley no cálculo da velocidade, seja compensada por uma diferença entre as respectivas resistências específicas de modo a manter mais ou menos constante a resistência por unidade de comprimento. Teríamos:

$$\rho_{\text{axônio17}} = \rho_{\text{HH}} \frac{d_{\text{axônio17}}}{d_{\text{HH}}} = 35.4 \frac{588}{476} = 43.7 \text{ } \Omega\text{-cm} \quad (6.35)$$

Utilizando este valor de ρ em conexão com a abordagem nº 2 acima descrita a velocidade calculada é de 20.7 m/s.

As velocidades calculadas dos potenciais de ação a 6.3°C nas três situações acima são respectivamente 12.6 m/s,

16.5 m/s e 14.8 m/s. As equações originais para o "axônio médio" fornecem 12.32 m/s [113]. Nas Fig. 6.38 e 6.39 a seguir as abscissas podem ser consideradas o tempo t' ou a distância ℓ , bastando supor constante ℓ ou t' na equação $t=t'-\ell/\theta$.

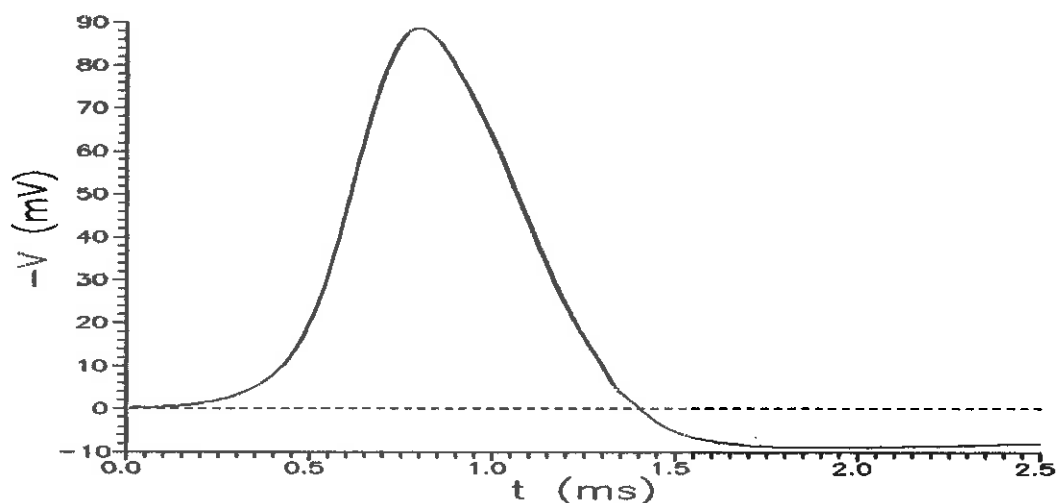


Fig. 6.38 a) Potencial de ação de propagação, calculado com o modelo xy à temperatura de 18.5°C . Parâmetros conforme item 1).

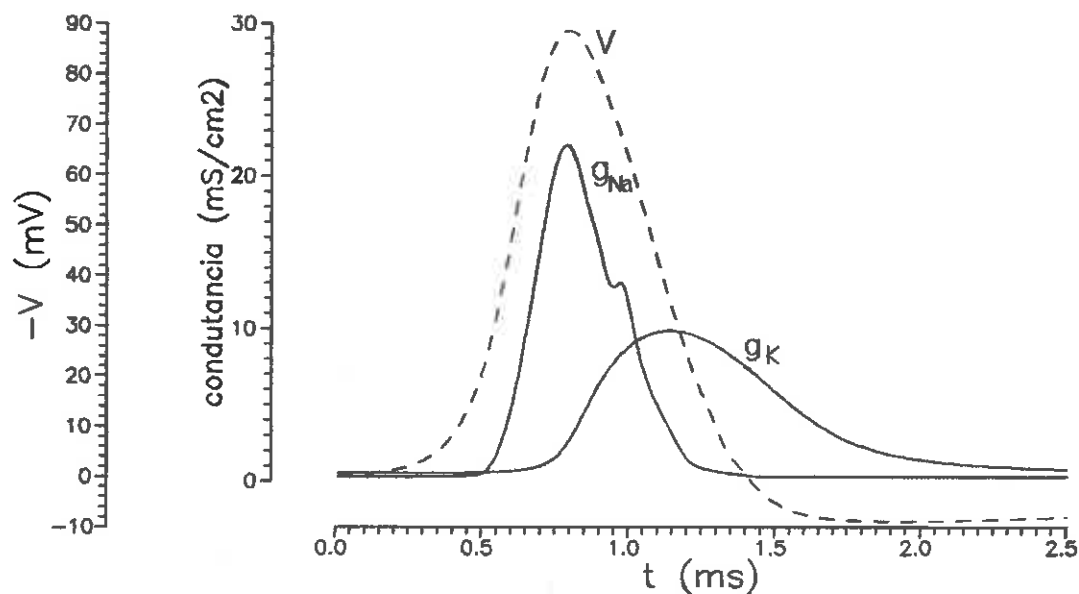


Fig. 6.38 b) Curvas de g_{Na} e g_K versus t , correspondentes ao potencial de ação da Fig. 6.38 a).

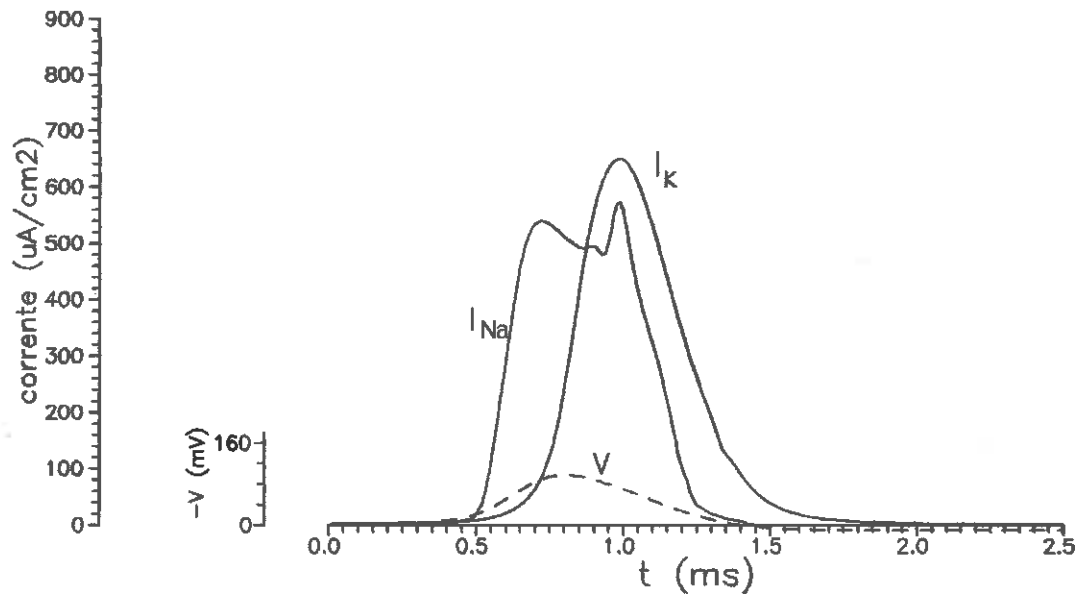


Fig. 6.38 c) Curvas de correntes I_K e I_{Na} .

6.10 Uma variável w no lugar de h . Na Seção 6.4 desenvolvemos uma argumentação a favor da talvez possível elaboração de uma expressão alternativa para a equação de \dot{z} . O objetivo seria garantir como exata a propriedade aproximada de anulação simultânea da variável s e da função $\Phi H + \Psi$. Nesta seção vamos enunciar um problema análogo: a substituição da equação de \dot{h} de tal maneira a garantir como verdadeira a *Conjectura* apresentada na Sec. 6.6, isto é, de que durante os potenciais de ação as trajetórias no espaço de fase tetradimensional situem-se em uma região desse espaço tal que valha a relação $h = h_0 \eta(y)$. Uma maneira de encaminhar este assunto seria definir uma variável w por:

$$\frac{h}{h_0} \approx w + \eta(y) \quad (6.36)$$

e procurar uma equação diferencial para w cuja solução seja nula (ou aproximadamente nula) no caso dos potenciais de ação de qualquer tipo (axônio livre ou sob grampeamento espacial) mas seja não nula (isto é, $w \approx h/h_0 - \eta$) em outras situações como por exemplo no caso de grampeamento de voltagem. A função $\eta(y)$ indicada na Eq. (6.36) não é necessariamente dada pelas

expressões sugeridas na Seção 6.6, as quais foram ajustadas de acordo com a aproximação de z pelas funções $\zeta(x,y)$ lá apresentadas. É provável que a busca de uma equação diferencial adequada para a variável w tenha como complicador a busca simultânea da equação diferencial de z (ver Seção 6.4). Não vamos aqui dar curso a este empreendimento, que será tratado futuramente em possível desdobramento desta pesquisa. Indicaremos, entretanto, algumas considerações:

1 - A equação de \dot{w} teria, em princípio, a forma:

$$\dot{w} = f_1(x, y, z, w) - w f_2(x, y, z, w) \quad (6.37)$$

2 - Suponhamos que seja encontrada a equação de \dot{z} nas condições delineadas na Seção 6.4, e a partir daí achemos uma forma, digamos definitiva, para $\eta(y)$. Podemos então tentar como ponto de partida para \dot{w} a equação obtida diretamente da Eq. (6.36):

$$\dot{w} = \alpha_w - \frac{w}{\tau_w} \quad (6.38)$$

onde

$$\alpha_w = \alpha_w(x, y) = \frac{\alpha_h(x)}{h_0} - \frac{\eta(y)}{\tau_h(x)} - \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)}} \frac{d\eta(y)}{dy}$$

$$\tau_w = \tau_w(x) \equiv \tau_h(x) \quad (6.39)$$

3 - Uma simplificação da Eq. (6.39) que pode ser investigada seria substituir a função $\alpha_w(x,y)$ pelo seu valor estacionário com $\dot{y}=0$. Teríamos então:

$$\alpha_w(x) = \frac{\alpha_h(x)}{h_0} - \frac{\eta(\tau x)}{\tau_h(x)}$$

$$\tau_w(x) = \tau_h(x) \quad (6.40)$$

6.11 A simulação de resposta a estímulo anodal. A experiência de excitação do axônio por meio de estímulo anodal ("anodal break excitation") consiste em injetar no axônio sob grampeamento espacial um pulso de corrente externa $I_g(t)$ positiva, (isto é, de fora para dentro do axônio) de duração suficientemente longa para levar a membrana a um estado estacionário numa voltagem V positiva (o que corresponde, numa simulação com a formulação original do modelo de Hodgkin e Huxley, a levar a valores estacionários das variáveis m , n e h à voltagem V). Ao interromper bruscamente a corrente externa a voltagem V gradativamente reduz-se, mas ao invés de equilibrar-se em $V=0$ pode ocorrer antes a produção de um potencial de ação.

O modelo de 2 variáveis que vimos propondo neste capítulo mostrou-se apto a reproduzir potenciais de ação gerados pela excitação do sistema com pulsos breves e longos de variadas intensidades de correntes negativas (estímulos catodais). Todavia, ao tentar simular experiências de estímulo anodal através deste modelo o sistema não responde tal como o sistema original de Hodgkin-Huxley de 4 variáveis. O comportamento do modelo de 2 variáveis após estímulos anodais pode ser visualizado facilmente pelo exame das trajetória no plano de fase xy da Fig. 6.23. Com os pontos de partida situando-se sobre a isóclina de $\dot{y}=0$, vemos que fora de um certo domínio de atração em que as trajetórias seguem diretamente ao equilíbrio na origem, as outras ultrapassam o limiar de disparo e produzem potenciais de ação. Antes de chegar ao limiar, entretanto, as trajetórias seguem muito próximas à isóclina de $\dot{x}=0$, o que implica um lentidão exagerada, produzindo longos patamares não correspondentes às expectativas. A causa deste comportamento é a natureza da função $\zeta(x,y)$ adotada. Esta função, como vimos, foi construída *ad hoc* para substituir a variável z , tendo, como esta, a propriedade de ser (aproximadamente) nula no repouso em $V=0$ e desviar-se deste estado apenas na forma de transientes durante os potenciais de ação. Devido à adequação do modelo de 2 variáveis às diversas situações já mencionadas em seções anteriores, gostaríamos de aperfeiçoá-lo para incluir a descrição de experiências de excitação por estímulo anodal sem alterar o diagrama de fase da Fig. 6.23. É claro, portanto, que deveremos admitir trajetórias adicionais fora do plano xy . A maneira que imaginamos para

atingir este objetivo foi considerar um variável auxiliar z' e a função $\zeta'(x, z')$ que deverá englobar a função $\zeta(x, y)$ como caso particular. A função ζ' tem a mesma forma de ζ , mas com z' substituindo $y - y_0$:

$$\zeta'(x, z') = \frac{e^{0.52z'}}{1 + e^{0.7(x + \sqrt{x} + 3)}} + 0.65 \frac{e^{-0.03(y + 90)^2}}{1 + e^{-0.5(x + \sqrt{x} + 35)}} \quad (6.41)$$

e a equação diferencial para z' pode ser da forma:

$$\dot{z}' = \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + 5.75 e^{0.12z'}} - \frac{z'}{3\tau} \quad (6.42)$$

A Eq. (6.42) é semelhante à Eq. (5.30) de \dot{y} . Na Eq. (5.30) o denominador tem a forma:

$$1 + e^{0.25(\frac{y}{\tau} + 19)} \cong 1 + 5.75 e^{0.12(y - y_0)} \quad (6.43)$$

e a substituição de $y - y_0$ por z' observada na Eq. (6.42) deve estender-se também ao denominador da expressão de \dot{y} , resultando no seguinte sistema de 3 variáveis:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= (\zeta' - 1)(\Phi\eta + \Psi) - g_L(x - X_L) + I_B \\ \dot{y} &= \frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + 5.75 e^{0.12z'}} 3 \cdot 17^{-.63} \\ \dot{z}' &= \left[\frac{x - \frac{y}{\tau}}{1 + 5.75 e^{0.12z'}} - \frac{z'}{3\tau} \right] 3 \cdot 17^{-.63} \end{aligned} \quad (6.44)$$

É simples verificar que num estado estacionário em que $x = \text{constante}$ e $y = x\tau$ temos $z' = 0$. Além disto, para $V > 0$ temos $\zeta' = 0$

tal e qual se exigiria para z . No caso de estado estacionário no repouso ($V=0$, $y=y_0$), o potencial de ação (Fig. 6.40) obtido por estímulo catodal segue muito de perto a forma calculada pelo sistema xy das Eq. (6.24), e a projeção das trajetórias tridimensionais no plano xy coincide com o plano de fase da Fig. 6.23, como queríamos. A projeção das trajetórias no plano xz também forma uma figura praticamente igual às do plano xy (Fig. 6.41 a)), o que equivale a dizer que no espaço tridimensional x, y, z' as trajetórias situam-se muito próximas ao plano paralelo ao eixo x passando por $y=y_0$ e a 45 graus com os planos xz' e xy (Fig. 6.41 b)).

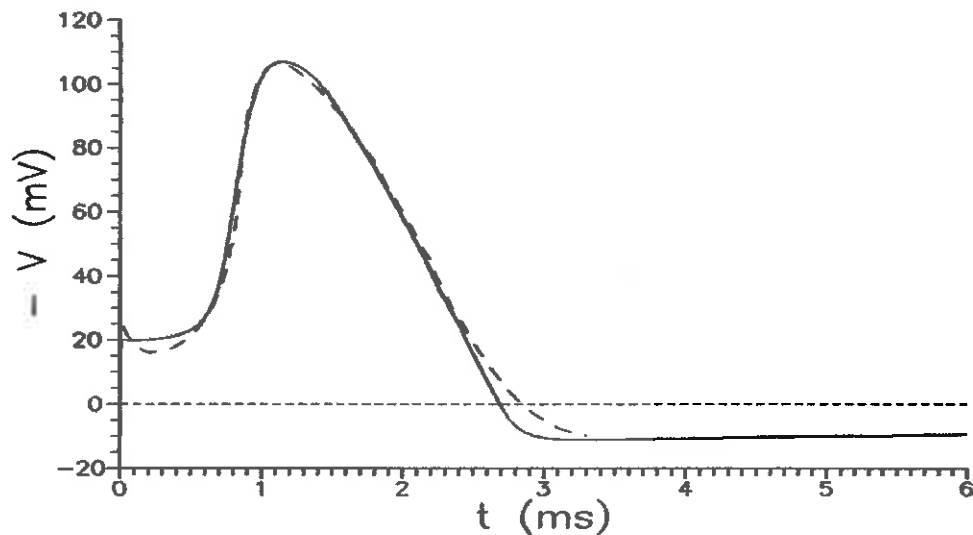


Fig. 6.40 a) Potencial de ação a 6.3°C e choque de 20 nC/cm^2 , calculado com o modelo x, y, z' das Eq. (6.44).

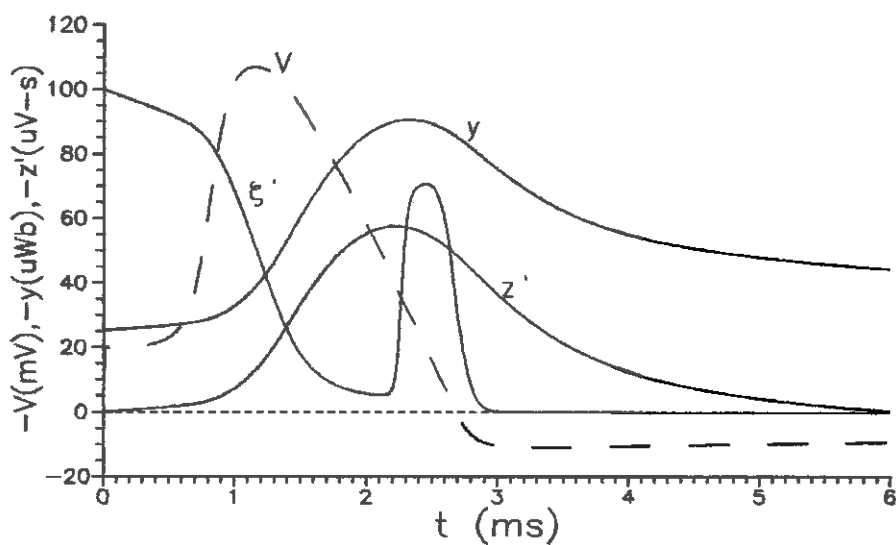


Fig. 6.40 b) Traçados de ξ', z' e y correspondentes ao potencial de ação da Fig. 6.40 a).

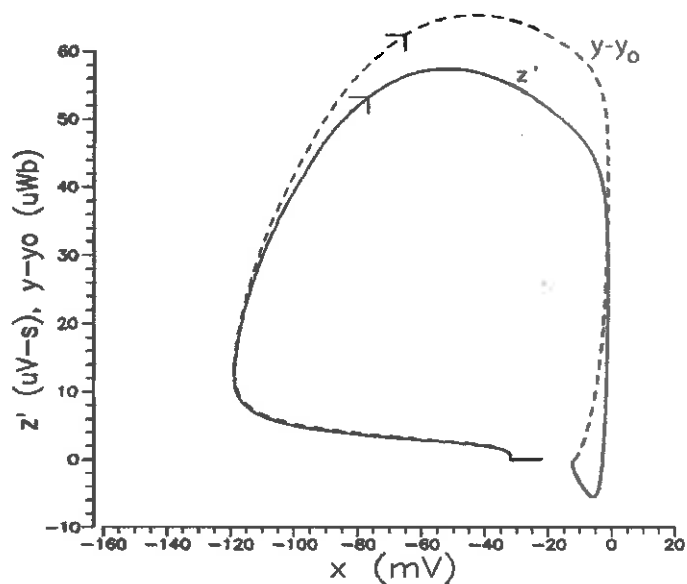


Fig. 6.41 a) Projeções da trajetória do impulso da Fig. 6.40, nos planos $xz', x(y-y_0)$. Ver Fig. 6.41 b) na próxima página.

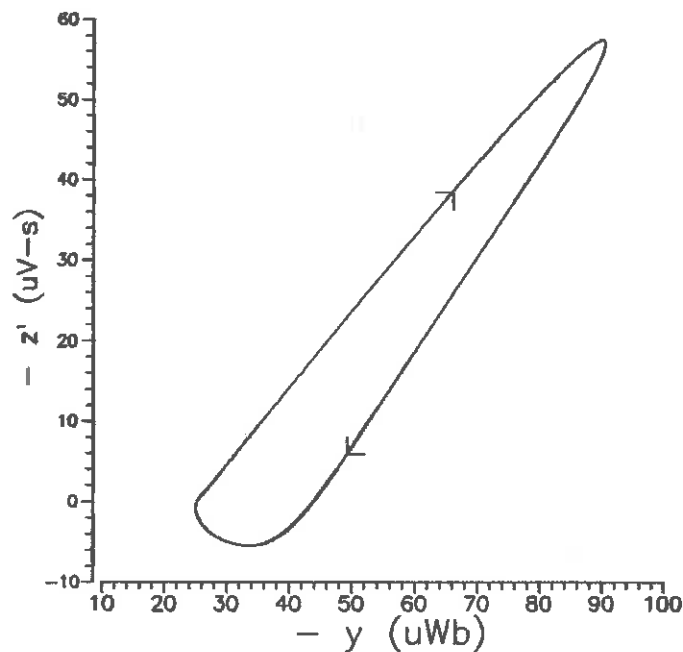


Fig. 6.41 b) *Ídem, projetada no plano yz' .*

As trajetórias correspondentes à simulação de excitação por estímulo anodal estão mostradas, como projeções, na Fig. 6.42 para estado estacionário inicial de $V=+30$ mV (que corresponde a $x=V-V_K=+18$ mV e $y=x\tau=+37.8$ mV-s). A trajetória que resulta em um potencial de ação refere-se à temperatura de 6.3 °C e a trajetória que segue ao repouso sem alcançar o limiar de disparo refere-se a 18.5 °C. As respectivas curvas de V em função do tempo estão desenhadas na Fig. 6.42. As curvas calculadas com as equações originais de Hodgkin-Huxley estão desenhadas na Fig. 6.43. Podemos assim comparar e constatar que o modelo xyz' é capaz de produzir potenciais de ação como resposta não só a estímulos catodais mas também anodais, com qualidade comparável à forma original do modelo de Hodgkin-Huxley. Algumas diferenças quantitativas quanto à localização, largura e amplitude dos picos não devem revestir-se de muita importância, uma vez que "não há registros de curvas experimentais em temperaturas perto de 6 °C" [5] e o único traçado experimental a 18.5 °C disponível em [5] não traz a identificação do espécime utilizado.

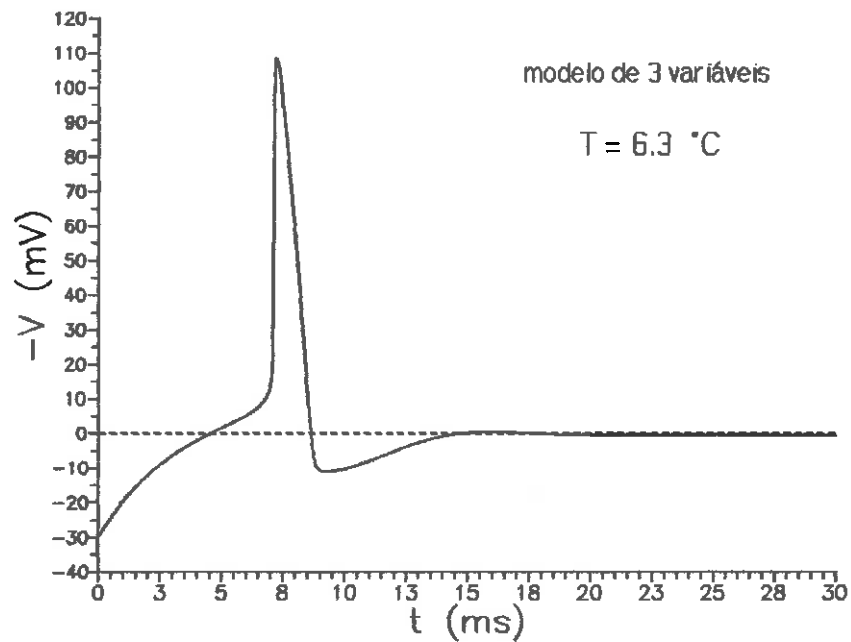


Fig. 6.42 Traçado de impulso gerado por estímulo anodal a 6.3°C , modelo x, y, z' .

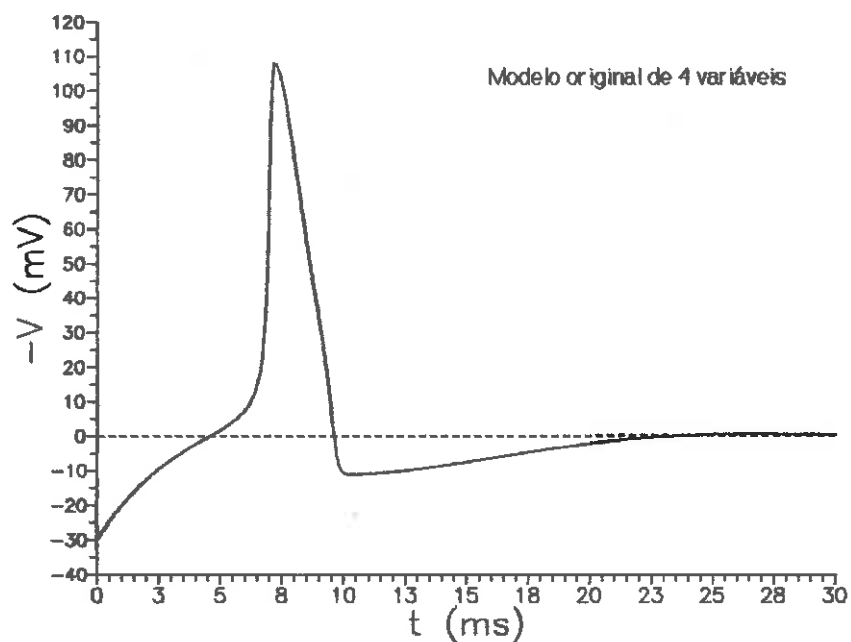


Fig. 6.43 Impulso análogo ao da Fig. 6.42, porém calculado com o modelo original de Hodgkin-Huxley (4 variáveis).

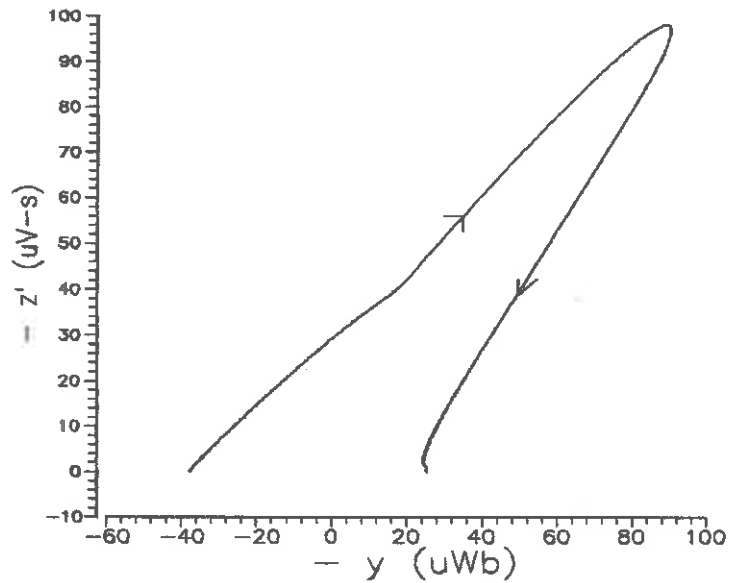
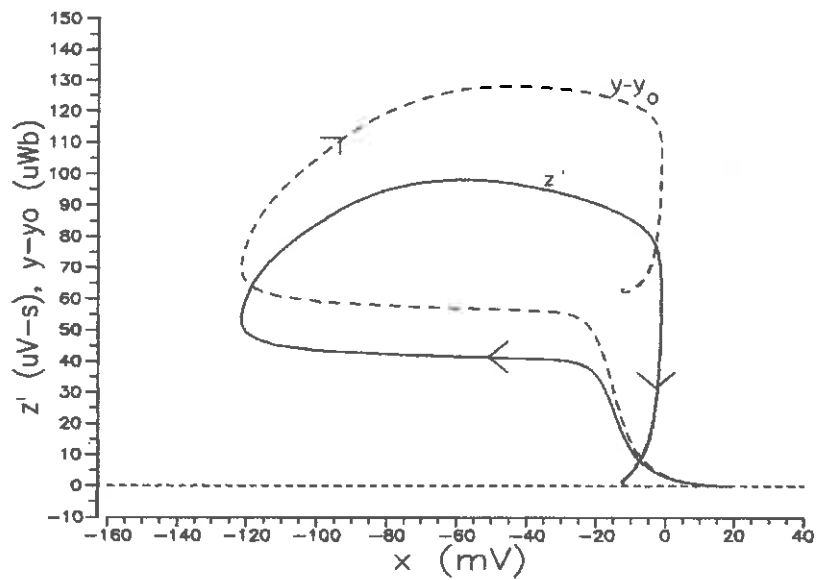


Fig. 6.44 *Projeções da trajetória do potencial de ação da Fig. 6.42, analogamente às Fig. 6.41 a) e b).*

6.12 **Comentário sobre o número de variáveis.** Neste capítulo mostramos que com apenas 2 variáveis é possível descrever potenciais de ação de membrana e de propagação, com propriedades quantitativas comparáveis às do modelo de 4 variáveis. Tal descrição de 2 variáveis não é suficiente, porém,

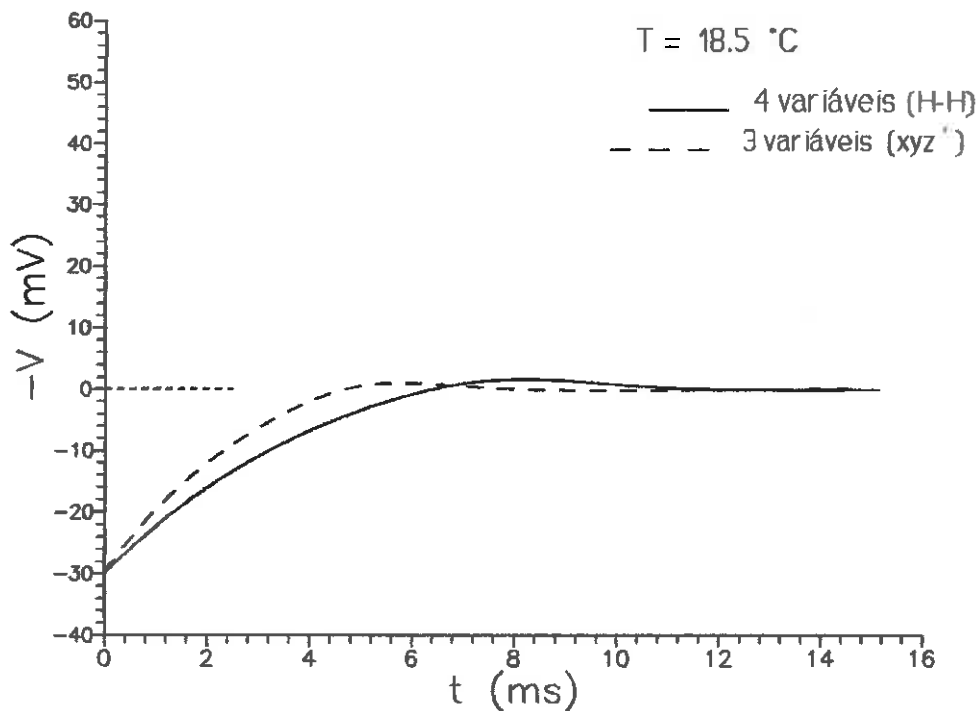


Fig. 6.45 Respostas a estímulo anodal para ambos os modelos, de 4 e de 3 variáveis, a 18.5 °C.

para a simulação de respostas do axônio quando constrangido a desviar-se de seu estado natural em certas experiências de laboratório. Vimos, por exemplo, que para simular experiências de choque anodal são necessárias 3 variáveis, e no caso de grampeamento de voltagem são necessárias as 4 variáveis para descrever a corrente de sódio. As variáveis adicionais relacionam-se somente com o fluxo do sódio. A constatação destes fatos levam-nos a arriscar uma conjectura que poderá servir como hipótese inicial de trabalho em uma continuação desta pesquisa, que seria buscar um aperfeiçoamento das equações aqui apresentadas no sentido de explicitar uma hierarquização das variáveis. Tal conjectura corresponde a admitir x e y como as principais variáveis, únicas necessárias para descrever as respostas do axônio livre, isto é, em seu estado natural no corpo do animal. Entenderíamos que ao transferir o nervo ao laboratório e sujeitá-lo a esforços extras, poderão eventualmente emergir as outras variáveis. Uma forma final desejável para as equações seria que as variáveis adicionais ficassem visíveis como "excesso", algo como sugerido na Seq. 6.10 relativamente à

variável h . Expressando-a como a soma $\eta+w$, a variável w teria a peculiaridade de ser praticamente nula no caso do axônio livre. Analogamente, no lugar de z na equação de \dot{x} em (6.6) teríamos uma função de x , y e z com a propriedade de reduzir-se a $\zeta(x,y)$ para o axônio livre. Para tanto, uma nova expressão para \dot{z} teria que ser escrita, tal que z apresentasse a mesma peculiaridade da variável w acima descrita.

CAPÍTULO 7

UM NOVO CIRCUITO EQUIVALENTE PARA A MEMBRANA DO AXÔNIO

"O circuito em questão não é um computador analógico, onde as únicas variáveis são as voltagens nos nós de blocos integradores, sendo irrelevantes as correntes. Aqui, ao contrário, correntes e voltagens em cada elemento ambas desempenham papéis cruciais na dinâmica do circuito."

(Paráfrase a Matsumoto *et al.* [121])

"We are then fairly well justified in assuming, until better evidence is found to the contrary, that the axon has an inductive as well as a capacitive element and that these are both located in the membrane, while the axoplasm and connective tissue are purely resistive."

Cole & Baker [66]

7.1 Introdução. Desde o início da década de 1940 é já conhecido o fato de que a membrana do axônio do nervo apresenta propriedades elétricas peculiares. Em alguns trabalhos divulgados por Cole [109, 122] e Cole e Baker [66] são apresentados resultados experimentais sobre o comportamento passivo da membrana quando submetida a excitações senoidais de pequena amplitude e variadas frequências, sobre estado quiescente sublimiar. Vários fenômenos complexos são relatados, como a variação de resistência, resistência negativa, retificação retardada e outros. Dentre tais fenômenos, o mais desconcertante [47] seria a presença de um comportamento indutivo da impedância da membrana, quando a frequência é reduzida para algumas centenas

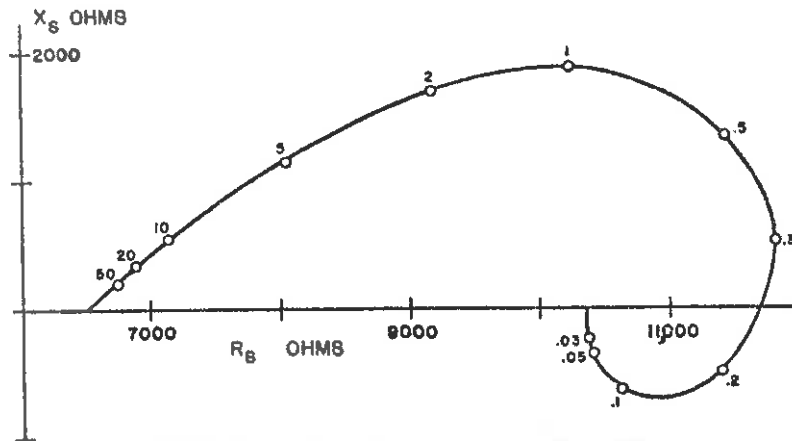


Fig. 7.1 Diagrama de impedância do axônio: apesar de Z ser medida longitudinalmente, Cole e Baker concluem que a estrutura indutiva é transversal [47].

de hertz, como mostra o diagrama da Fig. 7.1. Cole¹ qualificou este comportamento da impedância da membrana como anômala. Mais tarde, Mauro [124], na esteira das investiações de Cole, escreveu um artigo abrangente sobre impedâncias anômalas, observadas também em outras situações, fora da Biologia, tal como por exemplo no dispositivo elétrico denominado *termistor*. Por outro lado, o circuito equivalente da membrana tal como proposto em 1952 por Hodgkin e Huxley, redesenhado abaixo na Fig. 7.2, que transcende o modelo passivo de Cole por ser muito mais vigoroso ao englobar comportamentos observáveis ativos e passivos dos mais diversos, quando sujeito a toda sorte de estímulos, fracos ou fortes, também apresenta aspectos que poderíamos classificar como anômalos. A anomalia seria aqui num contexto diferente daquele considerado por Cole. Referimo-nos ao fato de que as condutâncias variáveis do sódio e do potássio, indicadas no circuito da Fig. 7.2, na verdade não encontram classificação na teoria convencional de circuitos elétricos. Estas condutâncias variam no tempo mas esta variação é determinada indiretamente por equações diferenciais que descrevem o transcorrer no tempo de variáveis abstratas que compõem as fórmulas das condutâncias.

¹ É interessante ressaltar que a referência [122], citada muitas vezes na literatura especializada, trata da transcrição de uma série de palestras proferidas por K. S. Cole durante visita ao Brasil em 1947. Nessa época a equipe do Prof. Carlos Chagas Filho estudava a transmissão neuromuscular do peixe-elétrico Poraquê (*Electrophorus Electricus*) [123].

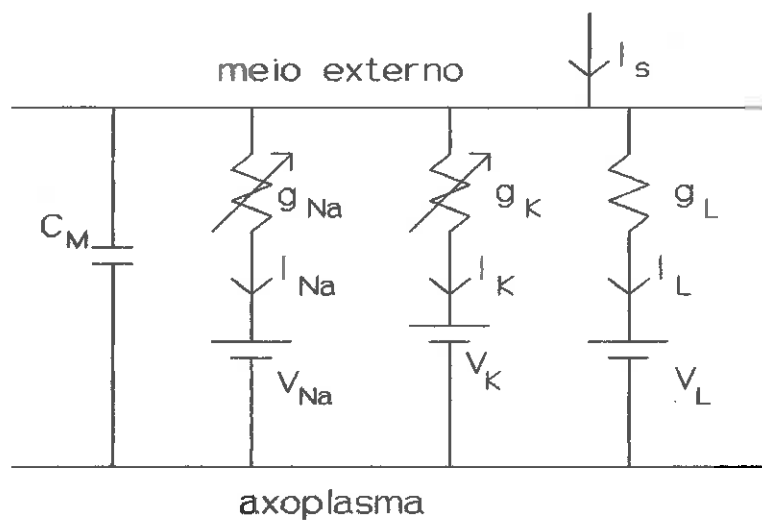


Fig.7.2
Circuito
de Hodgkin-
Huxley.

Portanto, não se trata, como queriam Hodgkin e Huxley, de condutâncias-variantes-no-tempo, no sentido utilizado em teoria de circuitos elétricos. Um elemento variante-no-tempo recebe este nome quando sua formulação depende clara e explicitamente do tempo. Este problema conceitual foi já considerado, exaustivamente e num contexto bem mais amplo, por Chua [111], que reconhece na falta de formalismo para estes elementos "anômalos" na teoria de circuitos uma deficiência da teoria, e para tentar saná-la propõe que seja acrescentado um novo conceito, o de elementos dinâmicos. Dentro da perspectiva de Chua, as condutâncias de Hodgkin e Huxley seriam classificadas como certos elementos R-dinâmicos, no caso sob a denominação sugerida de memristores, que constituiriam um tipo de elemento fundamental cuja característica essencial, já indicada pelo nome, seria a de resistor dotado de memória. Para maiores detalhes sobre esta ampla e importante discussão, damos como referências os trabalhos de Chua, entre os quais citamos [111, 125, 126]. Uma discussão mais aprofundada especificamente sobre a modelagem das equações de Hodgkin-Huxley em termos de circuitos com memristores é apresentada por Marsocci [175].

Perante a relativa complexidade acarretada pela visão conceitual sob a ótica da teoria avançada de Chua, é nosso objetivo no presente capítulo estudar até que ponto será possível reelaborar o circuito equivalente para a membrana que seja o mais próximo possível de um modelo que esteja mais de acordo com a

teoria convencional encontrada nas revistas e livros tradicionais de circuitos elétricos². No transcorrer do presente capítulo mostraremos um circuito para a membrana que pode ser considerado como convencional, desviando-se de tal condição somente situações excepcionais.

O método adotado para a elaboração do novo circuito equivalente tem como referência experimental, além da imbuída nas equações de Hodgkin-Huxley, a bidirecionalidade dos fluxos de sódio e de potássio. É importante aqui enfatizar que o modelo de circuito proposto por Hodgkin e Huxley não leva em conta explicitamente esta bidirecionalidade, ou seja: o circuito da Fig. 7.2 refere-se, juntamente com sua teoria subjacente, somente aos fluxos resultantes, ou líquidos. Entretanto, o fato de os íons de cada espécie movimentarem-se simultaneamente em ambos os sentidos é reconhecido por Hodgkin e Huxley em [5], onde procuram, indiretamente, pela teoria de Hodgkin e Katz [129], as frações de fluxos em cada direção. Ocorre que, infelizmente, os valores teóricos por eles obtidos, notadamente para o sódio, diferem bastante dos dados experimentais. Tais dados experimentais existem em pequena quantidade, estabelecidos em 1951 por Keynes [130] através de técnica de radio-isótopos, em axônios de *Sépie* e *Carcinus*. Medidas só de fluxos resultantes foram realizados também por outros pesquisadores (ver referências em [26]). Mostramos abaixo uma tabela construída com os dados disponíveis. No modelo de circuito que iremos apresentar o próprio aspecto do circuito sugerirá diferentes caminhos para os íons via subdivisão dos ramos. O fluxo de cada espécie em determinada direção, entretanto, deverá ser calculado diretamente pela integração em separado das excursões negativas e positivas das correntes de sódio e de potássio nos respectivos ramos.

Tratemos inicialmente do ramo que transporta a corrente de potássio. Para viabilizar uma modelagem desta corrente mais de acordo com a teoria convencional de circuitos elétricos, reconsideremos a interpretação do modelo elaborado no Cap. 5 do seguinte modo. Vamos supor que a fração P de canais abertos em determinadas condições dê origem a uma corrente I proporcional

² Incluindo, entre outros, os livros "standards" do próprio Chua [127,128].

Tab. 7.1 Fluxos de sódio e de potássio ($\text{pmoles}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{impulso}^{-1}$) em diversos axônios. Vide texto.

	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Fluxo de sódio ($\text{pmoles}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{impulso}^{-1}$)			Fluxo de potássio		
		entra- da	saída	resul- tante	entra- da	saída	resul- tante
Sépia	14	10.3	6.6	3.7	0.39	4.7	4.3
Sépia	22	-	-	3.8	-	-	3.6
Carci- nus	-	-	-	-	0.5	3.0	2.5
Loligo	22	-	-	3.5	-	-	3.0
Loligo	-	-	-	4.4	-	-	-

a P, isto é,

$$I = -KP \quad (7.1)$$

onde $K > 0$, $P > 0$ e portanto I dirige-se sempre na direção, favorecida pela abertura de canais, que seria do interior para o exterior da membrana. O sinal negativo indica que no circuito equivalente I será indicado no sentido inverso, como mostra a Fig. 7.3. Como evidentemente esta corrente I constitui apenas parte da corrente I_K total, entenderemos que a outra parte é, por algum processo, induzida pela corrente I de acordo com a expressão $-\gamma I$. O diagrama resultante para o ramo da corrente I_K seria como indicado na Fig. 7.4. Utilizando este esquema, o fator de proporcionalidade K na Eq. (7.1) será depois estabelecido com base nos dados experimentais disponíveis.

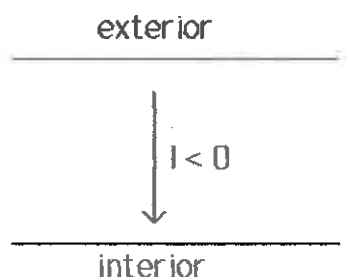


Fig. 7.3 Convenção utilizada para a indicação de direções de corrente.

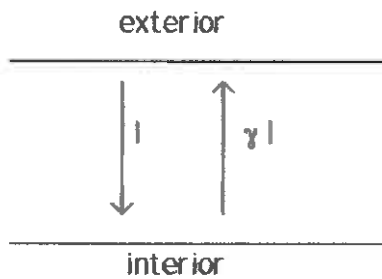


Fig. 7.4 Diagrama para a corrente de potássio.

A corrente de sódio I_{Na} será também composta de parcelas, ou componentes. A parcela principal I^* será dada pela ação da voltagem transmembrana sobre um resistor não-linear. Este resistor não-linear será caracterizado pela função Φ definida no Cap. 2 e já utilizada nos Cap. 4 e 6. Desta forma estaremos dando um significado mais concreto às características de corrente versus voltagem encontradas na literatura (ver Cap. 2), que têm aspecto similar S funQ Φ . As outras parcelas que compõem I_{Na} serão formadas por uma parte induzida pela própria componente principal I^* , e a outra será induzida pela corrente I dos canais de potássio. Os fatores de induzimento serão respectivamente α e β , num diagrama conforme indicado na Fig. 7.5.

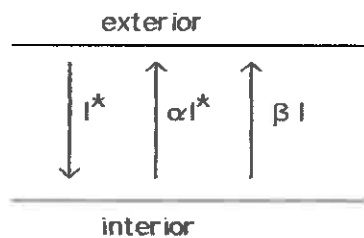


Fig. 7.5 Diagrama para a corrente de sódio.

Portanto, o modelo completo de componentes da corrente total através da membrana será como na Fig. 7.6, onde I_c é a corrente através do capacitor C_M .

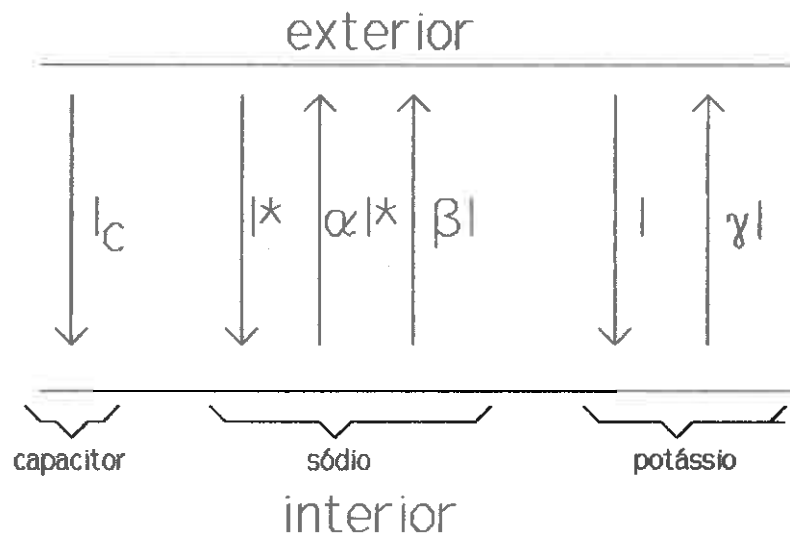


Fig. 7.6 Diagrama para a corrente total.

7.2 Dedução do circuito para o ramo do potássio. A idéia de partida para a dedução de um novo circuito para descrever o fluxo do potássio traduz-se na Eq. (7.1), conforme argumentação exposta na Seç. 7.1. Reescrevendo-a como:

$$P = - \frac{I}{K} \quad (7.2)$$

A Eq. (5.12) do Cap. 5 toma a forma

$$- \frac{I}{K} = \frac{1}{1 + e^{-2.5 + \exp[0.4 \sinh(0.0325(\frac{y}{\tau} + 67) + 0.8])}} \quad (7.3)$$

Invertendo esta equação obtemos uma expressão que dá a quantidade y/τ como função da corrente I . Definindo esta função como

$$\frac{y}{\tau} = \Lambda(I) \quad (7.4)$$

temos:

$$\Lambda(I) = -67 + 30.77 \ln [2.5 \ln [2.5 + \ln - (1 + \frac{K}{I})] - 2 + \sqrt{1 + (2.5 \ln [2.5 + \ln - (1 + \frac{K}{I})] - 2)^2}] \quad (7.5)$$

sendo $\Lambda(I)$ expresso em milivolts. Agora, pela Eq. (7.4):

$$y = \tau \Lambda(I) \quad (7.6)$$

Portanto, como τ é constante, temos,

$$\dot{y} = \tau \frac{d\Lambda(I)}{dt} = \tau \frac{d\Lambda(I)}{dI} \dot{I} \quad (7.7)$$

Definindo uma indutância L por

$$L(I) = \tau \left(1 + e^{\frac{\Lambda(I)+19}{4}} \right) \frac{d\Lambda(I)}{dI} \quad (7.8)$$

a Eq. (7.7) fica escrita como

$$\dot{y} = \frac{L(I)}{1 + e^{\frac{\Lambda(I)+19}{4}}} \dot{I} \quad (7.9)$$

Usando a Eq. (7.4) é simples concluir que no lugar da Eq. (5.33) podemos escrever:

$$L(I) \dot{I} = V - \Lambda(I) - V_K \quad (7.10)$$

Desenvolvendo a Eq. (7.8) obtemos:

$$L(I) = - \frac{34.564 \tau \left(1 + e^{\frac{\Lambda(I)+19}{4}} \right) 3 \frac{6.3-T}{10}}{I \left(1 + \frac{I}{K} \right) \cosh [0.0325 [\Lambda(I) + 67]] e^{0.4 \sinh 0.0325 [\Lambda(I) + 67]}} \quad (7.11)$$

ou, equivalentemente,

$$L(I) = - \frac{76.923 \tau (1 + e^{\frac{\Delta(I)+19}{4}}) 3^{\frac{6.3-T}{10}}}{I(1 + \frac{I}{K}) [2.5 + \ln(1 + \frac{K}{I})] \sqrt{1 + (2.5 \ln[2.5 + \ln(1 + \frac{K}{I})] - 2)^2}} \quad (7.12)$$

O circuito equivalente para a Eq.(7.10) está indicado na Fig. 7.7.

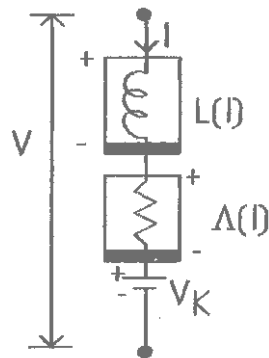


Fig. 7.7 Circuito equivalente para a Eq. (7.10).

Seguindo ainda o raciocínio apresentado anteriormente, a corrente total do potássio é constituído da soma de \$I\$ e uma outra parcela induzida por \$I\$ através de um fator de induzimento \$\gamma\$. Este fator deve ser função da densidade de canais de potássio e da voltagem \$V\$ através da membrana, isto é, de acordo com a Fig. 7.4, e por simples manipulação da Eq. (5.22) e da Eq. (7.2), temos:

$$I_K = (1 - \gamma) I \quad (7.13)$$

$$\gamma = 1 + N_o g_o \frac{(V - V_K)}{K} \quad (7.14)$$

De fato, com \$N_o g_o = \bar{g}_K\$,

$$\begin{aligned} I_K &= I - \gamma I = I - (1 + \bar{g}_K \frac{V - V_K}{K}) I = \\ &= \bar{g}_K (V - V_K) (-\frac{I}{K}) = \bar{g}_K (V - V_K) P \end{aligned} \quad (7.15)$$

O circuito equivalente para a corrente de potássio é então como na Fig. 7.8, onde podemos entender γI como uma fonte de corrente

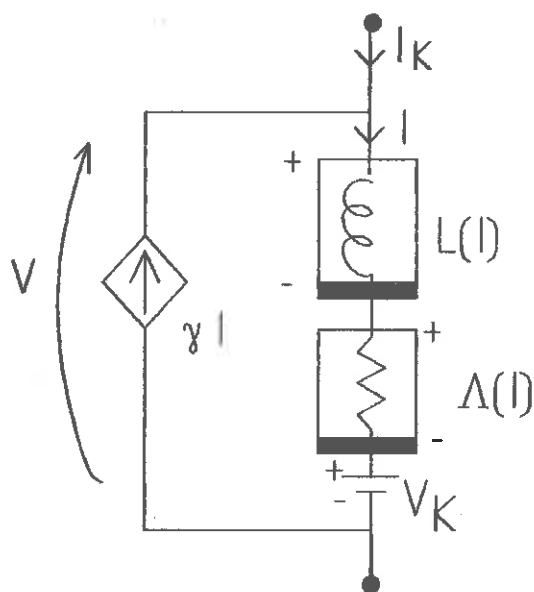


Fig. 7.8 Circuito para o ramo da corrente de potássio.

controlada pela corrente I mas modulada pela voltagem V . O circuito da Fig. 7.8 reproduz exatamente as mesmas propriedades do modelo de Hodgkin-Huxley para a corrente e a condutância do potássio, sob quaisquer condições, com o axônio livre ou sob grampeamento espacial sem ou com grampeamento de voltagem. Trata-se de um circuito composto de elementos convencionais normalmente considerados na teoria de circuitos, apesar de serem de constituição bastante não-linear.

O grau de arbitrariedade utilizada na dedução deste modelo é autorizado pelo tipo de liberdade empregada por outros autores, já citados na Seç. 5.1. Entre os vários modelos, os argumentos de uso e justificativas é que variam. Aqui, vale repetir, pautamo-nos por dois argumentos-guias: o primeiro é o de obter um circuito exato de aspecto convencional, ao contrário do único que conhecemos como existente - o de Hodgkin-Huxley. O segundo argumento, que inclusive justifica a idéia de corrente induzida que deu origem, no circuito, à fonte de corrente em paralelo com o caminho da corrente I , é o fato experimentalmente comprovado da bidirecionalidade do fluxo dos íons de potássio. É esta a primeira vez que este fenômeno é considerado num circuito elétrico equivalente da membrana. O fator K , empregado

nas equações, será estimado depois, quando tivermos completado o circuito equivalente da membrana com a inclusão dos outros ramos. Não obstante, podemos adiantar que o valor $K=100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ é o que torna os fluxos calculados mais próximos dos dados experimentais colhidos do *Sépie* por Keynes (ver adiante). Para o *Loligo*, entretanto, não há por enquanto dados disponíveis e adotaremos arbitrariamente o valor $K=700 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. A Fig. 7.9 a) mostra as curvas características de Λ e L para um axônio típico. Podemos notar que no estado de repouso, onde $\Lambda=-V_K$, a indutância é bastante alta (7.3 henries), mas durante boa parte do curso de um potencial de ação de membrana, Fig. 7.9 b), L assume valores coincidentes com a ordem de grandeza determinada experimentalmente por Cole e Baker:

"For a square centimeter of membrane the capacity of 1 μF with dielectric loss is shunted by a series combination of a resistance of 400 ohms and an inductance of one-fifth henry" [66].

Para outros valores de K , as curvas de $L(I)$ e $\Lambda(I)$ são as mesmas da Fig. 7.9 a), corrigidas as escalas. Por exemplo, para $K=K'$ os valores de I no eixo horizontal devem ser multiplicados por $K'/700$ (o mesmo fator usado para alterar K) e a escala de $L(I)$ deve ser multiplicada por $700/K'$.

7.3 Dedução do circuito para o ramo do sódio. O ramo que simulará no circuito equivalente da membrana o fluxo do sódio terá como principal elemento um resistor não-linear dado pela função $\Phi(V)$ que é a mesma função Φ da Eq. (6.4) do Cap.6, mas com x substituído por $V-V_K$:

$$\Phi(V) = \frac{0.9 h_o \bar{g}_{Na} (V - V_{Na})}{(1 + e^{0.065(V+42)}) (1 + e^{0.23(V+25.5)}) (1 + e^{0.2(V+4.3)})} \quad (7.16)$$

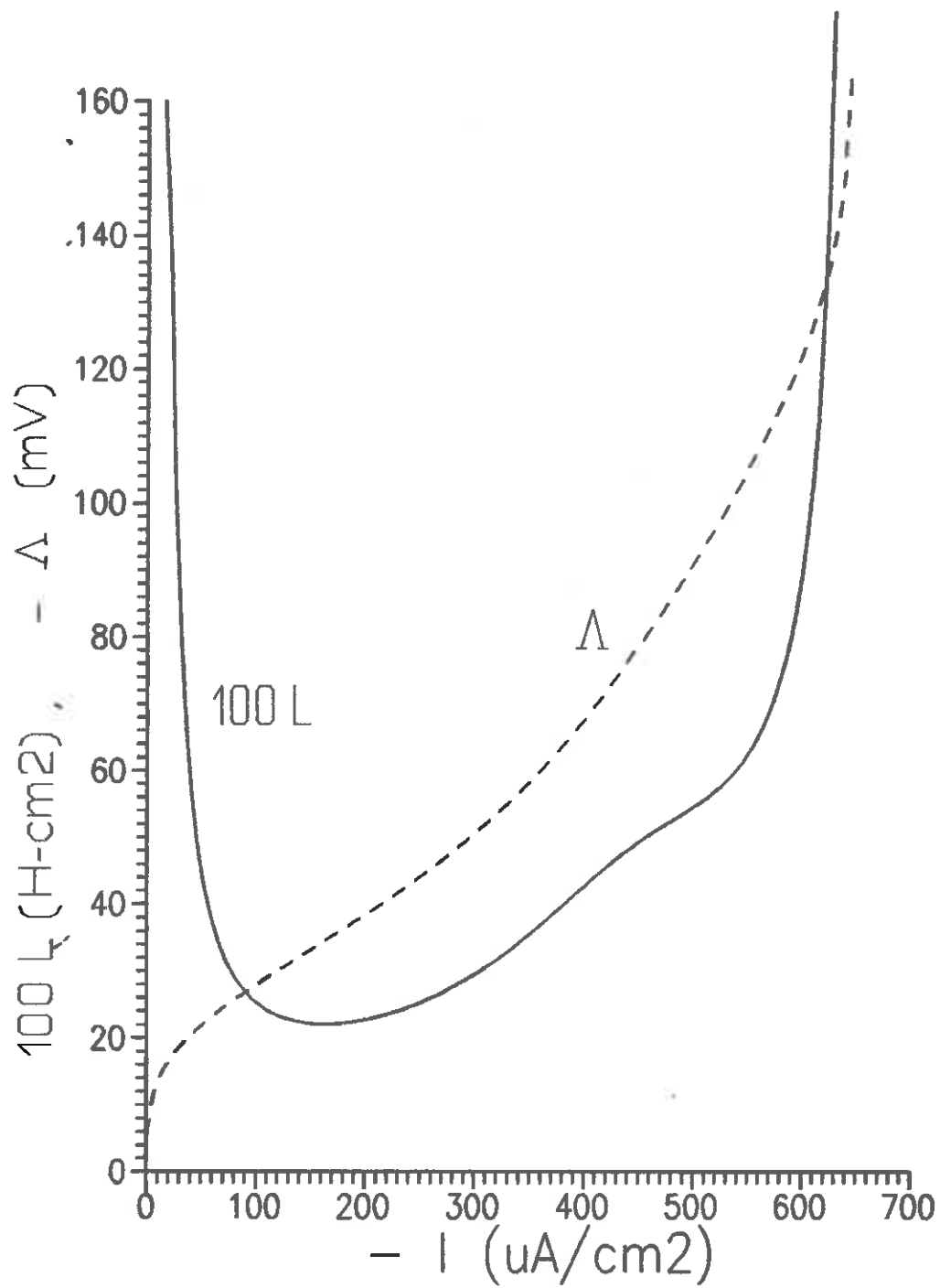


Fig. 7.9 a) Curvas de Δ e L calculadas com os dados do axônio nº 17 (Tab. 6.1), a 6.3°C .

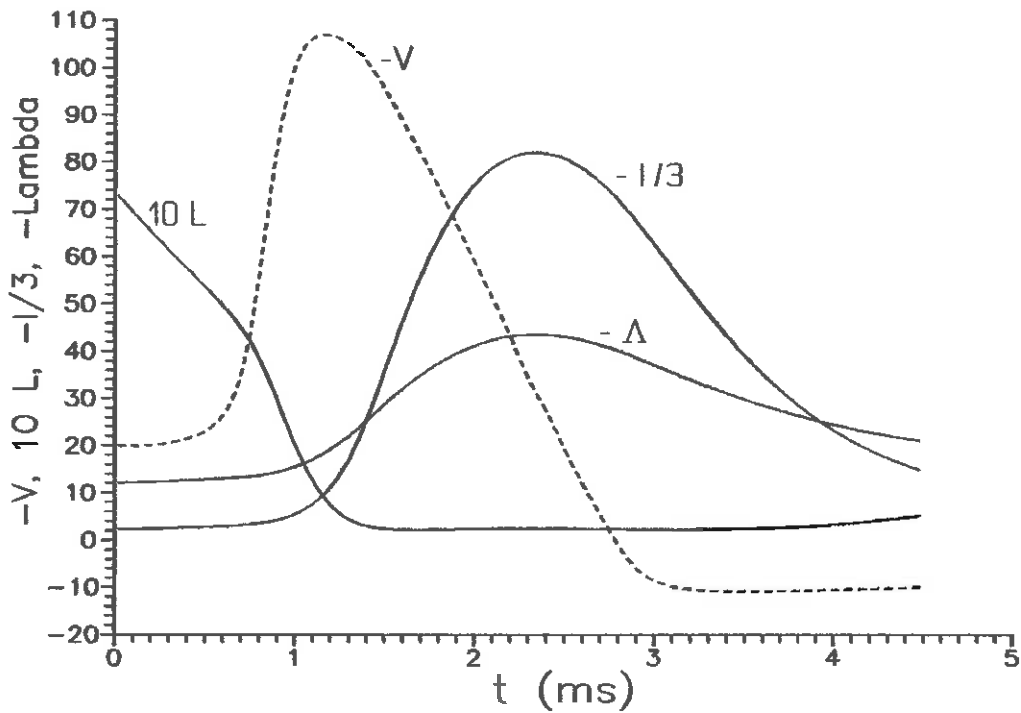


Fig. 7.9 b) *Variação de $L(I)$ durante potencial de ação de membrana.*

Conforme o modelo esquematizado na Fig. 7.5, faremos com que a corrente de sódio seja constituída por três componentes, isto é,

$$I_{Na} = I' - \alpha I' - \beta I \quad (7.17)$$

Por outro lado, temos a equação de I_{Na} dado pela Eq. (4.29) do Cap. 4:

$$I_{Na} = (1-z) \Phi H - z I_K \quad (7.18)$$

Sabemos, pela seção anterior, que $I_K = (1-\gamma)I$. Então, fazendo $I' = \Phi$ e identificando (7.17) e (7.18):

$$\Phi - \alpha \Phi - \beta I = (1-z) \Phi H - z(1-\gamma) I \quad (7.19)$$

de onde concluimos que

$$\alpha = 1 - (1-z) H = \alpha(z, h, V) \quad (7.20)$$

$$\beta = (1-\gamma) z = \beta(V, z) \quad (7.21)$$

Assim, concluimos que o ramo do sódio tem como circuito equivalente o mostrado na Fig. 7.10, que constitui então um detalhamento do modelo conjecturado na Seq. 7.1, Fig. 7.5. No diagrama da Fig. 7.10, $\alpha\Phi$ e βI constituem fontes controladas

respectivamente pelas correntes Φ e I , cujos coeficientes são modulados cada qual por duas variáveis. Vemos que o circuito para o ramo da corrente I_{Na} apresenta, tal como no caso de I_K , uma aparência muito de acordo com os diagramas elétricos

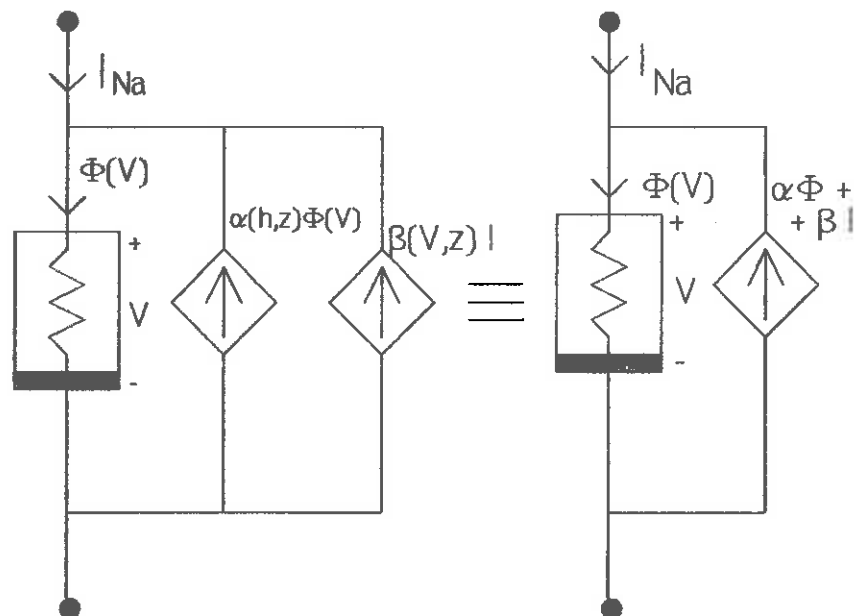


Fig. 7.10 Circuito equivalente para o ramo do sódio.

convencionais, pois cada elemento é, à primeira vista, de fácil identificação conceitual. Entretanto, temos que notar uma diferença fundamental entre ambos os circuitos. No caso da Fig. 7.9, as únicas variáveis de estado que aparecem são V e I . Já na Fig. 7.10 aparecem, além de V e I , duas outras variáveis, z e h , que chamaremos de abstratas por serem estranhas, isto é, não identificáveis diretamente como da natureza elétrica do circuito. De fato, z e h são dadas pela terceira e quarta equações auxiliares do sistema (6.6) do Cap. 6, cuja transposição para este capítulo deve ser feita, como sabemos, substituindo x por $V-V_K$ e y por $\tau\Delta(I)$. A conclusão, portanto, é que o circuito equivalente da Fig. 7.10 para o ramo do sódio não é um circuito convencional "puro", ou seja, a fonte controlada $\alpha\Phi + \beta I$ constitui um elemento dinâmico no sentido de Chua [111]. Uma alternativa a esta visão estrita será analisada na Seç. 7.4.

7.4 O circuito equivalente completo. Considerando o axônio sob grameamento espacial, o circuito equivalente da membrana, Fig. 7.11, constitui-se do capacitor C_M em paralelo com os circuitos dos ramos de I_K e I_{Na} mostrados nas Fig. 7.8 e 7.10.

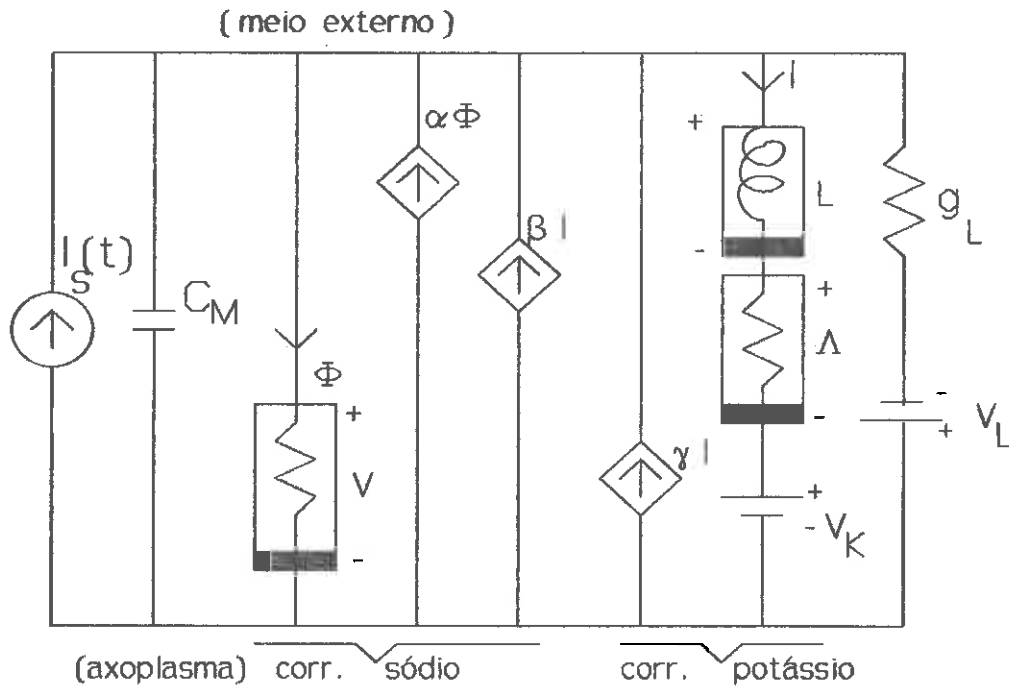


Fig. 7.11 Circuito equivalente completo para o axônio sob grameamento espacial.

As várias funções indicadas na Fig. 7.11 estão definidas nas seções precedentes, mas são reapresentadas, em conjunto, abaixo:

$$\Phi(V) = \frac{0.9 h_o \bar{g}_{Na} (V - V_{Na})}{(1 + e^{0.065(V+42)}) (1 + e^{0.23(V+25.5)}) (1 + e^{0.2(V+4.3)})}$$

(7.22)

$$\alpha(z, h, V) = 1 - (1 - z) H(h, V)$$

(7.23)

$$\beta(z, V) = z [1 - \gamma(V)]$$

(7.24)

$$\gamma(V) = 1 + \frac{\bar{g}_K (V - V_K)}{K} \quad (7.25)$$

$$L(I) = - \frac{76.923 \tau (1 + e^{\frac{\Lambda(I)+19}{4}})^3 \frac{6.3-T}{10}}{I(1 + \frac{I}{K}) [2.5 + \ln - (1 + \frac{K}{I})] \sqrt{1 + \{2.5 \ln [2.5 + \ln - (1 + \frac{K}{I})] - 2\}^2}}$$

(7.26)

$$\Delta(I) = -67 + 30.77 \ln [2.5 + \ln [2.5 + \ln - (1 + \frac{K}{I})] - 2 + \sqrt{1 + \{2.5 \ln [2.5 + \ln - (1 + \frac{K}{I})] - 2\}^2}]$$

(7.27)

$$L(I) = - \frac{34.564 \tau (1 + e^{\frac{\Lambda(I)+19}{4}})^3 \frac{6.3-T}{10}}{I(1 + \frac{I}{K}) \cosh[0.0325 [\Lambda(I) + 67]] e^{0.4 \sinh 0.0325 [\Lambda(I) + 67]}}$$

(7.28)

onde z e h são soluções das seguintes equações:

$$\dot{h} = (1-h) \alpha_h(V) - h \beta_h(V) \quad (7.29)$$

$$\dot{z} = a + bz + cz^2 + d [(1-z) \Phi_H - z(1-\gamma) I] \quad (7.30)$$

onde $\alpha_h(V)$ e $\beta_h(V)$ estão definidas no Cap. 1 e a , b , c e d são dados pelas Eq. (6.7) pela substituição de x por $V - V_K$ e y por $\tau \Lambda(I)$. As outras duas equações de estado do circuito são:

$$C_M \dot{V} = [\alpha(z, h, V) - 1] \Phi(V) + [\gamma(V) + \beta(z, V) - 1] I + \\ + g_L(V - V_L) + I_B(t) \quad (7.31)$$

$$L(I) \dot{I} = V - \Lambda(I) - V_K \quad (7.32)$$

O circuito da Fig. 7.11 simula os fenômenos elétricos que ocorrem no axônio sob grampeamento espacial com a mesma exatidão que o circuito de Hodgkin-Huxley, Fig. 6.2, sob quaisquer densidades de corrente $I_s(t)$ aplicadas externamente. É claro que no processo de integração numérica das equações do circuito deveremos tomar as mesmas precauções delineadas na Seç. 4.3 do Cap. 4. Por isto, é oportuno lembrar mais uma vez a argumentação apresentadas na Seç. (6.4) do Cap. 6 quanto à modificação da equação de \dot{z} .

Vamos agora considerar o axônio livre, isto é, sem o grampeamento espacial, e sob a forma de um cabo cilíndrico longo, passível de ser representado por uma rede elétrica em forma de escada, cuja seção elementar seria como na Fig. 7.12 abaixo. Nesta figura a corrente $J_s(t)$ seria aplicada em apenas um ponto do axônio, ou seja, em uma seção elementar qualquer ao longo da rede. Pode representar uma corrente injetada artificialmente ou então proveniente de algum processo de transdução a partir de estímulo mecânico, químico, etc. O elemento de comprimento do axônio é δl e o elemento de superfície cilíndrica é $\delta A = 2\pi a \delta l$, onde $2a$ é o diâmetro. Para mostrar a validade da representação da Fig. 7.12 vamos escrever abaixo, a partir daquele diagrama, o modelo matemático da linha de transmissão (com a simplificação usual de $r_1 \gg r_2 \approx 0$):

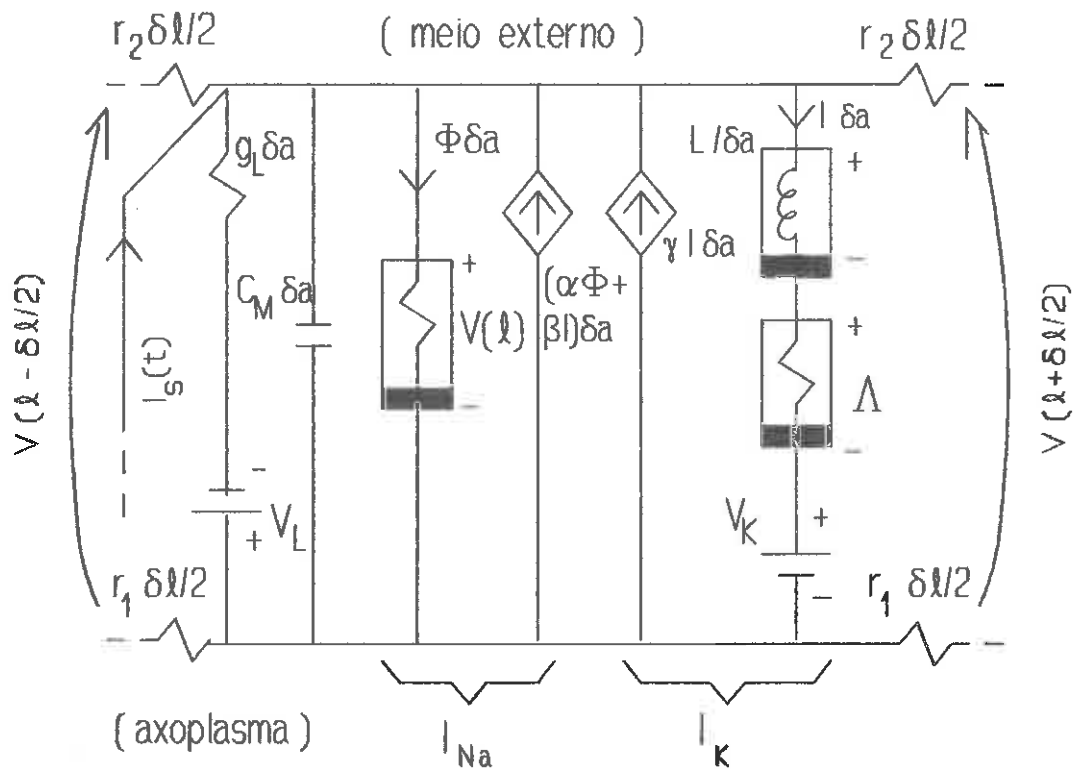


Fig. 7.12 Circuito equivalente de seção elementar do axônio, de comprimento δl e área $\delta A = 2\pi a \delta l$.

$$\delta A = 2\pi a \delta l$$

$$V(l - \delta l/2, t) - V(l, t) = -I_1(l - \delta l/2, t) r_1 \delta l/2$$

$$V(l, t) - V(l + \delta l/2, t) = -I_1(l + \delta l/2, t) r_1 \delta l/2$$

$$I_1(l + \delta l/2, t) - I_1(l - \delta l/2, t) = C_M \delta A \frac{\partial V(l, t)}{\partial t} + I_i \delta A$$

$$I_i(l, t) \delta A = (1 - \alpha) \Phi(l, t) \delta A + g_L \delta A [V(l, t) - V_L] \quad (7.33)$$

$$\delta l \rightarrow 0$$

$$\frac{a}{2\rho} \frac{\partial^2 V(l, t)}{\partial l^2} = C_M \frac{\partial V(l, t)}{\partial t} + I_i(l, t)$$

$$L \frac{\partial I(l, t)}{\partial t} = V(l, t) - \Lambda - V_K$$

$$(7.34)$$

A consideração da corrente de excitação $J_s(t)$ pode ser feita como no Cap. 3, em que ela entra no equacionamento como parte das condições de contorno.

7.6 A representação do modelo como um circuito puramente convencional. A linha de transmissão representada através do diagrama da Fig 7.12 refere-se ao axônio livre de qualquer constrangimento, podendo ser entendido como o axônio tal como se apresenta no organismo vivo do animal, ou, no máximo, se dissecado, em condições não degradantes de laboratório que imitem aquele estado ideal. Assim considerado, temos a possibilidade de arriscar a proposição de que as variáveis z e h não precisam ser tidas como tais, e sim como funções de V e I . Nossa argumentação para isto seria aqui a mesma utilizada na Seq. 6.6 do Cap.6, em que z foi satisfatoriamente substituída pela função ζ e h pela função η . Abusando da notação, vamos manter os símbolos ζ e η na transcrição daquelas funções para as novas variáveis, substituindo x por $V-V_k$ e y por $\tau\Lambda(I)$. Obtemos, assim:

$$\zeta(V, I) = \frac{e^{0.052\tau(\Lambda-\Lambda_0)}}{1 + e^{0.7(V+3)}} + 0.75 \frac{e^{-0.003(\tau\Lambda+90)^2}}{1 + e^{-0.5(V+35)}} \quad (7.35)$$

$$\eta(I) = \frac{1.678}{1 + 0.678 e^{-0.0285\tau(\Lambda-\Lambda_0)}} + 0.02 e^{-0.02(\tau\Lambda+75)^2} \quad (7.36)$$

Com ζ e η no lugar de z e h as funções α e β ficam dadas por

$$\alpha(V, I) = 1 - [1 - \zeta(V, I)] \eta(I) \quad (7.37)$$

$$\beta(V, I) = [1 - \gamma(V)] \zeta(V, I) \quad (7.38)$$

e assim as únicas variáveis de estado presentes no circuito equivalente do axônio ficam sendo V e I .

Em vista disto, podemos enunciar a seguinte proposição de caráter prático:

Proposição 1: O axônio em seu estado natural, livre, sujeito a quaisquer estímulos naturais, pode ser representado por circuito composto de elementos convencionais da teoria de circuitos (isto é, sem a presença dos elementos dinâmicos conceituados por Chua [111]).

Por outro lado, mesmo que o axônio seja sujeito, no laboratório, ao constrangimento de grampeamento espacial, em que um fio condutor introduzido longitudinalmente elimina a resistência elétrica longitudinal do cabo, as variáveis z e h podem ser substituídas pelas funções ζ e η desde que a membrana seja livre de alguns tipos de outros constrangimentos anormais, tais como ocorrem em experiências de grampeamento de voltagem ou de bloqueio anodal.

Proposição 2: O axônio mantido em laboratório sob condições adequadas, embora sob grampeamento espacial, pode ser representado por circuito de elementos convencionais na descrição de potenciais de ação originados de excitações constituídas de pulsos negativos de correntes a partir do repouso ou corrente negativa constante ou modulada.

Finalmente, se o modelo da membrana deve levar em conta todo e qualquer tipo de constrangimento, então o circuito equivalente deve ter em sua representação um elemento dinâmico no sentido de Chua [111]. Este elemento fica localizado no ramo do fluxo de sódio e é a fonte de corrente controlada por $\Phi(V)$ e I .

Proposição 3: Para uma simulação completa de todos os fenômenos previstos pelas equações de Hodgkin-Huxley, o circuito equivalente é constituído em sua maioria de elementos convencionais, mas precisa incluir no ramos do sódio uma fonte

de corrente controlada cuja natureza é a de elemento dinâmico, dependente das variáveis abstratas z e h (ou z e w , se usarmos a versão da Seç. 6.10). De um modo geral, vale então o circuito tal como representado nas versões das Fig. 7.11 e 7.12.

Com relação a esta última proposição, mais geral, há que distinguir o caso de estímulo anodal, onde apenas a variável z é necessária, além de V e I , pois h pode permanecer como dada pela função $\eta(I)$, conforme examinado na Seç. 6.11 do capítulo anterior.

7.6 O circuito equivalente para pequenos sinais. Um circuito equivalente de pequenos sinais para a membrana pode ser obtido através de uma linearização das equações do circuito da Fig. 7.11 em torno do ponto de equilíbrio no repouso que, como sabemos, depende do valor médio \bar{I}_s do estímulo. A configuração que resulta está esquematizada na Fig. 7.13. Os valores dos parâmetros associados aos elementos do circuito são constantes para cada \bar{I}_s , e os indicados na figura correspondem a $\bar{I}_s=0$. Respostas do circuito a excitações degrau, são semelhantes às obtidas por Hodgkin e Huxley com equações mais complicadas [5]. As expressões matemáticas dos parâmetros são apresentados a seguir. Por estas expressões podemos identificar as contribuições dos ramos do sódio e do potássio na composição de cada parâmetro. É possível, então, se quisermos, redesenhar o circuito explicitando as subdivisões dos ramos.

$$g = g_L + \left[(1 - \alpha) \frac{d\Phi}{dV} - \Phi \frac{\partial \alpha}{\partial V} \right] - I \left(\frac{d\gamma}{dV} + \frac{\partial \beta}{\partial V} \right) \quad (7.39)$$

$$r = \frac{d\Lambda}{dI} + \frac{V - \Lambda - V_K}{L} \frac{dL}{dI} \quad (7.40)$$

$$L = L(I) \quad (7.41)$$

$$C = C_M \quad (7.42)$$

$$b = \Phi \frac{\partial \alpha}{\partial I} + I \frac{\partial \beta}{\partial I} + \beta + \gamma \quad (7.43)$$

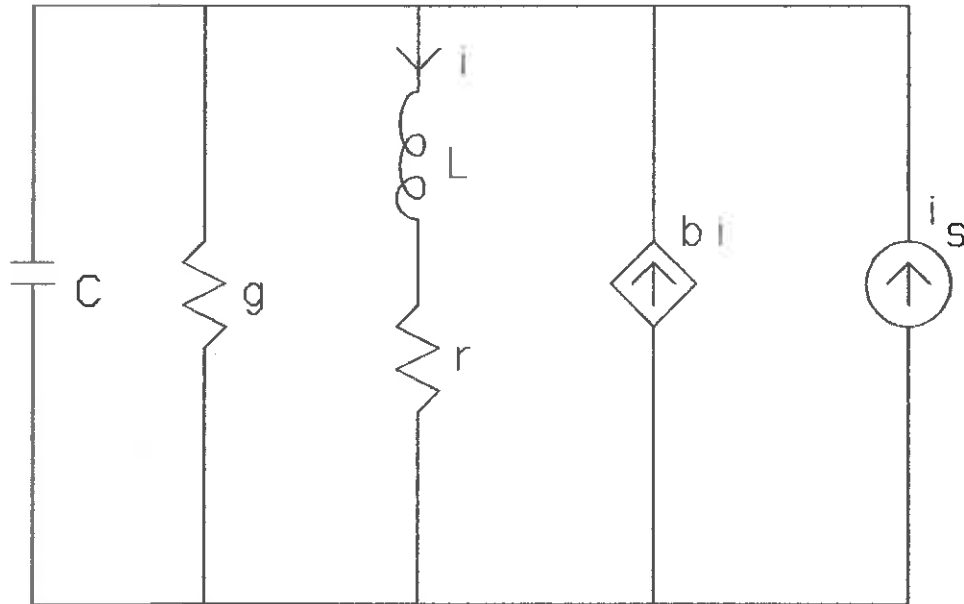


Fig. 7.13 Circuito equivalente de pequenos sinais e resposta típica a excitação degrau.

7.7 Os fluxos bidirecionais de sódio e de potássio. As correntes iônicas que circulam através da membrana podem ser quantificadas como fluxos pela seguinte equação:

$$FLUXO = \frac{DENSIDADE DE CORRENTE}{CARGA ELÉTRICA \times N^{\circ} DE AVOGADRO} = \frac{I}{F} \quad (7.44)$$

onde $F=96487.0$ C/mol é a constante de Faraday. Definindo o fluxo desta forma a unidade de medida é moles por unidade de área por unidade de tempo. Como em nossas equações a densidade de corrente é expressa em $\mu A/cm^2$ e o tempo é medido em milissegundos, a unidade de fluxo será $nmoles \cdot cm^{-2} \cdot ms^{-1}$. Para padronizar conforme

a unidade empregada na literatura de referência, convém utilizar o fator 1000 na definição (7.44):

$$FLUXO = \frac{1000}{F} I \quad \left(\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2\text{-ms}} \right) \quad (7.45)$$

Para verificar por comparação os resultados teóricos que obteremos, temos a Tab. 7.1 dos valores experimentais, na Seç. 7.1. Podemos observar que não há dados detalhados para o Loligo, mas apenas para o molusco *Sépie*. Em seus cálculos, Hodgkin e Huxley também não tiveram alternativa senão comparar os cálculos referentes ao Loligo com os dados do *Sépie*, procedimento este, portanto, que também adotaremos. Para este propósito apresentaremos a seguir uma tabela reproduzindo exclusivamente os dados do *Sépie*.

Tab. 7.2 *Dados experimentais para o Sépie, a T= 14°C, referentes a potenciais de ação de propagação. Extraídos de Keynes [130].*

sódio		potássio	
fluxo para dentro	10.3 $\frac{\mu\text{ moles}}{\text{cm}^2\text{-impulso}}$	fluxo para dentro	0.39 $\frac{\mu\text{ moles}}{\text{cm}^2\text{-impulso}}$
fluxo para fora	6.6 $\frac{\mu\text{ moles}}{\text{cm}^2\text{-impulso}}$	fluxo para fora	4.7 $\frac{\mu\text{ moles}}{\text{cm}^2\text{-impulso}}$
fluxo resultante	3.7 $\frac{\mu\text{ moles}}{\text{cm}^2\text{-impulso}}$	fluxo resultante	4.3 $\frac{\mu\text{ moles}}{\text{cm}^2\text{-impulso}}$
$\frac{\text{fluxo p/ dentro}}{\text{fluxo p/ fora}}$	1.56	$\frac{\text{fluxo p/ dentro}}{\text{fluxo p/ fora}}$	0.08

(Os valores acima são médios de medidas com 7 diferentes axônios de *Sépie*, a temperaturas entre 13 e 18 °C.)

Consideremos inicialmente o fluxo de potássio e o cálculo do fator K, definido na Eq. (7.1). A corrente total é

$$I_K = I - \gamma I \quad (7.46)$$

Como I é sempre negativo, então toda a corrente que flui através do indutor em série com o resistor $\Lambda(I)$ corresponde ao fluxo para fora. Interpretando o circuito equivalente da Fig. 7.9, a conclusão é que o movimento de íons de potássio para dentro do axônio só pode ocorrer por induzimento de I , representado pela fonte de corrente, e assim mesmo restrito aos intervalos de tempo em que γ é positivo, isto é, enquanto valer a relação:

$$\gamma = 1 + g_K \frac{V - V_K}{K} > 0 \quad (7.47)$$

ou seja:

$$V > V_K - \frac{K}{g_K} \rightarrow \begin{array}{c} \text{FLUXO DE POTÁSSIO} \\ \text{PARA DENTRO} \end{array} \quad (7.48)$$

Nos cálculos realizados dos fluxos de potássio durante um potencial de ação de propagação, cujos detalhes serão mostrados adiante, o valor estimado para K foi de cerca de 100, sob a hipótese de os dados de Keynes para o *Sépie* valerem também para o *Loligo* (espécime nº 17, [5], cujos parâmetros estamos utilizando em todos os cálculos). Com $\bar{g}_K = 24.3 \text{ mS/cm}^2$ temos $K/\bar{g}_K \approx 4 \text{ mV}$, e com $V_K = 12 \text{ mV}$ chegamos à conclusão de que o fluxo de íons K^+ para dentro do axônio só ocorre quando a membrana está hiperpolarizada, a partir do instante em que V atinge cerca de 8 mV na repolarização. Na Fig. 7.14 apresentamos o traçado de um potencial de ação de propagação calculado com $z \approx \zeta(V, I)$ e $h \approx \eta(I)$, e os correspondentes fluxos instantâneos de potássio. As áreas sob estas curvas são, como já explicamos, a medida do fluxo por impulso. O resultado do cálculo está mostrado na Tab. 7.3 a). Os valores nesta tabela são próximos aos experimentais da Tab. 7.2, confirmando assim o valor aproximado de $100 \mu\text{A/cm}^2$ adotado para K . Utilizar os dados do *Sépie* para o *Loligo* é arbitrário, mas serve para dar uma idéia da ordem de grandeza de K e mostra como os dados experimentais podem ser considerados na determinação deste parâmetro. Conforme já mencionado antes, optamos por adotar arbitrariamente o valor de $K = 700 \mu\text{A/cm}^2$ na confecção de várias figuras deste capítulo. Na Tab. 7.3 b) estão os valores dos fluxos calculados com $K = 700 \mu\text{A/cm}^2$. Neste caso $K/\bar{g}_K = 33 \text{ mV}$ e o fluxo para dentro só ocorre no intervalo de tempo em que $V > 12 - 33 = -20 \text{ mV}$.

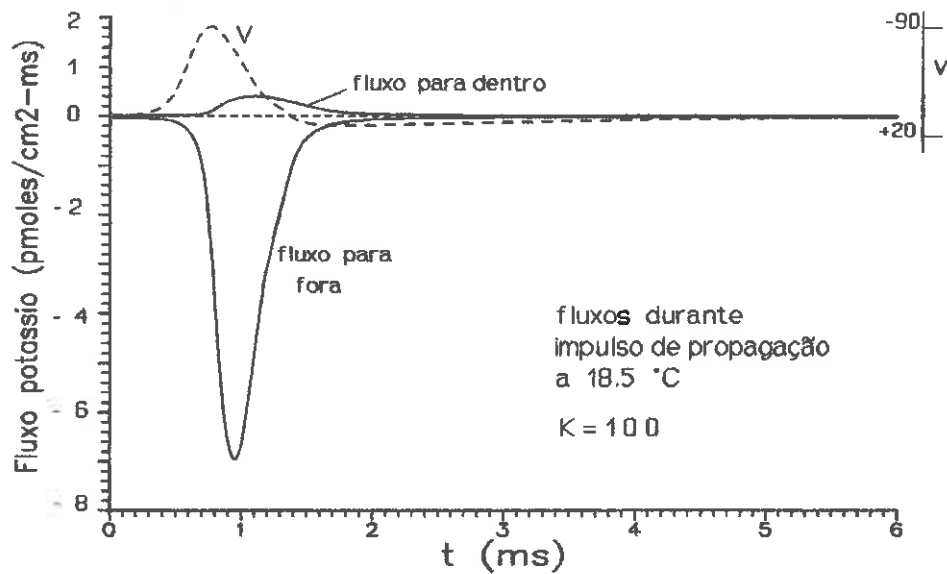


Fig. 7.14 Dinâmica do fluxo bidirecional de potássio, associado ao axônio de *Loligo* e $K=100 \mu A/cm^2$.

Tab. 7.3 a) Fluxos de potássio, calculados com $K=100 \mu A/cm^2$.

Potássio (K = 100)		
temperatura	18.5 °C	6.3 °C
Fluxo p/ dentro	0.34 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	0.81 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$
Fluxo p/ fora	3.19 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	7.86 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$
Fluxo resultante	2.85 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	7.05 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$
$\frac{\text{fluxo p/ dentro}}{\text{fluxo p/ fora}}$	0.11	0.10

Calculados com base no circuito da Fig. 7.12, com $z \approx \xi$ e $H \approx \eta$.
Os valores acima são dados por integração das curvas da Fig. 7.14 (e análogas de 6.3).

Tab. 7.3 b) Fluxos calculados do potássio, $K=700$ $\mu A/cm^2$.

		Potássio (K = 700)	
temperatura	18.5 °C	6.3 °C	
Fluxo p/ dentro	2.40 $\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	5.64 $\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	
Fluxo p/ fora	5.24 $\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	12.70 $\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	
Fluxo resultante	2.84 $\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	7.06 $\frac{\mu\text{moles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	
$\frac{\text{fluxo p/ dentro}}{\text{fluxo p/ fora}}$	0.46	0.44	

Valores calculados analogamente aos da Tab. 7.3 a). Observar que o valor de K não afeta o valor do fluxo resultante, portanto não interfere nas propriedades gerais do modelo apresentado nos capítulos anteriores.

Na Fig. 7.15 mostramos as curvas dos fluxos instantâneos dos íons de sódio. Como durante o potencial de ação a corrente $\Phi(V)$ é sempre positiva, a ela corresponde um fluxo de sódio para dentro do axônio. A componente $\alpha\Phi$ corresponde ao fluxo de sódio para fora e a componente menor βI contribui para o fluxo em ambas as direções. O resultado do cálculo das áreas está indicado na Tab. 7.4 e podemos, comparando com a Tab. 7.1, concluir pela adequabilidade do modelo bidirecional do circuito apresentado neste capítulo. É interessante notar que, enquanto para o potássio a bidirecionalidade é relativamente fraca, para o sódio o efeito de induzimento é bastante forte, ocorrendo o tempo todo um intenso movimento de íons em ambas as direções.

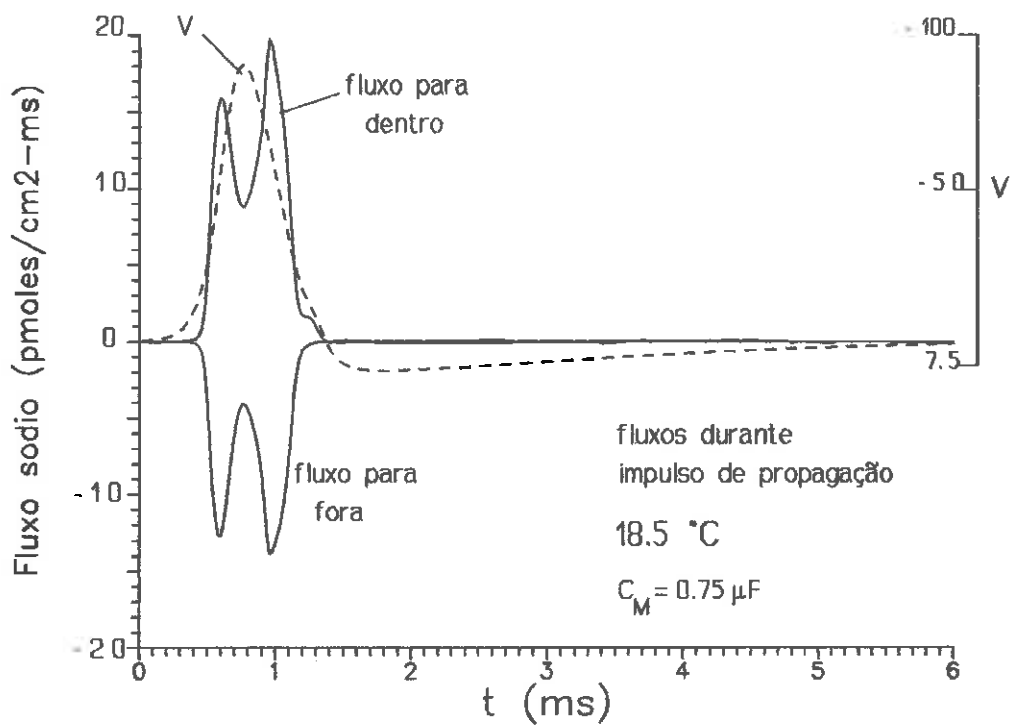


Fig. 7-15 Dinâmica do fluxo bidirecional de sódio.

Tab. 7.4 Fluxos de sódio, calculados como integrais das curvas na Fig. 7.15.

Sódio		
Temperatura	18.5 °C	6.3 °C
Fluxo p/ dentro	8.6 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	22.1 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$
Fluxo p/ fora	5.8 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	15.25 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$
Fluxo resultante	2.8 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$	6.85 $\frac{\text{pmoles}}{\text{cm}^2 \cdot \text{impulso}}$
$\frac{\text{fluxo p/ dentro}}{\text{fluxo p/ fora}}$	1.49	1.45

(Cálculos conforme explicado no texto da Tab. 7.3, por integração das funções dadas pelas curvas da Fig. 7.15).

7.8 Diagrama de fase I versus V. Para desenhar o retrato de fase no plano I-V para o axônio sob grameamento espacial convém calcular as isóclinas de $\dot{I}=0$ e $\dot{V}=0$, dadas respectivamente por:

$$V - \Lambda(I) - V_K = 0 \quad (7.49)$$

$$[1 - \zeta(V, I)] \{ \Phi(V) \eta(I) - [1 - \gamma(V) I] \} - \bar{g}_K (V - V_K) + I_s = 0 \quad (7.50)$$

É claro que ambas as curvas terão que ser traçadas pela resolução das equações por método iterativo. A Fig. 7.16 mostra as isóclinas $\dot{x}=0$ calculadas e a trajetória correspondente a um potencial de ação. Comparar estas figuras com as Fig. 6.21 e 6.23 do Cap. 6.

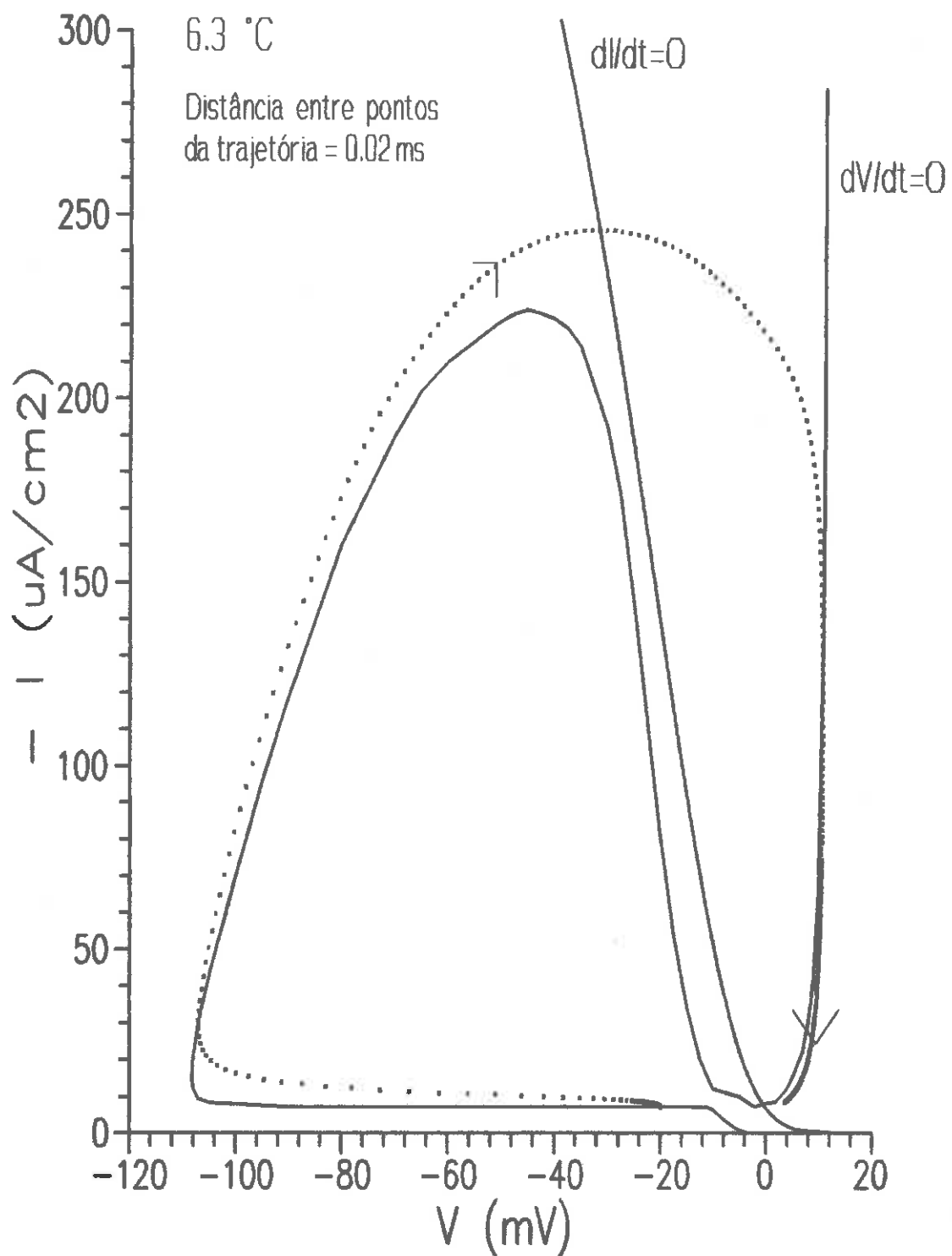


Fig. 7.16 Trajetória correspondente a potencial de ação, no plano de fase $I-V$.

CAPÍTULO 8

RELAÇÃO ENTRE O MODELO DE HODGKIN-HUXLEY E O DE FITZHUGH-NAGUMO (BONHOEFFER-VAN DER POL)

"Although the approximate equations lose some of the physical meaning and mathematical richness of the more complete theory, they allow for a great deal more analytical manipulation and therefore more insight into the mathematical process involved."

R. G. Casten *et al.* [46]

8.1 Introdução. As equações do modelo de Bonhoeffer-van der Pol (BVP), criadas por FitzHugh [7] e aperfeiçoadas por Nagumo *et al.* [8] com a inclusão da variável espacial, passaram a receber o nome de equações de FitzHugh-Nagumo [83], conforme já comentado no Cap. 4. Por comodidade de referência, as equações são repetidas a seguir:

$$\begin{aligned}h \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - \frac{1}{c} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{u^3}{3} - u - w \\c \frac{\partial w}{\partial t} &= a - bw - u\end{aligned}\tag{8.1}$$

Como sabemos, a variável u representa uma combinação das variáveis V e m de Hodgkin-Huxley, sendo associada à ativação, ao passo que a variável w está associada à recuperação, correspondendo a uma combinação das variáveis n e h de Hodgkin-Huxley. Na Seq. 8.3 estaremos em condições de visualizar de modo mais direto o significado destas variáveis de FitzHugh-Nagumo. A combinação das Eq. (8.1) em termos apenas da variável u leva a:

$$\begin{aligned}
& h \frac{\partial^2}{\partial t^2} (c \frac{\partial u}{\partial t} + bu) - \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + \\
& + c \left\{ \left(1 - \frac{b}{c^2}\right) - u^2 \right\} \frac{\partial u}{\partial t} - \left\{ (1-b)u + \frac{b}{3}u^3 \right\} + a = 0
\end{aligned}
\tag{8.2}$$

Pretendemos neste capítulo contribuir através de vários enfoques para o esclarecimento da relação matemática entre o modelo de Hodgkin-Huxley e o de FitzHugh-Nagumo. Para facilitar o trabalho, vamos estudar ambos os modelos sob a condição de grameamento espacial. A versão do modelo de Hodgkin-Huxley que utilizaremos será a do circuito alternativo apresentado no Cap. 7.

8.2 Simplificação do modelo I-V. O primeiro passo para viabilizar mecanismos de comparação entre ambos os modelos é obter uma aproximação matemática do modelo de Hodgkin-Huxley a partir da forma das Eq. (7.31) e (7.32) do Cap. 7. Pressupondo verificação posterior da validade, podemos tentar aproximar a função $\Lambda(I)$ por uma reta. Observando a Fig. (8.1) podemos adotar:

$$\Lambda(I) \approx RI, \quad \Lambda(I_o) = -V_R
\tag{8.3}$$

Uma consequência desta aproximação é que a indutância $L(I)$ fica dada por uma constante:

$$L(I) = \tau \frac{d\Lambda}{dI} \approx \tau R = L_o
\tag{8.4}$$

Outra consequência é que a função $\eta(I)$ fica dada por:

$$\eta(I) \approx \frac{1.678}{1 + 0.678 e^{-0.0285\tau R(I-I_o)}} + 0.02 e^{-0.02(y+75)^2}
\tag{8.5}$$

cujo gráfico mostrado na Fig. 8.2 indica que ela pode também ser aproximada pela reta

$$\eta(I) = 1 + k_2 (I - I_o)
\tag{8.6}$$

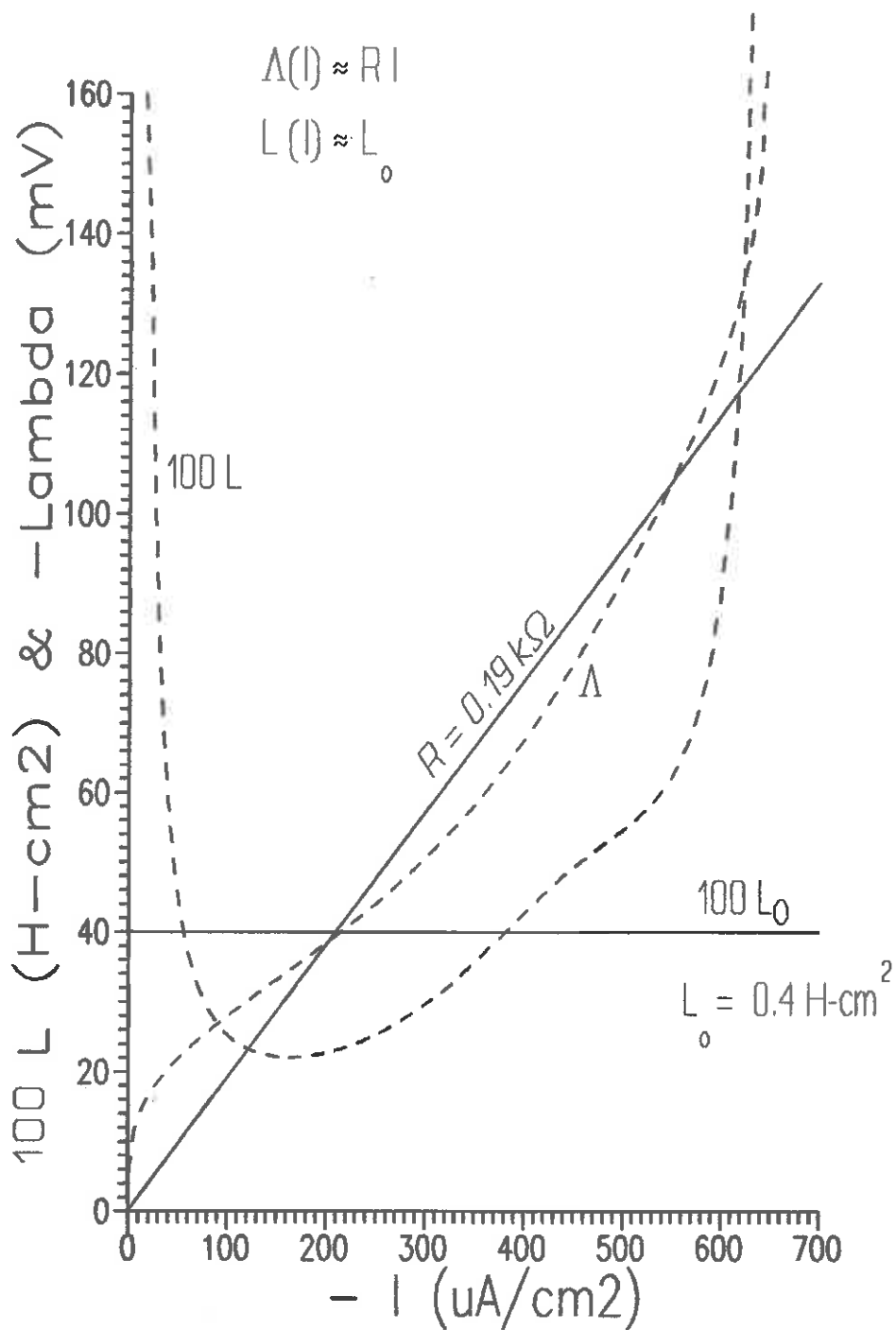


Fig. 8.1 Aproximação da função $\Lambda(I)$ por uma reta e $L(I)$ por uma constante.

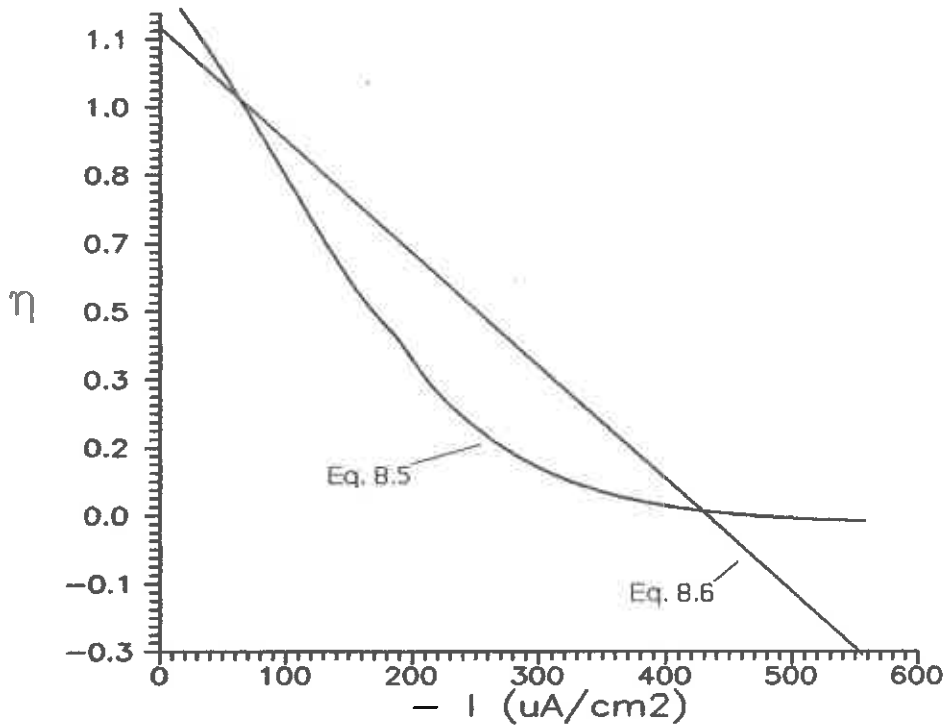


Fig. 8.2 Aproximação da função $\eta(I)$ da (8.5) por uma reta.

A função σ foi introduzida no Cap. 5 para corrigir $g_K(t)$ correspondente a pequenos V em grampeamento de voltagem. Excluir esta função não prejudica a capacidade do sistema em produzir impulsos. Já a função $\zeta(V, I)$ poderia ser aproximada por uma forma polinomial, mas não haverá prejuízo qualitativo se a considerarmos simplesmente como $\zeta(V, I) \approx \bar{\zeta} = \text{constante}$, podendo $\bar{\zeta}$ tomar uma variedade de valores, por exemplo $\bar{\zeta} = 0.5$. Em geral,

$$0 < \bar{\zeta} < 1 \quad (8.7)$$

Finalmente, as equações do Cap. 7 serão reecritas aproximadamente como:

$$\begin{aligned} C_M \dot{V} &= (\bar{\zeta} - 1) \left\{ \Phi [1 + k_2 (I_2 - I_0)] - \frac{\bar{g}_K}{K} (V - V_K) I \right\} - g_L (V - V_L) + I_s \\ L_o \dot{I} &= V - V_K - RI \end{aligned} \quad (8.8)$$

Se quisermos que este modelo aproximado seja de natureza

inteiramente polinomial, podemos usar a seguinte expressão para $\Phi(V)$ que se adapta à curva da Eq. (6.4) do Cap. 6 (ver Fig. 8.4):

$$\Phi(V) \approx 1.8 \times 10^{-14} (V + V_{Na})^2 (V - V_{Na})^3 (V - 5)^4 \quad (8.9)$$

mas as qualidades do modelo serão preservadas com polinômios de menor ordem. A Fig. 8.3 mostra um potencial de ação de membrana calculado com o sistema (8.8).

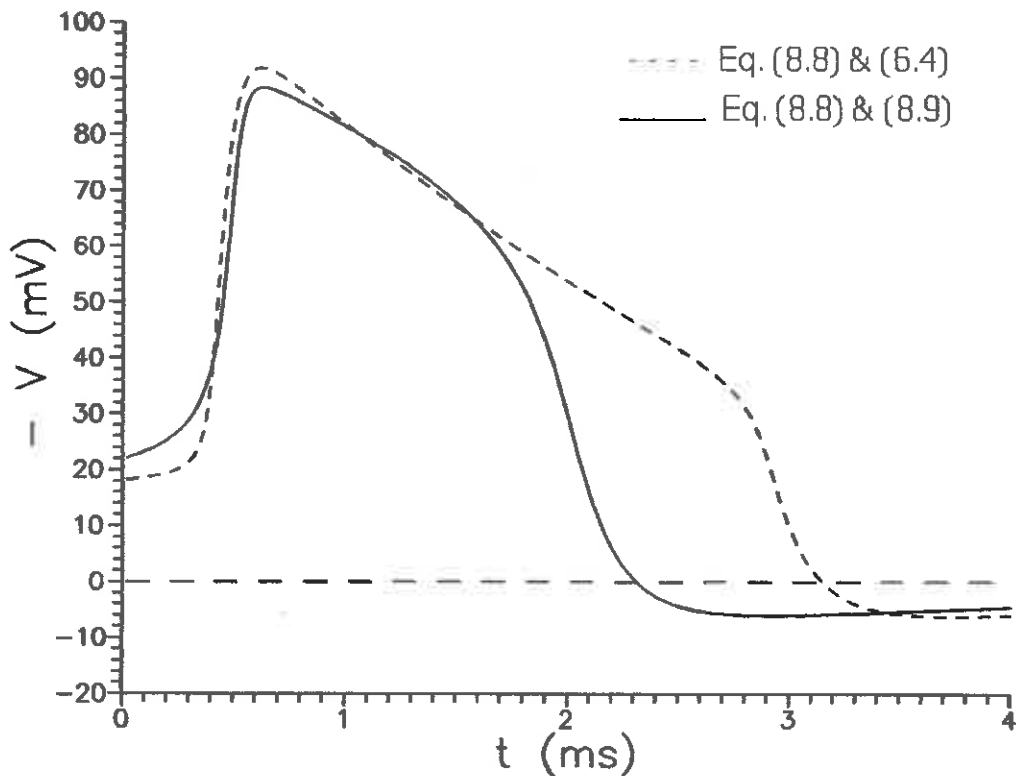


Fig. 8.3 Potenciais de ação calculados com a Eq. (8.8). Linha contínua: usando Φ da Eq. (6.4); linha tracejada: usando Φ da Eq. (8.9).

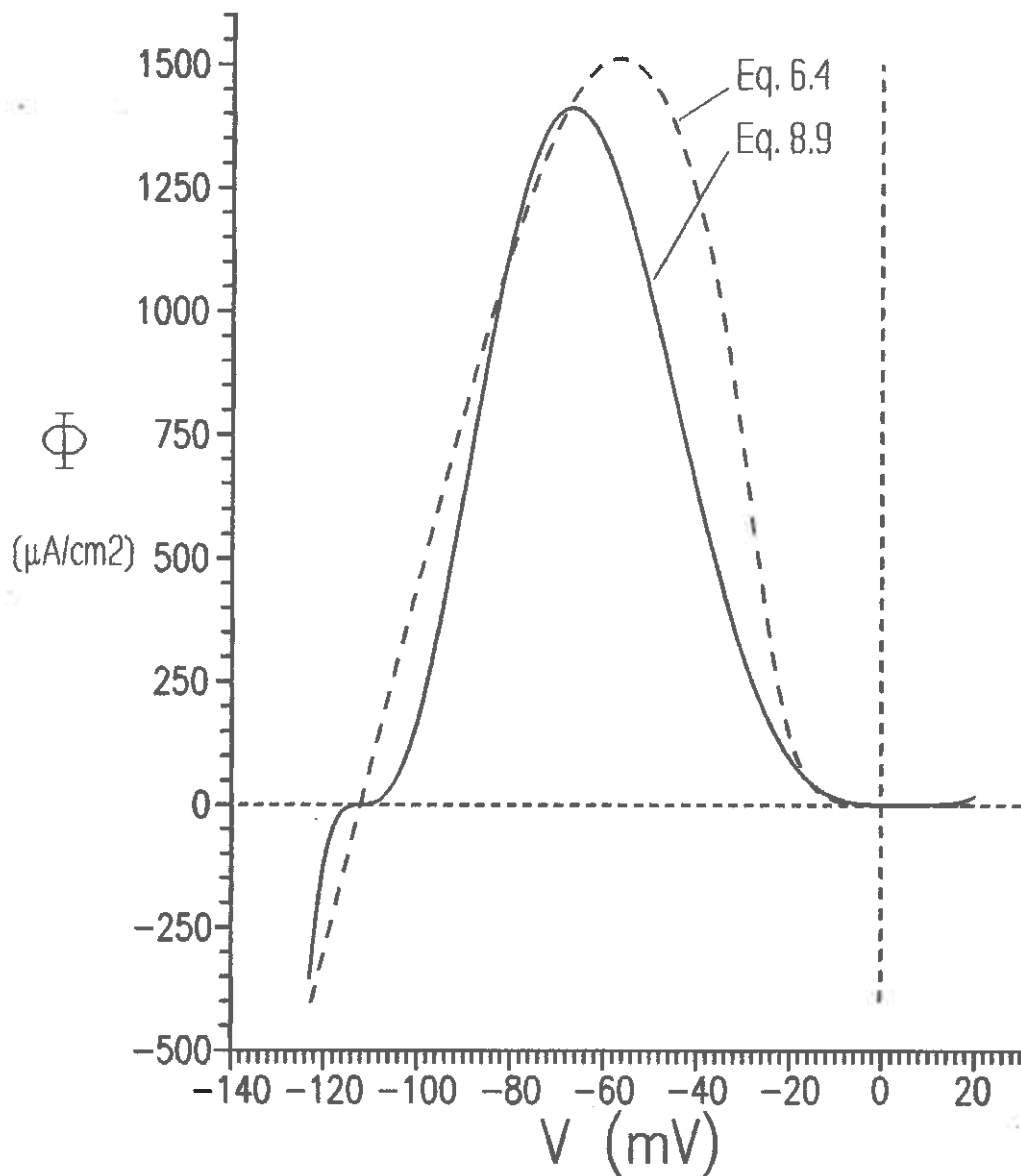


Fig. 8.4 Aproximação de $\Phi(V)$ pelo polinômio da Eq. (8.9).

8.3 Semelhança das isóclinas. As isóclinas dadas por $\dot{V}=0$ e $\dot{I}=0$ do sistema (8.8) estão desenhadas na Fig. 8.5. Ambas as equações têm as soluções explícitas:

$$I = \frac{(1-\bar{\zeta})(1-k_2 I_0) \Phi + g_L (V-V_L)}{(1-\bar{\zeta}) \left[\frac{\bar{g}_K (V-V_K)}{K} - \Phi k_2 \right]}$$

$$I = \frac{V-V_K}{R} \tag{8.10}$$

Usando como aproximação as curvas tracejadas da Fig. 8.5 podemos escrever, para as isóclinas:

$$I = - (0.0026 V^3 + 0.312 V^2 + 6.24 V + 56.8)$$

$$I = 3.75 V - 56.8 \quad (8.11)$$

Estas equações correspondem também às isóclinas de $\dot{V}=0$ e $\dot{I}=0$ do sistema:

$$\frac{dV}{dt} = -2 (I + 0.0026 V^3 + 0.312 V^2 + 6.24 V + 56.8) + I_b$$

$$\frac{dI}{dt} = 1.6 (3.75 V - I - 56.8) \quad (8.12)$$

e este sistema reduz-se às Eq. (8.1) de FitzHugh-Nagumo através das transformações:

$$V = 28.28 (u - 1.41)$$

$$I = -176.49 (w - 0.79)$$

$$t = 0.289 t'$$

$$I_b = 353 J$$

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{\partial}{\partial t'}$$

$$J \rightarrow h \frac{\partial^2 u}{\partial t'^2}, \quad h > 0 \quad (8.13)$$

e obtemos os seguintes valores para as constantes a, b e c:

$$a = 0.633 \quad b = 1.659 \quad c = 3.603 \quad (8.14)$$

As Fig. 8.6 a) e b) mostram solução das Eq. (8.11), isto é, um impulso $V(t)$ e a trajetória correspondente no plano de fase. As constantes a e c satisfazem às condições (1.33) ou (1.31). A constante b acima não obedece à condição $b < 1$, que garante o funcionamento do modelo mas, como vemos, não precisa ser tão restritiva.

A equivalência topológica mostrada nesta seção é essencialmente o procedimento de FitzHugh no desenvolvimento de seu modelo Bonhoeffer-van der Pol. A diferença é que as Eq. (8.8) das quais nós partimos foram deduzidas diretamente das equações de Hodgkin-Huxley por transformações de variáveis e as sucessivas simplificações aplicadas foram claramente mostradas

e justificadas. Há aí então uma diferença conceitual relativamente ao procedimento empírico de FitzHugh tal como delineado na Seç. 4.1. Diríamos que a argumentação aqui apresentada em favor das equações de FitzHugh-Nagumo ou BVP é mais robusta do que a argumentação pioneira e criativa daquele autor. Uma vantagem do resultado obtido nesta seção é que a variável u passa agora a representar efetivamente a variável V e não mais a combinação de V e m como no trabalho de FitzHugh. Também w está representando diretamente a corrente I do potássio, e não mais a combinação das variáveis n e h do modelo de Hodgkin-Huxley. Lembremos, porém, que há subjacentemente a conjectura de Seç. 6.6 sobre a possibilidade de todas as órbitas serem *praticamente* co-planares.

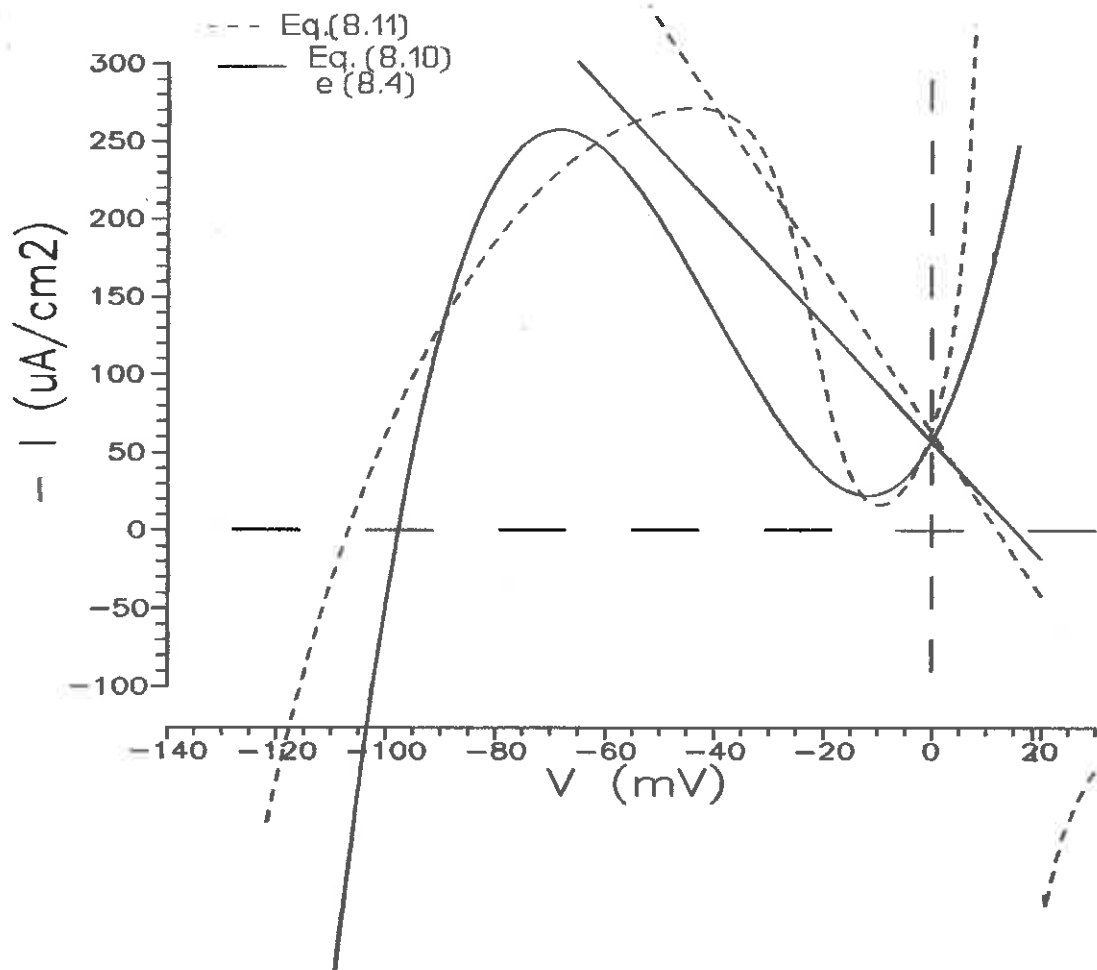
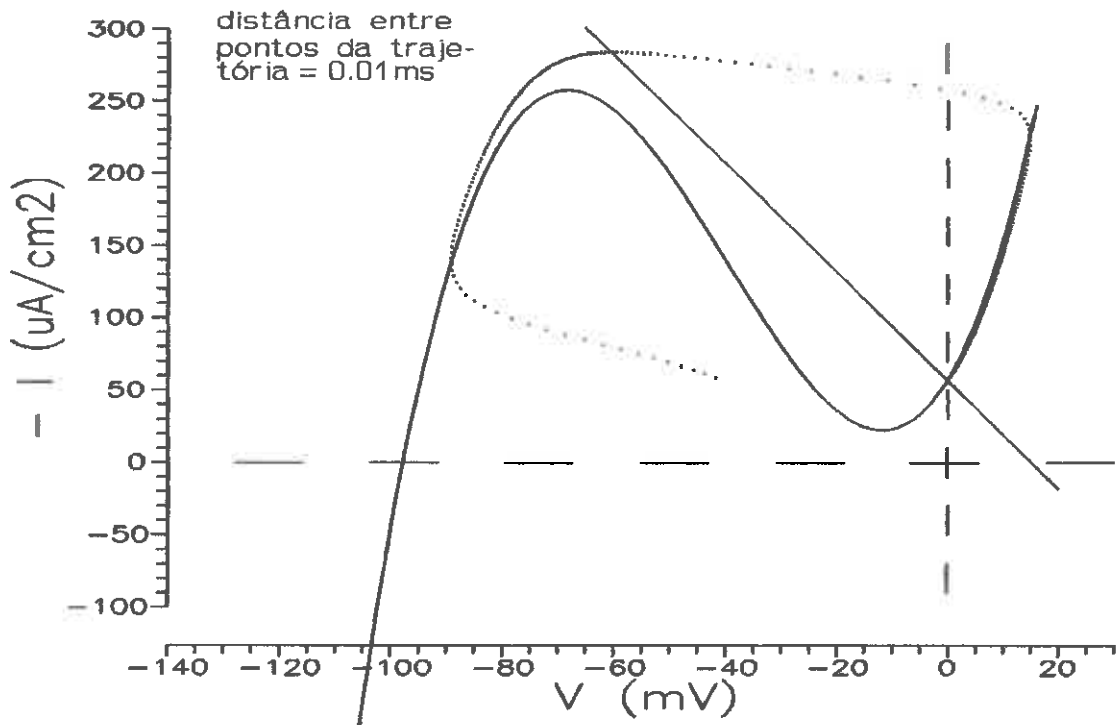
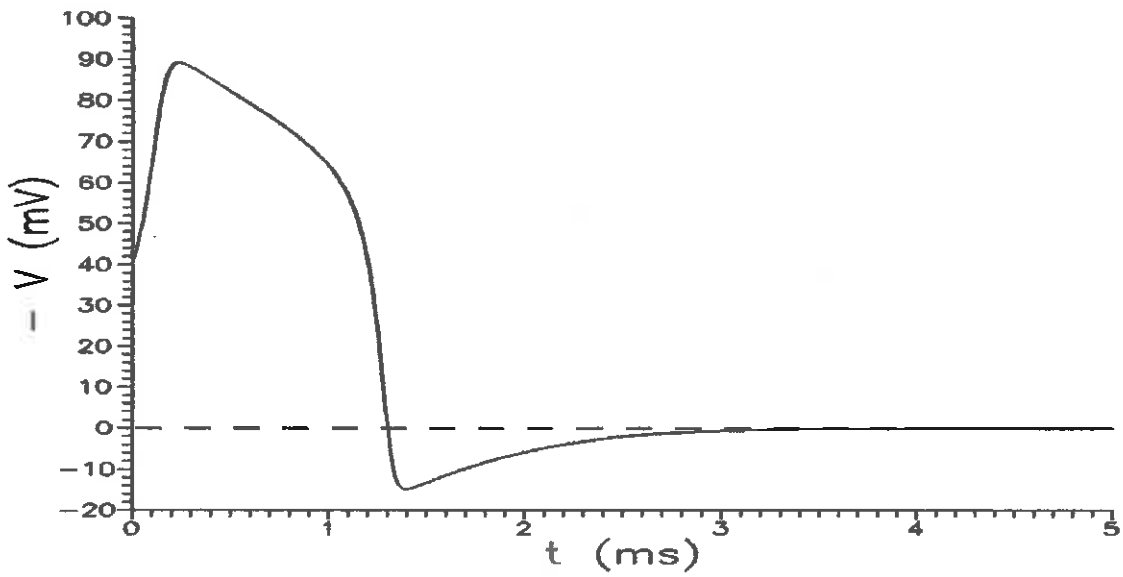


Fig. 8.5 Curvas tracejadas: isóclinas (8.10) calculadas com os parâmetros $\zeta=0.5$, $k_2=0.00265$, $K=700$, $I_0=-68.16$, $V_L=-11$, $V_K=12$, $R=0.19$, $L_0=0.4$, $g_L=1.186$ e Φ dada por (7.22). Curvas contínuas: aproximações dadas pelas Eq. (8.11).



(a)



(b)

Fig. 6 a) Trajetória correspondente a potencial de ação no plano de fase das Eq. (8.12). b) Traçado de $V(t)$ correspondente à trajetória acima referida.

8.4 Comparação de circuitos. Uma outra abordagem para visualizar a "distância" entre o modelo de Hodgkin-Huxley e o de FitzHugh-Nagumo consiste na exposição, lado a lado, do circuito equivalente exato do modelo de Hodgkin-Huxley, na versão dada na Fig. 7.11 do Cap. 7, e do circuito com diodo túnel de Nagumo *et al.* [8]. Esta exposição lado a lado está na Fig. 8.8. Vemos que para reduzir o modelo exato ao modelo aproximado teríamos que inicialmente considerar $L(I)$ e $\Lambda(I)$ como constantes, e eliminar todas as fontes de corrente controladas. Finalmente o resistor não-linear $\Phi(V)$ deve ser substituído por um resistor com característica I-V na forma da letra N como a do diodo túnel.

Esta visualização pictórica dá realmente uma medida da real viabilidade conceitual da equivalência e também da grande diferença dos detalhes matemáticos na formulação de ambos os modelos.

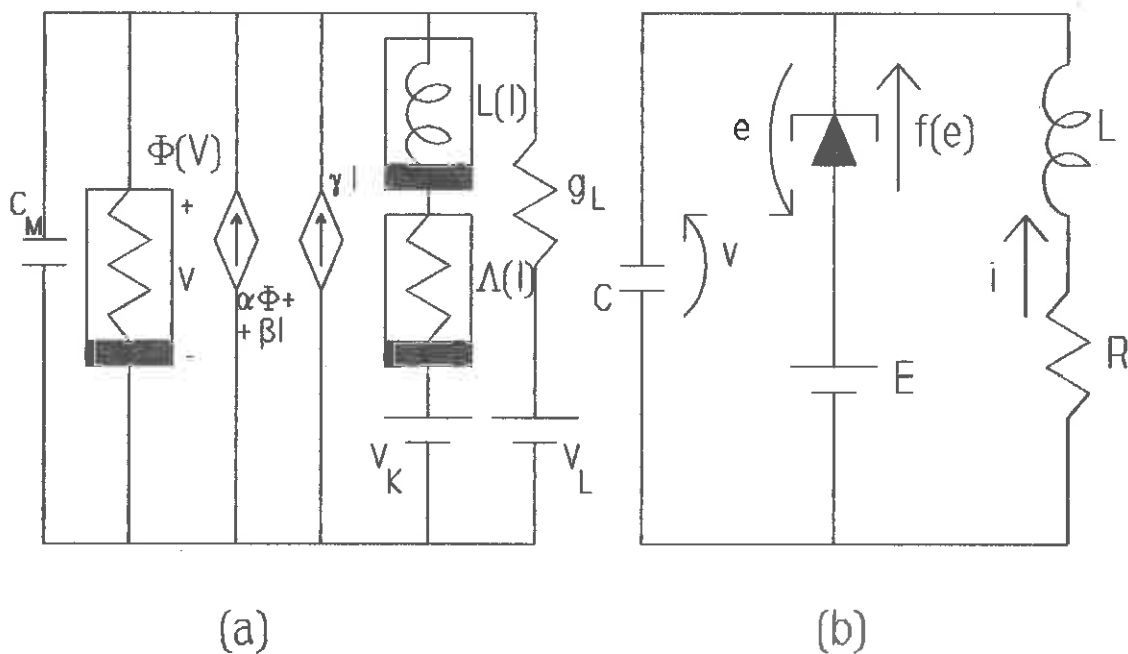


Fig. 8.7 Comparação dos circuitos equivalentes: a) do modelo completo de 4 variáveis de Hodgkin-Huxley, na versão aqui apresentada; b) do modelo aproximado de FitzHugh-Nagumo [8].

8.5 Comparação dos coeficientes. Vamos agora examinar mais detidamente a natureza das simplificações matemáticas adicionais que devem ser feitas para transformar o modelo de Hodgkin-Huxley no modelo de FitzHugh-Nagumo. A abordagem que será aqui adotada consiste em deduzir uma equação diferencial ordinária de segunda ordem a partir das equações simplificadas de Hodgkin-Huxley dada por (8.8), e comparar esta equação, termo a termo, com a equação de segunda ordem de Nagumo *et al.*, isto é, a Eq. (8.2) apresentada no início deste capítulo, referente ao modelo de FitzHugh-Nagumo, sob grameamento espacial (com $\partial^2/\partial \ell^2=0$).

Sejam então, aqui repetidas, as Eq. (8.8):

$$C_M \dot{V} = (\bar{\zeta} - 1) \left\{ \Phi [1 + k_2 (I - I_o)] - \frac{\bar{g}_K (V - V_K)}{K} I \right\} - g_L (V - V_L) + I_s(t) \quad (8.15)$$

$$L_o \dot{I} = V - V_K - R I \quad (8.16)$$

Derivando a Eq. (8.15) relativamente a t obtemos:

$$\begin{aligned} C_M \ddot{V} = & (\bar{\zeta} - 1) \left[\Phi k_2 - \frac{\bar{g}_K}{K} (V - V_K) \right] \dot{I} + \\ & + \left\{ (\bar{\zeta} - 1) [1 + k_2 (I - I_o)] \frac{d\Phi}{dV} - (\bar{\zeta} - 1) \frac{\bar{g}_K}{K} I - g_L \right\} \dot{V} + \dot{I}_s \end{aligned} \quad (8.17)$$

Usando a 8.16, fica:

$$\begin{aligned} C_M \ddot{V} = & (\bar{\zeta} - 1) \left[\Phi k_2 - \frac{\bar{g}_K}{K} (V - V_K) \right] \frac{V - V_K}{L_o} + \\ & + \left\{ \frac{R}{L_o} (\bar{\zeta} - 1) \left[\Phi k_2 - \frac{\bar{g}_K}{K} (V - V_K) \right] + \dot{V} \left[\frac{\bar{g}_K}{K} - (\bar{\zeta} - 1) k_2 \frac{d\Phi}{dV} \right] \right\} I + \\ & + [(\bar{\zeta} - 1) (1 - k_2 I_o) \frac{d\Phi}{dV} - g_L] \dot{V} + \dot{I}_s \end{aligned} \quad (8.18)$$

A variável I pode ser eliminada usando a Eq. (8.15). Obtemos a seguinte forma final:

$$\ddot{V} + f_1 \dot{V} + f_2 V^2 + f_3 = 0$$

(8.19)

onde

$$f_1(V; I_s) = \frac{g_L}{C_M} + \frac{R}{L_o} + \frac{1-\bar{\zeta}}{C_M} \left[(1-k_2 I_o) \frac{d\Phi}{dV} + \right. \\ \left. + \frac{(k_2 \frac{d\Phi}{dV} - \frac{g_K}{K}) [g_L (V-V_L) + (1-\bar{\zeta}) \Phi (1-k_2 I_o) - I_s]}{\frac{\bar{g}_K}{K} (V-V_K) - \Phi k_2} \right]$$

(8.20)

$$f_2(V) = \frac{k_2 \frac{d\Phi}{dV} - \frac{\bar{g}_K}{K}}{\frac{\bar{g}_K}{K} (V-V_K) - \Phi k_2} C_M$$

(8.21)

$$f_3(V; I_s, \dot{I}_s) = \frac{1-\bar{\zeta}}{C_M L_o} \left[\left[\Phi k_2 - \frac{\bar{g}_K}{K} (V-V_K) \right] (V-V_K) + \right. \\ \left. + R [\Phi (1-k_2 I_o) + g_L (V-V_L) - I_s] \right] + \frac{\dot{I}_s}{C_M}$$

(8.22)

Para comparar os coeficientes acima do modelo de Hodgkin-Huxley com os correspondentes ao modelo de FitzHugh-Nagumo (Bonhoeffer-van der Pol) devemos combinar as duas equações diferenciais dadas na Eq. (1.30), obtendo:

$$\ddot{u} + f_{1, FN}(u) \dot{u} + f_{2, FN} u^2 + f_{3, FN}(u) = 0 \quad (8.23)$$

onde

$$\begin{aligned} f_{1, FN} &= c \left(u^2 + \frac{b}{c^2} - 1 \right) \\ f_{2, FN} &= 0 \\ f_{3, FN} &= (1-b) u + \frac{b}{3} u^3 - (a + bJ + cJ) \end{aligned} \quad (8.24)$$

com $a=0.8$, $b=0.8$ e $c=1.2$.

Na Fig. 8.8 estão desenhados os gráficos das funções acima. Como os impulsos só percorrem trajetórias contidas no lado esquerdo em que $V < 12$, somente esta parte do gráfico deve ser considerado para a comparação dos coeficientes. As linhas tracejadas correspondem, como indicado, a $f_{1, FN}$ e $f_{3, FN}$, que vemos que apresentam semelhança, respectivamente, com f_1 e f_3 .

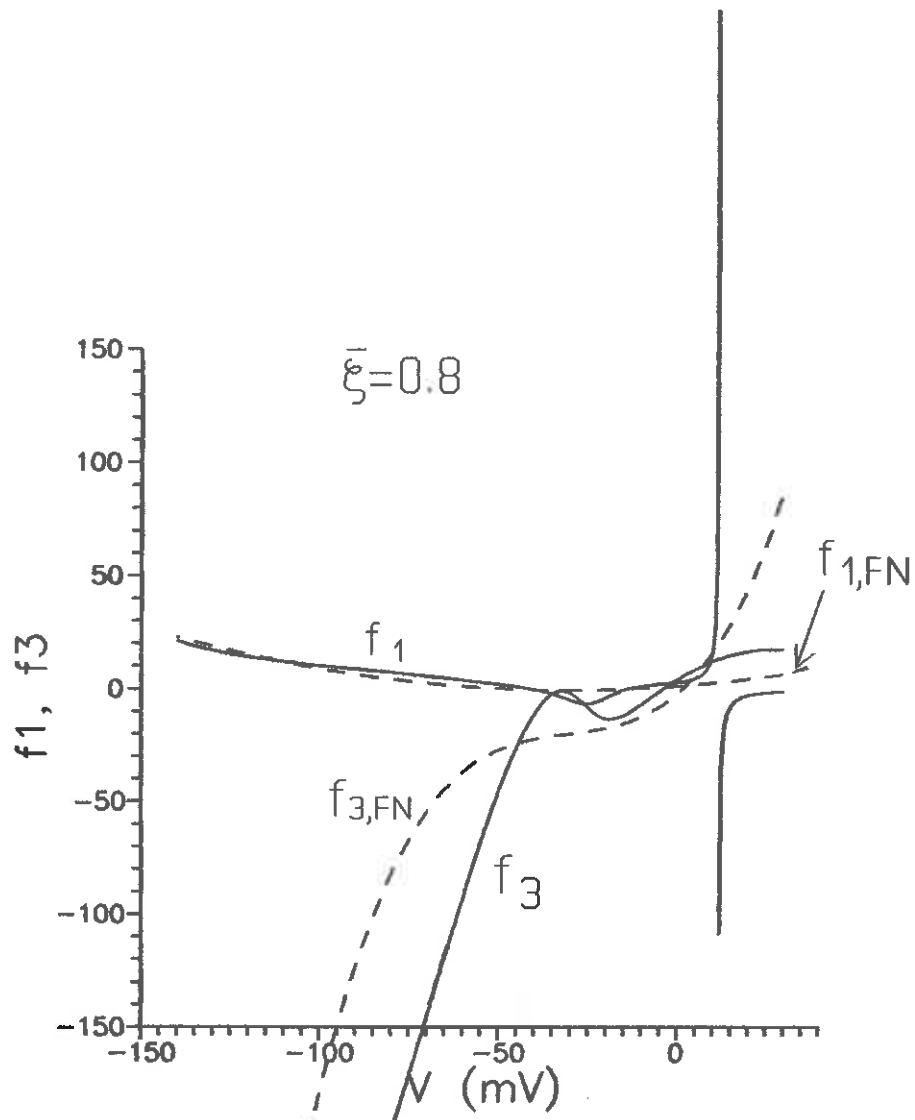


Fig. 8.8 a) Comparação dos coeficientes das Eq. 8.19 e 8.23, onde foi usada a transformação de variáveis $u = (V+30) / 25$. Este comentário vale para as figuras seguintes.

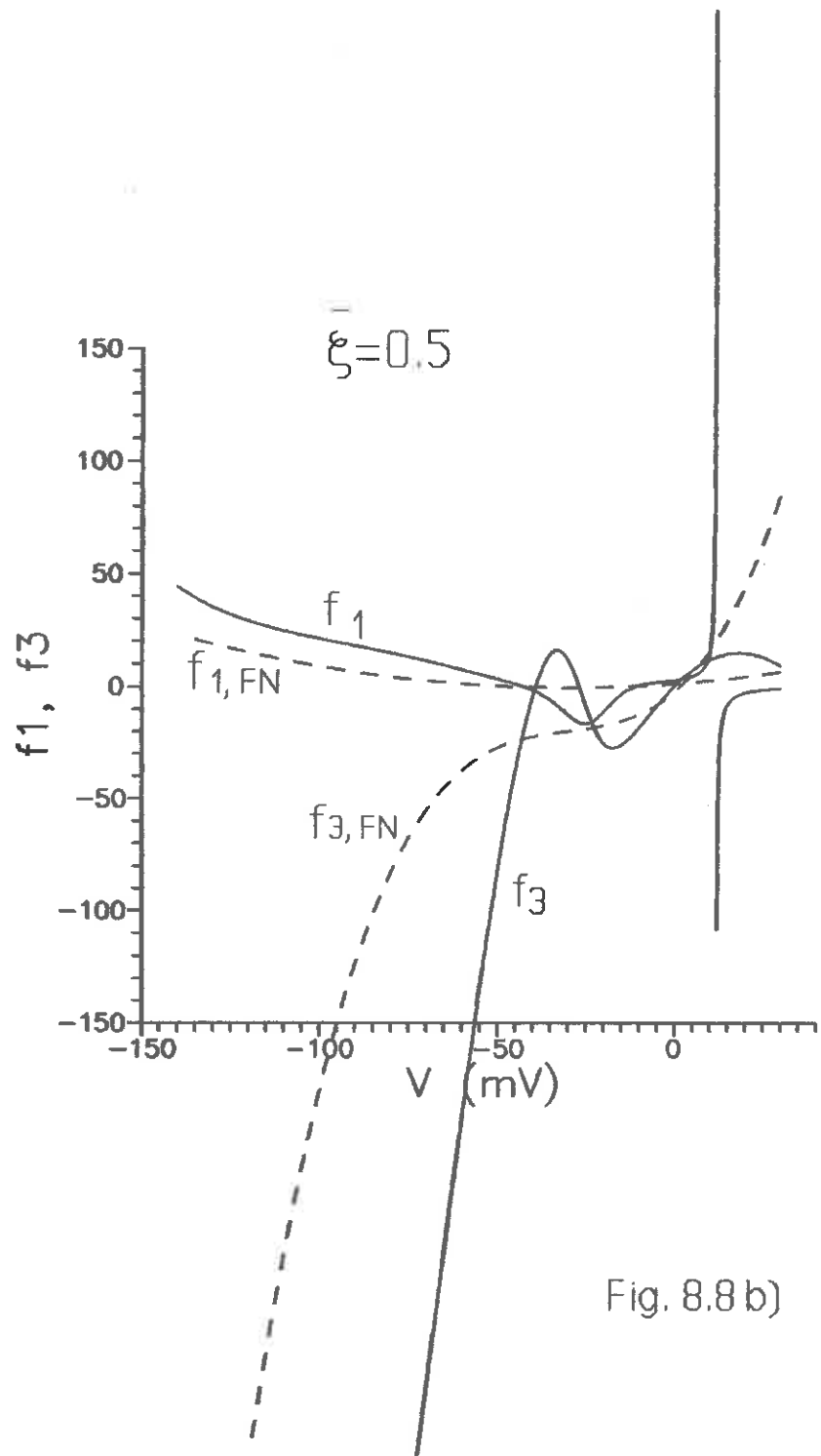


Fig. 8.8 b)

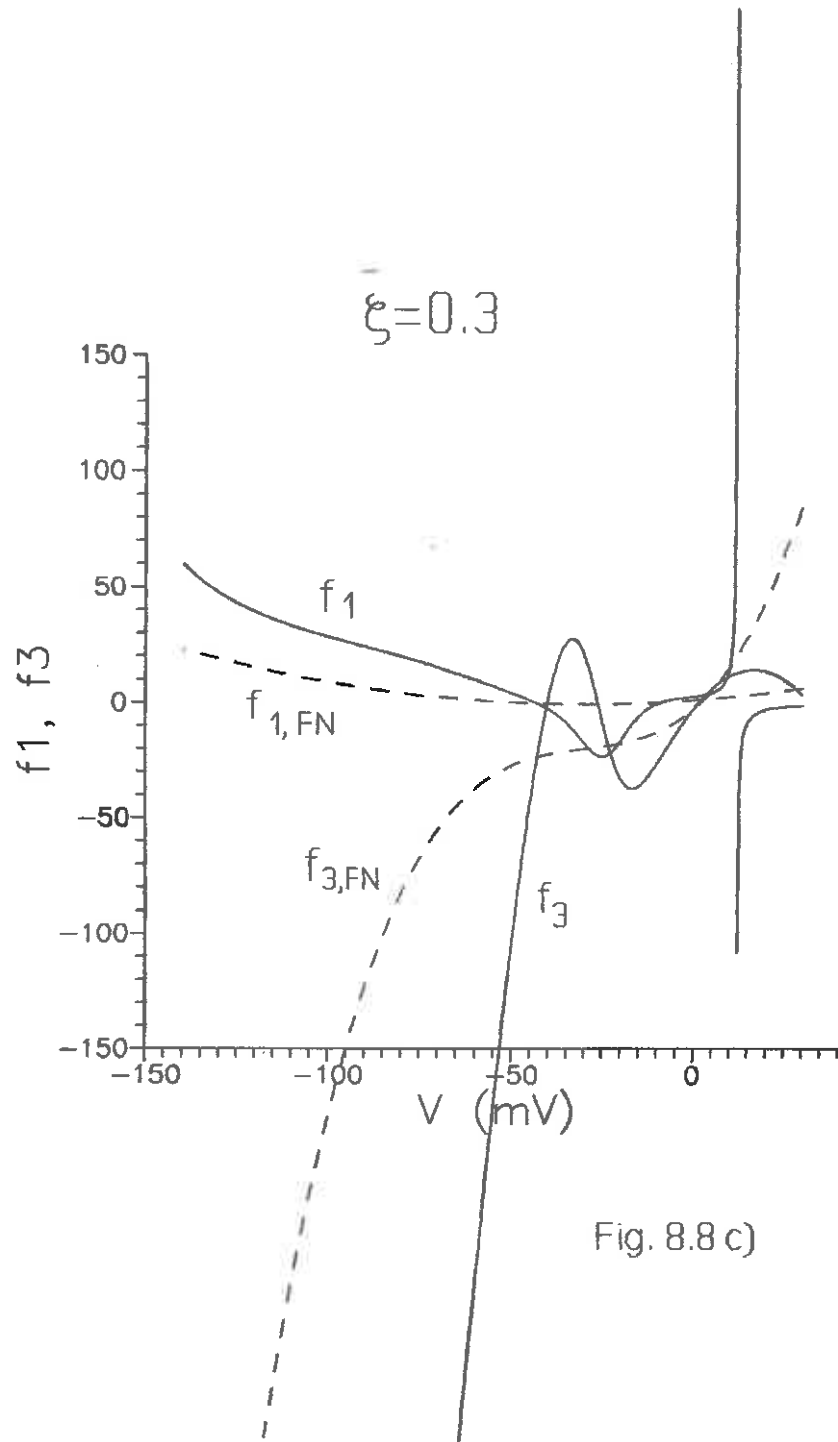


Fig. 8.8 c)

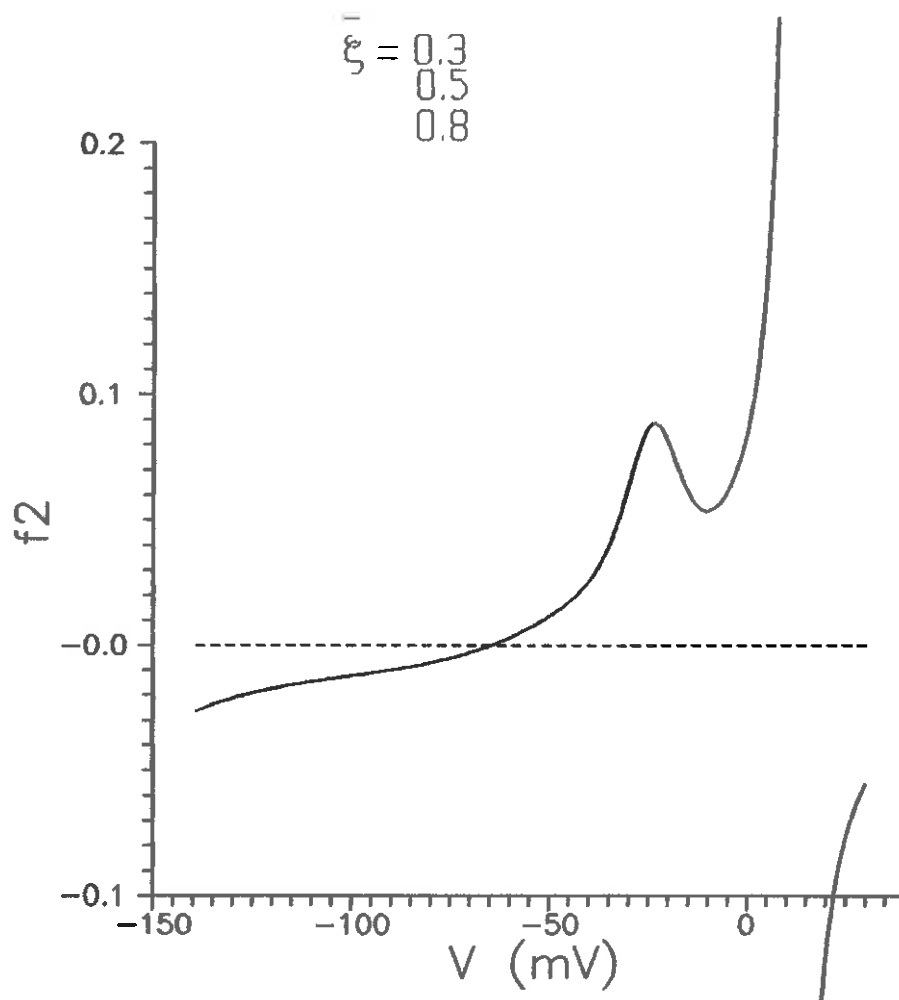


Fig. 8.8 d) Gráfico da função f_2 , conforme Eq. 8.21.

CAPÍTULO 9

APLICAÇÃO DA MECÂNICA ANALÍTICA

"The Lagrangian and Hamiltonian formulation ... affords physical insight into the behavior of nonlinear networks."

L. O. Chua & J. D. McPherson [131]

9.1 Introdução. Neste capítulo procuraremos, o que é feito pela primeira vez, elaborar uma teoria do axônio sob a perspectiva da Mecânica Analítica, isto é, exprimindo-a na forma das equações de Lagrange e de Hamilton, e pela identificação das forças generalizadas que especificam o caráter dissipativo e regenerativo do sistema. Esta abordagem das equações da Mecânica Analítica torna-se agora possível em vista do novo circuito equivalente desenvolvido no Cap. 7, e graças a um vasto trabalho de vários autores, ao longo de cinco décadas, na busca da conexão com a Mecânica Analítica dos sistemas envolvendo grandezas características dos sistemas elétricos e eletromecânicos e sua topologia.

Já em 1938 e em 1945 Wells [132, 133] tratou da formulação lagrangiana para redes elétricas lineares e inventou o conceito de função potência para identificar as forças generalizadas em sistemas dissipativos. Maiores avanços surgiram em 1951 com os trabalhos de Cherry [134] e Millar [135] pela introdução dos conceitos de função energia e função co-energia, e pela inclusão, na teoria, de resistores não-lineares, graças

à transformação de Legendre [136]. Ainda na década de 1950 Bashkow [149] e Bryant [150, 151] desenvolveram abordagens topológicas para redes lineares, que foram depois reelaboradas por Stern [152] e MacFarlane [153, 154], resultando em equações de Lagrange de formulação mais avançada mas ainda de alcance restrito. Em 1964 Brayton e Moser [155] desenvolveram sua *teoria do potencial misto*, de grande repercussão, baseada numa generalização das idéias de Wells e de Millar. As equações de Brayton-Moser não são contudo lagrangianas, mas assemelham-se até certo ponto com as equações de Hamilton¹. Um grande avanço ocorreu em 1974 com o trabalho de Chua e McPherson [131], abolindo as restrições encontradas nos trabalhos de Stern e MacFarlane e tendo a importantíssima vantagem de, pela primeira vez, considerar redes não-recíprocas com fontes dependentes. A abordagem radical de Chua e McPherson, entretanto, não esgota o assunto, mas inicia uma nova fase no aperfeiçoamento da aplicação da Mecânica Analítica às redes elétricas. Assim, o trabalho destes autores torna-se mais abrangente com as extensões realizadas por Milic e Novac [157] e com as reformulações tratadas por Szatkowski [158] em 1979 e Kwatny, Massimo e Bahar [159] em 1982. Apesar deste extraordinário desenvolvimento da teoria, há ainda lugar para objeções e contínua possibilidade de aperfeiçoamentos, mesmo que para situações restritas, como no recente (1989) artigo sobre redes LC de Bernstein e Lieberman [60].

No breve relato acima historiamos o trabalho em andamento nos últimos 50 anos sobre a aplicação da Mecânica Analítica (e seu arsenal de poderosos teoremas) às redes elétricas. Os autores citados formam a linha mestra do desenvolvimento da teoria, mas vários outros autores os influenciaram com trabalhos que não foram aqui mencionados.

Vamos a seguir desenvolver as formulações lagrangiana e hamiltoniana das equações de Hodgkin-Huxley inspirando-nos na teoria de Chua-McPherson, cuja técnica de dedução das equações de Lagrange é, por conveniência metódica por eles considerada,

¹ Os teoremas de Brayton-Moser aplicam-se muito bem a redes como a RLC linear acoplada a diodo túnel, de Nagumo *et al.*: ver Hahn [156] e Hahn e Güttinger [112].

topológica ao invés de variacional. Felizmente, como esclareceremos depois, em nosso problema será possível usar a abordagem variacional. A idéia de apresentar essa formulação da Mecânica Analítica é para que fique à disposição para futuras pesquisas sobre as equações de Hodgkin-Huxley. Neste sentido, indicaremos aqui algumas possíveis aplicações no estudo da estabilidade e no estudo da energia em trânsito durante os potenciais de ação². Como outra aplicação das equações encontradas, mostraremos uma interpretação do modelo em termos de uma analogia envolvendo uma massa pontual movendo-se sobre uma superfície plana girante.

9.2 Formulação lagrangiana

9.2.1 Comentário preliminar. A abordagem de Chua-McPherson para a obtenção da função lagrangiana é constituída de um conjunto de regras topológicas, que aparentemente funcionam, mas que ressentem de justificativas mais confiáveis baseadas em técnicas variacionais. Trabalhos subseqüentes de outros autores seguem os mesmos passos, mas o fato de que o tratamento analítico mais profundo é um problema em aberto é reconhecido por Kwatny *et al.* [159]. Pode ser que a elaboração de uma teoria geral, sem restrições, de circuitos, baseadas só em métodos variacionais, apresente grandes dificuldades, mas para o circuito específico aqui considerado, desenvolvido no Cap. 7, mostraremos ser possível a aplicação adequada do princípio de Hamilton à parte conservativa do circuito. Quanto às forças não conservativas adotaremos a mesma atitude dos autores acima citados, ou seja: serão considerados elementos não conservativos os resistores e as fontes controladas. Só que, ao invés de como eles impor isto sem mais palavras, tentaremos elaborar um arrazoado. No caso de um resistor linear passivo é fácil estabelecer uma analogia com a força não conservativa correspondente ao atrito na Mecânica, pois um tal resistor dissipa energia elétrica em calor. Formalmente, a analogia será completa se definirmos, seguindo

² Há trabalhos experimentais relatando cuidadosas medidas do calor liberado e absorvido durante os potenciais de ação. Vide J. V. Howarth, R. D. Keynes e J. M. Ritchie [161,162]. Este fenômeno tem resistido, há décadas, a explicações teóricas. Vale destacar, entretanto, o modelo de dipolos de Wei [163].

Chua e McPherson, certas correntes e tensões como velocidades, no amplo sentido de taxas de variação no tempo das coordenadas carga e fluxo. Tal como no caso do atrito em certos sistemas mecânicos, a força será em primeira aproximação proporcional à velocidade, e poderíamos definir uma função de dissipação quadrática, como a de Rayleigh [164]. Generalizar para resistores não-lineares também é formalmente simples, correspondendo mecanicamente a forças viscosas que dependem não-linearmente das velocidades. Tais forças serão dissipativas se as curvas característica dos elementos situarem-se no primeiro e terceiro quadrantes do plano corrente versus voltagem, pois a potência e portanto a energia dissipada será positiva. Se a curva característica de um resistor não-linear passar pelo segundo ou quarto quadrantes, então o elemento será ativo nestes quadrantes, correspondendo a potência negativa e exercendo forças não dissipativas [165]. Tais forças dependentes de velocidades poderiam eventualmente fazer parte do campo de energia potencial do sistema, sendo assim incluídas na expressão da função lagrangiana. São raros porém os casos citados na literatura destes tipos de campos dependentes de velocidades, tendo-se como exemplo mais notório o caso da energia potencial eletromagnética originada da força de Lorentz, cujo termo magnético é um vetor axial perpendicular à trajetória da carga, portanto não realizando trabalho. Aqui, as únicas forças conservativas que consideraremos associadas a velocidades dirão respeito às fontes constantes de voltagem e de corrente, que podem ser interpretadas [165] como resistores não-lineares ativos muito especiais, caracterizados no plano de velocidades corrente versus voltagem como linhas verticais ou horizontais. Os demais resistores, passivos ou ativos, serão tidos como formadores de forças não conservativas. A mesma argumentação pode ser usada na consideração de fontes controladas associadas a forças não conservativas. Consideremos, só para ilustrar, o exemplo prático conhecido da fonte controlada não-linear da corrente de coletor de um transistor bipolar (Fig. 9.1) cuja potência $\beta(V, I_2)I_1V$ é totalmente dissipada em calor. Podemos generalizar, atribuindo comportamento semelhante para fontes controladas não-lineares quaisquer, que são usualmente funções simultâneas de várias correntes e voltagens, portanto funcionalmente mais complicadas

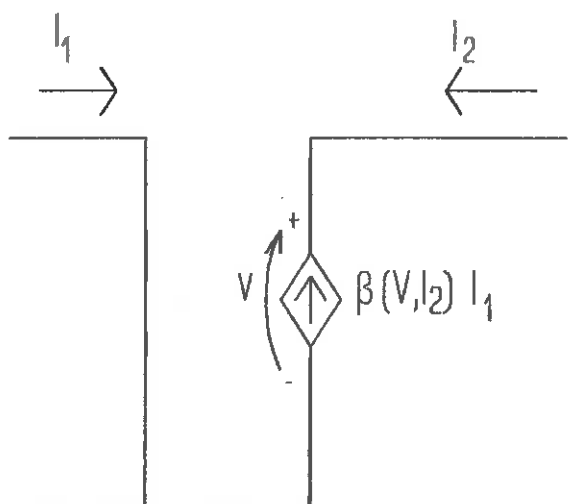


Fig. 9.1 *Circuito equivalente do transistor bipolar.*

do que os resistores. Tal como no caso dos resistores, a potência desenvolvida através de uma fonte controlada pode ser positiva ou negativa, isto é, passiva ou ativa, levando-nos a afastar a idéia de tentar incluí-las na função lagrangiana como associadas a forças conservativas ou forças não-energéticas.

Um outro enfoque que poderíamos tentar para os resistores e fontes controladas ativas seria de os incluirmos como parte da energia cinética, já que são sempre funções de velocidades. A exigência clássica de que a energia cinética deve ser obtida a partir de uma função quadrática das velocidades é condição apenas suficiente para que um sistema seja conservativo. No caso da teoria da relatividade de Einstein, por exemplo, a energia cinética de um corpo livre é função mais complicada da velocidade e nem por isto o sistema deixa de ser conservativo. Mas a energia cinética é uma modalidade de energia que armazena-se no sistema, o que, claramente, não é o caso das energias desenvolvidas nos resistores e fontes controladas de que estamos falando.

9.2.2 Redesenhando o circuito. Vamos agora estudar o circuito esquematizado na Fig. 7.11, Cap. 7, do axônio sob grampeamento espacial. Por uma razão que ficará esclarecida depois, achamos conveniente, antes de mais nada, transformar as variáveis I e V segundo as equações:

$$\begin{aligned} I' &= I - I_0 \\ V' &= V - V_0 \end{aligned} \quad (9.1)$$

onde I_0 e V_0 correspondem ao ponto de equilíbrio do sistema autônomo. Se considerarmos o sistema de duas variáveis dado pelas Eq. (7.31) e (7.32) com z e h substituídos por ζ e η dados por (7.35) e (7.36), obtemos I_0 e V_0 como soluções de³:

$$\begin{aligned} [\alpha(V_0, I_0) - 1] \Phi(V_0) + [\beta(V_0, I_0) + \gamma(V_0) - 1] I_0 + \bar{I}_s &= 0 \\ V_0 - V_K - \Lambda(I_0) &= 0 \end{aligned} \quad (9.2)$$

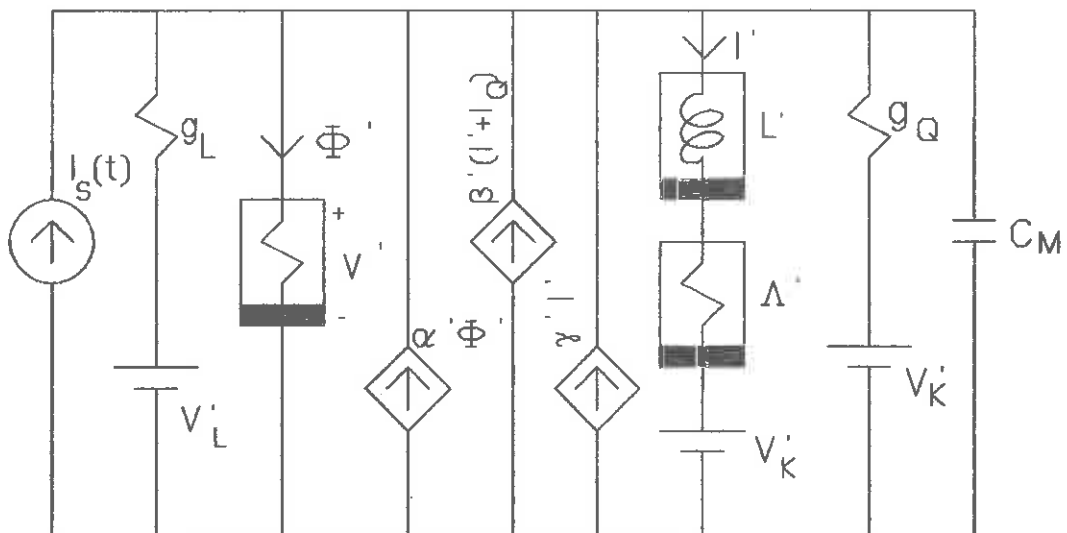
Para o caso de $I_s=0$ obtemos $V_0=0$ e $I_0=-6.91 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Usando as Eq. (9.1) nas Eq. (7.31) e (7.32) obtemos, após simples manipulação:

$$\begin{aligned} C_M \dot{V}' &= (\alpha' - 1) \Phi' + \beta'(I' + I_0) + (\gamma' - 1) I' - g_L(V' - V_L') - g_0(V' - V_K') \\ L' \dot{I}' &= V' - \Lambda' - V_K \end{aligned} \quad (9.3)$$

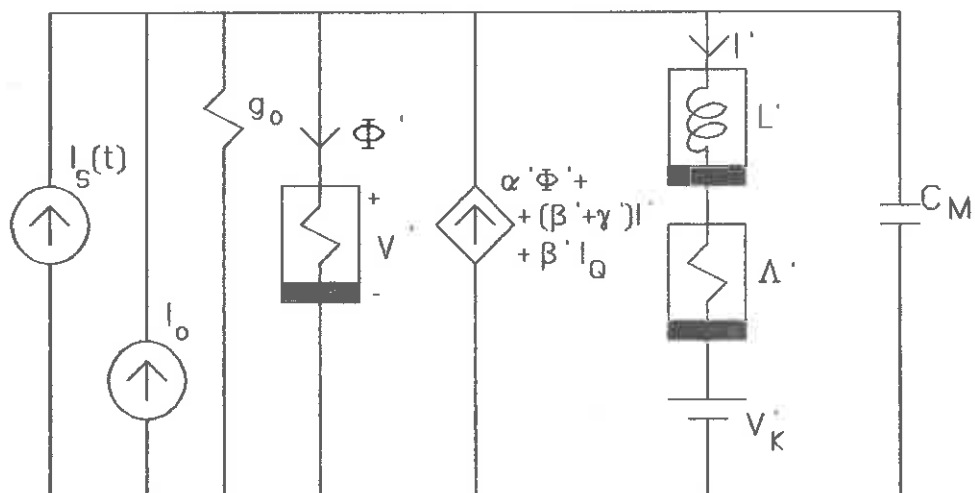
de $V_L' = V_L - V_0$, $V_K' = V_K - V_0$, $g_0 = g_K I_0 / K$ e Φ' , α' , β' , γ' , L' e Λ' são respectivamente as funções Φ , α , β , γ , L e Λ com I e V substituídos por $I' + I_0$ e $V' + V_0$. O circuito equivalente expresso em termos das novas variáveis passa a ser o representado na Fig. 9.2 a), ou mais compactamente no diagrama da Fig. 9.2 b). A fonte de corrente I_0 e a condutância g_0 na Fig. 9.2 b) foram calculadas aplicando o teorema de Thevenin [165] aos ramos passivos da Fig. 9.2 a). São expressos por:

$$\begin{aligned} g_0 &= g_L + g_0 \\ I_0 &= g_L V_L' + g_0 V_K' \end{aligned} \quad (9.4)$$

³ O sistema é autônomo quando a corrente $I_s(t)$ injetada externamente for constante. Se $I_s(t)$ for uma função periódica o cálculo de I_0 e V_0 será realizado excluindo a parte variável de $I_s(t)$ mas conservando seu valor médio. Simbolizaremos por \bar{I}_s o valor constante ou médio de $I_s(t)$.



(a)



(b)

Fig. 9.2 a) Circuito equivalente detalhado da membrana e b) em forma mais compacta.

No estudo que faremos vamos primeiramente excluir a presença das forças não conservativas mas manteremos a presença da corrente externa $I_s(t)$. Assim, deduziremos a função

lagrangiana para o circuito da Fig. 9.3 utilizando métodos variacionais. Esta dedução será facilitada se usarmos o conceito de co-energia (a co-energia magnética e a co-energia elétrica) inventado por Millar [135]. Apenas para completamento da exposição, vamos aqui relembrar este conceito, porém de forma esquemática a partir de um exemplo da mecânica

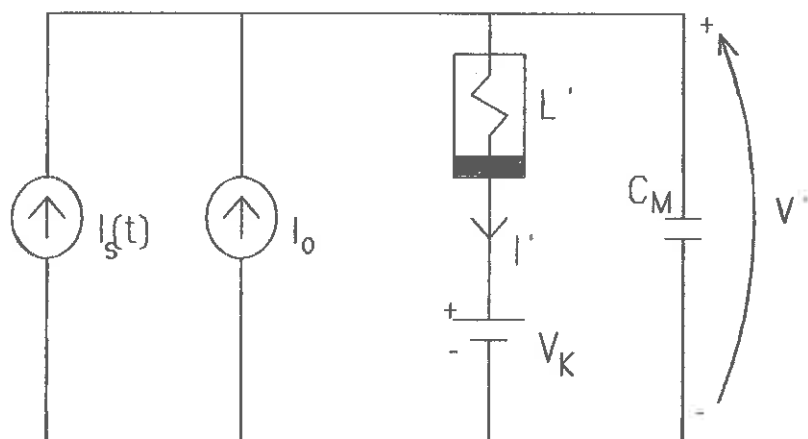


Fig. 9.3

9.2.3 O conceito de co-energia. Seja uma massa m à velocidade v . A este movimento associamos o momento p . Na análise a seguir podemos considerar p como variável independente, e neste caso $v=v(p)=p/m$; ou podemos considerar v como variável independente, tendo então $p=p(v)=mv$. A energia cinética adquirida pela massa m às custas de uma força $f=dp/dt$ é

$$E = \int_0^t f v dt' = \int_0^t v \frac{dp}{dt'} dt' = \int_0^p v dp' \quad (9.5)$$

O gráfico da relação entre p e v está mostrada na Fig. 9.4. Desta figura, definimos a co-energia como sendo a função de estado

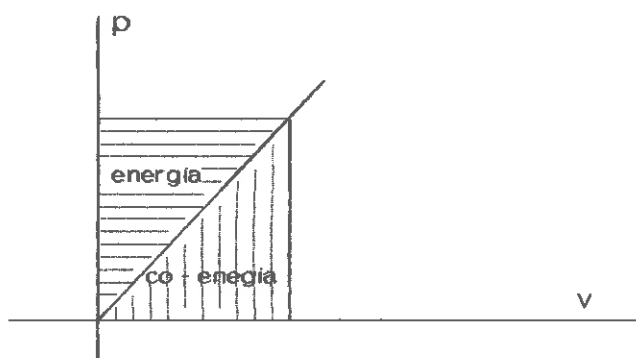


Fig. 9.4

denominada potencial cinético [174] ou função lagrangiana, dada por

$$\mathcal{Q}(v) = \int_0^v p \, dv' = \text{co-energia} \quad (9.6)$$

Vemos também na figura que a energia E é dada pela diferença de áreas:

$$E = p v - \int p \, dv \quad (9.7)$$

que está de acordo com a expressão usada para definir a função hamiltoniana pela transformação de Legendre:

$$\mathcal{H}(p) = v \frac{\partial \mathcal{Q}}{\partial v} - \mathcal{Q} \quad (9.8)$$

É importante notar que a relação (9.7) continua válida mesmo no caso hipotético de uma relação biunívoca não-linear entre p e v , como indicado esquematicamente na Fig. 9.5.

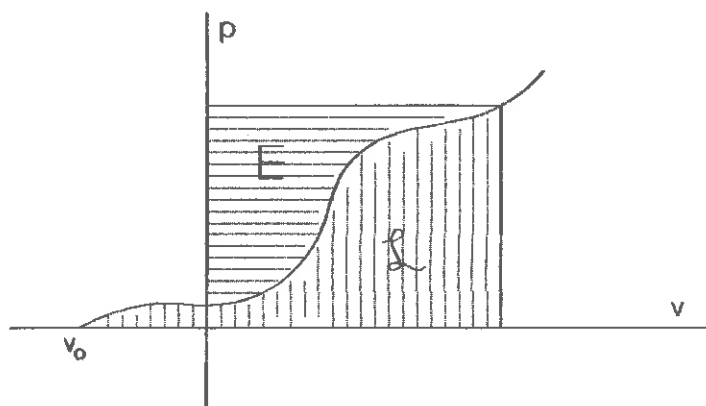


Fig. 9.5

Temos que:

$$\int_{v_0}^v p dv' + \int_0^p v dp' = \int_{v_0}^v d(p'v') = p v \quad (9.9)$$

ou

$$E = \int_0^p v dp' = p v - \int_{v_0}^v p dv' = p v - \mathcal{Q} \quad (9.10)$$

Notar que agora $E \neq \mathcal{Q}$, ao contrário do caso linear.

Podemos agora estender este conceito para capacitores e indutores. Em um indutor sujeito à corrente I e fluxo ϕ , consideremos a relação:

$$v = \frac{d\phi}{dt} \quad (9.11)$$

Por simplicidade, vamos no que segue omitir os limites de integração. A energia armazenada no indutor é dada por:

$$E = \int I v dt = \int I \frac{d\phi}{dt} dt = \int I d\phi \quad (9.12)$$

Um gráfico ilustrando uma relação genérica entre ϕ e I está mostrado na Fig. 9.6. Definimos a co-energia como a função de estado \mathcal{Q}_L dada por:

$$\mathcal{Q}_L = \int \phi dI \quad (9.13)$$

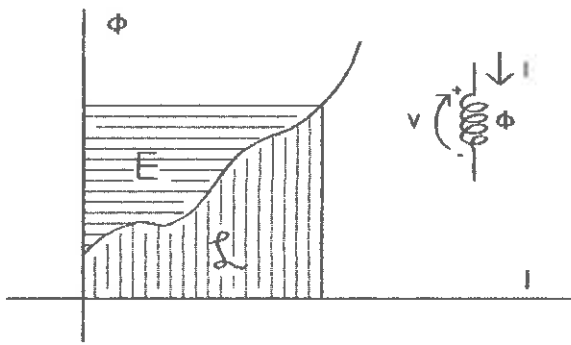


Fig. 9.6

Temos portanto que:

$$E = \Phi I - \int \Phi dI \equiv I \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial I} - \mathcal{L} \quad (9.14)$$

Analogamente, para capacitores (Fig. 9.7), temos a relação:

$$I = \frac{dq}{dt} \quad (9.15)$$

e a energia é dada por:

$$E = \int V I dt = \int V \frac{dq}{dt} dt = \int V dq \quad (9.16)$$

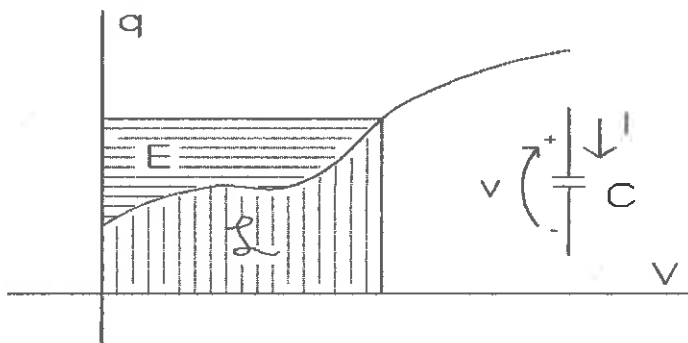


Fig 9.7

Definimos a função co-energia \mathcal{L}_c por:

$$\mathcal{L}_c = \int q dV \quad (9.17)$$

e vemos que:

$$E = qV - \int q dV \equiv V \frac{\partial \mathcal{L}_c}{\partial V} - \mathcal{L}_c \quad (9.18)$$

9.2.4 Dedução da função lagrangiana. Providos agora deste simples e poderoso conceito de co-energia de Millar, vamos deduzir a expressão da lagrangiana para o circuito diagramado na Fig. 9.3 como sendo a soma de três partes que denominaremos \mathcal{Q}_1 , \mathcal{Q}_2 e \mathcal{Q}_3 . Consideremos inicialmente a função \mathcal{Q}_1 dada pela soma de \mathcal{Q}_L e \mathcal{Q}_C . Definamos as coordenadas q_1 e q_2 tais que:

$$\dot{q}_1 = V' \quad \therefore \quad q_1 = \int_{t_0}^t V' dt + q_1(t_0) \quad (9.19)$$

$$\dot{q}_2 = I' \quad \therefore \quad q_2 = \int_{t_0}^t I' dt + q_2(t_0) \quad (9.20)$$

Em termos destas variáveis as equações do circuito da Fig. 9.3 são:

$$C_M \dot{q}_1 = -\dot{q}_2 + I_o + I_o(t) \quad (9.21)$$

$$L'(\dot{q}_2) \dot{q}_2 = \dot{q}_1 - V'_K \quad (9.22)$$

O fluxo $\phi(\dot{q})$ no indutor não-linear e carga $q(\dot{q}_1)$ no capacitor são dadas por (omitindo os limites de integração):

$$\phi(\dot{q}_2) = \int L'(\dot{q}_2) d\dot{q}_2 \quad (9.23)$$

$$q(\dot{q}_1) = C_M \dot{q}_1 \quad (9.24)$$

Então,

$$\begin{aligned} \mathcal{Q}_1 &= \mathcal{Q}_L + \mathcal{Q}_C = \int \phi(\dot{q}_2) d\dot{q}_2 + \int q(\dot{q}_1) d\dot{q}_1 = \\ &= \int \int L'(\dot{q}_2) d\dot{q}_2^2 + C_M \frac{\dot{q}_1^2}{2} \end{aligned} \quad (9.25)$$

A variação de \mathcal{Q}_1 é:

$$\delta \mathcal{L}_1 = \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_1} \delta q_1 + \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_2} \delta q_2 + \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} \delta \dot{q}_1 + \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} \delta \dot{q}_2 \quad (9.26)$$

Mas $\delta \dot{q}_1 = d\delta q_1/dt$ e $\delta \dot{q}_2 = d\delta q_2/dt$, portanto:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} \delta \dot{q}_1 + \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} \delta \dot{q}_2 &= \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} \delta q_1 + \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} \delta q_2 \right] + \\ &- \delta q_1 \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} - \delta q_2 \frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} \end{aligned} \quad (9.27)$$

Substituindo (9.27) na (9.26) obtemos:

$$\begin{aligned} \delta \mathcal{L}_1 + \delta q_1 \left[\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_1} \right] + \\ + \delta q_2 \left[\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_2} \right] &= \frac{d}{dt} \left[\frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} \delta q_1 + \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} \delta q_2 \right] \end{aligned} \quad (9.28)$$

Integrando entre t_1 e t_2 e considerando que nos extremos os deslocamentos δq_1 e δq_2 anulam-se, temos:

$$\begin{aligned} \int_{t_1}^{t_2} dt \left\{ \delta \mathcal{L}_1 + \delta q_1 \left[\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_1} \right] + \right. \\ \left. + \delta q_2 \left[\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_2} \right] \right\} = 0 \end{aligned} \quad (9.29)$$

Mas, pelas Eq. (9.21), (9.22) e (9.25):

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_1} = C_M \dot{q}_1 = -\dot{q}_2 + I_o + I_s(t) \quad (9.30)$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}_1}{\partial q_2} = L'(\dot{q}_2) \dot{q}_2 = \dot{q}_1 - V_K' \quad (9.31)$$

Portanto podemos escrever a Eq. (9.29) como:

$$\int_{t_1}^{t_2} dt \{ \delta \mathcal{L}_1 + \delta q_1 [-\dot{q}_2 + I_o + I_B(t)] + \delta q_2 [\dot{q}_1 - V_K'] \} \quad (9.32)$$

Consideremos agora a função

$$\mathcal{L}_2 = -q_1 \dot{q}_2 \quad (9.33)$$

Aplicando uma variação a \mathcal{L}_2 e procedendo como fizemos acima com a função \mathcal{L}_1 , obtemos:

$$\int_{t_1}^{t_2} dt \{ \delta \mathcal{L}_2 + \delta q_1 [\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial q_1}] + \delta q_2 [\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial q_2}] \} = 0 \quad (9.34)$$

Mas

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial q_1} = \dot{q}_2 \quad (9.35)$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}_2}{\partial q_2} = -\dot{q}_1 \quad (9.36)$$

Portanto a Eq. (9.34) fica:

$$\int_{t_1}^{t_2} dt \{ \delta \mathcal{L}_2 + \dot{q}_2 \delta q_1 - \dot{q}_1 \delta q_2 \} = 0 \quad (9.37)$$

Consideremos, finalmente, a função:

$$\mathcal{L}_3 = (I_o + I_B) q_1 - V_K' q_2 \quad (9.38)$$

É fácil ver que:

$$\delta \mathcal{L}_3 = (I_o + I_B) \delta q_1 - V_K' \delta q_2 \quad (9.39)$$

e podemos escrever:

$$\int_{t_1}^{t_2} dt \{ \delta \mathcal{L}_3 - (I_o + I_s) \delta q_1 + V_K \delta q_2 \} = 0 \quad (9.40)$$

Somando as expressões (9.32), (9.37) e (9.40) obtemos:

$$\int_{t_1}^{t_2} dt (\delta \mathcal{L}_1 + \delta \mathcal{L}_2 + \delta \mathcal{L}_3) = \int_{t_1}^{t_2} dt \delta (\mathcal{L}_1 + \mathcal{L}_2 + \mathcal{L}_3) = 0 \quad (9.41)$$

Concluimos assim que a lagrangiana \mathcal{L} dada por

$$\mathcal{L} = \mathcal{L}_1 + \mathcal{L}_2 + \mathcal{L}_3 = \iint L'(\dot{q}_2) d\dot{q}_2^2 + C_M \frac{\dot{q}_1^2}{2} + \quad (9.42)$$

$$- q_1 \dot{q}_2 + (I_o + I_s) q_1 - V_K q_2$$

satisfaz o princípio da ação mínima de Hamilton⁴, implicando as equações de Euler-Lagrange:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_1} = 0 \quad (9.43)$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_2} = 0 \quad (9.44)$$

comprovando que o circuito da Fig. 9.3 consiste em um sistema conservativo.

A energia deste sistema é dada por:

$$E = \sum \dot{q}_i \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} - \mathcal{L} = \frac{C_M}{2} \dot{q}_1^2 + \int \dot{q}_2 L'(\dot{q}_2) d\dot{q}_2 - (I_o + I_s) q_1 + V_K q_2 \quad (9.45)$$

onde a integral dupla foi eliminada via integração por partes. Podemos imaginar a aplicação de um degrau de corrente de amplitude \bar{I}_s tal que inicialmente cause um transiente no circuito da Fig. 9.3 e após algum tempo a rede entre em equilíbrio, talvez

⁴ A ação é definida pela integral $S = \int \mathcal{L}(q, \dot{q}, t) dt$ e o princípio de Hamilton é escrito como $\delta S = \delta \int \mathcal{L}(q, \dot{q}, t) dt = 0$ [166].

num estado de oscilação. Consideremos o caso mais simples de $I_s=0$. A corrente \dot{q}_2 no indutor será igual a I_0 e a voltagem \dot{q} será igual a V_K' . A energia neste estado de equilíbrio, dada por (9.45), pode ser escrita como:

$$E = \frac{C_M}{2} V_K'^2 + \left[\int \dot{q}_2 L'(\dot{q}_2) d\dot{q}_2 \right]_{\dot{q}_2=I_0} = \text{constante} \quad (9.46)$$

pois a soma $-I_0 q_1 + V_K' q_2 = -I_0 \int V_K' dt + V_K' \int I_0 dt = 0$. Interpretando a expressão da energia da Eq. (9.46) como análoga à da energia cinética da Mecânica, sendo ela constante podemos entender a rede em equilíbrio como análogo ao estado de movimento uniforme. Não podemos entretanto completar a qualificação como *retilíneo* porque é necessário realizar um exame mais detido da função lagrangiana, de cujo aspecto podemos identificar os seguintes termos:

$$\begin{aligned} \text{Energia cinética } T &= C_M \dot{q}_1^2 + \int \int L' d\dot{q}_2^2 \\ \text{Energia potencial } U &= V_K' q_2 - (I_0 + I_s) q_1 \\ \text{Termo giroscópico} &= -q_1 \dot{q}_2 \end{aligned} \quad (9.47)$$

Esta identificação de termos também não é suficiente para estabelecer com certeza o movimento mecânico análogo, e o exame mais adequado terá que ser protelado até as seções seguintes. Por enquanto podemos fazer alguns comentários. O termo giroscópico $-q_1 \dot{q}_2$, como vimos, desaparece da expressão da energia E . Termos deste tipo costumam surgir em Mecânica associados a transformações de coordenadas em que a variável tempo aparece explicitamente [164], fazendo parte da energia cinética do sistema.

Teremos oportunidade de constatar isto no desenvolvimento teórico que faremos na Seç. 9.3. Outro aspecto formal que convém chamar a atenção aqui é o caráter anti-simétrico da matriz que multiplica o vetor $[\dot{q}_1, \dot{q}_2]^T$ nas Eq. (9.21) e (9.22), isto é:

$$\begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (9.48)$$

Esta anti-simetria é observada em todos os sistemas giroscópicos, mesmo tridimensionais, como por exemplo nas equações do pêndulo de Foucault, e indica conservação de energia. Quando os termos diagonais não são nulos ou a anti-simetria é perturbada pela presença de termos simétricos, ocorre dissipação de energia [167]. O nome *giroscópico* sugere a presença de movimento giratório, e a não realização de trabalho deve-se ao fato de a força associada ao termo giroscópico deslocar-se perpendicularmente à trajetória do movimento, como no caso da força de Coriolis. Nem sempre, porém, o termo é relacionado com a energia cinética. Já citamos na subseção 9.2.1 o exemplo clássico de uma partícula carregada eletricamente movimentando-se sob a ação de um campo eletromagnético, em que há uma energia potencial dependente da velocidade e apesar disto a energia do sistema, se isolado, conserva-se [164]. A analogia de tal sistema eletromagnético com as equações da membrana será examinada depois, mas tem a ver com o aspecto formal da expressão que deduziremos agora, para mostrar o caráter não energético do termo giroscópico. Para englobar certa generalidade, seja um vetor qualquer $G(q,t)$ e definamos o termo giroscópico pelo produto escalar $\dot{q} \cdot G$. A lagrangiana de um sistema giroscópico pode então ser escrita como:

$$\mathcal{L} = T - U + \dot{q} \cdot G(q, t) \quad (9.49)$$

Em notação vetorial o movimento pode ser descrito, compactamente, pela equação:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q} = 0 \quad (9.50)$$

Destaquemos, desta equação, para exame mais detido, a parcela

correspondente ao termo giroscópico de \mathcal{G} . Temos⁵:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial}{\partial \dot{\mathbf{q}}} \mathcal{L} - \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}} \mathcal{L} = \frac{d\mathcal{G}}{dt} - \nabla(\mathcal{L}\mathcal{G}) \quad (9.51)$$

Podemos fazer uso das seguintes identidades vetoriais:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{G}}{dt} &= (\dot{\mathbf{q}} \cdot \nabla) \mathcal{G} + \frac{\partial \mathcal{G}}{\partial t} \\ \nabla(\mathcal{L}\mathcal{G}) &= (\dot{\mathbf{q}} \cdot \nabla) \mathcal{G} + \dot{\mathbf{q}} \times \nabla \times \mathcal{G} \end{aligned} \quad (9.52)$$

e assim o segundo membro da Eq. (9.51) fica:

$$\frac{d\mathcal{G}}{dt} - \nabla(\mathcal{L}\mathcal{G}) = \frac{\partial \mathcal{G}}{\partial t} - \dot{\mathbf{q}} \times \nabla \times \mathcal{G} \quad (9.53)$$

Nesta equação o termo $\dot{\mathbf{q}} \times \nabla \times \mathcal{G}$ tem a forma do que em Mecânica denomina-se força giroscópica. É evidente que a direção desta força é perpendicular à direção da velocidade $\dot{\mathbf{q}}$, que por sua vez é tangente à trajetória no plano $q_1 q_2$ (Fig. 9.8). Portanto o trabalho realizado por esta força é nulo:

$$\int (\dot{\mathbf{q}} \times \nabla \times \mathcal{G}) \cdot d\mathbf{q} = 0 \quad (9.54)$$

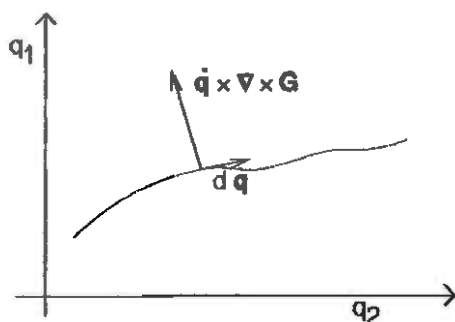


Fig. 9.8

Concluimos então que o termo giroscópico poderá contribuir para a energia do sistema apenas quando o vetor \mathcal{G} depender

⁵ Os símbolos $\partial/\partial \mathbf{q}$ e ∇ indicam o operador *gradiente* em relação a \mathbf{q} .

explicitamente do tempo. No sistema que estamos considerando, porém,

$$\mathcal{G} = (0, -\alpha_1) \quad (9.55)$$

portanto $\partial \mathcal{G} / \partial t = 0$.

Como observação final sobre as propriedades do termo giroscópico, podemos destacar que a expressão $-\dot{q}_2 q_1$ pode ser substituída na lagrangiana por $q_2 \dot{q}_1$. De fato,

$$-\dot{q}_2 q_1 = q_2 \dot{q}_1 - \frac{d}{dt} (q_1 q_2) \quad (9.56)$$

mas ao substituirmos em \mathcal{L} a derivada total desaparece no cálculo da variação da ação $\delta \int \mathcal{L} dt$, daí podermos descartá-la da lagrangiana.

9.2.5 Forças não conservativas. Vamos agora considerar o circuito completo acrescentando à rede (conservativa, a menos de $I_g(t)$) da Fig. 9.3 as forças não conservativas, independentes do tempo, constituídas pelos resistores não-lineares e fontes controladas, conforme mostrado na Fig. 9.2 b). A lagrangiana do sistema continua sendo a dada pela Eq. (9.42) mas a variação $\delta \mathcal{L}$ nos leva a :

$$\int_{t_1}^{t_2} dt \left\{ \delta \mathcal{L} + \delta q_1 \left(\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_1} \right) + \delta q_2 \left(\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_2} \right) \right\} = 0 \quad (9.57)$$

com

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_1} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_1} = Q_1(q_1, q_2) \quad (9.58)$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_2} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_2} = Q_2(q_1, q_2) \quad (9.59)$$

onde as forças não conservativas são dadas por:

$$Q_1 = (\alpha' - 1) \Phi' + (\beta' + \gamma') \dot{q}_2 + \beta' I_g - g_o \dot{q}_1$$

(9.60)

$$Q_2 = -\Lambda' \quad (9.61)$$

A energia do sistema não conservativo com corrente externa é dado ainda pela Eq. (9.45). A membrana em repouso corresponde a $\dot{q}=V'=0$. Portanto a energia cinética nestas condições é nula e o termo adicional de energia tem um valor constante que depende do estado passado do sistema. Consideremos nulo este termo para podermos afirmar que:

Em estado de repouso continuado, a energia do sistema é nula.

À luz desta afirmação fica esclarecida agora a razão de havermos realizado a transformação das variáveis I e V em I' e V', respectivamente, nos levando às alterações na representação do circuito equivalente, mostradas na Fig. 9.2. Ou seja, nosso objetivo era utilizar variáveis tais que a rede em equilíbrio no repouso permaneça imóvel no espaço de estados, evitando a objeção levantada por A. Szatrowski [158] em sua contestação ao sistema de coordenadas de Chua-McPherson [131], aqui utilizado.

9.2.6 Variação da energia. A derivada total da função \mathcal{L} , em relação ao tempo, é dada por:

$$\frac{d\mathcal{L}}{dt} = \sum_{i=1}^2 \left[\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} \dot{q}_i \right) - \dot{q}_i \left(\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_i} \right) \right] + \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial t} \quad (9.62)$$

Reagrupando, obtemos:

$$\frac{d}{dt} \left(\sum_{i=1}^2 \dot{q}_i \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} - \mathcal{L} \right) = \sum_{i=1}^2 \dot{q}_i \left(\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_i} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial q_i} \right) - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial t} \quad (9.63)$$

Usando as Eq. (9.45), (9.58) e (9.59):

$$\frac{dE}{dt} = \dot{q}_1 Q_1 + \dot{q}_2 Q_2 - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial t} \quad (9.64)$$

onde

$$\frac{\partial \mathcal{E}}{\partial t} = q_1 \dot{I}_s \quad (9.65)$$

Da Eq. (9.64) podemos distinguir os seguintes casos. Se nos referirmos ao circuito da Fig. 9.3, em que as forças Q_1 e Q_2 são nulas, então a energia do sistema será constante se a corrente injetada for constante (sistema esclerônomo). Quando $I_s(t)$ varia no tempo (sistema reônomo) a variação da energia no intervalo de tempo $\Delta t = t_2 - t_1$ é dada por:

$$\left[\sum q_i \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial q_i} - \mathcal{E} \right] \Big|_{t_1}^{t_2} = \Delta E = - \int_{t_1}^{t_2} \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial t} dt = - \int_{t_1}^{t_2} q_1(t) \dot{I}_s(t) dt \quad (9.66)$$

Para um entendimento da Eq. (9.66) num contexto mais amplo, ver Lanczos [168].

A Eq. (9.64) permite calcular a potência instantânea dE/dt absorvida ou liberada pela membrana, sob grampeamento espacial, durante a passagem de potenciais de ação. Como não há restrição da forma de $I_s(t)$ para a validade desta equação, acreditamos que ela venha a constituir-se em instrumento útil no estudo da troca de energia para interpretação do metabolismo e no estudo de espectro da potência sob regime de excitação periódica. A forma desse espectro geralmente é útil na identificação de processos caóticos [121, 169], e indicaremos no Cap. 10 que a geração caótica de impulsos aparentemente ocorre, sob certas condições, no circuito eletrônico análogo ao do diagrama da Fig. 9.2, montado em nosso laboratório. Nos limitaremos neste trabalho a mostrar esta evidência experimental no Cap. 10 e à elaboração da base teórica em andamento no presente capítulo, transferindo para outra ocasião um possível aprofundamento na análise matemática dos espectros. O que iremos fazer aqui será apresentar, em forma gráfica, o resultado do cálculo da potência e da energia em trânsito durante um potencial de ação de membrana. Indicaremos depois um encaminhamento para estudo de estabilidade aproveitando a Eq. (9.64) na formalidade do método direto de Liapunov.

9.2.7 A questão da troca de calor. A Fig. 9.9 mostra um potencial de ação de membrana obtido por choque de 20 nC/cm_2 sobre o circuito da Fig. 9.2, e a correspondente potência instantânea calculada pela Eq. (9.64). A Fig. 9.10 mostra esta mesma potência instantânea porém destrinchada em várias componentes cujas origens podem ser fisicamente identificadas observando o circuito equivalente. A Fig. 9.11 mostra a energia total dada pela Eq. (9.45) e suas componentes absorvida e liberada. O cálculo destas componentes pode ser feito pela integração das componentes positiva e negativa da potência. Cálculos análogos podem ser aplicados a potenciais de ação de propagação. Neste caso deveremos considerar o circuito da seção elementar (Fig. 7.12) e escrever a densidade de lagrangiana, cuja expressão tem a mesma forma da Eq. (9.42), mas com q_1 e q_2 , e cada um dos vários parâmetros, agora funções também da distância ℓ . \dot{q}_1 e \dot{q}_2 devem ser substituídos por derivadas parciais em relação ao tempo. As forças generalizadas passam também a ser densidades de força, com expressões da mesma forma das Eq. (9.60) e (9.61), porém acrescentando a Q_1 o termo de difusão. É claro que para a solução de impulso propagando-se a uma velocidade constante num axônio uniforme, isto é, de parâmetros fixos, a derivada parcial em relação a ℓ passa a ser derivada ordinária em relação ao tempo. As expressões para cálculo da energia e potência têm também a mesma forma das Eq. (9.54) e (9.64).

Desde a década de 1920 tem sido observada na membrana do nervo a produção e absorção de calor durante cada impulso, fenômeno este que tem resistido a explicações teóricas. Sabe-se que o calor gerado inicialmente é rapidamente reabsorvido, como mostram as curvas de variação de temperatura registradas por Howarth *et al.* [161, 162]. Uma das teorias existentes propõe a hipótese de aquecimento por efeito Joule causado pela corrente de descarga do capacitor durante a despolarização, sendo que na repolarização haveria absorção de energia térmica. Entretanto, as experiências indicam que o calor liberado é cerca de duas vezes superior à variação de energia do capacitor.

Na Fig. 9.12 a) a curva 1 é a mesma energia $E(t)$ da Fig. 9.10 associada ao potencial de ação de membrana. Esta curva indica que as forças generalizadas Q_1 e Q_2 injetam energia que

fica armazenada durante o transcorrer das fases ascendente e descendente do potencial de ação, sendo depois reduzido o nível para um valor negativo pela ação do último termo da Eq. (9.60). Neste contexto, uma tentativa de adaptação da acima mencionada teoria do capacitor poderia ser feita incluindo a energia do indutor e supondo que a extração de energia devida ao referido termo da Eq. (9.64) não represente efeito Joule e sim outro tipo de perda na realização de trabalho nos poros passivos, isto é, permanentemente abertos associados a g_L e g_K . Ignorando a influência daquele termo o cálculo da energia resulta na curva 2 da Fig. 9.11 a). O pico da energia equivale ao dobro da variação de energia do capacitor, portanto de acordo com observações experimentais relativas ao calor. Esta coincidência quantitativa sugere que um exame mais aprofundado seja realizado para tentar estabelecer conceitualmente a conexão entre a energia e o calor absorvidos e liberados. Um entendimento qualitativo pode ser encaminhado se considerarmos que o trabalho das forças generalizadas envolve o controle dos fluxos dos íons de sódio e de potássio através da membrana, e que este controle traduz-se, essencialmente, na abertura e fechamento de canais. Tomando por base o modelo de dipolos de Wei [163], o processo de abertura ocorre com liberação de calor para a membrana devido à transição de estados de dipolos, que mudam de direção. Neste sentido é curioso notar que a forma do gráfico da energia tal como na curva 2 da Fig. 9.12 a) parece guardar uma correspondência com as curvas de condutância de sódio e de potássio mostradas na Fig. 9.12 b). Supondo que o calor seja proporcional ao número de canais abertos, portanto às condutâncias instantâneas, e que as energias de salto dos dipolos sejam diferentes conforme o canal seja de sódio ou de potássio, podemos adotar constantes de proporcionalidade convenientes e obter curva como a indicada na Fig. 9.12 b), que é simultânea e de forma semelhante à curva 2 da Fig. 9.12 a).

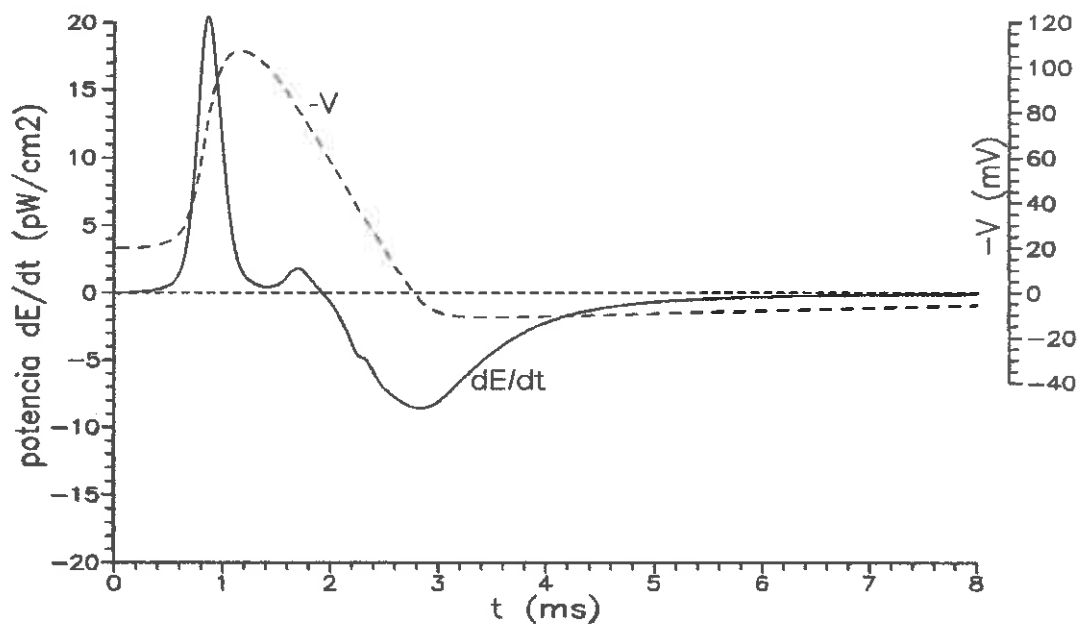


Fig. 9.9

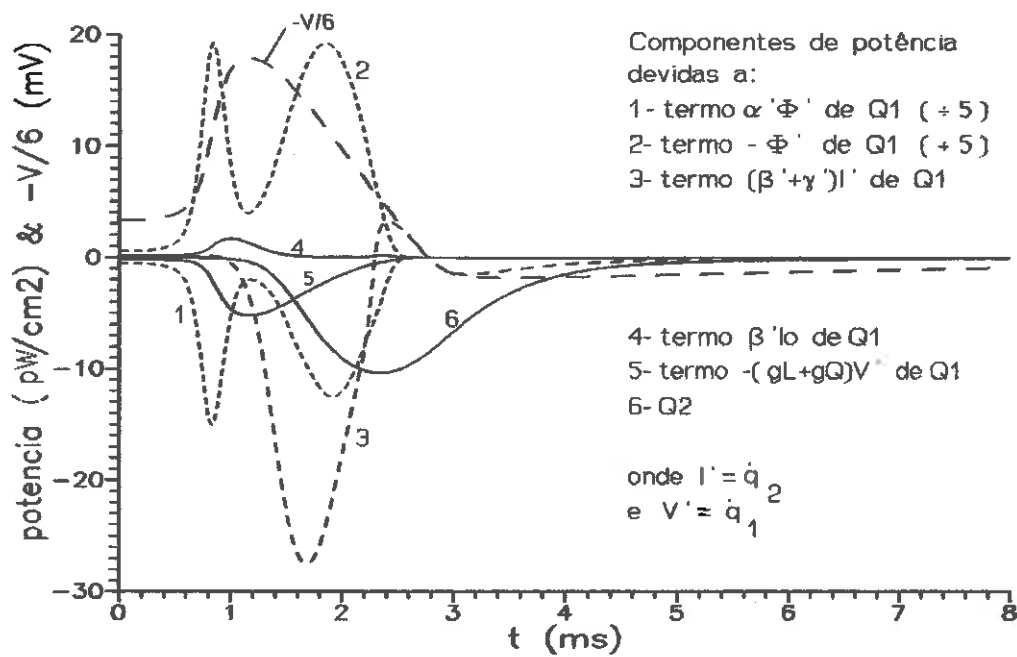


Fig. 9.10

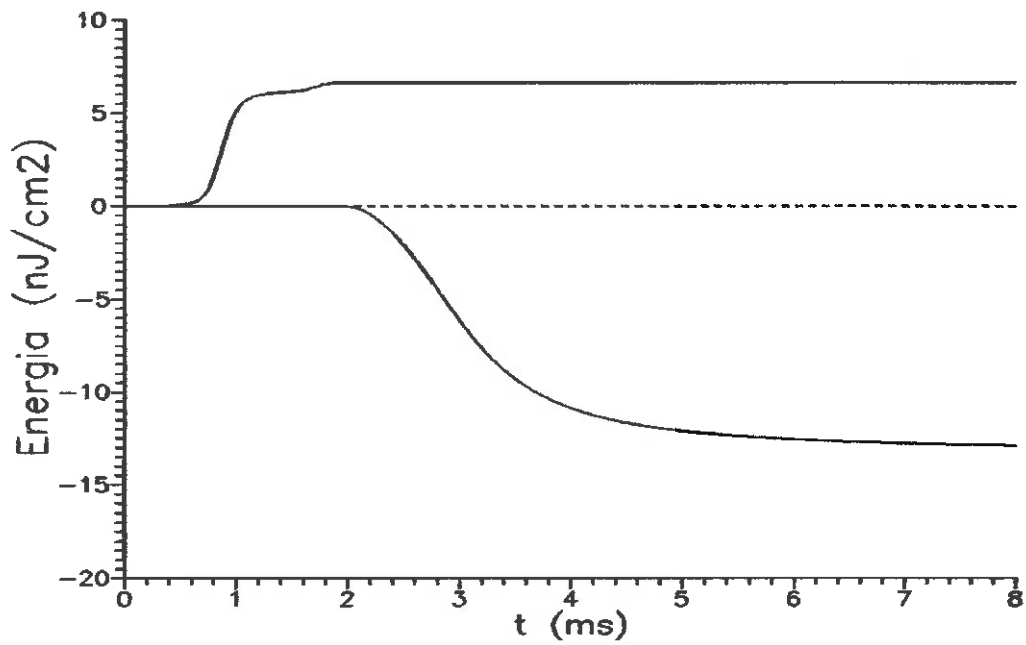


Fig. 9.11

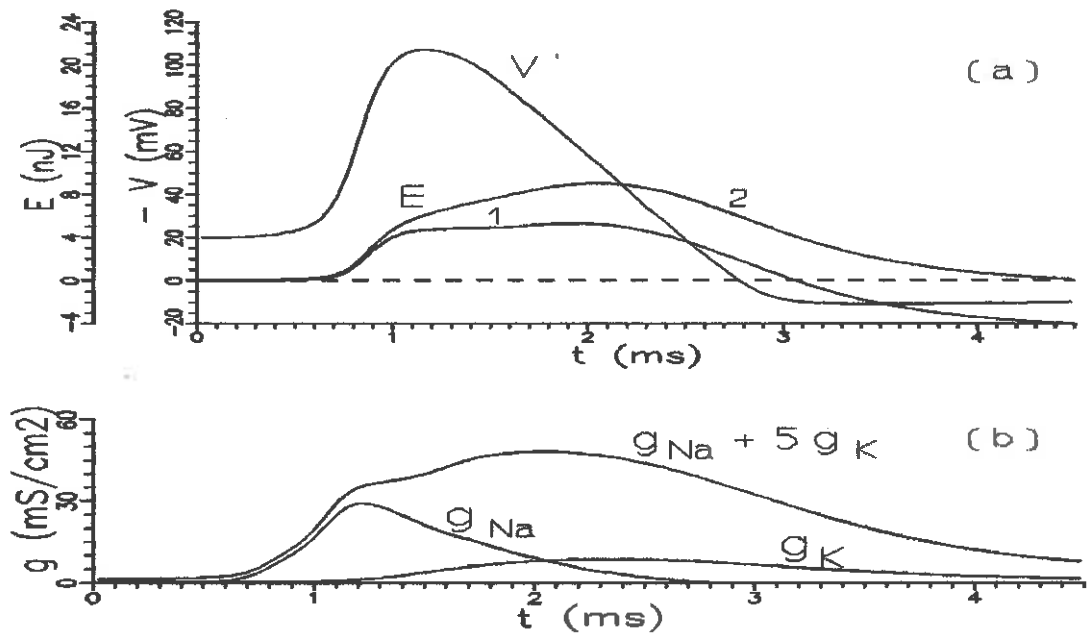


Fig. 9.12

9.2.8 Estabilidade. Podemos estudar a estabilidade do ponto quiescente do circuito da Fig. 9.2 pelo método direto de Liapunov [152]. Consideremos as variáveis q_1 , q_2 , \dot{q}_1 e \dot{q}_2 numa região contendo a origem. O método consiste em estabelecer para esta região uma função $P(q_1, q_2, \dot{q}_1, \dot{q}_2)$ positiva definida e estudar sua variação dP/dt . Pelo teorema de Liapunov [152] temos as seguintes possibilidades relativamente ao ponto de equilíbrio do sistema na referida região:

$$\begin{aligned} \dot{P} \leq 0 & \rightarrow \text{equilíbrio estável} \\ \dot{P} < 0 & \rightarrow \text{assintoticamente estável} \\ \dot{P} > 0 & \rightarrow \text{instável} \end{aligned} \quad (9.67)$$

Na teoria da estabilidade devemos distinguir a estabilidade local da estabilidade global. Se um sistema é globalmente estável significa que voltará sempre ao equilíbrio independentemente do número e natureza dos pontos críticos. Em compensação, o comportamento da função P de Liapunov é mais fortemente condicionado. Por outro lado, no estudo da estabilidade local leva-se em conta apenas uma região não necessariamente ampla ao redor da origem, a qual é o ponto singular sob análise. Outra observação a fazer é que a função P pode conter uma dependência explícita do tempo t , e neste caso o teste da estabilidade assintótica exige que encontremos uma função positiva definida $W(q_1, q_2, \dot{q}_1, \dot{q}_2)$ (isto é, independente explicitamente de t) tal que satisfaça à condição:

$$P \leq W \quad (9.68)$$

A expressão da energia na Eq. (9.45) pode ajudar como ponto de partida para, mediante modificações apropriadas, construir uma função de Liapunov. Como as equações de estado do circuito em consideração independem das coordenadas q_1 e q_2 , as condições do teorema podem restringir-se ao subespaço das velocidades. Uma primeira tentativa consiste em escrever P como:

$$P = P_1 = \frac{1}{2} C_M \dot{q}_1^2 + \int \dot{q}_2 L'(\dot{q}_2) d\dot{q}_2 \quad (9.69)$$

$P_1=0$ na origem, a qual é um ponto singular pois por definição $I'=0$ e $V'=0$ nos valores de equilíbrio $I=I_0$ e $V=V_0$. Comparando a

Eq. (9.70) com a Eq. (9.45), a expressão de P pode ser posta na forma:

$$P_1 = E - V'_K q_2 + (I_o + \bar{I}_s) q_1 \quad (9.70)$$

Usando a Eq. (9.64), escrevemos:

$$\begin{aligned} \dot{P}_1 &= \dot{E} - V'_K \dot{q}_2 + (I_o + I_s) \dot{q}_1 = \\ &= \dot{q}_1 (Q_1 + I_o + \bar{I}_s) + \dot{q}_2 (Q_2 - V'_K) \end{aligned} \quad (9.71)$$

Entretanto, P_1 não é uma função de Liapunov por exemplo para $\bar{I}_s=0$, como esperaríamos. A solução $dP_1/dt=0$ é dada pela linha tracejada na Fig. 9.13 a). A seguinte forma modificada mostra-se adequada:

$$P = P_1 + 0.75 \dot{q}_1^2 \quad (9.72)$$

cuja derivada fica dada por (para $\bar{I}_s=0$):

$$\dot{P} = -1.5 \dot{q}_1 \dot{q}_2 + \dot{q}_2 (Q_2 - V'_K) + 2.5 \dot{q}_1 (q_1 + I_o) \quad (9.73)$$

A Fig. 9.13 a) mostra o domínio de atração, cuja fronteira é indicada pela linha cheia. Eventualmente um aperfeiçoamento da função P poderá estender o domínio. Uma dificuldade quanto a isto reside no fato de o sistema possuir limiar de disparo. O limiar situa-se na região excluída do domínio de atração nestas figuras. A Fig. 9.13 b) mostra a curva completa no plano. Esta figura dá indicações sobre o comportamento *global* do sistema em relação ao ponto de equilíbrio.

Podemos usar expressões como estas para determinar o intervalo de valores de \bar{I}_s para os quais o sistema é assintoticamente estável, lembrando porém que para cada \bar{I}_s alguns parâmetros da Eq. (9.73) precisam ser alterados, conforme vimos na Seq. 9.2.2. Se aplicarmos o teorema de Hopf sobre o sistema de duas variáveis com \bar{I}_s como parâmetro de bifurcação será possível calcular o valor crítico de \bar{I}_s , a partir do qual há o estabelecimento de ciclos limites para o sistema [119]. Seria interessante tentar realizar a investigação desta propriedade diretamente com as Eq. (9.71) e (9.73), eventualmente com modificações. Este estudo da variação de \bar{I}_s assim como do efeito de $I_s(t)$ periódico não será realizado aqui.

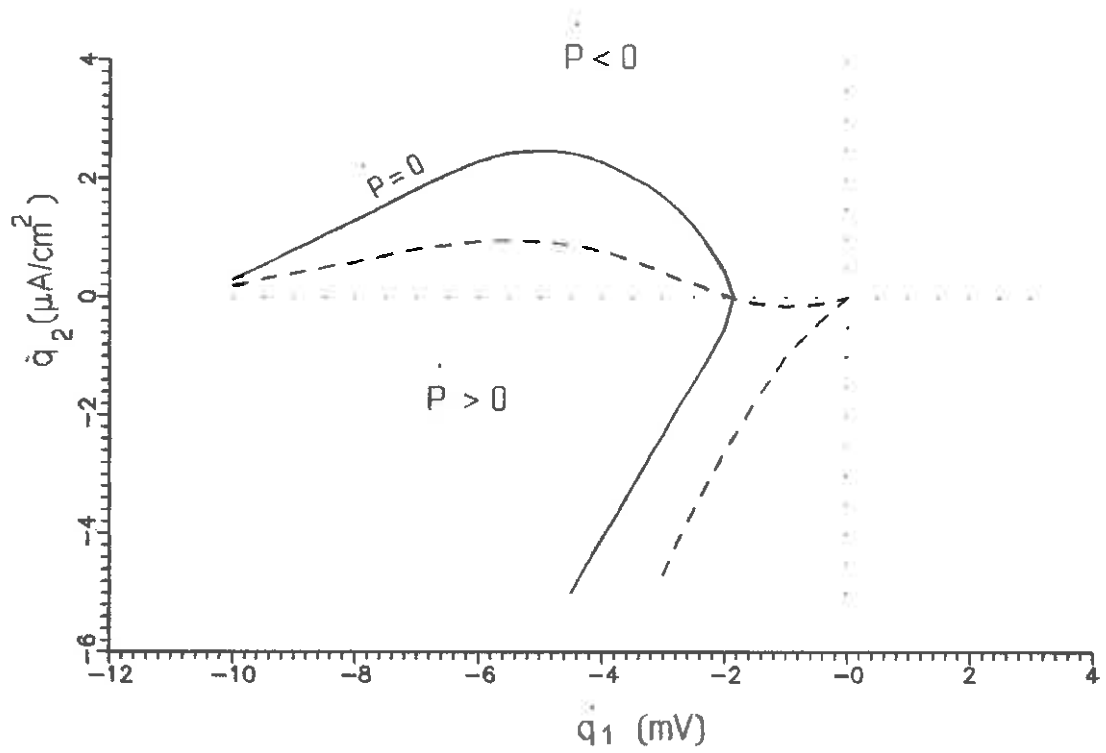


Fig. 9.13 a) Domínio de atração para $\bar{I}_s = 0$ (vide texto).

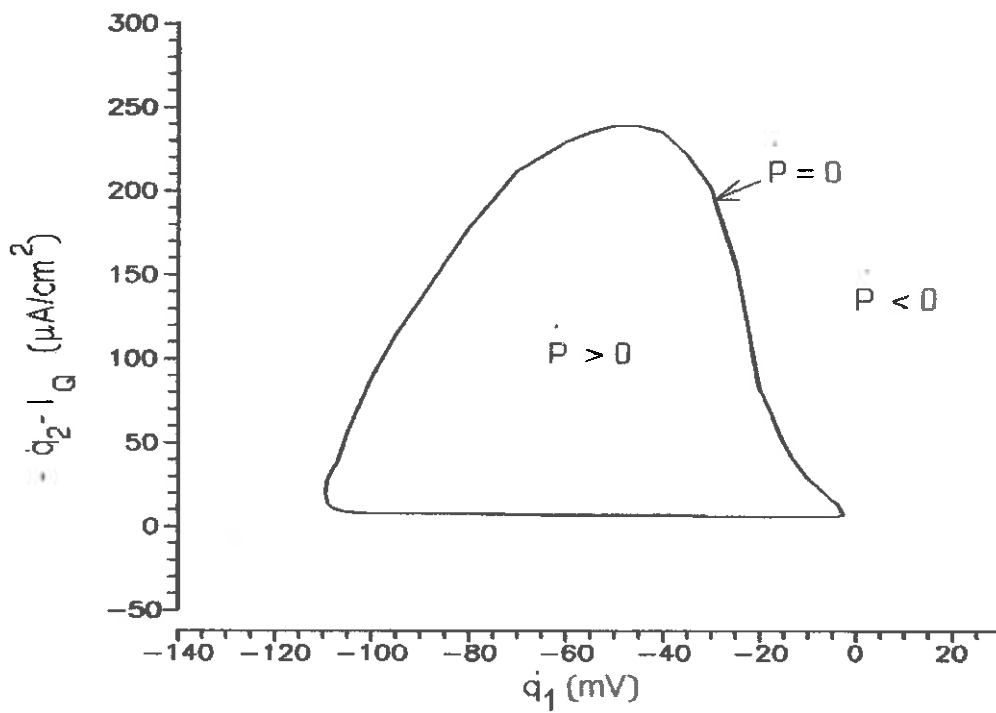


Fig. 9.13 b) Traçado completo da fronteira do domínio de atração (vide texto).

9.2.9 A hamiltoniana. A formulação hamiltoniana consiste na construção da função $\mathcal{H}(q_1, q_2, p_1, p_2)$ a partir da lagrangiana $\mathcal{L}(q_1, q_2, \dot{q}_1, \dot{q}_2)$ por meio da transformação de Legendre. As velocidades \dot{q}_1 e \dot{q}_2 devem ser substituídas pelos momentos p_1 e p_2 definidos por [166]:

$$p_1 = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_1} \quad ; \quad p_2 = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{q}_2} \quad (9.74)$$

Com \mathcal{L} dado pela Eq. (9.42) temos:

$$p_1 = C_M \dot{q}_1 \quad (9.75)$$

$$p_2 = \tau \Lambda'(\dot{q}_2) - q_1 + 4\tau e^{\frac{\Lambda(\dot{q}_2) + 19}{4}} + C \quad (9.76)$$

onde a constante C pode ser determinada impondo que no repouso a energia cinética seja nula (ver Seç. 9.2.5). A Eq. (9.76) não pode ser invertida, e temos assim \dot{q}_2 dado como uma função implícita do argumento $p_2 + q_1$. Se quisermos trabalhar com uma função explícita aproximada podemos trabalhar com alguma função ajustada à forma gráfica da equação. Outra opção é ignorar, sem muito prejuízo, o termo de correção σ utilizado para as curvas de grampeamento no Cap. 7, Eq. (5.28). Como consequência o penúltimo termo da Eq. (9.76) desaparece e, com o auxílio da Eq. (7.5), poderemos escrever:

$$\dot{q}_1 = \frac{p_1}{C_M} \quad (9.77)$$

$$\dot{q}_2 = I_0 + \frac{K}{1 + e^{-2.5 + \exp[0.4 \sinh[0.0325(67 + \frac{p_2 + q_1}{4}) - C] + 0.8]}} \quad (9.78)$$

Vamos simbolizar a equação de \dot{q}_2 da Eq. (9.78) (ou qualquer outra inversa aproximada da Eq. (9.76)) através da notação $\dot{q}_2^\circ(q_2 + p_1)$, que significa que \dot{q}_2 é uma função composta da função $p_2 + q_1$ ⁶. A hamiltoniana fica então dada por:

⁶Por exemplo, $f[g(x)]$ pode ser simbolizada por $f \circ g(x)$.

$$\mathcal{H} = p_1 \dot{q}_1 + p_2 \dot{q}_2 - \mathcal{L} = \frac{p_1^2}{C_M} + p_2 \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1) - \mathcal{L}(q_1, q_2, \frac{p_1}{C_M}, \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1)) \quad (9.79)$$

onde, eliminando a integral dupla via integração por partes:

$$\mathcal{L} = \frac{p_1^2}{2C_M} + (p_2 + q_1) \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1) - \int \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1) d(p_2 + q_1) + \\ - q_1 \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1) + (I_o + I_s) q_1 - V'_K q_2 \quad (9.80)$$

Assim,

$$\mathcal{H} = \frac{p_1^2}{2C_M} + \int \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1) d(p_2 + q_1) - (I_o + I_s) q_1 + V'_K q_2 \quad (9.81)$$

A transformação acima efetuada é reversível, podendo-se partir da função $\mathcal{H}(q_1, q_2, p_1, p_2, t)$ e obter $\mathcal{L}(q_1, q_2, \dot{q}_1, \dot{q}_2, t)$ através de procedimento análogo.

As equações de movimento obtidas de \mathcal{H} são as equações de primeira ordem de Hamilton:

$$\dot{q}_1 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_1} \quad \dot{q}_2 = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_2} \\ \dot{p}_1 = - \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_1} + Q_1 \\ \dot{p}_2 = - \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_2} + Q_2 \quad (9.82)$$

onde Q_1 e Q_2 são as forças identificadas nas Eq. (9.60) e (9.61), mas agora expressas em termos das novas coordenadas:

$$Q_1 = (\alpha' - 1) \Phi' + (\beta' + \gamma') \dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1) + \beta' I_o - \frac{g_o}{C_M} p_1 \quad (9.83)$$

$$Q_2 = - \Lambda' [\dot{q}_2^\circ(p_2 + q_1)] \quad (9.84)$$

onde os argumentos de α' , Φ' , β' e γ' são alterados de acordo com as Eq. (9.77) e (9.78). A derivada total de \mathcal{H} em relação ao

tempo é:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} &= \sum \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_i} \dot{q}_i + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} \dot{p}_i \right] + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial t} = \\ &= \sum \left[\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_i} \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_i} \left(- \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_i} + Q_i \right) \right] + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial t} \end{aligned} \quad (9.85)$$

Ou seja:

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} = Q_1 \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_1} + Q_2 \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_2} + \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial t} \quad (9.86)$$

Identificando a função \mathcal{H} com a energia E do sistema, a Eq. (9.86) equivale à Eq. (9.64), em termos das variáveis q_1 , q_2 , p_1 e p_2 .

9.2.10 Outras indicações para o estudo da estabilidade.

Uma noção diferente da estabilidade da rede da Fig. 9.2 a partir da formulação hamiltoniana pode ser elaborada. Este tema foi em parte explorado em 1979 por Gruszczynski e Szatkowski [170], em consequência da publicação então recente da teoria de Chua-McPherson [131]. Consideremos o espaço de fase das coordenadas q_i e momentos p_i e abordemos o problema da estabilidade intuitivamente como a variação no tempo de um volume, neste espaço, contendo um conjunto de soluções. Para o caso de um sistema hamiltoniano conservativo é bem conhecido o teorema de Liouville [168, 171] que mostra a conservação do volume a despeito de deformações no decorrer do fluxo dos pontos ao longo das trajetórias. A importância do teorema está na identificação dessa nova quantidade invariante nos sistemas conservativos, visualizando o conjunto de pontos no espaço de fase como análogo a um líquido incompressível. Todavia, em sistemas não conservativos o "líquido" poderá comprimir-se ou expandir-se.

Seja o espaço de fase tetradimensional do nosso circuito da membrana, isto é, com as variáveis q_1 , q_2 , p_1 e p_2 . Consideremos, no instante t_0 , uma região D_0 desse espaço, ocupado por um conjunto de diferentes valores iniciais q_1^0 , q_2^0 , p_1^0 , p_2^0 . Com o passar do tempo as soluções descrevem trajetórias que não se cruzam, como linhas de fluxo em um líquido tetradimensional, e no instante t a região D_0 fará corresponder uma região D_t com

as soluções $q_1(t, q_1^0, q_2^0, p_1^0, p_2^0)$, $q_2(t, q_1^0, q_2^0, p_1^0, p_2^0)$, $p_1(t, q_1^0, q_2^0, p_1^0, p_2^0)$, $p_2(t, q_1^0, q_2^0, p_1^0, p_2^0)$, cujo volume é dado por

$$V_t = \int_{D_t} dq_1 dq_2 dp_1 dp_2 \quad (9.87)$$

Definindo a matriz jacobiana [171] da transformação de variáveis como a matriz

$$J = \frac{\partial(q_1, q_2, p_1, p_2)}{\partial(q_1^0, q_2^0, p_1^0, p_2^0)} \quad (9.88)$$

temos:

$$V_t = \int_{D_0} |J| dq_1^0 dq_2^0 dp_1^0 dp_2^0$$

onde $|J|$ indica o módulo do determinante de J , portanto $|J| \geq 0$. No caso de sistema conservativo, $|J|=1$ e o volume conserva-se (como afirma o teorema de Liouville). Para estudar o caso mais geral temos que calcular a taxa

$$\frac{dV_t}{dt} = \int_{D_0} \frac{d|J|}{dt} dq_1^0 dq_2^0 dp_1^0 dp_2^0 \quad (9.89)$$

Utilizando a regra de diferenciação de determinantes [164], é fácil verificar que:

$$\frac{d|J|}{dt} = |J| \nabla \cdot \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \quad (9.90)$$

onde $\mathbf{u} = [q_1, q_2, p_1, p_2]^T$ e $\nabla = [\partial/\partial q_1, \partial/\partial q_2, \partial/\partial p_1, \partial/\partial p_2]$. Portanto,

$$\frac{dV_t}{dt} = \int_{D_0} |J| \nabla \cdot \frac{d\mathbf{u}}{dt} dq_1^0 dq_2^0 dp_1^0 dp_2^0 \quad (9.91)$$

Desta equação concluímos (ver Minorsky [172], pág. 58) que o volume ocupado pela quantidade do "líquido" no espaço de fase na região D_t será constante, ou divergirá, ou colapsará para volume nulo, dependendo do comportamento, isto é, do sinal (respectivamente nulo, positivo ou negativo) de $\nabla \cdot d\mathbf{u}/dt$. Temos, usando as equações canônicas de \mathcal{H} (Eq. (9.74)):

$$\begin{aligned} \nabla \cdot \frac{du}{dt} &= \frac{\partial \dot{q}_1}{\partial q_1} + \frac{\partial \dot{q}_2}{\partial q_2} + \frac{\partial \dot{p}_1}{\partial p_1} + \frac{\partial \dot{p}_2}{\partial p_2} = \\ &= \frac{\partial}{\partial q_1} \left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_1} \right) + \frac{\partial}{\partial q_2} \left(\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial p_2} \right) + \frac{\partial}{\partial p_1} \left(- \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_1} + Q_1 \right) + \frac{\partial}{\partial p_2} \left(- \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial q_2} + Q_2 \right) \end{aligned} \quad (9.92)$$

Portanto:

$$\nabla \cdot \frac{du}{dt} = \frac{\partial Q_1}{\partial p_1} + \frac{\partial Q_2}{\partial p_2} \quad (9.93)$$

Usando as seguintes notações:

$$\begin{aligned} \nabla_p &= \left[\frac{\partial}{\partial p_1}, \frac{\partial}{\partial p_2} \right] \\ \mathcal{Q} &= [Q_1, Q_2]^T \\ \mathcal{q} &= [q_1, q_2]^T \\ \mathcal{p} &= [p_1, p_2]^T \end{aligned}$$

o divergente da Eq. (9.93) pode ser escrito como:

$$\nabla \cdot \frac{du}{dt} = \nabla_p \cdot \mathcal{Q}(\mathcal{q}, \mathcal{p}) \quad (9.94)$$

Portanto podemos saber se o fluxo $D_0 \rightarrow D_t$ expande-se ou contrai-se ao longo do tempo através do cálculo das derivadas parciais da força Q em relação aos momentos p_1 e p_2 apenas. Para o circuito da Fig. 9.2, com $I_s(t)$ constante, o divergente $\nabla_p \cdot Q$ fica dado por:

$$\begin{aligned} \nabla_p \cdot \mathcal{Q} &= \frac{\partial Q_1}{\partial p_1} + \frac{\partial Q_2}{\partial p_2} = (\alpha' - 1) \frac{d\Phi'}{dp_1} + \Phi' \frac{\partial \alpha'}{\partial p_1} + \\ &+ \left(\frac{\partial \beta'}{\partial p_1} + \frac{d\gamma'}{dp_1} \right) \dot{q}_2 \circ (p_2 + q_1) + I_o \frac{\partial \beta'}{\partial p_1} - \frac{g_o}{C_M} - \frac{\partial \Lambda'}{\partial p_2} \end{aligned} \quad (9.95)$$

9.3 Desenvolvimento de modelo mecânico análogo.

9.3.1 Equações do sistema mecânico. Um sistema mecânico que tomaremos como matematicamente equivalente ao modelo do axônio está indicado na Fig. 9.14, onde uma massa pontual m , presa a uma mola, move-se sobre uma superfície plana girante. A outra extremidade da mola está ligada ao ponto P , que é fixo na superfície e situa-se à distância R do centro de rotação O . A velocidade angular ω é constante. A mola tem comprimento de repouso nulo e constante elástica k . A superfície de apoio interage com o ponto-massa m de modo complexo, exercendo, analogamente a certas forças de atrito, uma força F' dependente da velocidade relativa entre a massa e o plano. Esta força está

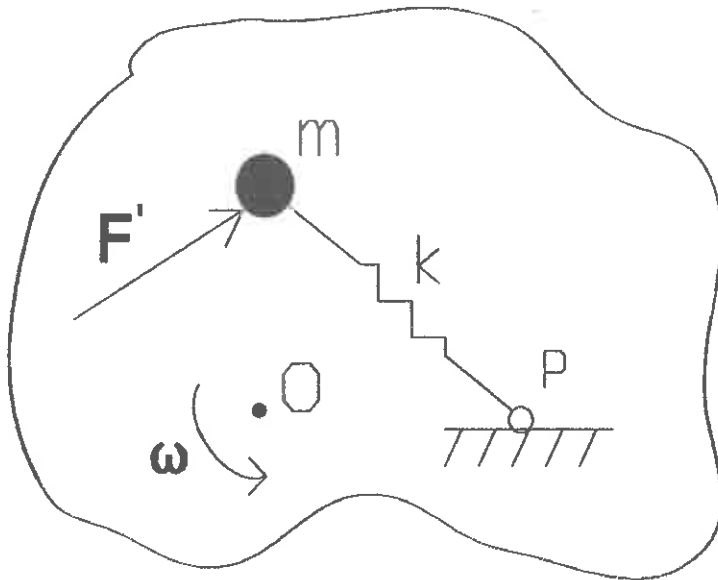


Fig. 9.14 Modelo mecânico para as equações da membrana. O ponto P é fixo no plano e O é centro de rotação.

indicada no esquema da Fig. 9.15. Nesta figura estão indicados também os eixos ortogonais x' e y' do sistema referencial inercial de origem no ponto O . Adotaremos também um referencial móvel xy que gira solidariamente com a superfície de apoio, ou seja, à mesma velocidade angular ω .

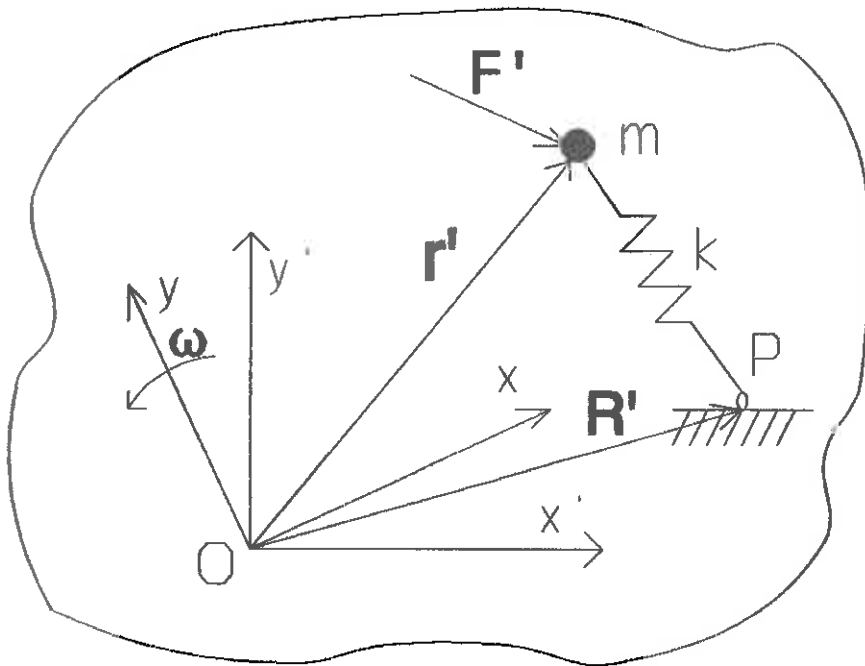


Fig. 9.15 *Sistemas de referência: o sistema $x'y'$ é inercial e o sistema xy gira com a superfície de apoio à mesma velocidade angular ω .*

A lagrangiana \mathcal{Q}' do sistema é dada por

$$\mathcal{Q}' = \frac{1}{2} m \dot{x}'^2 - \frac{1}{2} k (x' - R')^2 = \frac{1}{2} m \dot{x}'^2 - \frac{1}{2} k x'^2 + k R' x' - \frac{1}{2} k R'^2 \quad (9.96)$$

onde r' é o vetor posição de m no referencial inercial $x'y'$. O vetor R' dá a posição de P em relação ao ponto O (¹):

$$R' = R [\cos(\omega t + \theta) \hat{x}' + \sin(\omega t + \theta) \hat{y}'] \quad (9.97)$$

onde \hat{x}' e \hat{y}' são vetores unitários e θ representa uma defasagem em relação à superfície girante. O termo $kR'^2/2$ na Eq. (9.96), sendo função só do tempo, contribui apenas com uma parcela constante no cálculo da ação S , não interferindo na expressão de δS (ver [173], pág. 23) e portanto não precisa constar na lagrangiana. Então podemos reescrever \mathcal{Q}' como:

¹Nesta seção, não confundir as variáveis x e y com as dos Capítulos 5 e 6.

$$\mathcal{L}' = \frac{1}{2} m \dot{x}'^2 - \frac{1}{2} k x'^2 + k R' \cdot x' \quad (9.98)$$

Todavia, as equações de movimento do modelo mecânico só serão formalmente equivalente às equações do axônio se considerarmos o sistema da Fig. 9.15 sob a perspectiva de um observador situado no referencial não-inercial xy . Para ele, a lagrangiana apresenta-se como:

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2} m (\dot{\mathbf{r}} + \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r})^2 - \frac{1}{2} k r^2 + k R \cdot \mathbf{r} \quad (9.99)$$

onde \mathbf{r} é o vetor posição de m no sistema xy e $\boldsymbol{\omega}$ é o vetor axial, perpendicular ao plano, associado à velocidade angular ω no sentido anti-horário. O vetor R é constante, dado por:

$$\mathbf{R} = R [\cos\theta \hat{x} + \sin\theta \hat{y}] \quad (9.100)$$

A obtenção da Eq. (9.99) a partir da Eq. (9.98) é feita usando a transformação de coordenadas:

$$\begin{aligned} x &= x' \cos\omega t + y' \sin\omega t \\ y &= -x' \sin\omega t + y' \cos\omega t \end{aligned} \quad (9.101)$$

Derivando em relação ao tempo, obtemos:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \dot{x}' \cos\omega t + y' \sin\omega t + \omega y \\ \dot{y} &= -\dot{x}' \sin\omega t + \dot{y}' \cos\omega t - \omega x \end{aligned} \quad (9.102)$$

onde os termos envolvendo x' e y' em cada equação representam as coordenadas de \hat{i}' referidas ao sistema xy . Usaremos, correspondentemente, a notação \hat{i}'_{xy} , e podemos então escrever:

$$\hat{i}'_{xy} = \hat{i} + \omega x \hat{y} - \omega y \hat{x} = \hat{i} + \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r} \quad (9.103)$$

Como o valor absoluto de um vetor não depende do sistema de coordenadas utilizado, temos que:

$$\begin{aligned} \dot{x}'^2 &\equiv \dot{x}'^2_{xy} \\ \dot{x}'^2 &\equiv \dot{x}^2 \end{aligned} \quad (9.104)$$

Além disto, é simples verificar que, para R' e R dados respectivamente pelas Eq. (9.97) e (9.100), vale a relação:

$$R' \cdot x' = R \cdot x \quad (9.105)$$

e fica assim demonstrada a Eq. (9.99). Em notação vetorial, a equação de movimento pode ser escrita como:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{x}} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial x} = F \quad (9.106)$$

Estes resultados serão utilizados e interpretados na subseção a seguir. Para uma equivalência mais completa com as equações da membrana, poderemos acrescentar à lagrangiana a contribuição de um potencial dependente da velocidade. Isto será considerado na Subseção 9.3.4.

9.3.2 Considerações sobre a indutância. A conexão do modelo da membrana com o sistema mecânico apresentado acima será desenvolvido em duas etapas. Desde logo podemos afirmar que o detalhe matemático que complica esta conexão é a não-linearidade da indutância L' . Vamos então, baseados no aspecto da Fig. 9.16, reescrever a expressão de L' como:

$$L'(I') = L_0 + \Delta L'(I') \quad (9.107)$$

onde o primeiro termo é uma constante e o segundo termo corresponde a uma modulação da indutância, conforme mostra a Fig. 9.17. Então a primeira etapa acima referida consiste em adotar o valor

$$L'(I') = L'_0 \quad (\text{aproximadamente}) \quad (9.108)$$

e a outra etapa desta teoria tratará de estender conceitualmente

o resultado estabelecido com a indutância constante. Veremos nas Seç. 9.3.4 e 9.3.5 que o modelo exato pode ser elaborado mediante duas abordagens alternativas.

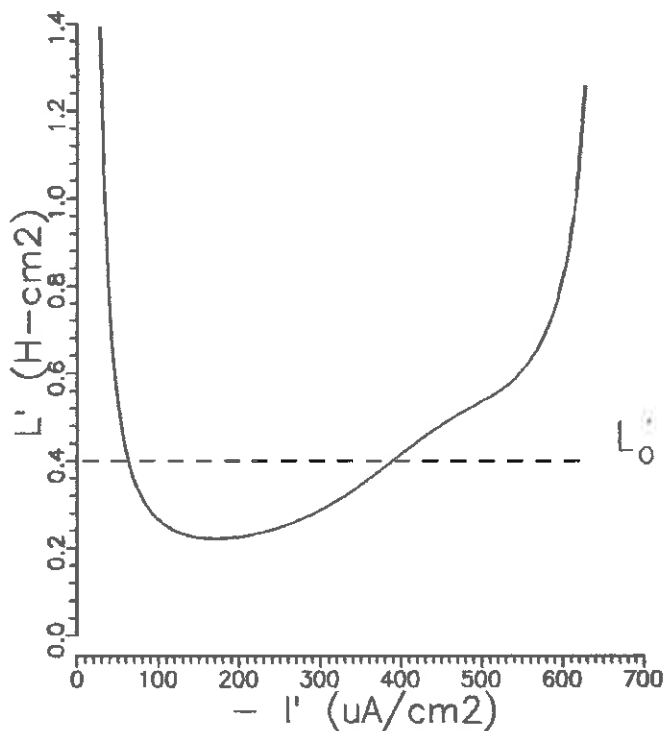


Fig. 9.16 Gráfico de $L'(I')$ utilizando informações do Cap. 7.

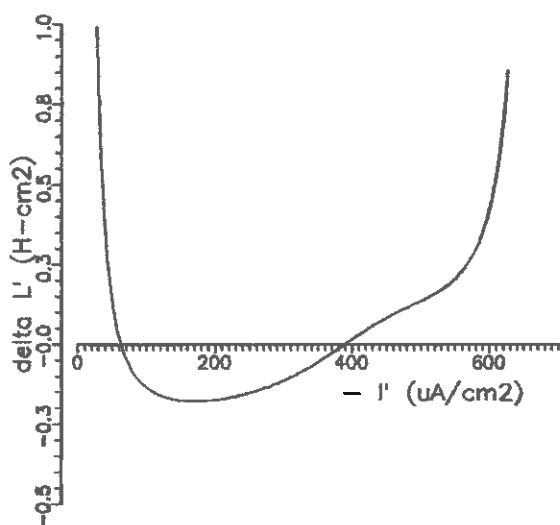


Fig. 9.17 Gráfico da modulação $\Delta L'$.

9.3.3 A aproximação $L' \approx L_0$ não interfere demasiado nas propriedades do modelo relativamente ao cálculo de potenciais de ação, a menos de uma redução do retarde inicial e certa deformação nas formas de onda⁸. A Fig. 9.18 mostra o traçado de $V(t)$ correspondente a potencial de ação calculado com o modelo de circuito desenvolvido no Cap. 8, mas tomando L' constante ($L=L'=0.4$).

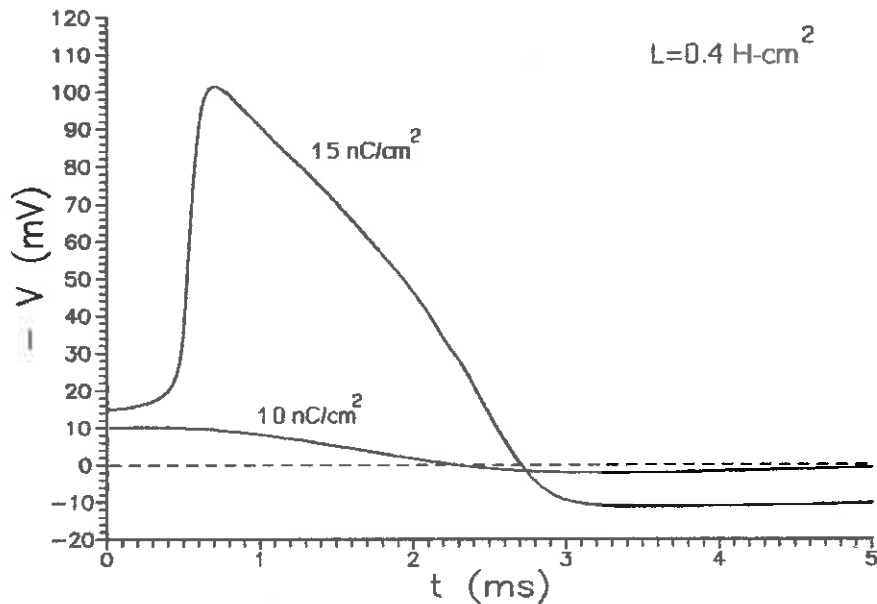


Fig. 9.18 Traçado de $V(t)$ com $L=\text{constante}$ ($L'=L^0=0.4 \text{ H-cm}_2$),

Definamos uma quantidade K_1 como:

$$K_1 = 1 \frac{\text{metro}}{\text{milivolt} \cdot \text{milissegundo}} \quad (9.109)$$

e sejam as variáveis x e y dadas por:

$$x = K_1 q_1, \quad y = K_1 q_2 \sqrt{\frac{L'_0}{C_M}} \quad (9.110)$$

onde q_1 e q_2 estão definidas nas Eq. (9.19) e (9.20). É simples

verificar que x e y têm dimensão de distância, medida em metros.

⁸ Uma segunda aproximação seria acrescentar a L_0' um termo da forma $A \cdot \exp(BI')$.

Definamos também a frequência angular

$$\omega = \frac{1}{2\sqrt{L'_0 C_M}} \quad (9.111)$$

medida em radianos por segundo.

Podemos agora inverter as Eq. (9.58) e (9.59) do modelo da membrana, apresentadas na Seç. 9.2.5, em termos das variáveis mecânicas. Assim, usando a Eq. (9.108):

$$C_M \ddot{q}_1 = -\dot{q}_2 + I_o + Q_1 \quad (9.112)$$

$$L'_0 \ddot{q}_2 = \dot{q}_1 - V'_K + Q_2 \quad (9.113)$$

Multiplicando e dividindo o primeiro membro da Eq. (9.112) por K_1 e o segundo membro por $K_1 \sqrt{(L'_0/C_M)}$, e procedendo de modo inverso na Eq. (9.113), obtemos:

$$\frac{C_M}{K_1} K_1 \ddot{q}_1 = \frac{K_1 \sqrt{\frac{L'_0}{C_M}} (-\dot{q}_2 + I_o + Q_1)}{K_1 \sqrt{\frac{L'_0}{C_M}}} \quad (9.114)$$

$$\frac{L'_0 \sqrt{\frac{L'_0}{C_M}} K_1 \ddot{q}_2}{K_1 \sqrt{\frac{L'_0}{C_M}}} = \frac{K_1 (\dot{q}_1 - V'_K + Q_2)}{K_1} \quad (9.115)$$

Utilizando as relações (9.100) chegamos a:

$$\ddot{x} = \frac{1}{\sqrt{L'_0 C_M}} [-\dot{y} + K_1 \sqrt{\frac{L'_0}{C_M}} (I_o + I_B + Q_1)] \quad (9.116)$$

$$\ddot{y} = \frac{1}{\sqrt{L'_0 C_M}} [\dot{x} + K_1 (-V'_K + Q_2)] \quad (9.117)$$

Multiplicando ambas as equações acima por uma massa m qualquer, por exemplo de 1 kg, e usando a Eq. (9.111), obtemos:

$$m\ddot{x} = -2m\omega\dot{y} + a_x + F_x \quad (9.118)$$

$$m\ddot{y} = 2m\omega\dot{x} + a_y + F_y \quad (9.119)$$

onde:

$$\begin{aligned} a_x &= m \frac{K_1}{C_M} (I_o + I_s) = a_x(t) \\ a_y &= -2m\omega K_1 V_K' \\ F_x &= m \frac{K_1}{C_M} Q_1 \\ F_y &= 2m\omega K_1 Q_2 \end{aligned} \quad (9.120)$$

As Eq. (9.118) e (9.119) acima constituem portanto a expressão do modelo da membrana em termos das variáveis mecânicas x e y , cujo significado dinâmico vamos visualizar a seguir:

A força não conservativa $F = [F_x, F_y]^T$ pode ser interpretada como uma força de interação entre um corpo de massa m e o meio no qual esse corpo se movimenta. A expressão de F , em nosso problema, é uma função bastante complicada das componentes \dot{x} e \dot{y} da velocidade do corpo. Interpretar fisicamente a natureza do meio e da interação excede os domínios da Mecânica, como bem argumenta Landau [166] ao comentar a consideração de forças de atrito. Ocorre que algumas forças originárias de complexas interações de natureza não mecânica podem ser expressas em termos das variáveis mecânicas de posição e velocidade. É o caso, por exemplo, de certos sistemas oscilatórios de pequena amplitude em que a dissipação da energia por fricção pode ser traduzida empiricamente em termos de uma força que é função só da velocidade do corpo oscilante.

No presente estudo o corpo m movimenta-se num plano. Tal como na Seç. 9.3.1, consideraremos este plano como uma superfície rígida girando à velocidade ω em torno do ponto O . Neste ponto O fixamos o sistema de coordenadas xy que gira junto

com o plano. Vamos imaginar que as constituições físicas desta superfície plana girante e do corpo m sejam tais que ao entrarem em contato surge a força F , dependente só da velocidade relativa entre ambos. O fato de F ser função não-linear das componentes dessa velocidade relativa indica que a natureza física da interação apresenta propriedades anisotrópicas. Numa posterior versão do modelo exato (na Seq. 9.3.4) iremos, por conta dessa anisotropia, atribuir à superfície do plano a existência de um campo adicional de forças na direção do eixo y , originário do potencial escalar $V(\dot{y})$ devido à modulação $\Delta L'$ da indutância. Este campo será ignorado nesta primeira abordagem.

Uma observação adicional que é importante salientar diz respeito à consideração das variáveis abstratas z e h (ou w : ver Seq.6.10). Se o presente modelo, cuja versão mais exata será vista nas Subseq. 9.3.4 e 9.3.5, quizermos enriquecer com o rigor completo das quatro equações de Hodgkin-Huxley, basta substituir as funções ζ e η respectivamente por z e h/h_0 (ou $\eta+w$ no lugar de η). Como estas variáveis não entram na estrutura da lagrangiana e só fazem parte da expressão de F , entenderemos que a fricção entre as duas superfícies produz atividades controladas por estas duas variáveis de natureza desconhecida, que reagirão em conjunto com as velocidades \dot{x} e \dot{y} para a manifestação da força F . Por outro lado, sabemos que as equações diferenciais de z e h (ou w) são descritas como funções da voltagem e da corrente, e portanto, nesta versão mecânica, funções de \dot{x} e \dot{y} .

O estado de repouso do nervo corresponde à situação em que a massa m , ao girar, permanece em repouso em relação à superfície de apoio, no ponto P . Longe do repouso a força centrífuga sobre a massa é contrabalançada pela força da mola, cuja constante elástica k deve ter um valor dado pela seguinte expressão:

$$k = \frac{m}{4L'_0 C_M} \quad (9.121)$$

Para proporcionar a presença dos termos a_x e a_y nas equações a distância R deve ser dada por:

$$R = \frac{\sqrt{a_x^2 + a_y^2}}{k} = 4K_1 \sqrt{L'_o C_M} \sqrt{V_K'^2 + \frac{L'_o{}^2}{C_M} (I_o + I_s)^2} \quad (6.122)$$

Conforme foi detalhado na Subseç. 9.3.1, a lagrangiana do sistema é dada pela Eq. (9.99), que pode ser apresentada na seguinte forma desenvolvida:

$$\mathcal{Q} = \frac{1}{2} m \dot{\mathbf{r}}^2 + \frac{1}{2} m (\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r})^2 + m \dot{\mathbf{r}} \cdot (\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r}) - \frac{1}{2} k \mathbf{r}^2 + k \mathbf{R} \cdot \mathbf{r} \quad (9.123)$$

onde, na expressão de R dada pela Eq. (9.100), o ângulo de defasagem é dado por:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{a_y}{a_x} = \tan^{-1} \left(- \frac{V_K'}{I_o + I_s} \sqrt{\frac{C_M}{L'_o}} \right) \quad (9.124)$$

O diferencial de \mathcal{Q} é

$$\begin{aligned} d\mathcal{Q} = & m (\dot{\mathbf{r}} + \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} + \\ & + [m (\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r}) \times \boldsymbol{\omega} + m \dot{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\omega} - k \mathbf{r} + k \mathbf{R}] \cdot d\mathbf{r} \end{aligned} \quad (9.125)$$

e a equação de movimento obtida da equação de Lagrange (9.106) resulta em:

$$m \ddot{\mathbf{r}} = 2 m \dot{\mathbf{r}} \times \boldsymbol{\omega} + m \boldsymbol{\omega} \times (\mathbf{r} \times \boldsymbol{\omega}) - k (\mathbf{r} - \mathbf{R}) + \mathbf{F} \quad (9.126)$$

A notação vetorial permite visualizar mais facilmente o aspecto geométrico das forças e sua interpretação física. O primeiro

termo do segundo membro da equação acima denomina-se *força de Coriolis*, o segundo termo é a *força centrífuga* e terceiro termo é a força elástica da mola. A Fig. 9.19 ilustra a geometria destas forças sobre a massa m . A projeção da força elástica na direção de r cancela a força centrífuga, conforme já foi mencionado. Em termos das componentes nos eixos x e y , a Eq. (9.126) fica expressa como:

$$m\ddot{x} = -2m\omega\dot{y} + kR\cos\theta + F_x \quad (9.127)$$

$$m\ddot{y} = 2m\omega\dot{x} + kR\sin\theta + F_y \quad (9.128)$$

que são idênticas às Eq. (9.118) e (9.119), e que comprova a adequabilidade da visualização mecânica acima proposta.

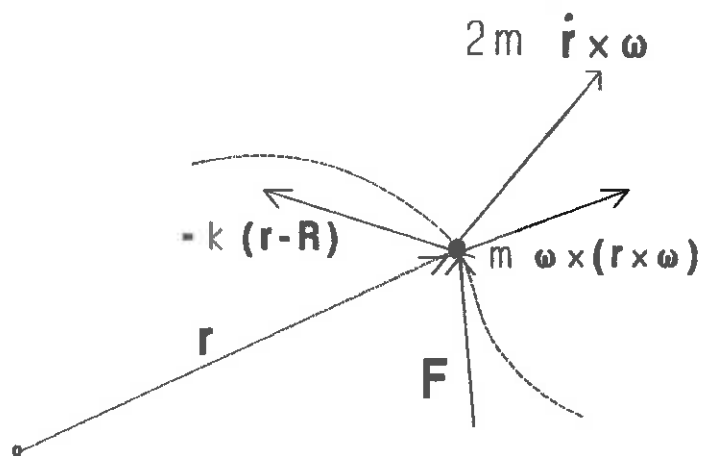


Fig. 9.19

9.3.4 Modelo com L' exato (I). No modelo descrito na seção precedente tomamos L_0' como aproximação da indutância L' . Para levar em conta a expressão completa de L' podemos abordar o problema de duas maneiras. Uma delas é preservar a definição (9.110) da variável x mas redefinir a variável y como:

$$y = \frac{K_1}{\sqrt{C_M}} \int_t \int_{I'} \sqrt{L'(I')} dI' dt \quad (9.129)$$

donde

$$\dot{y} = \frac{K_1}{\sqrt{C_M}} \int_{I'} \sqrt{L'(I')} dI' \quad (9.130)$$

A Eq. (9.130), sendo L' função não-linear, precisa ser resolvida numericamente. A função inversa poderá ser descrita graficamente por uma curva que tomaremos como uma função $f(\dot{x})$. Seja considerada então como conhecida e matematicamente manipulável a relação biunívoca

$$I' = f(\dot{y}) \quad (9.131)$$

Escrevendo $f(\dot{y})$ no lugar de I' no argumento da função L' obtemos a indutância $L_1(\dot{y})$:

$$L_1(\dot{y}) = L' \circ f(\dot{y}) \quad (9.132)$$

Definimos então a velocidade

$$\omega(y) = \frac{1}{2\sqrt{C_M L_1(\dot{y})}} \quad (9.133)$$

Da Eq. (9.130) podemos agora escrever:

$$\dot{y} = \frac{K_1}{2 C_M} \frac{I'}{\omega(\dot{y})} \quad (9.134)$$

e daí a seguinte expressão alternativa à Eq. (9.131):

$$I' = \frac{2C_M}{K_1} \int \omega(\dot{y}) d\dot{y} \quad (9.135)$$

Para obter as equações de movimento podemos partir diretamente das Eq. (9.3) bastando substituir V' por \dot{x}/K_1 , $L'(I')$ por $L_1(\dot{y})$ e com I' dado pela Eq. (9.135). Obtemos, com a inclusão da massa m :

$$\begin{aligned} m\ddot{x} &= -2m \int \omega(\dot{y}) d\dot{y} + \frac{K_1}{C_M} (I_o + I_s) + \frac{K_1}{C_M} Q_1(\dot{x}, \dot{y}) \\ m\ddot{y} &= 2m\omega(\dot{y}) \dot{x} - 2mK_1 V_K' \omega(\dot{y}) + 2K_1 \omega(\dot{y}) Q_2(\dot{x}, \dot{y}) \end{aligned} \quad (9.136)$$

Como

$$\int \omega(\dot{y}) d\dot{y} = \omega(\dot{y}) \dot{y} - \int \frac{d\omega}{d\dot{y}} \dot{y} d\dot{y} \quad (9.137)$$

as Eq. (9.136) podem ser postas na seguinte forma semelhante às Eq. (9.118) e (9.119):

$$\begin{aligned} m\ddot{x} &= -2m\omega(\dot{y}) \dot{y} + a_x(\dot{y}, t) + F_x(\dot{x}, \dot{y}) \\ m\ddot{y} &= 2m\omega(\dot{y}) \dot{x} + a_y(\dot{y}) + F_y(\dot{x}, \dot{y}) \end{aligned} \quad (9.138)$$

onde

$$\begin{aligned} a_x(\dot{y}, t) &= m \frac{K_1}{C_M} (I_o + I_s) + 2m \int \frac{d\omega}{d\dot{y}} \dot{y} d\dot{y} \\ a_y(\dot{y}) &= -2mK_1 V_K' \omega(\dot{y}) \\ F_x(\dot{x}, \dot{y}) &= m \frac{K_1}{C_M} Q_1(\dot{x}, \dot{y}) \\ F_y(\dot{x}, \dot{y}) &= 2mK_1 \omega(\dot{y}) Q_2(\dot{x}, \dot{y}) \end{aligned} \quad (9.139)$$

Na primeira das Eq. (9.139) podemos entender o termo em \dot{y} como uma modulação da força de Coriolis, devido à variação da velocidade angular. A forma da Eq. (9.138) é semelhante às Eq. (9.127) e (9.128), portanto não é difícil aceitar para esta versão do modelo exato a mesma interpretação representada graficamente na Fig. 9.15, sendo que agora devemos admitir variações associadas às antes fixas quantidades ω , θ e $|R|$. Entretanto, ao escrever a função lagrangiana deste sistema levando em conta $\omega(\dot{y})$ e a partir dela deduzir a equação de movimento usando a forma (9.106), surgirão várias forças somando-se às já presente na Eq. (9.138), e que portanto devem desaparecer por cancelamento, o que corresponde a identificar novas forças conservativas agindo sobre a massa m , derivadas de campos descritos por potenciais escalares dependentes da componente \dot{y} da velocidade. Não iremos aqui desenvolver estes detalhes, decorrentes de simples mas tediosa manipulação matemática. Em lugar disto, apresentaremos uma outra possibilidade de formulação do modelo exato.

9.3.5 Modelo com L' exato (II). A outra abordagem do modelo exato consiste em manter as mesmas definições (9.110) das variáveis x e y , e ter a voltagem criada através da indutância $\Delta L'(I')$ meramente como correspondente a uma força conservativa que devemos adicionar ao modelo da subseção 9.3.3. A simplificação conceitual, decorrente desta nova abordagem, em relação à descrita na subseção precedente, é radical, pois no lugar de vários termos extras, apenas um será acrescentado à lagrangiana da Eq. (9.99), ou (9.123).

Simbolizemos por $g(\dot{y})$ à expressão de $\Delta L'(I')/L_0'$ obtida por transformação de variáveis:

$$g(\dot{y}) = \frac{1}{L_0'} \left[\Delta L' \circ \left(y \sqrt{\frac{C_M}{L_0' K_1^2}} \right) \right] \quad (9.140)$$

Nesta formulação mecânica do modelo, convém imaginar a função $g(\dot{y})$ como de origem desconhecida, dada pelo gráfico da Fig. 9.20. Definamos a energia potencial $V(\dot{y})$ por:

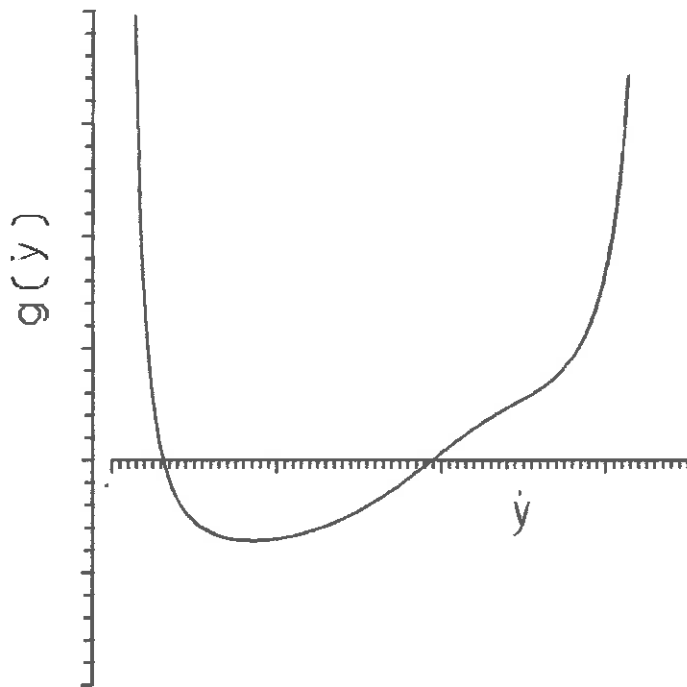


Fig. 9.20

$$V(\dot{y}) = \iint g(\dot{y}) d\dot{y}^2 = V(\dot{\mathbf{r}} \cdot \hat{\mathbf{y}}) \quad (9.141)$$

que será subtraída da lagrangiana (9.99), dando origem à força

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial V}{\partial \dot{\mathbf{r}}} = -g(\dot{y}) \hat{\mathbf{y}} \hat{\mathbf{y}} \quad (9.142)$$

que deve ser acrescentada ao segundo membro da Eq. (9.119).

Em suma, o modelo mecânico exato para a membrana, sugerido nesta subseção, traduz-se pela lagrangiana

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2} m (\dot{\mathbf{r}} + \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r})^2 - \frac{1}{2} k \mathbf{r} \cdot (\mathbf{r} - 2\mathbf{R}) - V(\dot{\mathbf{r}} \cdot \hat{\mathbf{y}}) \quad (9.143)$$

Este modelo pode, obviamente, ser representado pela mesma Fig. 9.15 da Subseç. 9.3.1, bastando incluir entre as forças que agem sobre a massa m a força descrita pela Eq. (9.142), que tem a direção do eixo y .

9.4 Analogia com partícula em campo eletromagnético.

9.4.1 Equação da partícula. Uma partícula carregada em um campo eletromagnético pode ser descrito pela função lagrangiana [164]:

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2} m \dot{\mathbf{r}}^2 - e\phi(\mathbf{r}) + e\dot{\mathbf{r}} \cdot \mathbf{A}(\mathbf{r}, t) \quad (9.144)$$

onde m é a massa, e é a carga elétrica, \mathbf{r} o vetor posição (em um referencial inercial xy) e $\dot{\mathbf{r}}$ a velocidade da partícula. O campo eletromagnético é caracterizado pelo potencial escalar $\phi(\mathbf{r})$ e pelo potencial vetor $\mathbf{A}(\mathbf{r}, t)$, sendo que a intensidade \mathbf{E} do campo elétrico e o vetor indução magnética \mathbf{B} são dados pelas equações:

$$\mathbf{E} = -\nabla\phi - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \quad (9.145)$$

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} \quad (9.146)$$

A Eq. (9.144) tem a mesma forma da Eq. (9.49) para $I_s(t)$ constantes, portanto usando as Eq. (9.51) e (9.53) a equação de Lagrange

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\mathbf{r}}} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{r}} = 0 \quad (9.147)$$

faz corresponder a seguinte equação de movimento da partícula:

$$\mathbf{F} = e \left(-\nabla\phi - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} + \dot{\mathbf{r}} \times \nabla \times \mathbf{A} \right) \quad (9.148)$$

Usando as Eq. (9.145) e (9.146), reescrevemos a Eq. (9.148) como:

$$m\dot{\mathbf{r}} = e (\mathbf{E} + \dot{\mathbf{r}} \times \mathbf{B}) \quad (9.149)$$

onde o segundo membro é a expressão usual da força de Lorentz. Se os campos elétrico e magnético são mutuamente ortogonais, uma partícula inicialmente em repouso descreve, à velocidade média E/B , um movimento planar cicloidal de período $2\pi m/(eB)$ [164]. Tal movimento é acelerado mas o sistema é conservativo. Em geral, se a lagrangiana (9.144) não depende explicitamente do tempo, a energia conserva-se e não é função de A :

$$E = \frac{1}{2} m \dot{\mathbf{r}}^2 + e\phi = \text{constante} \quad (9.150)$$

Em nossa analogia com as equações da membrana, todavia, a presença do estímulo externo $I_s(t)$ pode tornar o sistema não conservativo. O que é mais importante, porém, é a ação de uma força F , dependente da velocidade relativa entre a partícula e o meio material no qual ela se move.

9.4.2 Analogia usando $L' \approx L_0'$. Correspondentemente ao modelo com $L' \approx L_0'$ da Subseq. 9.3.3, as equações de movimento da partícula obtidas da Eq. (9.144) serão exatamente iguais às Eq. (9.118) e (9.119) se, dados os valores da carga e da massa m , definirmos, no espaço x, y, z :

$$\mathbf{A} = \frac{m\omega}{e} (y, -x, 0) \quad (9.151)$$

$$\phi = \frac{2m\omega K_1}{e} (-(I_o + I_s) \sqrt{\frac{L'_o}{C_M}}, V'_{K'}, 0) \cdot \mathbf{r} \quad (9.152)$$

onde ω, K_1 , etc. foram definidos na seção anterior. Notar que, em geral, $\phi = \phi(r, t)$. O vetor B é ortogonal ao plano xy , isto é, tem a direção do vetor unitário \hat{z} :

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} = -2 \frac{m\omega}{e} \hat{z} \quad (9.153)$$

e o campo elétrico E fica dado por

$$\mathbf{E} = -e \nabla \phi = 2m\omega K_1 (-(I_o + I_s) \sqrt{\frac{L'_o}{C_M}}, V'_{K'}, 0) \quad (9.154)$$

A força F tem componentes F_x e F_y dadas pelas mesmas expressões

da Eq. (9.120). Sob a ação da excitação $I_s(t)$ e da força F anisotrópica exercida sobre a partícula pelo meio no qual ela se move, seu movimento será complexo e o sistema deverá apresentar um comportamento envolvendo fricção, irradiação e absorção de energia, regido pela equação:

$$\frac{dE}{dt} = \dot{x}F_x + \dot{y}F_y - e \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (9.155)$$

CAPÍTULO 10

IMPLEMENTAÇÃO ELETRÔNICA DO CIRCUITO EQUIVALENTE

"It is difficult to make an electronic simulator of the Hodgkin-Huxley equations on account of their complexities"

Nagumo, Arimoto & Yoshizawa [7]

10.1 Introdução. O circuito elétrico RLC acoplado a diodo túnel, de Nagumo et al. (Fig. 8.7 do Cap. 8), constitui a implementação eletrônica do circuito equivalente das equações Bonhoeffer-van der Pol. O circuito equivalente das equações originais de Hodgkin-Huxley não tem correspondente com elementos reconhecíveis na teoria e prática usuais de circuitos elétricos, daí a dificuldade em implementá-lo em laboratório¹. Este fato influenciou como incentivo à realização do trabalho exposto nos capítulos anteriores, levando à nova versão das equações do modelo de Hodgkin-Huxley e ao novo circuito equivalente do Cap. 7. A montagem experimental do circuito é em princípio desnecessária, já que o objetivo de sua concepção é contribuir para a exploração das possibilidades teóricas do modelo de Hodgkin-Huxley. Não obstante, podemos admitir que uma construção

¹ A solução das equações via programação em computador analógico, tal como realizado por FitzHugh [184], não pode ser entendida como *implementação eletrônica do circuito equivalente*. A este respeito ver Cap. 7 e Matsumoto et al. [121].

cuidadosa mediante simulação eletrônica dos vários elementos do circuito apresentado no Cap. 7 deverá facilitar o estudo das propriedades pela versatilidade que o manuseio experimental proporciona, como a variação contínua de parâmetros, e a rapidez na observação dos resultados. A experimentação atuará, no mínimo, como gerador de idéias e estímulos para investigações teóricas ou numéricas posteriores. Foi isto que antevimos com a montagem preliminar realizada e que passamos a descrever.

A construção de nosso circuito antecedeu à cristalização de alguns resultados apresentados no Cap. 7. Assim, para o circuito do ramo de potássio não tínhamos ainda o modelo de $L(I)$ e $\Lambda(I)$, embora já estivesse em andamento a modelagem da equação de \dot{y} , onde y já era concebido como tendo dimensão de fluxo magnético. Utilizamos a expressão:

$$\dot{y} \approx x - y/\tau$$

onde a voltagem dada por y/τ estabelece-se sobre um resistor $I_K \approx \Psi(x')$, onde $x' = y/\tau$ e Ψ é a mesma expressão (5.32) do Cap. 5 mas com x substituído por x' (isto é, a expressão preliminar (5.18) apresentada no Cap. 5 e o circuito da Fig. 5.4 c)). Para o ramo de sódio foi usada a expressão:

$$I_{Na} = (1 - \alpha)\Phi - z\Psi$$

com $H \approx h/h_0$, $z \approx \zeta \approx 1/2$ e com α e Φ dadas já nos Cap. 6 e 7.

10.2 Diagramas dos circuitos. A montagem experimental do circuito eletrônico que imita o funcionamento interno do circuito equivalente teórico do Cap. 7 foi baseada no diagrama esquematizado na Fig. 10.1. Os elementos foram dimensionados para reproduzir as correntes na mesma escala de μA das que percorrem a membrana real sob grampeamento espacial, e as voltagens numa escala 10 vezes maior (às excursões de cerca de 100 mV dos potenciais de ação corresponde cerca de 1 V na montagem experimental). As fontes de corrente são controladas pelas correntes dos ramos vizinhos através de amostras em resistores de 100 Ω . Os dispositivos indicados como triângulos representam amplificadores diferenciais e amplificadores isoladores de ganho unitário. O triângulo justaposto a um retângulo cruzado representa dispositivo que realiza multiplicação algébrica dos sinais na entrada. O diagrama eletrônico correspondente ao do elemento cuja corrente é dado pela relação característica $\Phi(x)$

está desenhado na Fig. 10.2.

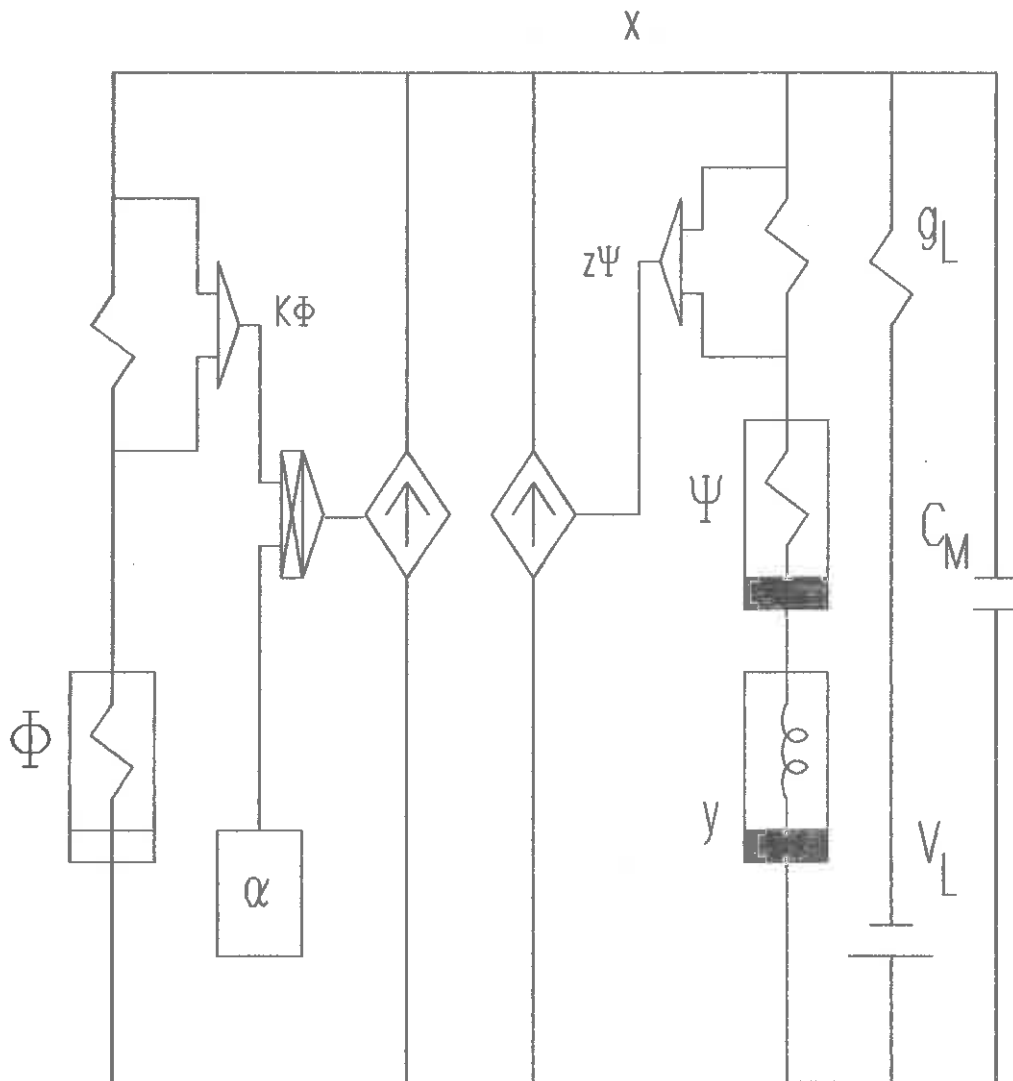


Fig. 10.1 Diagrama esquemático do circuito da montagem experimental.

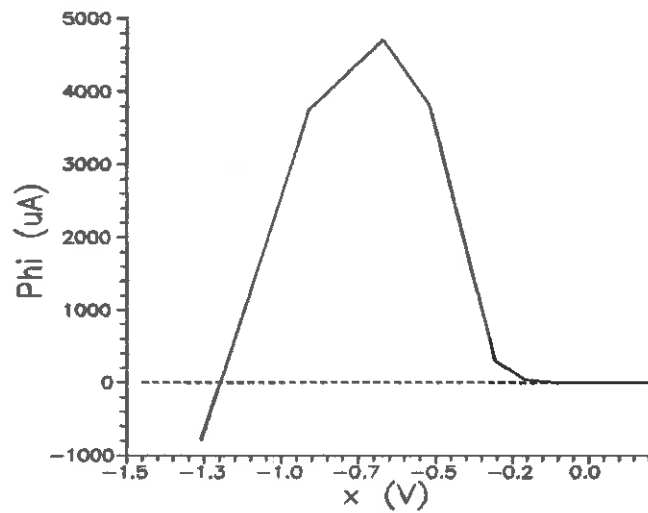


Fig. 10.2 a) Gráfico de $\Phi(x)$ obtido com o circuito da Fig. 10.2 b).

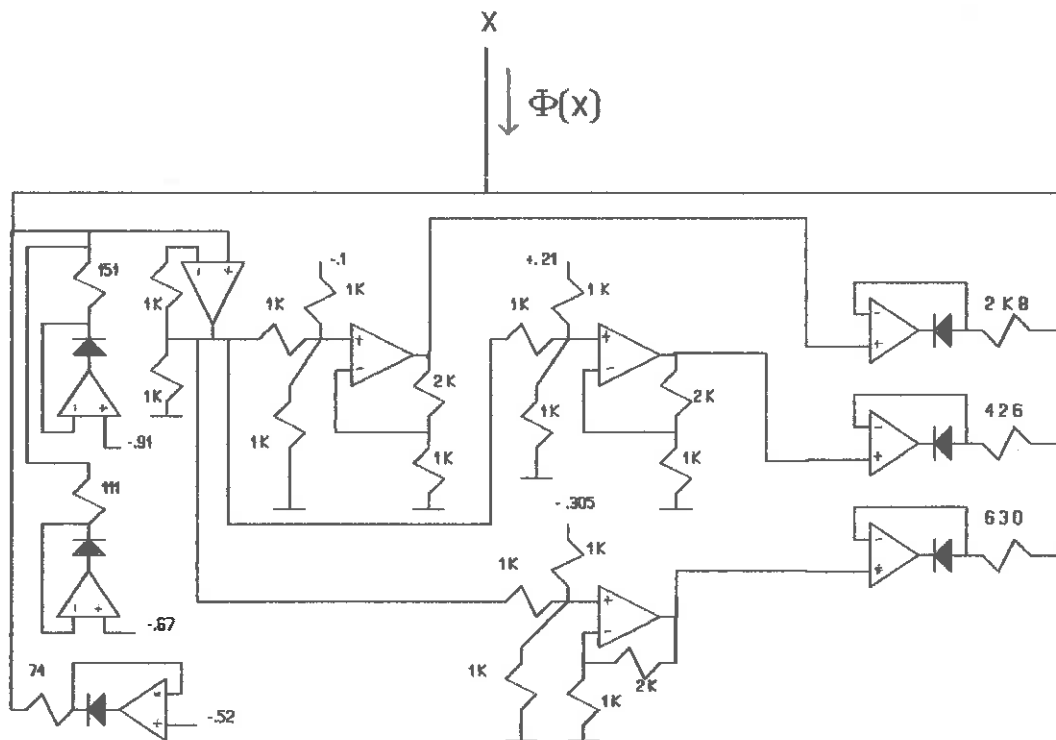


Fig. 10.2 b) Esquema do circuito usado para implementar o resistor $\Phi(x)$.

A fonte controlada $\alpha\Phi$, com a aproximação $z=1/2$, foi construída tal como indicado no diagrama da Fig. 10.3. A fonte $z\Psi$ tem construção análoga.

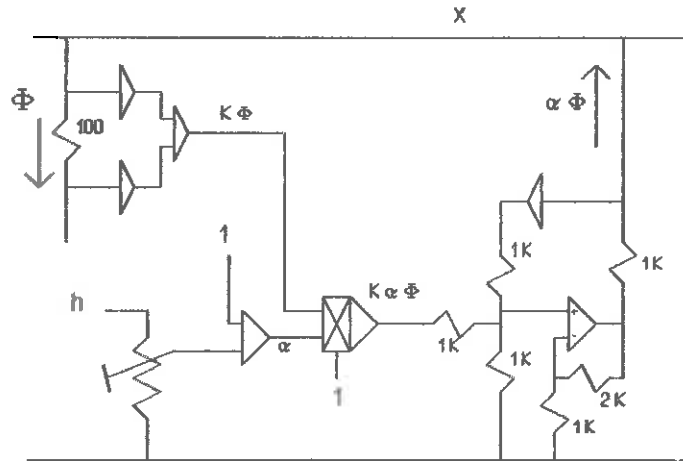


Fig. 10.3 O circuito da fonte controlada $\alpha\Phi$.

A implementação do resistor $\Psi(x')$ e a simulação das funções $\alpha_1(x)$ e $\beta_1(x)$ foram realizadas mediante associações de amplificadores, diodos e resistores, analogamente ao circuito do resistor $\Phi(x)$ da Fig. 10.1. As quantidades \dot{h} e \dot{y} foram obtidas com os circuitos diagramados nas Fig. 10.4 e 10.5, respectivamente.

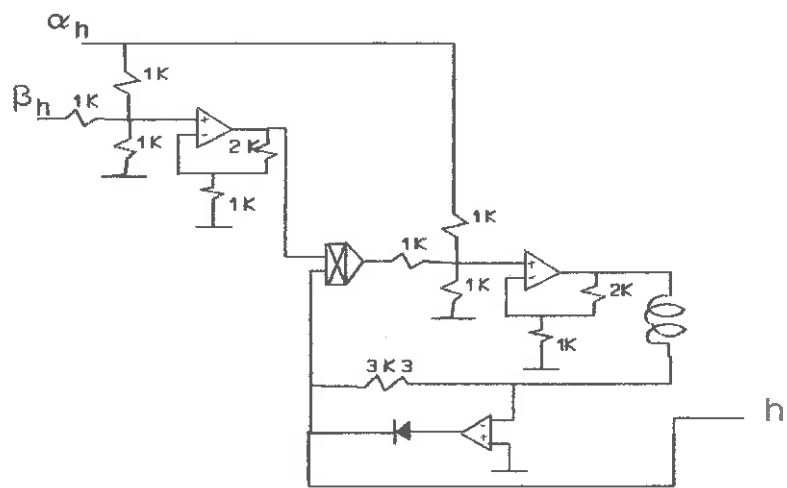


Fig. 10.4 Circuito para obtenção de \hat{h} .

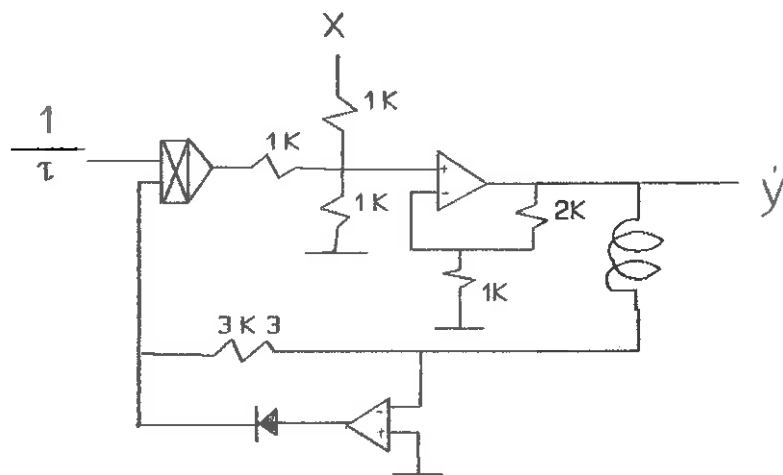


Fig. 10.5 Circuito para obtenção de \dot{y} .

10.3 Alguns resultados. Formas de onda típicas desenvolvidas no circuito esquematizado na Fig. 10.1 estão mostradas a seguir. São fotografias de telas de osciloscópio de memória, pois não nos foi possível registrar os impulsos de outra forma na ocasião em que foi finalizado este trabalho. As fotos confirmam a exequibilidade da obtenção, em circuito equivalentes reproduzidos eletronicamente, de formas de impulsos semelhantes aos mostrados nos capítulos anteriores, calculados pelas equações via integração numérica. A potencialidade do uso da montagem experimental como auxiliar no estudo teórico das equações da membrana ainda não foi bem explorada. Algumas propriedades do aparato foram observadas mas não registradas. Uma delas foi a constatação do fenômeno de travamento ("phase locking") dos impulsos quando sobre a excitação externa contínua é sobreposto um sinal periódico. Um estudo preliminar do efeito da variação da frequência do sinal de excitação sobre o trem de impulsos mostrou a possibilidade de criação de seqüências aparentemente caóticas de potenciais de ação. A confirmação disto poderá ser tentada através da análise espectral dessas seqüências. A possível presença de caos em soluções das equações, inferência provocada pelas observações experimentais no circuito montado, levou-nos a uma pesquisa bibliográfica posterior em que localizamos o trabalho de Jensen *et al.* [169], apresentado em simpósio europeu em 1983. Nele o autores identificam espectro caótico em respostas, obtidas por cálculo numérico, das quatro equações originais de Hodgkin-Huxley, sob grampeamento espacial e excitação senoidal superposta a uma componente contínua. Restamos verificar, também numericamente, se o modelo bidimensional sob excitação análoga apresenta a mesma propriedade.

Outro fenômeno curioso que o circuito experimental permite constatar facilmente refere-se à perturbação de pequena amplitude que superpõe-se ao nível DC da resposta imediatamente antes da produção do primeiro impulso, quando a excitação é uma corrente contínua lentamente crescente. Bem antes do limiar a resposta é uma voltagem contínua com um pequeno nível de ruído, talvez devido apenas aos elementos eletrônicos (não obstante, nervos reais também apresentam flutuações ruidosas em seus estados de equilíbrio sob excitação DC); a perturbação a que nos referimos consiste em um visível aumento na amplitude dessa

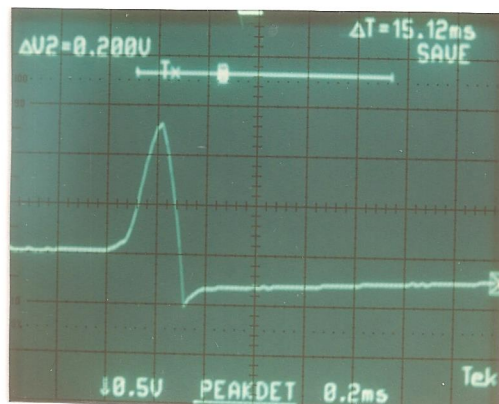
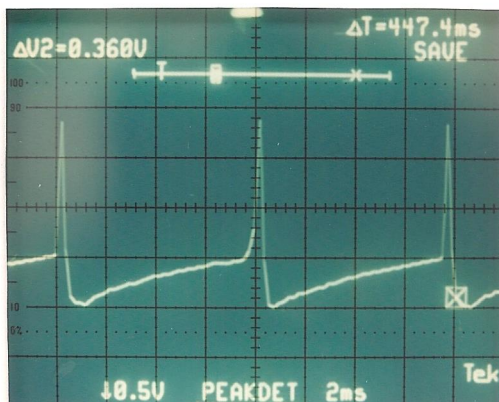
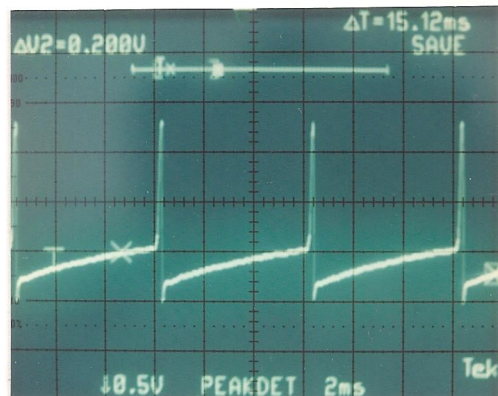
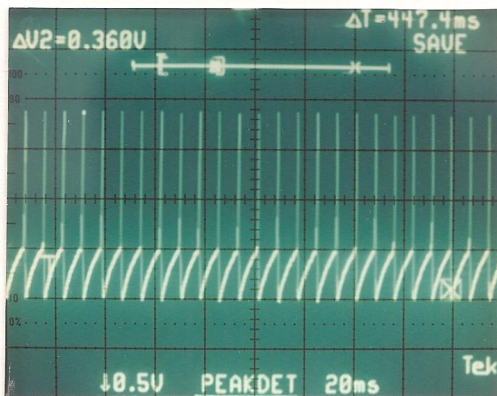


Fig. 10.6 Fotografias de telas de osciloscópio, mostrando impulsos gerados com I_s constante no circuito montado.

flutuação. Uma análise mais cuidadosa deverá mostrar se é realmente a amplitude do ruído que aumenta ou se trata-se de uma oscilação prévia do circuito montado. É preciso saber se as equações do modelo apresentam também a mesma propriedade.

Outras pesquisas que podem ser realizadas como o circuito montado consiste em acrescentar ramos como o que simularia o fluxo de cálcio, causando a produção espontânea de salvas de impulsos. A modificação do circuito pode basear-se em vários trabalhos experimentais e teóricos conhecidos, como os de Chay [76] e Plant [79,80].

O circuito montado pode ser tido como um oscilador eletrônico bastante complexo, e seu estudo em si é interessante, independente de corresponder às equações da membrana. Um programa de trabalho consistirá no aperfeiçoamento do diagrama do circuito, eventualmente simplificando-o, e a construção de réplicas para o estudo da interação dos osciladores.

REFERÊNCIAS

- [1] Hodgkin, A. L., A. F. Huxley & B. Katz. "Measurement of current-voltage in the membrane of the giant axon of *Loligo*". *J. Physiol. (London)* 116, 424-448 (1952).
- [2] Hodgkin, A. L. & A. F. Huxley. "Current carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*". *J. Physiol. (London)* 116, 449-472 (1952).
- [3] Hodgkin, A. L. & A. F. Huxley. "The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*". *J. Physiol. (London)* 116, 473-496 (1952).
- [4] Hodgkin, A. L. & A. F. Huxley. "The dual effect of membrane potential on conductance in the giant axon of *Loligo*". *J. Physiol. (London)* 116, 497-506 (1952).
- [5] Hodgkin, A. L. & A. F. Huxley. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". *J. Physiol. (London)* 117, 500-544 (1952).
- [6] Hodgkin, A. L. & A. F. Huxley. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". *Bull. Math. Biol.* 52, 25-71 (1990, reprint de [5]).
- [7] FitzHugh, R. "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane". *Biophys. J.* 1, 445-466 (1961).
- [8] Nagumo, J., S. Arimoto & S. Yoshizawa. "An active pulse transmission line simulating nerve axon". *Proc. IRE* 50, 2061-2070 (1962).
- [9] van der Pol, B. "On relaxation oscillations". *Phil. Mag.* 2, 978 (1926).
- [10] van der Pol, B. & J. van der Mark. "The heart beat considered as a relaxation oscillator and an electrical model of the heart". *Phil. Mag.* 6, suppl., 763 (1928).
- [11] Bonhoeffer, K. F. "Über die Aktivierung von passiven Eisen in Salpetersäure". *Z. Elektrochem.* 47, 147 (1941).
- [12] Bonhoeffer, K. F. "Activation of passive iron as a model for the excitation of nerve". *J. Gen. Physiol.* 32, 69 (1948).
- [13] Karreman, G. "Some types of relaxation oscillations as models of all-or-none phenomena". *Bull. Math. Biophysics* 11, 311 (1949).
- [14] Karreman, G. "Contributions to the mathematical biology of excitation with particular emphasis on changes in membrane permeability and on threshold phenomena". *Bull. Math. Biophysics* 13, 189 (1951).
- [15] Teorell, T. "Application of the voltage clamp to the electrohydraulic nerve analog". *Acta Soc. Med. Upsal.* 65, 231 (1960).
- [16] Barboza, R. "Remodelagem das equações de Hodgkin e Huxley para o axônio do nervo". *Revista Brasileira de Engenharia - Caderno de Engenharia Biomédica* 7, 677-684 (1990).
- [17] Barboza, R. "Alternative circuit model for the Hodgkin-Huxley nerve axon". *Proc. Annual Internat. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Philadelphia*, 12, 1855-1856 (1990).

- [18] Barboza, R. "Formulação lagrangiana das equações da membrana do nervo". *9º Congresso Brasileiro de Automática, Vitória* 2, 976-979 (1992).
- [19] Dani, J. A. "Ion-channel entrances influence permeation". *Biophys. J.* 49, 607-617 (1986).
- [20] Darnell, J., H. Lodish & D. Baltimore. *Molecular Cell Biology*. Scientific American Books, New York (1990).
- [21] Kandel, E. R. & J. H. S. Schwartz. "Molecular biology of learning: modulation of transmitter release". *Science* 218, 433-443 (1982).
- [22] Schmidt, R. F. (Organizador), J. Dudel, W. Jänig, M. Zimmermann. *Neurofisiologia*. E. P. U. - Springer - Edusp, São Paulo (1979).
- [23] Stevens, C. F. "The neuron". *Sci. Am.* 241, 48-60 (1979).
- [24] Volkenshtein, M. V. *Biofísica*. Editorial Mir, Moscou (1985).
- [25] Katz, B. *Nerve, Muscle and Synapse*. McGraw-Hill, New York (1966).
- [26] Hodgkin, A. L. "The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle". *Biol. Rev.* 26, 39-409 (1951).
- [27] Hodgkin, A. L. & R. D. Keynes. "Active transport of cations in giant axon from Sepia and Loligo". *J. Physiol.* 128, 28-60 (1955).
- [28] Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts (1984).
- [29] Goldman, D. E. "Potential, impedance and rectification in membranes". *J. Gen. Physiol.* 27, 37-60 (1943).
- [30] Hodgkin, A. L. & B. Katz. "The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid". *J. Physiol. (Lond.)* 108, 37-77 (1949).
- [31] Hille, B. "Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches". *Biophys. J.* 22, 283-294 (1978).
- [32] Åqvist, J. & A. Warshel. "Energetics of ion permeation through membrane channels". *Biophys. J.* 56, 171-182 (1989).
- [33] Catheral, W. A. "Structure and function of voltage-sensitive ion channels". *Science* 242, 50-61 (1988).
- [34] Neher, E. & B. Sakmann. "Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres". *Nature* 260, 79-802 (1976).
- [35] Hamill, O. P., A. Marty, E. Neher, B. Sakmann & F. J. Sigworth. "Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches". *Pflügers Arch.* 391, 85-100 (1981).
- [36] Sigworth, F. J. & E. Neher. "Single Na⁺ channel currents observed in cultured rat muscle cells". *Nature* 287, 447-449 (1980).
- [37] Cole, K. S. "Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane". *Arch. Sci. Physiol.* 3, 253-258 (1949).
- [38] Marmont, G. "Studies on the axon membrane". *J. Cell. Comp. Physiol.* 34, 351-382 (1949).
- [39] Llinás, R. R. "The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function". *Science* 242, 1654-1664 (1988).
- [40] Cole, K. S. & H. J. Curtis. "Electric impedance of the squid giant axon during activity". *J. Gen. Physiol.* 22, 649-670 (1939).
- [41] Cooley, J. W. & F. A. Dodge. "Digital computer solutions for excitation and propagation of the nerve impulse". *Biophys.*

- J.* 6, 583-599 (1966).
- [42] Cole, K. S. & J. W. Moore. "Ionic current measurements in the squid giant axon membrane". *J. Gen. Physiol.* 44, 123-167 (1960).
- [43] Hodgkin, A. L. "Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerve carried out between 1934 and 1952". *J. Physiol. (Lond.)* 263, 1-21 (1976).
- [44] van der Pol, B. "A theory of the amplitude of free and forced triode vibrations". *Radio Rev.* 1, 701-754 (1920).
- [45] Cole, K.S. *Membranes, Ions and Impulses*. Univ. of California Press, Berkeley and Los Angeles (1968).
- [46] Casten, R. G., H. Cohen & P. Langerstrom. "Perturbation analysis of an approximation to the Hodgkin-Huxley theory". *Quart. Appl. Math.* 32, 365-402 (1975).
- [47] Cole, K. S. "The advance of electrical models for cells and axons". *Biophys. J.* 2, 101-119 (1962).
- [48] Hille, B. "Ionic selectivity, saturation, and block in sodium channels - A four-barrier model". *J. Gen. Physiol.* 66, 535-560 (1975)
- [49] Krinskii, V. I. & Y. M. Kokoz. "Analysis of equations of excitable membranes - I. Reduction of the Hodgkin-Huxley equations to a second order system". *Biofizika* 18, 506-511 (1973).
- [50] Plant, R. E. "The geometry of the Hodgkin-Huxley model". *Compr. Progr. Biomed.* 6, 85-91 (1976).
- [51] Labouriau, I. S. *Application of Singularity Theory to Neurobiology*. PhD. Thesis, University of Warwick (1983).
- [52] Carpenter, G. A. *Travelling Wave Solutions of Nerve Impulse Equations*. Ph.D. Thesis, Univ. of Wisconsin (1974).
- [53] Troy, W. C. *Oscillation Phenomena in Nerve Conduction Equations*. Ph.D. Thesis, State University of New York at Buffalo (1974).
- [54] Awiszus, F. "On the description of neuronal output properties using spike train data". *Biol. Cybern.* 60, 323-333 (1989).
- [55] Markevich, N. I. & E. E. Sel'kov. "Parametric resonance and amplification in excitable membranes - The Hodgkin-Huxley model". *J. Theor. Biol.* 140, 27-38 (1989).
- [56] Awiszus, F., J. Dehnhardt & T. Funke. "The singularly perturbed Hodgkin-Huxley equations as a tool for the analysis of repetitive nerve activity". *J. Math. Biol.* 28, 1777-1795 (1990).
- [57] Mascagni, M. "An initial boundary value problem of physiological significance for equations of nerve conduction". *Comm. Pur. Appl. Math.* 42, 213-227 (1989)
- [58] Butkov, E. *Física Matemática*. Editora Guanabara Dois S. A., Rio de Janeiro, RJ (1978).
- [59] Evans, J. & N. Shenk. "Solution to axon equations". *Biophys. J.* 10, 1090-1101 (1970).
- [60] Noble, D. & R. B. Stein. "The threshold condition for initiation of action potentials by excitable cells". *J. Physiol.* 187, 129-162 (1966).
- [61] Hill, A. V. "Excitation and accommodation in nerve. *Proc. Roy. Soc. B* 119, 305-355 (1936).
- [62] Scott A. C. "Strength duration curves for threshold excitation of nerves". *Math. Biosci.* 18, 137-152 (1973).
- [63] FitzHugh, R. "Mathematical models of threshold phenomena in

- the nerve membrane". *Bull. Math. Biophys.* 17, 257-278 (1955).
- [64] Nernst, W. "Zur Theorie der elektrischen Reizung". *Arch. ges. Physiol.* 122, 275-314 (1908), *apud* Cole, K. S. (1968) [45].
- [65] FitzHugh, R. "Mathematical models of excitation and propagation in nerve", in *Biological Engineering*, ed. H. P. Schwan. McGraw-Hill, New York, 1-85 (1969).
- [66] Cole, K. S. & Baker, R. F. "Longitudinal impedance of the squid giant axon". *J. Gen. Physiol.* 24, 771-788 (1940).
- [67] Sabah, N. H. & K. N. Leibovic. "Subthreshold oscillatory responses of the Hodgkin-Huxley cable model for the squid axon". *Biophys. J.* 9, 11206-1222 (1969).
- [68] Hastings, S. P. "Some mathematical problems from neurobiology". *Am. Math. Month.* 82, 881-895 (1975).
- [69] Noble, D. "A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials". *J. Physiol.* 160, 317-352 (1962).
- [70] Frankenhaeuser, B. & A. F. Huxley. "The action potential in the myelinated nerve fibre of *Xenopus laevis* as computed on the basis of voltage clamp data". *J. Physiol.* 171, 302-315 (1964).
- [71] Goldman, L. & J. S. Albus. "Computation of impulse conduction in myelinated fibers; theoretical basis of the velocity-diameter relation". *Biophys. J.* 8, 596-607 (1968).
- [72] FitzHugh, R. "Computation of impulse initiation and saltatory conduction in a myelinated nerve fiber". *Biophys. J.* 2, 11-21 (1962).
- [73] Stephanova, D. I. "Conduction along myelinated and demyelinated nerve fibres during the recovery cycle: model investigations". *Biol. Cybern.* 62, 83-87 (1989)
- [74] Chay, T. R. & J. Keizer. "Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell". *Biophys. J.* 42, 181-190 (1983).
- [75] Chay, T. R. & J. Rinzell. "Bursting, beating, and chaos in an excitable membrane model". *Biophys. J.* 47, 357-366 (1985).
- [76] Chay, T. R. "Bursting excitable cell models by a slow Ca^{2+} current". *J. Theor. Biol.* 142, 305-315 (1990).
- [77] Rinzell, J. & Y. S. Lee. "Dissection of a model for neuronal parabolic bursting". *J. Math. Biol.* 25, 653-675 (1987).
- [78] Carpenter, G. "Bursting phenomena in excitable membranes". *SIAM J. Appl. Math.* 36, 334-372 (1979).
- [79] Plant, R. E. "The effects of calcium⁺⁺ on bursting neurons - a modeling study". *Biophys. J.* 21, 217-237 (1978).
- [80] Plant, R. E. "Bifurcation and Resonance in a model for bursting nerve cells". *J. Math. Biol.* 11, 15-32 (1981).
- [81] Plant, R. E. & M. Kim. "Mathematical description of a bursting pacemaker neuron by a modification of the Hodgkin-Huxley equations". *Biophys. J.* 16, 227-244 (1976).
- [82] Qian, N. & T. J. Sejnowski. "An electro-diffusion model for computing membrane potentials and ionic concentrations in branching dendrites, spines and axons". *Biol. Cybern.* 62, 1-15 (1989).
- [83] Scott, A C "The electrophysics of a nerve fiber". *Rev. Mod. Phys.* 47, 487-533 (1975).
- [84] McKean, H. P. "Nagumo's equation". *Adv. Math.* 4, 209-223 (1970).
- [85] Mauro, A. "Space charge regions in fixed charge membranes

- and the associated property of capacitance". *Biophys. J.* 2, 179-198 (1962).
- [86] Claudio, D. M., J. A. R. Santos. *Microcomputadores e minicalculadoras*. Editora Edgard Blücher Ltda., São Paulo (1983).
- [87] Zeeman, E. C. "Differential equations for the heartbeat and nerve impulse". *Dynamical Systems*, ed. M. Peixoto, Academic Press, New York (1973).
- [88] Bronshtein, I., K. Semendiaev. *Manual de Matemáticas*. Editorial Mir, Moscou (1973).
- [89] Finkelstein, A. & C. S. Peskin. "Some unsuspected consequences of a simple physical mechanism for voltage-dependent gating in biological membranes". *Biophys. J.* 46, 549-558 (1984).
- [90] Cole, K. & J. W. Moore. "Potassium ion current in the squid giant axon: dynamic characteristic". *Biophys. J.* 1, 1-14 (1960).
- [91] FitzHugh, R. "A kinetic model of the conductance changes in nerve membrane". *J. Cell and Comp. Physiol.* 66, 111-118 (1965).
- [92] Hoyt, R. C. "The squid giant axon - mathematical models". *Biophys. J.* 3, 399-430 (1963).
- [93] Tille, J. "A new interpretation of the dynamic changes of the potassium conductance in the squid giant axon". *Biophys. J.* 5, 163-171 (1965).
- [94] Offner, F. F. "The excitable membrane, a physiochemical model". *Biophys. J.* 12, 1583-1628 (1972).
- [95] Goldman, D. E. "A molecular structural basis for the excitation properties of axons". *Biophys. J.* 4, 167-188 (1964).
- [96] Mullins, L. J. "An analysis of conductance changes in squid axon". *J. Gen. Physiol.* 42, 1013-1035 (1959).
- [97] Hoyt, R. C. "Independence of the sodium and potassium conductance channels - a kinetic argument". *Biophys. J.* 11, 110-122 (1971).
- [98] Jakobsson, E. "The physical interpretation of mathematical models for sodium permeability changes in excitable membranes". *Biophys. J.* 13, 1200-1211 (1973).
- [99] Conti, F. & Neher, E. "Single channel recording of K^+ currents in squid axons". *Nature* 285, 140-143 (1980).
- [100] Jordan, P. C. "Electrostatic modeling of ion pores, II: effects attributable to the membrane dipole potential". *Biophys. J.* 41, 189-195 (1983).
- [101] Sancho, M. & G. Martinez. "Electrostatic modeling of dipole-ion interactions in gramicidinlike channels". *Biophys. J.* 60, 81-88 (1991).
- [102] Beneski, D. & W. A. Catheral. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 639 (1980), *apud* Catheral (1988) [33].
- [103] Kistler, J., R. M. Stroud, M. W. Klymkowsky, R. A. Lalancete & R. H. Fairclough. "Structure and function of a acetylcholine receptor". *Biophys. J.* 37, 371-383 (1982).
- [104] Stevens, C. F. "Interaction between intrinsic membrane protein and electric field. An approach to studying nerve excitability". *Biophys. J.* 22, 295-306 (1978).
- [105] Sun, S. & P. C. Jordan. "Why is gramicidin valence selective?" *Biophys. J.* 51, 661-672 (1987).
- [106] Kim, K. S., D.P. Vercauteren, M. Wetti, S. Chim & E. Clementi. "Interaction of K^+ ion with the solvated gramicidin A transmembrane channel" *Biophys. J.* 47, 327-335

- (1985).
- [107] Andersen, O. S. "Ion movement through gramicidin A channels. Single-channel measurements at very high potentials". *Biophys. J.* 41, 119-133 (1983).
 - [108] Morse, P. M. *Thermal Physics*. W. A. Benjamin, Inc., New York-Amsterdam (1964).
 - [109] Cole, K. S. "Rectification and inductance in the squid giant axon". *J Gen. Physiol.* 25, 29-51 (1941).
 - [110] Guijarro, E., J. M. Ferrero & T. Díez-Caballero. "Action potential model based on the compression of the cell membrane". *Proc. Annual Internat. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, New Orleans*, 10, 954-955 (1988).
 - [111] Chua, L. O. "Device modeling via basic nonlinear circuit elements" *IEEE Trans. Circ. Syst. CAS-27*, 1014-1044 (1980).
 - [112] Hahn, H. & Güttinger, W. "Information processing in neuron with nonlinear characteristics". *Intern. J. Neuroscience* 3, 67-82 (1972).
 - [113] FitzHugh, R. & H. A. Antosiewicz. "Automatic computation of nerve excitation - detailed corrections and additions". *J. SIAM (Soc. Industr. Appl. Math.)* 7, 447-4458 (1959).
 - [114] Conti, F., L.J. DeFelice & E. Wanke. "Potassium and sodium ion current noise in the membrane of the squid giant axon". *J. Physiol. (Lond.)* 248, 45-82 (1975).
 - [115] Agin, D. "Hodgkin-Huxley equations: logarithmic relation between membrane current and frequency of repetitive activity". *Nature* 201, 625-626 (1964).
 - [116] Hindmarsh, J. L. & R. M. Rose. "A model of the impulse using two first-order differential equations". *Nature* 296, 162-164 (1982).
 - [117] Cole, K. S., H. A. Antosiewicz & P. Rabinowitz. "Automatic computation of nerve excitation". *J. SIAM (Soc. Industr. Appl. Math.)* 3, 153-172 (1955).
 - [118] Best, E. N. "Null space in the Hodgkin-Huxley equations - a critical test". *Biophys. J.* 27, 87-104 (1979).
 - [119] Hassard, B. "Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model for the squid giant axon". *J. Theor. Biol.* 71, 401-420 (1978).
 - [120] Hassard, B. D., N. D. Kazarinoff & Y. H. Wan. *Theory and Applications of Hopf Bifurcation*. Cambridge University Press, Cambridge (1981)
 - [121] Matsumoto, T., L. O. Chua & M. Komuro. "The double scroll". *IEEE Trans. Circ. Syst. CAS-32*, 798-818 (1985).
 - [122] Cole, K. S. *Four Lectures on Biophysics*. Instituto de Biofísica, Universidade do Brasil (atual UFRJ) (1947).
 - [123] Chagas Filho, C. "Peixe elétrico origina instituto multidisciplinar", in *Folha de São Paulo*, 14/9/1990, pág. G-4.
 - [124] Mauro, A. "Anomalous impedance, a phenomenological property of time-variant resistance". *Biophys. J.* 1, 353-372 (1961).
 - [125] Chua, L. O. & S. M. Kang. "Memristive devices and System". *Proc. IEEE* 64, 209-223 (1976).
 - [126] Chua, L.O. "Dynamic nonlinear networks: state of the art". *IEEE Trans. Circ. Syst. CAS-27*, 1059-1087 (1980).
 - [127] Chua, L. O. *Introduction to Nonlinear Network Theory*. McGraw-Hill Book Co., New York (1969).
 - [128] Chua, L. O. & P. M. Lin. *Computer-Aided Analysis of Electronic Circuits*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs,

- N. J. (1975).
- [129] Hodgkin, A. L. & B. Katz. "The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid". *J. Physiol. (Lond.)* 108, 37-77 (1949).
 - [130] Keynes, R. D. "The ionic movements during nervous activity". *J. Physiol. (Lond.)* 114, 119-150 (1951).
 - [131] Chua, L.O. & J. D. McPherson. "Explicit topological formulation of Lagrangian and Hamiltonian equations for nonlinear networks". *IEEE Trans. Circ. Syst. CAS-21*, 277-286 (1974).
 - [132] Wells, D. A. "Application of the Lagrange equations to electrical circuits". *J. Appl. Phys.* 9, 312-320 (1938).
 - [133] Wells, D. A. "A 'power function' for the determination of Lagrangian generalized forces". *J. Appl. Phys.* 16, 535-538 (1945).
 - [134] Cherry, C. "Some general theorems for nonlinear systems possessing reactance". *Phil Mag., ser. 7*, 42, 1161-1177 (1951).
 - [135] Millar, W. "Some general theorems for non-linear systems possessing resistance". *Phil. Mag., ser. 7*, 42, 1150-1160 (1951).
 - [136] Clay, R. *Nonlinear Networks and Systems*. Wiley-Interscience, New York (1971).
 - [137] Zimmerman, R. L. "Induced piezoelectricity in isotropic biomaterials". *Biophys. J.* 16, 1341-1348 (1976).
 - [138] Hille, B. *A Pharmacological Analysis of the Ionic channels of nerve*, Ph.D. Thesis. The Rockefeller University, Ann Arbor, Mich. (1967), *apud* Krylov & Makovsky (1978) [148].
 - [139] Shapiro, B. I. & F. K. Lenherr. "Hodgkin-Huxley axon - Increased modulation and linearity of response to constant current stimulus". *Biophys. J.* 12, 1145-1157 (1972).
 - [140] Troy, W. "Bifurcation phenomena in FitzHugh's nerve conduction equations". *J. Math. Anal. and Appl.* 54, 678-690 (1976).
 - [141] Rinzel, J. & J. P. Keener. "Hopf bifurcation to repetitive activity in nerve". *SIAM J. Appl. Math.* 43, 907-922 (1983).
 - [142] Troy, W. C. "The bifurcation of periodic solutions in the Hodgkin-Huxley equations". *Quart. Appl. Math.* 36, 73-83 (1978).
 - [143] Rinzel, J. & R. N. Miller. "Numerical calculation of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations". *Math. Biosci.* 49, 27-59 (1980).
 - [144] Holden, A. V. & M. Yoda. "Ionic channel density of excitable membrane can act as a bifurcation parameter". *Biol. Cybern.* 42, 29-38 (1981).
 - [145] Golubitsky, M. & D. G. Schaeffer. *Singularities and Groups in Bifurcation Theory*. Springer-Verlag, New York (1985)
 - [146] Morris, C. & H. Lecar. "Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber". *Biophys. J.* 35, 193-213 (1981).
 - [147] Partridge, L. D. & Stevens, C. F. *J. Physiol. (Lond.)* 256, 315-332 (1976).
 - [148] Krylov, B. V., Makovsky, V. S. "Spike frequency adaptation in amphibian sensory fibres is probably due to slow K channels". *Nature* 275, 549-551 (1978).
 - [149] Bashkow, T. R. "The A matrix, a new network description". *IRE Trans. Circuit Theory* CT-4, 117-119 (1957).
 - [150] Bryant, P. R. "The order of complexity of electrical

- networks". *Proc. IEE (Lond.)* 106 C, 174-188 (1959).
- [151] Bryant, P. R. "The explicit form of Bashkow's A matrix". *IEEE Trans. Circuit Theory* CT-9, 303-306 (1962).
- [152] Stern, T. E. *Theory of Nonlinear Networks and Systems, An Introduction*. Addison-Wesley, Reading, Mass. (1965).
- [153] MacFarlane, A. G. J. *Engineering Systems Analysis*. Addison-Wesley, Reading, Mass. (1964).
- [154] MacFarlane, A. G. J. "Formulation of the state-spacing equations for non-linear networks". *Int. J. Contr.* 5, 145-161 (1967).
- [155] Brayton, R. K. & J. K. Moser. "A theory of nonlinear networks I, II". *Quart. Appl. Math.* 22, 1-33, 81-104 (1964).
- [156] Hahn, H. *Information Processing in Neurons*. Ph.D. Thesis, University of Munich (1970).
- [157] Milic, M. M. & L. Novac. *Formulation of Lagrangian Equations for Nonlinear RLC Networks with Topological Degeneracies*. Elect. Eng. Faculty, Univ. Belgrade, Pub. n^o 115 (1977), *apud* Kwatny et al. (1982) [159].
- [158] Szatkowski, A. "Remark on 'Explicit topological formulation of Lagrangian and Hamiltonian equations for nonlinear networks' ". *IEEE Trans. Circ. Syst.* CAS-26, 358-360 (1979).
- [159] Kwatny, H. G., F. M. Massimo & L. Y. Bahar. "The generalized Lagrange formulation for nonlinear RLC networks". *IEEE Trans. Circ. Syst.* CAS-29, 220-233 (1982).
- [160] Berntein, G. M. & M. A. Lieberman. "A method for obtaining a canonical Hamiltonian for nonlinear LC circuit". *IEEE Trans. Circ. Syst.* 36, 411-420 (1989).
- [161] Howarth, J. V., R. D. Keynes & J. M. Ritchie. "The relation between the initial heat production and the action potential in mammalian non-myelinated nerve fibres". *J. Physiol.* 181, 40-42 (1965).
- [162] Howarth, J. V., R. D. Keynes & J. M. Ritchie. "The origin of the initial heat associated with a single impulse in mammalian non-myelinated nerve fibres". *J. Physiol.* 194, 745-793 (1968).
- [163] Wei, L. Y. "Dipole theory of heat production and absorption in nerve axon". *Biophys. J.* 12, 1159-1170 (1972).
- [164] Greenwood, D. T. *Classical Dynamics*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. (1977).
- [165] Desoer, C. A. & E. Kuh. *Teoria Básica de Circuitos*. Editora Guanabara Doi S. A., Rio de Janeiro (1979)
- [166] Landau, L. & E. Lifshitz. *Mecânica*. Editora Mir, Moscou (1978)
- [167] Sommerfeld, A. *Mechanics*. Academic Press, Inc., New York, N.Y. (1952).
- [168] Lanczos, C. *The Variational Principles of Mechanics*. University of Toronto Press, Toronto (1949).
- [169] Jensen, J H., P. L. Christiansen, A C. Scott & O. Skovgaard. "Chaos in nerve". *Proc. IASTED (Intern. Assoc. Sci. Tech Dev.) Symp.*, ACI 2, 15/6-15/9 (1983)
- [170] Gruszczyński, W. & A. Szatkowski. "Stability properties of Lagrangian networks". *Circ. Theory and Appl.* 7, 383-387 (1979).
- [171] Apostol, T. M. *Mathematical Analysis*. Addison-Wesley, Reading, Mass. (1957).

- [172] Minorsky, N. *Nonlinear Oscillations*. Robert E. Krieger Publishing Co., New York (1974, reprint).
- [173] Kompaneys, A. S. *A Course of Theoretical Physics - Vol. 1*. Mir Publishers, Moscow (1978).
- [174] Wittaker, E. T. *A Treatise on the Analytical Dynamics of Particles and Rigid Bodies*. Dover Publications, New York (1944).
- [175] Marsocci, V. A. "Electrical network modeling of active membranes of nerve". *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 8, 135-194 (1982).
- [176] Gurel, O. "Bifurcation in nerve membrane dynamics". *Int. J. Neuroscience* 5, 281-286 (1973).
- [177] Mahowald, M. & R. Douglas. "A silicon neuron". *Nature* 354, 515-518 (1991).
- [178] Andreou, A. G. "Electronic arts imitate life". *Nature* 354, 501 (1991).
- [179] Mullins, L. J. *J. Gen. Physiol.* 43, 105 (1960), *apud*. Hoyt, R. C. (1971) [97].
- [180] Pennefather, P., C. Oliva & N. Mulrine. "Origin of the potassium and voltage dependence of the cardiac inwardly rectifying K-current". *Biophys. J.* 61, 448-462 (1992).
- [181] Berry, R. & D. T. Edmonds. "Carrier-like behaviour from static but electrically responsive model pore". *J. Theor. Biol.* 154, 249-260 (1992).
- [182] Mead, C. *Analog VLSI and Neural Systems*. Addison-Wesley, Reading, Mass. (1989).
- [183] Koch, C. & Segev, I. (Edit.). *Methods in Neuronal Modeling - From Synapses to Networks*. MIT Press, Cambridge (1989).
- [184] FitzHugh, R. "Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations". *J. Gen. Physiol.* 43, 867-896 (1960).
- [185] Jack, J.J.B, D. Noble & R. W. Tsien. *Electric Current Flow in Excitable Cells*. Clarendon Press - Oxford, Hong Kong (1985).