UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE FÍSICA APLICADA Á MEDICINA E BIOLOGIA

Análises de estabilidade e de sensibilidade de modelos biologicamente plausíveis do córtex visual primário

Diogo Porfírio de Castro Vieira

Ribeirão Preto
2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE FÍSICA APLICADA Á MEDICINA E BIOLOGIA

Análises de estabilidade e de sensibilidade de modelos biologicamente plausíveis do córtex visual primário

Diogo Porfírio de Castro Vieira

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada á Medicina e Biologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Física Aplicada á Medicina e Biologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Roque da Silva Filho

Ribeirão Preto, setembro de 2008.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE DOCUMENTO, POR MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Vieira D. P. C.
Análises de estabilidade e de sensibilidade de modelos biologicamente plausíveis do córtex visual primário / Diogo Porfírio de Castro Vieira; orientador Prof. Dr. Antonio Carlos Roque da Silva Filho.
– Riberão Preto/SP, 2008.
73 p.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada á Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Córtex Visual Primário, Neurociência Computacional, Sistemas Dinâmicos, Modelagem de Neurônios Individuais

Banca Examinadora:

_____

_____

_____

Resumo

VIEIRA D. P. C.. **Análises de estabilidade e de sensibilidade de modelos biologicamente plausíveis do córtex visual primário**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

A neurociência computacional é uma vasta área que tem como objeto de estudo o entendimento ou a emulação da dinâmica cerebral em diversos níveis. Neste trabalho atenta-se ao estudo da dinâmica de neurônios, os quais, no consenso atual, acredita-se serem as unidades fundamentais do processamento cerebral. A importância do estudo sobre o comportamento de neurônios se encontra na diversidade de propriedades que eles podem apresentar. O estudo se torna mais rico quando há interações de sistemas internos ao neurônio em diferentes escalas de tempo, criando propriedades como adaptação, latência e comportamento em rajada, o que pode acarretar em diferentes papéis que os neurônios podem ter na rede. Nesta dissertação é feita uma análise sob o ponto de vista de sistemas dinâmicos e de análise de sensibilidade de seis modelos ao estilo de Hodgkin-Huxley e compartimentais de neurônios encontrados no córtex visual primário de mamíferos. Esses modelos correspondem a seis classes eletrofisiológicas de neurônios corticais e o estudo feito nesta dissertação oferece uma contribuição ao entendimento dos princípios de sistemas dinâmicos subjacentes a essa classificação.

Palavras-chave: Córtex Visual Primário, Neurociência Computacional, Sistemas Dinâmicos, Modelagem de Neurônios Individuais

Abstract

VIEIRA D. P. C.. **Stability and Sensitivity analysis of biologically plausible models of primary visual cortex neurons**. Dissertation (Master) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Computational neuroscience is a vast scientific area which has as subject of study the unsderstanding or emulation of brain dynamics at different levels. This work studies the dynamics of neurons, which are believed, according to present consensus, to be the fundamental processing units of the brain. The importance of studying neuronal behavior comes from the diversity of properties they may have. This study becomes richer when there are interactions between distintic neuronal internal systems, in different time scales, creating properties like adaptation, latency and bursting, resulting in different roles that neurons may have in the network. This dissertation contains a study of six reduced compartmental conductance-based models of neurons found in the primary visual cortex of mammals under the dynamical systems and sensitivity analysis viewpoints. These models correspond to six eletrophysiological classes of cortical neurons and this dissertation offers a contribution to the understanding of the dynamical-systems principles underlying such classification.

Keywords: Primary Visual Cortex, Computational Neuroscience, Dynamical Systems, Single-Neuron Modeling

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Antônio e Nilza, pela paciência e apoio incondicional em momentos nos quais, na minha mais honesta opinião, não me era merecido. Obrigado por eu ter tido a oportunidade de ser filho de vocês!

A minha namorada Vanessa que sempre foi meu porto seguro, em todos momentos de desespero, fúria e desânimo. E também aos momentos ótimos, felizes e agradáveis que sempre tive, tenho e espero continuar tendo com ela.

Aos meus irmãos Danilo e Daniel, os quais admiro muito, que em todos os momentos estiveram do meu lado, mesmo que a distância tente atrapalhar as vezes. Obrigado por serem meus irmãos!

Ao meus familiares, pelo apoio, conselhos e preocupação acerca da minha pessoa. Mesmo com a falta da minha presença nestes tempos eu nunca esqueço (nem esquecerei) de vocês.

Aos amigos Leandro "Cabeludo"vulgo Rhapsody, Paulo Henrique "Bob"Friso e Luiz Fernando "Furada"pela força, palavras de apoio e pela companhia nas bebedeiras e conversas de bares que foram de extrema importância no momentos de *estress* neste trabalho.

Aos meus amigos e colegas de trabalho Lucas, Rafael, Denise, Janaína, Frederico, Rodrigo Públio e Tiago, que fizeram o ambiente do laboratório de sistemas neurais (SISNE) um ambiente altamente agradável de se trabalhar.

Aos amigos de Ribeirão Preto e de São Carlos que me deram a primeira real noção de companheirismo e amizade. O companheirismo de vocês em momentos bons e ruins é algo altamente valioso em minha vida, obrigado pela existência de todos.

Ao meu Orientador Antonio Carlos Roque e Rodrigo Oliveira pelo apoio e conselhos no qual fez este trabalho possível.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Sumário

Resumo p. v

Abstract p. vi

Lista de Abreviações p. iii

Lista de Figuras p. iv

Lista de Tabelas p. x

1 Introdução p. 1

1.1 Classificações em Neurociência e Sistemas Dinâmicos . . . . . p. 3

1.2 Córtex Visual Primário e Classes Funcionais de Neurônios . . . . . p. 4

1.3 Objetivo do Trabalho . . . . . p. 5

2 Metodologia p. 7

2.1 Análise de estabilidade . . . . . p. 8

2.2 Análise de sensibilidade . . . . . p. 10

2.3 Os Modelos . . . . . p. 11

2.3.1 Neurônio de disparos com atraso (NDA) . . . . . p. 11

2.3.2 Neurônio com disparos sem atraso (NDSA) . . . . . p. 14

2.3.3 Neurônio de disparos regulares (NDRe) . . . . . p. 16

2.3.4 Neurônio de disparos rápidos (NDR) . . . . . p. 18

2.3.5 Neurônio disparos em rajadas tipo II (NDRajII) . . . . . p. 19

2.3.6 Neurônio de disparos em rajadas tipo I (NDRajI) . . . . . p. 22

3 Resultados e Discussões p. 25

3.1 Análise da excitabilidade diante a parâmetros passivos . . . . . p. 25

3.2 Análise do comportamento do neurônio de disparos com atraso . . . . . p. 27

3.3 Análise do comportamento do neurônio de disparos sem atraso . . . . . p. 33

3.4 Análise do comportamento do neurônio de disparos regulares . . . . . p. 39

3.5 Análise do comportamento do neurônio de disparos rápidos . . . . . p. 43

3.6 Análise do comportamento do neurônio de disparos em rajadas tipo II . . . . p. 46

3.7 Análise do comportamento do neurônio de disparos em rajadas do tipo I . . . p. 52

4 Conclusão p. 58

4.1 Análise de Estabilidade . . . . . p. 58

4.2 Análise de Sensibilidade . . . . . p. 59

4.3 Limitações do Modelo e Considerações Finais . . . . . p. 60

APÊNDICE A - Tópicos em Sistemas Dinâmicos p. 61

APÊNDICE B - Modelos e o formalismo de Hogdkin-Huxley p. 68

Referências p. 71

Lista de Abreviações

NDA	Neurônio de Disparos com Atraso
$NDSA$	Neurônio de Disparos sem Atraso
NDR	Neurônio de Disparos Rápidos
$NDRe$	Neurônio de Disparos Regulares
$NDRajI$	Neurônio de Disparos em Rajadas Tipo I
$NDRajII$	Neurônio de Disparos em Rajadas Tipo II
PDP	Pós-Despolarização
Cm	Capacitância específica de membrana
Gm	Condutância específica de membrana
Cmd	Capacitância específica de membrana da arborização dendrítica
$\bar{gk}$	Condutância específica máxima do canal de potássio retificador
$\bar{gkm}$	Condutância específica máxima do canal de potássio dependente de muscarina
τ_{km}	Tempo característico da variável de ativação do canal de potássio dependente de muscarina
$\bar{gnap}$	Condutância específica máxima do canal de sódio persistente
τ_{ka_h}	Condutância específica máxima do canal de potássio transiente (anômalo)
$\bar{gka}$	Tempo característico da variável de inativação do canal de potássio transiente (anômalo)
$\bar{gkad}$	Condutância específica máxima do canal de potássio dependente da concentração de cálcio

Lista de Figuras

2.1 Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos com atraso. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação. . . . . p. 13

2.2 Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos sem atraso. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação. . . . . p. 15

2.3 Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos regulares. Na figura acima temos a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação. . . . . p. 17

2.4 Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos rápidos. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação. . . . . p. 19

2.5 Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação. . . . . p. 21

2.6 Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação. . . . . p. 24

3.1 Circuito RC - Célula Passiva . . . . . p. 26

3.2 Dependência da excitabilidade (corrente reobase) dos modelos NDRe e NDSA em relação a densidade de condutância de membrana. O ajuste linear expresso no título de cada uma. . . . . p. 26

3.3 Dependência da excitabilidade (corrente reobase) dos modelos NDRajI e NDA em relação a densidade de condutância de membrana. O ajuste linear expresso no título de cada uma. . . . . p. 27

3.4 Dependência da excitabilidade (corrente reobase) dos modelos NDRajII e NDRa em relação a densidade de condutância de membrana. O ajuste linear expresso no título de cada uma. . . . . p. 27

3.5 Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos com atraso, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.17nA$. . . . . p. 29

3.6 Ampliação do diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos com atraso em torno do ponto onde há a bifurcação. . . . . p. 30

3.7 Mecanismo de bifurcação da latência. Exemplo simplificado (2 dimensões) para melhor visualização. As duas isóclinas referentes a voltagem são para duas correntes diferentes, uma abaixo do valor reobase e outra acima do valor reobase. A região sombreada indica a região onde o campo vetorial (derivadas) é pequeno. . . . . p. 31

3.8 Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes amplitudes de corrente despolarizadoras no modelo de disparos com atraso. Observa-se um decaimento muito próximo a um decaimento exponencial. O ajuste utilizado (e expresso na figura) foi duplo exponencial. . . . . p. 31

3.9 Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes valores da capacitância específica da árvore dendrítica do modelo. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.3nA. O ajuste utilizado (expresso na figura) foi polinomial de segunda ordem . . . . . p. 32

3.10 Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes valores da densidade de densidade de condutância do canal de potássio transiente. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.3nA. . . . . p. 32

3.11 Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes valores da constante de tempo da inativação do canal de potássio transiente. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.3nA. O ajuste utilizado (expresso na figura) foi polinomial de segunda ordem . . . . . p. 33

3.12 Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos sem atraso, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação Andronov-Hopf em torno do valor reobase de $0.2991nA$. . . . . p. 35

3.13 Comportamento oscilatório do modelo de neurônio de disparos sem atraso quando é aplicado uma corrente despolarizadora de amplitude igual a $0.299nA$. p. 36

3.14 Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes amplitudes de corrente despolarizadoras no modelo de disparos sem atraso. Observa-se que a constante de decaimento é pouco variada com a mudança na amplitude de corrente. Da curva superior à inferior os valores de corrente são $0.7\eta A, 0.6\eta A, 0.5\eta A, 0.4\eta A, 0.3\eta A$. . . . . p. 37

3.15 Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores de densidade de condutância do canal de potássio dependente de muscarina no modelo de disparos sem atraso. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.7nA. Da curva superior à inferior os valores da densidade de condutãncia são $5mS/cm^2, 15mS/cm^2, 25mS/cm^2, 35mS/cm^2$. . . . . p. 37

3.16 Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores da constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina no modelo de disparos sem atraso. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.4nA. Os valores utilizados para essa figura foram $41ms, 81ms, 121ms, 161ms, 201ms$. p. 38

3.17 Comportamento da constante de tempo do ajuste exponencial da função freqüência espontânea em relação a constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina no modelo de disparos sem atraso. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.4nA. . . . . p. 38

3.18 Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos regulares, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.078nA$. . . . . p. 41

3.19 Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores de amplitude de corrente despolarizadora no modelo de disparos regulares. Estimulação de duração de 1 segundo após 50 milisegundos sem nenhuma estimulação. Da curva superior à inferior os valores de corrente são $1\eta A, 0.8\eta A, 0.6\eta A, 0.4\eta A, 0.2\eta A$. . . . . p. 41

3.20 Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores de densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio (K_{AHP}) no modelo de disparos regulares. Os valores de densidade de condutância aqui dados como exemplo são $4mS/cm^2$, $16mS/cm^2$, $28mS/cm^2$ e $40mS/cm^2$ (da primeira curva acima à última curva). Estimulação de 0.7nA com duração de 1 segundo após 50 milisegundos sem nenhuma estimulação. . p. 42

3.21 Comportamento da constante de tempo do ajuste exponencial (figura anterior), para freqüência instantânea no tempo, para diferentes valores de densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio (K_{AHP}) no modelo de disparos regulares. Estimulação de 0.7nA com duração de 1 segundo após 50 milisegundos sem nenhuma estimulação. Foi utilizado um ajuste polinomial de quarta ordem. . . . . p. 42

3.22 Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos rápidos, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.042nA$. . . . . p. 44

3.23 Comportamento da corrente reobase para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos. O protocolo consiste em varrer em diferentes valores de corrente numa estimulação de 0.6 s até ser encontrado um potencial de ação. . . . . p. 45

3.24 Comportamento do coeficiente linear do ajuste da curva f-i para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos (figura acima). Comportamento da média das freqüências (geradas para diferentes correntes (mesmo protocolo da curva f-i)) para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos (figura abaixo). Foi usado um estimulo de 0.6 s após 0.05 s sem estímulo. . . . . p. 46

3.25 Comportamento da inclinação da curva f-i para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos. Foi usado um estimulo de 0.6 s após 0.05 s sem estímulo. . . . . p. 46

3.26 Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos em rajadas do tipo II, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - Comportamento do subsistema rápido diante a diferentes valores da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio sob atuação de uma corrente despolarizadora de $0.09nA$. A transição silêncio-rajada acontece via bifurcação sela-nó. . . . . p. 49

3.27 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II - Resposta do modelo para diferentes correntes despolarizadoras. Em acordo com a referência observa-se que para correntes da ordem de 2nA há transição pra disparos rápidos no modo tônico . . . . . p. 50

3.28 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II (originalmente) para diferentes valores de densidade de densidade de condutância do canal de sódio persistente, mostrando a existência de três regimes distintos de comportamento. p. 51

3.29 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II - Número de potenciais de ação dentro de uma rajada para diferentes valores de densidade de densidade de condutância do canal de sódio persistente. O primeiro gráfico corresponde à primeira rajada e o segundo à segunda rajada. . . . . p. 52

3.30 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II (originalmente) para diferentes valores do potencial de Nernst do potássio, mostrando a existência de três regimes distintos de comportamento. . . . . p. 53

3.31 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II - Número de potenciais de ação dentro de uma rajada para diferentes valores do potencial de Nernst do potássio. O primeiro gráfico corresponde à primeira rajada e o segundo à segunda rajada. . . . . p. 54

3.32 Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparo em rajada do tipo I, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.018nA$. . . . . p. 55

3.33 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo I - Resposta do modelo para diferentes correntes despolarizadoras. Formação de dubletos para altas corrente despolarizadoras, seguida de disparos rápidos no modo tônico. . . . p. 56

3.34 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo I (originalmente) para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente, mostrando a existência de três regimes distintos de comportamento. . . . . p. 56

3.35 Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo I (originalmente) para diferentes valores do potencial de Nernst do potássio, mostrando a existência de dois regimes distintos de comportamento. . . . . p. 57

1 Diagrama do espaço de fase e típicas trajetórias durante respostas ressonantes e não-ressonantes do modelo para entradas excitatórias ou inibitórias. Adaptado de (IZHIKEVICH, 2005) . . . . . p. 66

1 Modelo genérico do formalismo de Hodgkin-Huxley. . . . . p. 68

Lista de Tabelas

2.1 Análises realizadas nos seis modelos apresentados neste trabalho. Os parâmetros estão descritos no texto e o significado das abreviações está na Lista de Abreviações. . . . . p. 7

2.2 Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos com atraso pertencente à camada 1 do córtex visual primário. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo . . . . . p. 12

2.3 Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos sem atraso pertencente à camada 1 do córtex visual primário. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo . . . . . p. 14

2.4 Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos regulares. Estes são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; MCCORMICK et al., 1985; BUSH; SEJNOWSKI, 1993) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo . . . . p. 16

2.5 Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos rápidos. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; MCCORMICK et al., 1985; BUSH; SEJNOWSKI, 1993; AZOUZ et al., 1997) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo . . . . . p. 18

2.6 Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo . . . . . p. 20

2.7 Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I. Estes são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo . p. 23

3.1 Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos com atraso no ponto de equilíbrio estável (Repouso) . . . . . p. 28

3.2 Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparo sem atraso no ponto de equilíbrio estável (Repouso) . . . . . p. 34

3.3 Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos regulares no ponto de equilíbrio estável (Repouso) . . . . . p. 39

3.4 Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos rápidos no ponto de equilíbrio estável (Repouso) . . . . . p. 43

3.5 Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos em rajadas do tipo II no ponto de equilíbrio estável (Repouso) . . . . . p. 47

3.6 Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparo em rajadas do tipo I no ponto de equilíbrio estável (Repouso) . . . . . p. 53

1 Introdução

A modelagem de redes neurais biologicamente plausíveis tem como objeto de estudo o entendimento ou, pelo menos, a "emulação"de determinados comportamentos observados in vivo. Porém a partir de que escala devemos construir uma rede? A resposta poderia compreender desde a complexidade de processos metabólicos, mecanismos de transdução ou dinâmica de canais iônicos de um neurônio até a arquitetura da rede em si (localização de neurônios, arborização dendrítica, ligações sinápticas, etc).

A modelagem de sistemas neuronais teve seu início a partir dos experimentos de Alan L. Hodgkin e Andrew Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Nesse trabalho, Hodgkin e Huxley mapearam o comportamento dos canais iônicos no axônio gigante de lula e assim construíram modelos matemáticos que descreviam a dinâmica dos mesmos. Esses modelos são expressos por equações diferenciais que descrevem a "abertura"e o "fechamento"dos canais iônicos considerados por eles. Após esse trabalho, diversos canais iônicos, com dinâmicas distintas dos originais estudados por Hodgkin e Huxley, foram e são modelados (HILLE, 2001). Posteriormente, com a proposta de Wilfred Rall (RALL, 1967; RALL, 1989) a respeito da modelagem compartimental de neurônios e com o aumento dos dados disponíveis sobre morfologia, fisiologia e sinaptologia de neurônios, criou-se a possibilidade de modelar um enorme número de neurônios com diferentes comportamentos.

Apesar dessa variedade de possibilidades, deve ser objeto de preocupação quais das diversas grandezas possíveis devem ser consideradas na modelagem neural. Especificamente para a modelagem de neurônios, pode-se pensar na variedade de canais iônicos presentes no soma, dendritos e axônio de uma determinada célula, assim como no número de compartimentos utilizados na modelagem. Pode-se também pensar na fidelidade da modelagem da arborização dendrítica, principalmente se houver interesse em considerar no modelo fenômenos de interação entre os segmentos (mesmo que passivos), a variedade de caminhos pelos quais a "informação"pode ser distribuída ou encaminhada devido às ramificações de dendritos, ou a influência de fenômenos mais complexos como a retropropagação de sinais (VETTER; ROTH; HAUSSER, 2001; BERESHPOLOVA et al., 2007).

A modelagem compartimental consiste numa discretização em segmentos de um determinado neurônio, portanto a busca de uma maior fidelidade estrutural e funcional na modelagem de um neurônio demanda a construção de diversos compartimentos. Isso, porém, implica em um determinado custo computacional que pode tornar a modelagem proibitiva, principalmente quando o objetivo final é a construção de uma rede contendo esses modelos de neurônios. Uma alternativa à modelagem de um grande número de compartimentos consiste na redução de uma árvore dendrítica a um único compartimento equivalente nas suas propriedades elétricas. O próprio Rall mostrou essa possibilidade (RALL, 1989), utilizando a teoria do cabo para mostrar que, sob determinadas condições, as ramificações dendríticas a partir de um cabo "pai"podem ser "compactadas"em um único cabo filho.

Quando se adota a abordagem compartimental para modelar neurônios, uma das primeiras medidas a serem tomadas consiste na escolha do número de compartimentos a serem usados. Dependendo do interesse, pode-se usar um número grande ou pequeno de compartimentos para se modelar um neurônio.

Citarei a seguir alguns trabalhos que exemplificam os dois tipos de abordagem. Para a modelagem da célula mitral do bulbo olfatório, Bhalla e Bower (BHALA; BOWER, 1993) propuseram um modelo compartimental com 286 compartimentos. Alguns parâmetros desse modelo foram encontrados por algoritmo de busca sendo a função de ajuste a resposta eletrofisiológica da célula mitral real. Posteriormente, Davison *et al.* (DAVISON; FENG; BROWN, 2000) propuseram um modelo simplificado de célula mitral que pode ter dois, três ou quatro compartimentos. O modelo de Davison *et al.* aproxima-se muito bem do modelo proposto por Bhalla e Bower com a vantagem de que sua simulação é 75 vezes mais rápida (para o caso com três compartimentos). Outro exemplo que pode ser citado é o da célula piramidal neocortical, que teve um modelo com muitos compartimentos proposto por Traub (TRAUB, 1982) e um modelo simplificado com poucos compartimentos proposto por Bush (BUSH; SEJNOWSKI, 1993). Não se pode dizer que uma estratégia de modelagem é superior a outra. Quando o interesse do modelador está centrado no estudo do comportamento de uma rede de muitos neurônios, torna-se mais interessante usar modelos com poucos compartimentos, pois eles têm baixo custo computacional e seu comportamento, na maioria das vezes, se aproxima muito bem do dos modelos com muitos compartimentos.

Há também modelos ainda mais simplificados, com variáveis que nem sempre representam diretamente condutâncias iônicas reais, mas que captam boa parte das características dos potenciais de membrana encontradas nas células reais. Esses modelos levam em conta os mecanismos dinâmicos envolvidos no processo de transição entre o repouso e o disparo de um potencial de

ação (ou uma sequência de disparos) por um neurônio, o que seria chamado de bifurcação sob o ponto de vista da teoria de sistemas dinâmicos (STROGATZ, 1994; KUZNETSOV, 1995; IZHIKEVICH, 2005). Pode-se considerar que um neurônio é um sistema próximo de uma bifurcação e, devido a isso, observa-se vários tipos de transições de um estado de repouso para um estado em que ocorrem disparos. Alguns exemplos de modelos simplificados de neurônios que capturam vários comportamentos observados eletrofisiologicamente e permitem a sua análise e compreensão do ponto de vista dinâmico são os desenvolvidos por Eugene M. Izhikevich (IZHIKEVICH, 2005).

1.1 Classificações em Neurociência e Sistemas Dinâmicos

Neste trabalho atentarei a um estudo sobre o comportamento do neurônio, onde por comportamento entenda-se qualquer característica da voltagem de membrana do neurônio em resposta a um estímulo, ou seja, a amplitude da voltagem, a freqüência de potenciais de ação, a existência de uma salva (*burst*), a existência de adaptação, a excitabilidade do neurônio, etc.

Hodgkin foi pioneiro em propor uma classificação geral para neurônios (HODGKIN, 1948), constituída por três classes. Essa classificação se baseia no comportamento da chamada curva f-i do neurônio (a curva que relaciona a amplitude do estimulo, colocada no eixo horizontal, com a freqüência de disparos, colocada no eixo vertical). Por exemplo, quando se injeta uma corrente constante (pulso quadrado) no soma de um neurônio e se observa sua resposta, obtém-se frequências de disparos diferentes para diferentes amplitudes de corrente. Dependendo da célula, o comportamento da sua curva f-i foi classificado por Hodgkin em três tipos: Neurônios de classe 1, que disparam com frequência tão pequena quanto se queira; Neurônios de classe 2 que disparam a partir de uma frequência mínima; e Neurônios de classe 3, que disparam uma vez apenas quando estimulados e apresentam disparo tônico apenas a partir de amplitudes de corrente muito altas.

Em sistemas dinâmicos, uma das ferramentas de análise da dinâmica de determinados sistemas é a caracterização de pontos de equilíbrio e das transições que ocorrem no espaço de fase, às quais se dá o nome de bifurcações. Pode-se classificar neurônios de acordo com o tipo de transição repouso-disparo, que compreendem os tipos chamados de bifurcação sela-nó, bifurcação sela-nó sobre ciclo invariante, bifurcação de Andronov-Hopf subcrítica e bifurcação de Andronov-Hopf supercrítica (IZHIKEVICH, 2005). Pode-se relacionar essa classificação com a classificação de Hodgkin. Assim, neurônios de classe 1 são neurônios cuja bifurcação é do tipo sela-nó sobre ciclo invariante, enquanto que neurônios de classe 2 são aqueles que possuem os

outros três tipos de bifurcação. Também se pode classificar neurônios como integradores ou ressonadores (IZHIKEVICH, 2005), os primeiros seriam estimulados a altas frequências de entrada (passa-alta), e os segundos seriam estimulados em uma determinada banda de frequências (passa-banda). Neurônios ressonadores sofrem bifurcação de tipo Andronov-Hopf, enquanto que neurônios integradores sofrem bifurcação de tipo sela-nó (para maiores detalhes, ver *Apêndice A*).

1.2 Córtex Visual Primário e Classes Funcionais de Neurônios

O córtex visual primário consiste de uma vasta rede de neurônios com variadas conexões entre si, de curto e longo alcance, resultando numa rede com uma complexa "circutaria". Acredita-se que, devido a propriedades das respostas individuais de seus neurônios (por exemplo, seletividade a orientação) e por ser ele o primeiro centro de processamento visual no córtex, o córtex visual primário é um importante estágio no processamento visual do cérebro. O córtex visual primário em primatas é constituído por camadas rotuladas de 1 a 6 com algumas subdivisões, por exemplo a camada 4 é subdividida em A, B e C e estas, por sua vez, são subdivididas ainda mais (utiliza-se letras gregas para indicar tais subdivisões). A camada 4C (subdividida em $4C\alpha$ e $4C\beta$) e a camada 6 constituem os estratos por onde ocorrem as entradas dos sinais provindos da retina, via núcleo geniculado lateral do tálamo (NGL), sendo que a entrada na camada 4C é mais expressiva (CALLAWAY, 1998).

A classificação das células do córtex visual primário pode ser feita segundo aspectos morfológicos, sinaptológicos ou eletrofisiológicos. Do ponto de vista morfológico, as células mais comuns são os neurônios piramidais, caracterizados por um corpo celular em forma de pirâmide (triangular) e por um dendrito apical extenso e orientado perpendicularmente à superfície cortical. Tanto o dendrito apical como os dendritos basais dos neurônios piramidais são cobertos por espinhas dendríticas (ABELES, 1991).

As células piramidais constituem a principal classe de células excitatórias do córtex, com exceção da camada 1 e da subcamada 4C onde elas não se encontram. Na camada 4C a principal classe de células excitatórias é a dos chamados neurônios estrelados. Os neurônios estrelados são células semelhantes às células piramidais, diferindo pela não existência de um dendrito apical e pelo fato de não possuírem processos longos. Além dessas duas classes existe a dos interneurônios, que constituem uma população de neurônios morfologicamente heterogêneos que realizam conexões com neurônios piramidais e estrelados em suas próximidades. Na camada 1

há também a ocorrência de uma população de neurônios morfologicamente heterogêneos (ABELES, 1991).

Além das características sobre morfologia, sinaptologia e localização de um neurônio, pode-se também caracterizá-lo sob o ponto de vista do seu padrão de disparos em resposta a um estímulo. Esta é a chamada classificação eletrofisiológica de um neurônio e leva em consideração aspectos como adaptação, existência de salva ou rajada de disparos, duração de um potencial de ação, etc. A importância da classificação eletrofisiológica se deve ao fato de a variabilidade morfológica dos neurônios ser muito grande, o que dificulta o seu entendimento do ponto de vista funcional. Além disso, ela se baseia numa das características mais importantes de um neurônio, ou seja, a sua própria resposta ou a sua relação entrada-saída característica.

Os primeiros estudos sobre classificação eletrofisiológica de neurônios foram feitos em *in vitro* por Connors *et al.* (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982) e McCormick *et al.* (MCCORMICK et al., 1985). Posteriormente, outros estudos *in vivo* foram feitos com neurônios do córtex visual primário e eles mostraram que o padrão de disparos é suficientemente uniforme para permitir a definição do conceito de classe eletrofisiológica de um neurônio (NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004).

Segundo esses estudos, os neurônios corticais são classificados em quatro principais classes de acordo com seu padrão de disparos em resposta à injeção de corrente intracelular: neurônios de disparos regulares (NDR), neurônios de disparos rápidos (NDRa), neurônios de disparos em rajadas do tipo I (NDRaj I) e neurônios de disparos em rajadas do tipo II (NDRaj II). Esses estudos, porém, não incluíram os neurônios da camada I devido ao seus tamanhos reduzidos e à baixa densidade celular nesta camada. Os neurônios na camada I podem ser divididos em neurônios de disparo com atraso (NDA) e neurônios de disparo sem atraso (NDSA) (CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003), de maneira que o número total de classes eletrofisiológicas de neurônios corticais é seis.

1.3 Objetivo do Trabalho

Neste trabalho serão apresentados modelos de neurônios para cada uma das seis classes eletrofisiológicas existentes no córtex visual primário. Os modelos são baseados em modelos desenvolvidos anteriormente em uma tese de doutorado orientada pelo mesmo orientador deste trabalho (OLIVEIRA, 2006). Como a ênfase dos modelos está na classificação eletrofisiológica dos neurônios, que leva em conta os comportamentos das suas respostas (voltagem da membrana) quando eles são submetidos a estímulos, os modelos compartimentais descritos aqui são

do tipo reduzido, compostos por apenas cinco compartimentos. Além da descrição dos modelos, neste trabalho faz-se também uma análise de seus comportamentos sublimiares feita com o uso de uma análise de estabilidade, observando a transição repouso-disparo, assim como um estudo do comportamento dos modelos em relação a variações de alguns de seus parâmetros (análise de sensibilidade).

A análise de estabilidade consiste em caracterizar o comportamento de um dado sistema nas vizinhanças de seus pontos de equilíbrio (STROGATZ, 1994; KUZNETSOV, 1995; IZHIKEVICH, 2005). Um ponto de equilíbrio pode ser, por exemplo, um estado de repouso de um neurônio. A caracterização de como é a convergência/divergência para esse ponto a partir de sua vizinhança descreve comportamentos sublimiares, ou seja, pertubações sem que haja a transição para (ou mesmo a existência de) um estado em que haja disparos de potenciais de ação. Este estudo pode ser estendido até o "momento"da transição repouso-disparo, descrevendo o mecanismo pelo qual a transição se faz.

A análise de sensibilidade tem como objetivo não apenas a observação de parâmetros importantes para o comportamento eletrofisiológico em questão, mas também um entendimento (obviamente limitado) da dinâmica das correntes iônicas, ou seja, do papel de cada mecanismo iônico em um determinado comportamento eletrofisiológico. Muitos fenômenos são relacionados a determinados tipos de canais, ou a combinação de alguns, por exemplo, fenômenos como a própria existência de um potencial de ação, adaptação, disparos em rajadas, etc. A análise de sensibilidade permite também observar a transição entre comportamentos eletrofisiológicos em um mesmo modelo quando um determinado parâmetro é variado. Este último tipo de estudo tem implicações práticas, por exemplo para se prever o comportamento de neurônios *in vivo* após a aplicação de algum tipo de anestesia. Finalmente, a variação de parâmetros de um modelo permite a determinação de possíveis mudanças nas características de seus pontos de equilíbrio, assim como na transição (bifurcação) desse estado para um estado de disparo em modo tônico (STROGATZ, 1994; KUZNETSOV, 1995; IZHIKEVICH, 2005; ARHEM; KLEMENT; BLOMBERG, 2006).

2 Metodologia

O desenvolvimento deste trabalho seguiu os seguintes passos. Primeiramente, adaptou-se do GENESIS (BOWER; BEEMAN, 1997) para o Matlab os modelos para as seis classes de células corticais desenvolvidos por Oliveira (OLIVEIRA, 2006). Em seguida, foi feita a validação das respostas dos modelos em confronto com alguns resultados experimentais de grampeamento de corrente obtidos da literatura. Posteriormente, fez-se as análises de estabilidade e de sensibilidade de cada modelo. A análise foi estruturada da seguinte maneira: Primeiramente é apresentada uma análise sobre os parâmetros passivos dos modelos e em seguida cada modelo é apresentado com suas respectivas análises de estabilidade e sensibilidade.

A tabela 2.1 mostra as análises feitas e que serão aqui apresentadas. Os subgrupos dentro da análise de sensibilidade consistem nos parâmetros que foram estudados.

Análises Realizadas							
Análise		**NDA**	**NDSA**	**NDRe**	**NDR**	**NDRajII**	**NDRajI**
Sensibilidade	Cm	x	x	x	x	x	x
	Gm	x	x	x	x	x	x
	Cmd	x					
	Ek					x	x
	$g\bar{k}m$		x				
	τ_{km}		x				
	$g\bar{n}ap$				x	x	x
	$g\bar{k}a$	x					
	τ_{ka_h}	x					
	$g\bar{k}ad$			x			
Estabilidade		x	x	x	x	x	x

Tabela 2.1: Análises realizadas nos seis modelos apresentados neste trabalho. Os parâmetros estão descritos no texto e o significado das abreviações está na Lista de Abreviações.

A descrição dos modelos e a maneira como essas etapas foram feitas estão descritas a seguir.

2.1 Análise de estabilidade

Como está explicitado no Apêndice A, a determinação do tipo de ponto de equilíbrio é feita estudando os autovalores da matriz jacobiana do sistema no ponto em questão. Para o caso onde não há autovalores complexos com parte real nula o ponto é chamado de hiperbólico e para o caso contrário o ponto é chamado de não-hiperbólico. O ponto onde a bifurcação ocorre (ponto de transição repouso-disparo) é um ponto não-hiperbólico (IZHIKEVICH, 2005).

Neste trabalho apresentam-se, primeiramente, os pontos de equilíbrio estáveis para o caso onde a corrente de injeção é nula de cada modelo, ou seja, suas localizações no espaço de fase assim como os autovalores correspondentes. Isso permite, portanto, uma interpretação sobre o comportamento de cada ponto. A localização de pontos de equilíbrio pode ser feita numericamente por algum método numérico de busca de zeros de sistema de equações como, por exemplo, o método de Newton-Raphson (PRESS et al., 1992). Portanto, para um dado sistema de equações diferenciais os pontos de equilíbrio são aqueles que satisfazem a condição da derivada ser nula (equação 2.1).

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x) \\ f(x) &= 0 \end{aligned} \tag{2.1}$$

Usando o método de Newton-Raphson pode-se achar os zeros do sistema de equações em questão. O método de Newton consiste em um algoritmo iterativo no qual através da derivada da função em questão no ponto inicial calcula-se um ponto mais próximo da raiz. Para o caso de se achar a solução de uma equação, no caso unidimensional, tem-se a equação iterativa dada pela expressão 2.2.

$$x_{i+1} = x_i - \frac{f(x)}{f'(x)} \tag{2.2}$$

Para a solução de zeros em um sistema de equações, ou seja, no caso multidimensional, considere a idéia do caso unidimensional, porém, agora, tem-se, ao invés de uma variável e de uma derivada, um vetor x e uma matriz de derivadas, que seria a matriz jacobiana (J) (PRESS et al., 1992). A equação iterativa para este caso é dada pela relação 2.3.

$$x_{i+1} = x_i - f(x_i) \cdot J^{-1}, onde\ J = \begin{pmatrix} \frac{df_1}{dx_1} & \dots & \frac{df_1}{dx_n} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{df_n}{dx_1} & \dots & \frac{df_n}{dx_n} \end{pmatrix} \tag{2.3}$$

Encontrados os pontos de equilíbrio, o próximo passo é calcular a jacobiana no ponto em questão e assim calcular os autovalores da matriz, obtendo uma interpretação sobre o comportamento da vizinhança do ponto de equilíbrio. Foram encontrados mais de um ponto de equilíbrio por modelo e previamente foram calculados e analisados todos os autovalores. Primeiramente é apresentada a análise do ponto de equilíbrio estável para o caso onde não há corrente injetada. Posteriormente, outro estudo é feito sobre a transição repouso-disparo, onde é analisado o comportamento dos pontos de equilíbrio (estáveis e instáveis) a medida que a amplitude da corrente despolizadora é aumentada.

Para o caso de uma bifurcação sela-nó, tem-se um ponto não hiperbólico com apenas um autovalor nulo. A medida que o parâmetro de bifurcação é variado um nó e uma sela se aproximam, tendo ambos um autovalor que se aproxima de zero, até que ocorra o encontro (assim formando um ponto não hiperbólico) e posteriormente o aniquilamento. Já para o caso de uma bifurcação de Andronov-Hopf tem-se um par de autovalores imaginários puros. Com a aproximação da bifurcação, um ponto de equilíbrio estável que contém pelo menos um par de autovalores complexos conjugados tem suas respectivas partes reais aproximadas de zero, posteriormente invertendo o sinal, e assim se tornando um ponto instável.

Além deste estudo, serão analisados com mais cuidado os fenômenos de adaptação, de disparos em rajadas e latência do primeiro potencial de ação. Estes fenômenos são oriundos de sistemas com interação entre mecanismos rápidos (geradores de potencial de ação) e mecanismos lentos (considera-se lentos aqueles sistemas que pouco variam durante um potencial de ação). Portanto, a análise que será feita sobre esses fenômenos consiste na observação do comportamento do subsistema rápido diante da evolução da variável lenta.

No estudo sobre o mecanismo de bifurcação no modelo de disparos em rajadas do tipo II é observado inicialmente o valor de corrente no qual há disparos periódicos de rajadas de potenciais de ação. Uma segunda observação é sobre a variável lenta mais relevante ao sistema, os dois subsistemas que variam muito lentamente são os relacionados à corrente de potássio dependente de muscarina e à corrente de potássio dependente de cálcio, porém devido ao fraco acoplamento (baixa densidade de condutância) a corrente de potássio dependente de muscarina foi descartada na análise (outro fator para isso é que a ausência desta corrente pouco altera o comportamento em rajada). Portanto, o estudo sobre o mecanismo de bifurcação nesse modelo consiste na fixação da corrente num valor acima da reobase e na análise do subsistema rápido para diferentes valores da variável de ativação do canal de potássio dependente da concentração de cálcio (subsistema lento), observando seus pontos de equilíbrio e seus ciclos limites (se existirem). A análise poderia ser entendida como a evolução de diversas fatias do sistema ((N-

1)-dimensional), no qual a variável lenta é constante.

2.2 Análise de sensibilidade

A análise sobre parâmetros será particular para cada sistema, consistirá em observar variabilidade do comportamento e analisá-la diante da variação de determinados parâmetros. Para todas as análises (contagem de potencial de ação, curva f-i, reobase) foi utilizado como limiar para determinar um potencial de ação o valor de $0mV$, ou seja, foi considerado que um potencial de ação somente seria considerado como tal se a polaridade da membrana fosse invertida.

Sobre os protocolos utilizados, um breve explicação. A varredura sobre a corrente reobase consiste em analisar a corrente mínima necessária pra "excitar"o modelo (simulação de 300ms, nos quais são 50ms sem estímulo, e 250ms com estímulo), logo o algoritmo consiste em variar a amplitude de um pulso quadrado e observar se há o aparecimento de pelo menos um potencial de ação. Inicialmente a excitabilidade é "testada"até um valor limite, que seria 1nA. Deste teste tira-se o número de potenciais de ação e, caso exista pelo menos um potencial de ação, inicia-se a busca pela corrente reobase; caso não seja respeitado o critério, o valor da corrente da reobase é igualado a zero. A variação da amplitude da corrente reobase vai de 0.01nA até 1nA em passos de 0.005nA.

No caso da inclinação da curva f-i tem-se o seguinte. O protocolo consiste numa simulação de 650ms, no qual estimula-se por 600ms o modelo (50 ms sem estímulo), onde a amplitude do pulso varia de 0.2 nA até 1nA em passos de 0.1nA. Porém, antes de começar a varredura, é feita uma simulação para o máximo valor de corrente (1nA). Caso não exista nenhum potencial de ação para este valor a varredura não é iniciada e a inclinação é igualada a zero. Depois da varredura ser concluída, é conferido se há pelo menos dois pontos para serem ajustados, caso não, a inclinação também é igualada a zero. Além da inclinação aproveita-se também na análise o coeficiente linear do ajuste linear.

Para todos os modelos foi feita uma primeira análise sobre o comportamento da excitabilidade dos modelos, aqui representada como o valor da corrente reobase, diante à variações de parâmetros passivos. Os parâmetros passivos analisados foram a capacitância específica de membrana e a densidade de condutância específica de membrana de cada modelo.

Em cada seção correspondente a um determinado modelo, é primeiramente apresentado seu comportamento para diferentes amplitudes de corrente despolarizadora. Posteriormente é apresentada a análise sobre parâmetros, os quais foram escolhidos de acordo com as principais características de cada modelo. Essas características foram baseadas nas referências lidas e nos

resultados da seção anterior, os quais serão detalhados adiante.

2.3 Os Modelos

Os modelos originalmente construídos por Oliveira (OLIVEIRA, 2006) foram implementados no ambiente de simulação do programa GENESIS (BOWER; BEEMAN, 1997). Neste trabalho, esses modelos foram reimplementados em Matlab (versão 7.0). As simulações e análises foram feitas utilizando um PC com um processador Pentium 4 - 3GHz, com 1.5Gb de memória, utilizando como sistema operacional o Linux Fedora. Nas simulações, foi utilizado o método de integração de Runge-Kutta de quarta ordem (PRESS et al., 1992), com a escolha de passo sendo $1 \cdot 10^{-5} s$.

Os modelos implementados são os seguintes: neurônio de disparos com atraso (NDA), neurônio de disparos sem atraso (NDSA), neurônio de disparos regulares (NDRe), neurônio de disparos rápido (NDRa), neurônio de disparos em rajadas de tipo I (NDRajI) e neurônio de disparos em rajadas de tipo II (NDRajII). Todos os modelos foram construídos segundo o formalismo de Hodgkin-Huxley e o formalismo compartimental de Rall (DAYAN; ABBOTT, 2002; RALL, 1989). Os modelos foram construídos com a mesma estrutura morfológica de cinco compartimentos (um compartimento representando o soma, dois compartimentos representando um dendrito, chamado de apical, e dois outros representando outro dendrito, chamado de basal). Apenas o soma contém canais iônicos (dito ativo). Essa estrutura anatômica genérica não visa a modelagem dos tipos de morfologia encontrados nos neurônios do córtex, mas apenas a modelagem das classes eletrofisiológicas.

Os modelos consistem em sistemas de equações diferenciais que descrevem a evolução da voltagem de membrana (soma e dendritos), das variáveis relacionadas aos canais iônicos e em alguns casos da concentração de cálcio intracelular (ver Apêndice B). As escolhas dos canais iônicos em cada modelo foi baseada na referência (BERNANDER et al., 1991).

Nas próximas seções os modelos são apresentados, assim como serão descritos detalhes a respeito das propriedades e dos parâmetros que serão estudados.

2.3.1 Neurônio de disparos com atraso (NDA)

Os neurônios da camada 1 são bastante heterogêneos, mas, apesar deste fato, pode-se classificá-los eletrofisiológicamente em dois grupos distintos: neurônios de disparos com ou sem atraso (CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003).

O neurônio de disparos com atraso possui um atraso característico do primeiro potencial de ação, onde este diminui com o aumento da amplitude da corrente injetada. O NDA possui pouca adaptação com a injeção prolongada de correntes (CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003). O modelo do neurônio de disparos com atraso contém canais iônicos de sódio transiente (Nat), potássio retificador (Kdr), cálcio (Ca), potássio transiente (Ka) potássio ativado por cálcio (Kahp) e variação da concentração de cálcio (termo difusivo e de "vazamento"da corrente de cálcio). Na tabela 2.2 encontram-se os valores dos parâmetro passivos e ativos usados no modelo.

Grandeza	**Valor**
densidade de condutância específica de membrana	$0.25mS/cm^2$
Capacitância específica de membrana	$1\mu F/cm^2$
densidade de condutância axial específica	$14.29mS/cm$
densidade de condutância do Canal de Sódio Transiente	$370mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Retificador	$70mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Cálcio	$1.6mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de Cálcio	$2mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Transiente	$1.8mS/cm^2$

Tabela 2.2: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos com atraso pertencente à camada 1 do córtex visual primário. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo

O comportamento da curva f-i do modelo de neurônio de disparos com atraso encontra-se na figura 2.1, não foi encontrado na literatura curva análoga em células reais. Para a curva f-i calculada como a média das freqüências no período de $0.6s$ de estimulação foi encontrada a inclinação igual a $196Hz/nA$, enquanto para a curva f-i calculada como a freqüência no primeiro intervalo foi encontrada a inclinação igual a $198Hz/nA$.

h A latência no primeiro potencial de ação pode ser atribuída ao canal de potássio transiente (IK_A) ou a propriedades passivas dos dendritos acoplados ao soma (IZHIKEVICH, 2005).

O mecanismo envolvendo a corrente de potássio transiente (IK_A) pode ser entendido da seguinte forma. Este canal é composto por duas variáveis, uma de ativação e outra de inativação. No repouso da célula o canal se encontra parcialmente ativado, porém a variável de inativação é lenta. Assim, com a despolarização a variável de inativação diminuirá em valor lentamente, inativando o canal lentamente, possibilitando após uma latência o primeiro potencial de ação.

Para o mecanismo envolvendo propriedades passivas da árvore dendrítica, isso pode ser entendido como sendo um sistema rápido (compartimento ativo) acoplado a um sistema lento (árvore dendrítica). Quando o sistema rápido é despolarizado, devido ao acoplamento o sistema

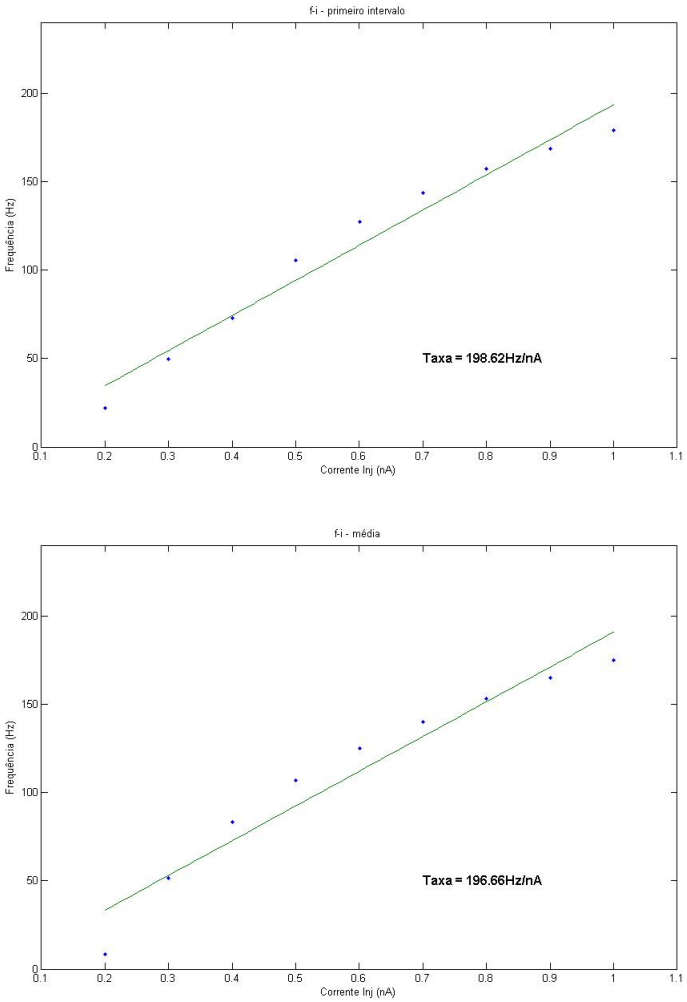

Figura 2.1: Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos com atraso. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação.

lento é carregado vagarosamente. Com o carregamento o vazamento de corrente diminui, o que seria equivalente a um crescimento de corrente de entrada, possibilitando em determinado momento a existência de um potencial de ação.

Por ser a principal característica do neurônio de disparos com atraso, a latência do primeiro potencial de ação será analisada com relação à variação da capacitância específica de membrana da árvore dendrítica e de parâmetros relacionados ao canal de potássio transiente.

Em todos os experimentos o protocolo consiste em aplicar uma corrente quadrada de amplitude $0.3nA$ por 750 ms, após $50ms$ sem corrente. O estudo sobre o canal de potássio transiente encontra-se subdividido em duas partes: um estudo sobre a densidade de condutância do canal mantendo a sua constante de tempo no seu valor original ($100ms$); e um estudo sobre a constante de tempo do canal mantendo a densidade de condutância do canal no seu valor original

$(1.8ms/cm^2)$.

2.3.2 Neurônio com disparos sem atraso (NDSA)

A outra classe eletrofisiológica encontrada na camada 1 é o NDSA, em oposição a classificação de neurônio de disparos com atraso. Este neurônio não possui o atraso característico do NDA, porém apresenta forte adaptação a prolongadas injeções de corrente (CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003).

O modelo do NDSA possui canais de sódio transiente (Nat), potássio retificador (Kdr), e potássio dependente de muscarina (KM). Na tabela 2.3 encontram-se os valores dos parâmetros passivos e ativos usados no modelo original.

Grandeza	Valor
densidade de condutância específica de membrana	$0.2mS/cm^2$
Capacitância específica de membrana	$4\mu F/cm^2$
densidade de condutância axial específica	$2.174mS/cm$
densidade de condutância do Canal de Sódio Transiente	$380mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Retificador	$79mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de muscarina	$1.2mS/cm^2$

Tabela 2.3: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos sem atraso pertencente à camada 1 do córtex visual primário. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; CHU; GALARRETA; HESTRIN, 2003) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo

O comportamento da curva f-i do modelo de neurônio de disparos sem atraso encontra-se na figura 2.2, não foi encontrada na literatura curva análoga em células reais. Para a curva f-i calculada como a média das freqüências no período de $0.6s$ de estimulação foi encontrada a inclinação igual a $235Hz/nA$, enquanto para a curva f-i calculada como a freqüência no primeiro intervalo foi encontrada a inclinação igual a $191Hz/nA$.

Na literatura, a adaptação geralmente é atribuída a correntes de potássio dependente da concentração de cálcio (I_{AHP}) ou dependente de muscarina (I_M) (SANCHEZ-VIVES; NOWAK; MCCORMICK, 2000). Uma possível explicação desse fenômeno seria que devido ao caráter lento e persistente dessas correntes, o aumento da corrente de potássio no decorrer do tempo diminuiria a excitabilidade do sistema, assim diminuindo a freqüência instantânea do trem de disparos.

Para esse o modelo, será analisado o comportamento da adaptação observando a evolução da freqüência instantânea no tempo, assim como a variação do tempo característico da adaptação (extraído através de um ajuste exponencial) em relação a parâmetros relacionados ao canal

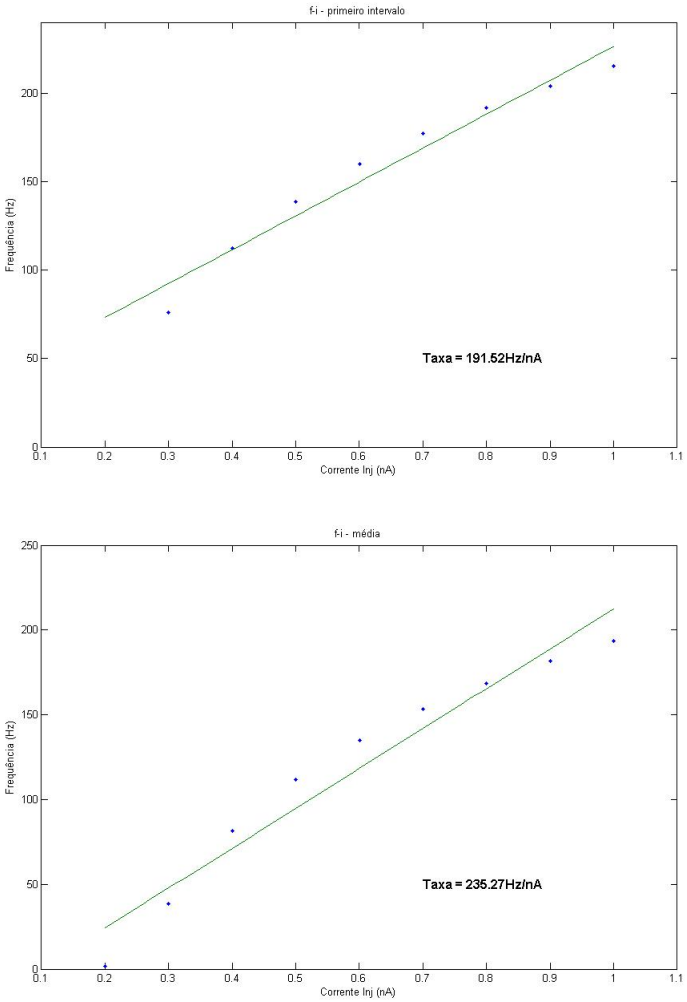

Figura 2.2: Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos sem atraso. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação.

de potássio dependente de muscarina.

Em todos os experimentos o protocolo consiste em aplicar uma corrente quadrada por 2000 ms, após $50ms$ sem corrente. Esta análise é feita de duas maneiras: mantendo a sua constante de tempo no valor original do modelo ($\tau = 200ms$) e variando a sua densidade de condutância, com amplitude de corrente sendo igual a $0.7nA$; e mantendo a densidade de condutância no valor original ($G_{Km} = 1.2mS/cm^2$) e variando a sua constante de tempo, com amplitude de corrente sendo igual a $0.4nA$.

2.3.3 Neurônio de disparos regulares (NDRe)

Na camada 4C não são encontradas células piramidais, mas apenas células estreladas e interneurônios. Do ponto de vista eletrofisiológico, pode-se classificar essas células em neurônios de disparos regulares e neurônios de disparos rápidos, seguindo a classificação funcional proposta por McCormick (MCCORMICK et al., 1985). Os parâmetros passivos para a modelagem para as duas classes foram retirados de (BUSH; SEJNOWSKI, 1993).

Os neurônios de disparos regulares são caracterizados por longos disparos devidos à lenta taxa de repolarização e potenciais de ação não tão curtos como os de neurônios de disparos rápidos (MCCORMICK et al., 1985; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004). Outra característica é a existência de adaptação (MCCORMICK et al., 1985), que pode ser de longa a curta duração (NOWAK et al., 2003).

O modelo é composto por canais de sódio transiente (Nat), potássio retificador (Kdr), cálcio (Ca), potássio dependente de cálcio (Kahp), potássio dependente de muscarina (KM) e variação da concentração de cálcio (termo difusivo e "vazamento"da corrente de cálcio). Na tabela 2.4 encontram-se os valores dos parâmetros passivos e ativos usados no modelo.

Grandeza	Valor
densidade de condutância específica de membrana	$0.1mS/cm^2$
Capacitância específica de membrana	$2.95\mu F/cm^2$
densidade de condutância axial específica	$2.941mS/cm$
densidade de condutância do Canal de Sódio Transiente	$130mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Retificador	$92mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Cálcio	$1.3mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de Cálcio	$23mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de muscarina	$0.3mS/cm^2$

Tabela 2.4: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos regulares. Estes são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; MCCORMICK et al., 1985; BUSH; SEJNOWSKI, 1993) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo

O comportamento da curva f-i do modelo de neurônio de disparos regulares encontra-se na figura 2.3. Na literatura encontra-se a inclinação da curva f-i perto de $80Hz/nA$ (curva f-i média - $85Hz/nA$ (NOWAK et al., 2003)). No modelo, a curva f-i calculada como a média das freqüência no período de $0.6s$ de estimulação tem sua inclinação igual a $79Hz/nA$, enquanto para a curva f-i calculada como a freqüência no primeiro intervalo foi encontrada a inclinação igual a $187Hz/nA$.

Algumas análises a respeito da adaptação em neurônios de disparos regulares foram feitas

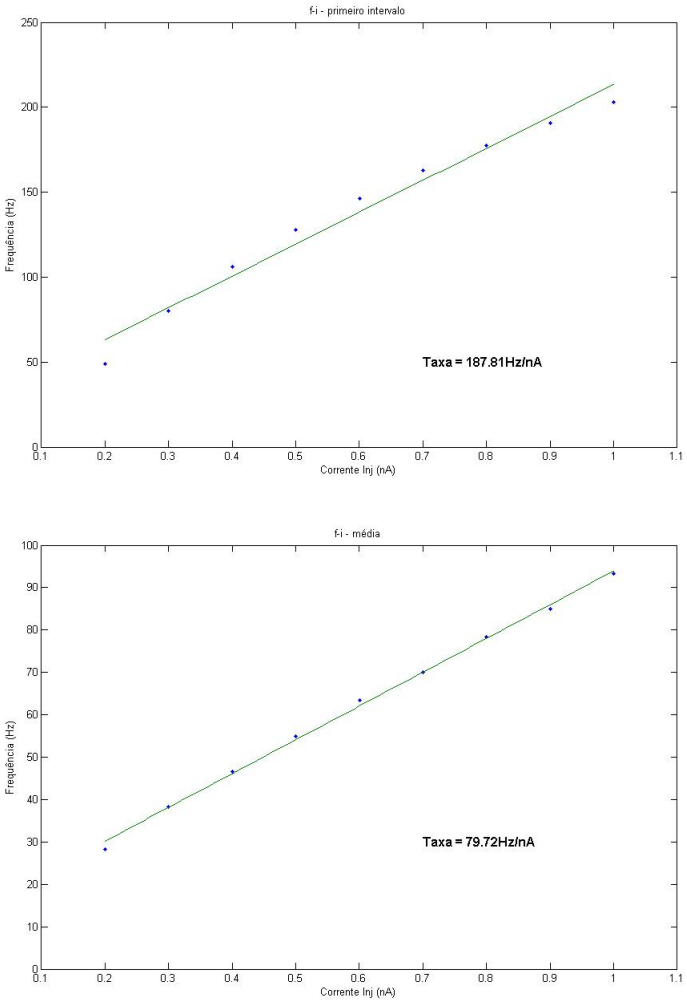

Figura 2.3: Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos regulares. Na figura acima temos a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação.

por (NOWAK et al., 2003). Neste mesmo trabalho há uma diferenciação entre neurônios pertencentes a essa classe funcional, incluindo diferenças com respeito ao tempo característico da adaptação, existindo subclasses com tempos característicos de adaptação longos a curtos. Outro papel da corrente de potássio dependente de cálcio seria nos longos períodos entre os potenciais de ação, nos quais, após um potencial de ação, essa variável atinge um valor que impossibilita um novo disparo.

Para este modelo se analisará o papel da densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio na adaptação. Aqui é feita uma análise parecida com a do modelo de disparos com atraso. Em todos os experimentos o protocolo consiste em aplicar uma corrente quadrada de amplitude $0.7nA$ por 1000 ms, após $50ms$ sem corrente. A análise consiste no estudo da constante de tempo característicca da adaptação, obtida através de um ajuste exponencial.

2.3.4 Neurônio de disparos rápidos (NDR)

Considerado como uma das principais classes que usam o GABA como neurotransmissor (MCCORMICK et al., 1985; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004), o NDR é composto por potenciais de ação curtos e apresenta freqüências altas de disparos podendo chegar a taxas elevadas acima de $500Hz$ (AZOUZ et al., 1997). Outra característica sua é a baixa adaptação (DESCALZO et al., 2005), podendo ser encontrados neurônios onde a adaptação é "negativa"(NOWAK et al., 2003), ou seja, com o tempo, a freqüência instantânea é aumentada. Neste modelo não foi encontrado nenhum fenômeno de adaptação expressivo.

O modelo de neurônios de disparos rápidos é composto por canais de sódio transiente (Nat), potássio retificador (Kdr), sódio persistente (Nap). Na tabela 2.5 encontram-se os valores dos parâmetro passivos e ativos usados no modelo original.

Grandeza	Valor
densidade de condutância específica de membrana	$0.1mS/cm^2$
Capacitância específica de membrana	$2.1\mu F/cm^2$
densidade de condutância axial específica	$2.273mS/cm$
densidade de condutância do Canal de Sódio Transiente	$200mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Retificador	$255mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Sódio Persistente	$1mS/cm^2$

Tabela 2.5: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos rápidos. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; MCCORMICK et al., 1985; BUSH; SEJNOWSKI, 1993; AZOUZ et al., 1997) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo

O comportamento da curva f-i do modelo de neurônio de disparos rápidos encontra-se na figura 2.4. Na literatura encontra-se a inclinação da curva f-i perto de $500Hz/nA$ (curva f-i média - $519Hz/nA$ (NOWAK et al., 2003)). No modelo, para a curva f-i calculada como a média das freqüências no período de $0.6s$ de estimulação foi encontrada a inclinação igual a $459Hz/nA$, enquanto para a curva f-i calculada como a freqüência no primeiro intervalo foi encontrada a inclinação igual a $454Hz/nA$.

Como foi dito anteriormente, este modelo é caracterizado por disparos rápidos, potencial de ação curto e baixa corrente reobase. Isso pode ser atribuído a fatores passivos como por exemplo resistência de membrana, ou também atribuído principalmente pela existência do canal de sódio persistente com constante de tempo característica pequena (responde rapidamente à voltagem).

Como o estudo sobre fatores passivos (capacitância e resistência) é feito na primeira seção de Resultados, que trata da excitabilidade, o estudo específico sobre esta célula se atentará ape-

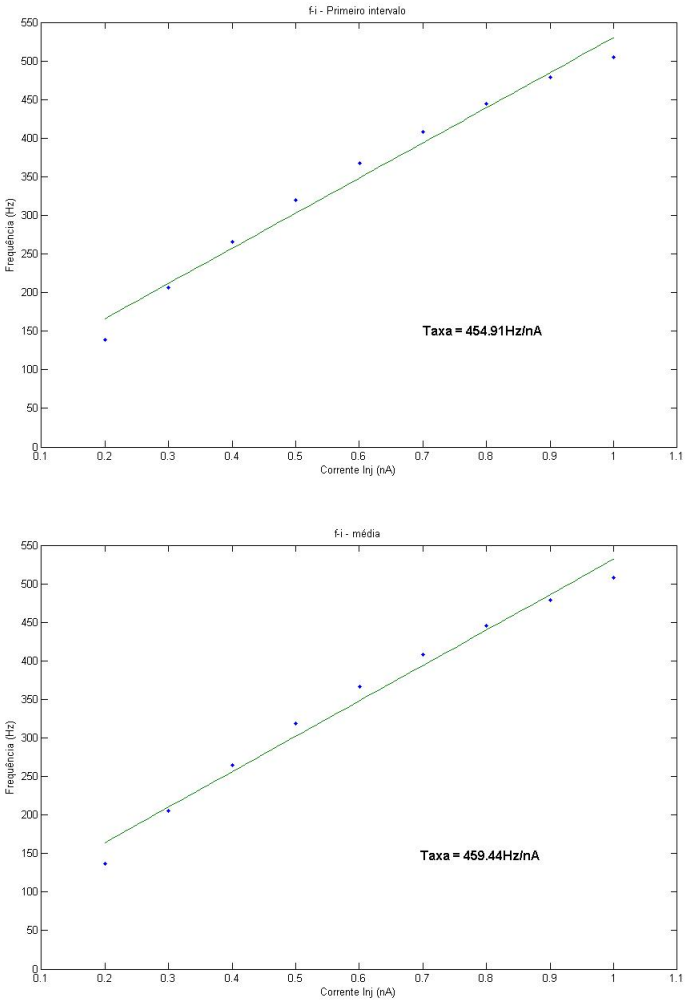

Figura 2.4: Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos rápidos. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação.

nas na densidade de condutância do canal de sódio persistente, estudando a excitabilidade (corrente reobase) e propriedades da curva f-i (inclinação, coeficiente linear e média das frequências). Os protocolos para este estudo consistem nas descrições feitas sobre a corrente reobase e a curva f-i na seção Análise de sensibilidade, diferindo apenas no cáculo da reobase, para o qual foi escolhido um intervalo de 600ms de estimulação com 50ms prévios sem estimulação.

2.3.5 Neurônio disparos em rajadas tipo II (NDRajII)

O restante dos neurônios piramidais foram modelados como sendo pertencentes a duas classe, que são os neurônios de disparos em rajadas do tipo I e do tipo II. Estes são pertencentes as camadas 2/3, 5 e 6 do modelo desenvolvido por Oliveira.

O comportamento de disparos em rajadas é um dos grandes temas da pesquisa em neurociência em geral, principalmente o papel que este tipo de comportamento tem no processamento de informações. Há dois tipos de neurônios que disparam em rajada, aqui chamados de neurônios com disparos em rajadas do tipo I (na literatura citados como "*intrinsically bursting neurons*") e neurônios com disparos em rajadas do tipo II (na literatura citados como "*chattering neurons*").

Os neurônios de disparos em rajadas do tipo II são encontrados quase que exclusivamente na camada 2/3 e são caracterizados por disparos consecutivos em salvas. A freqüência intra-rajada desta classe é alta, em contraponto ao neurônio de disparos em rajadas do tipo I, no qual o freqüência intra-rajada é relativamente baixa (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004).

O modelo é composto por canais de sódio transiente (Nat), potássio retificador (Kdr), cálcio (Ca), potássio dependente de cálcio (Kahp), potássio dependente de muscarina (KM), sódio persistente (Nap) e variação da concentração de cálcio (termo difusivo e "vazamento"da corrente de cálcio). Na tabela 2.6 encontram-se os valores dos parâmetro passivos e ativos usados no modelo original.

Grandeza	**Valor**
densidade de condutância específica de membrana	$0.237mS/cm^2$
Capacitância específica de membrana	$7.36uF/cm^2$
densidade de condutância axial específica	$1.852mS/cm$
densidade de condutância do Canal de Sódio Transiente	$321.1475mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Retificador	$110.0976mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Cálcio	$1.2mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de Cálcio	$11.5533mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Sódio Persistente	$0.5mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de muscarina	$23.2mS/cm^2$

Tabela 2.6: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II. Este são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo

O comportamento da curva f-i do modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II encontra-se na figura 2.5. Na literatura foi encontrada a inclinação da curva f-i perto de $80Hz/nA$ (curva f-i média - $87Hz/nA$ (NOWAK et al., 2003)), nas simulações do modelo, a curva f-i calculada como a média das freqüências no período de $0.6s$ de estimulação tem sua inclinação igual a $65Hz/nA$, enquanto para a curva f-i calculada como a freqüência no primeiro intervalo foi encontrada a inclinação igual a $86Hz/nA$.

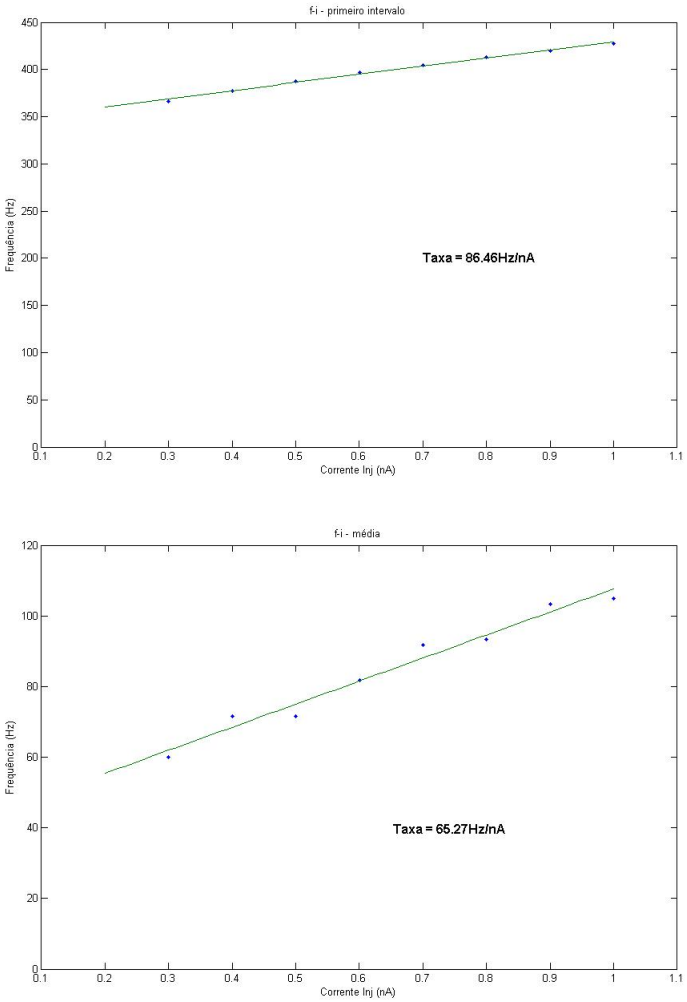

Figura 2.5: Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação.

Há várias propostas sobre o papel do comportamento de disparos em rajadas. Por exemplo, há a proposta de que a salva de disparos seria um dispositivo de intensificação de um determinado sinal (LISMAN, 1997); segundo outra proposta, ela faria parte de um mecanismo onde há vias de processamentos "dedicadas"a salvas (sinapses fracas para as quais apenas um trem de disparos poderia excitá-la de maneira significativa) (LISMAN, 1997); ou então ela faria parte de um mecanismo envolvendo vias de processamentos dinâmicos. Izhikevich (IZHIKEVICH et al., 2003) propõe que devido às propriedades ressonantes e a sua variabilidade entre os neurônios, um mesmo trem de disparos poderá excitar um neurônio, porém outros não.

A existência do comportamento em rajadas pode ser "construída"de diversas formas, porém a idéia geral é centrada num mecanismo "lento-rápido"(GUCKENHEIMER et al., 1997). No modelo aqui apresentado, o comportamento em salva é intrínseco do modelo, mais especifica-

mente, da complexidade iônica do modelo.

No trabalho de (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000; TRAUB et al., 2003) há sugestões de que o mecanismo de disparos em rajadas depende categoricamente da existência de uma rápida pós-despolarização (PDP) (*afterdepolarization*), que foi sugerido como sendo um comportamento oriundo do canal de sódio persistente. Este estudo consiste em uma análise do comportamento do modelo com relação a determinados parâmetros, assim como a comparação desses comportamentos com a literatura.

As análises serão sobre o comportamento da atividade de disparos em rajadas em relação a densidade do canal iônico de sódio persistente (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000; TRAUB et al., 2003), assim como dependência do comportamento em rajada em relação à concentração externa do potássio. O análogo à mudança de concentrações iônicas no modelo seria a mudança no potencial de Nernst de um determinado íon. Sendo assim, o aumento da concentração externa de potássio seria equivalente ao aumento (aproximando de zero) do potencial de Nernst do potássio.

O protocolo de contagem de potenciais de ação dentro das salvas consiste numa simulação de $750ms$, sendo os primeiros $50ms$ sem estimulação, onde inicialmente observa-se a existência de salvas. Isso foi feito observando a relação entre o maior intervalo entre potenciais de ação e o menor intervalo. Definiu-se que esta relação deveria ser maior do que dois (o intervalo maior seria pelo menos o dobro do menor) e definiu-se um limiar de $20ms$ para a duração do maior intervalo. Após a verificação a contagem é feita e, caso não sejam cumpridos os critérios, o número de potenciais de ação é dado como nulo.

2.3.6 Neurônio de disparos em rajadas tipo I (NDRajI)

Neurônios de disparos em rajadas tipo I são caracterizados por uma curta rajada inicial (3-5 potenciais de ação) seguida por disparos regulares (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; MCCORMICK et al., 1985). Para correntes despolarizadoras altas pode ser observada a existência de dubletos até o surgimento de disparos em rajadas (AGMON; CONNORS, 1989; RHODES; GRAY, 1994; CONTRERAS, 2004).

O modelo é composto por canais de sódio transiente (Nat), potássio retificador (Kdr), cálcio (Ca), potássio dependente de cálcio (Kahp), sódio persistente (Nap) e variação da concentração de cálcio (termo difusivo e "vazamento"da corrente de cálcio). Na tabela 2.7 encontram-se os valores dos parâmetro passivos e ativos usados no modelo original.

O comportamento da curva f-i do modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I

Grandeza	Valor
densidade de condutância específica de membrana	$0.273mS/cm^2$
Capacitância específica de membrana	$7.36\mu F/cm^2$
densidade de condutância axial específica	$2.273mS/cm$
densidade de condutância do Canal de Sódio Transiente	$231.1475mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio Retificador	$45mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Cálcio	$1mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Potássio dependente de Cálcio	$10mS/cm^2$
densidade de condutância do Canal de Sódio Persistente	$1mS/cm^2$

Tabela 2.7: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I. Estes são os valores adotados pelo modelo original. Alguns valores foram retirados de (CONNORS; GUTNICK; PRINCE, 1982; SEGEV, 1995; NOWAK et al., 2003; CONTRERAS, 2004) e outros foram escolhidos dentro de um intervalo plausível biologicamente, de acordo com a resposta do modelo

encontra-se na figura 2.6. Na literatura é encontrada a inclinação da curva f-i perto de $50Hz/nA$ (curva f-i média - $56Hz/nA$ (NOWAK et al., 2003)). Nas simulações do modelo, a curva f-i calculada como a média das freqüência no período de $0.6s$ de estimulação tem sua inclinação igual a $64Hz/nA$, enquanto para a curva f-i calculada como a freqüência no primeiro intervalo foi encontrada a inclinação igual a $93Hz/nA$.

O estudo de análise de sensibilidade deste modelo seguirá alguns procedimentos adotados no modelo de disparos em rajadas do tipo II. O protocolo consiste em simulações de $750ms$, sendo os primeiros $50ms$ sem estimulação. Será observada a dependência do comportamento deste modelo com relação à densidade de condutância do canal de sódio persistente e à concentração de potássio no meio extracelular (potencial de Nernst do potássio).

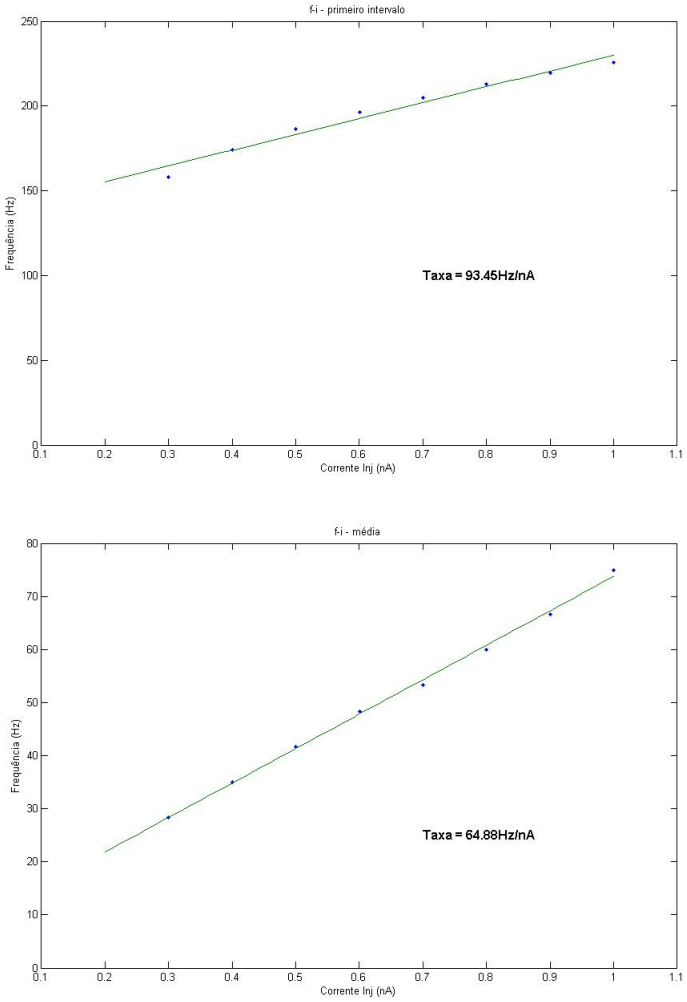

Figura 2.6: Curva f-i para o modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I. Na figura acima tem-se a curva correspondente à freqüência instantânea do primeiro intervalo e, abaixo, a curva correspondente a média das frequências dentro de $0.6s$ de estimulação.

3 *Resultados e Discussões*

Devido ao fato de que os resultados deste trabalho são basicamente gráficos, relativos a muitos casos diferentes, resolveu-se, para evitar uma perda de continuidade na análise dos mesmos, adicionar as discussões relativas a cada um dos estudos feitos logo em seguida à sua apresentação. Portanto, a seção de Discussões foi condensada com a de Resultados.

Aqui serão apresentados os resultados das análises dos seis modelos descritos no capítulo anterior. Primeiramente, apresenta-se os resultados de uma análise do limiar de corrente para ocorrência de um disparo (reobase) para diferentes valores de capacitância específica e resistência de membrana de todos os modelos. Posteriormente, apresentam-se os resultados das análises de estabilidade e sensibilidade para cada modelo separadamente.

Para cada modelo de neurônio esta análise seguiu a mesma sequência de etapas. Primeiramente obteve-se o ponto de equilíbrio estável pelo método de Newton, conforme descrito em Métodos. Então, construiu-se a matriz jacobiana do sistema no ponto de equilíbrio e calculou-se os seus autovalores. Isso permitiu a determinação do comportamento do modelo na vizinhança do ponto de equilíbrio. Em seguida, fez-se o estudo da transição repouso-disparo (bifurcação), observando os pontos de equilíbrio e seus autovalores correspondentes a medida que o parâmetro de bifurcação (corrente injetada) é variado.

Posteriormente é feita em cada modelo uma análise de sensibilidade sobre determinados parâmetros escolhidos de acordo com protocolos experimentais encontrados na literatura ou de acordo com algumas conclusões feitas na análise de estabilidade.

3.1 Análise da excitabilidade diante a parâmetros passivos

Para analisar o comportamento dos modelos será usada a seguinte analogia. Considere uma célula passiva, ou seja, sem canais iônicos ativos. Logo, pode-se representá-la por um circuito RC conforme a figura 3.1.

Este sistema é descrito pela equação diferencial 3.1,

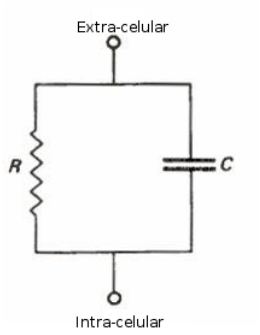

Figura 3.1: Circuito RC - Célula Passiva

$$C\dot{V} = G_{vaz} \cdot (V - V_{vaz}) - I_{inj}. \tag{3.1}$$

Para simplificar, seja $V_{vaz} = 0$. A partir da situação na qual o sistema esta em repouso, injeta-se uma corrente constante e assim se obtém como solução a equação 3.2.

$$V = \frac{I}{G_{vaz}} \cdot (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}), \text{ onde } \tau = \frac{C}{G_{vaz}}. \tag{3.2}$$

Note que essa solução é, abusando de conceitos, a de um sistema ôhmico com um fator temporal, ou seja, a resposta do sistema não é instantânea como no caso ôhmico. Portanto, pode-se fazer uma analogia deste sistema com os modelos com parâmetros ativos, pois as outras variáveis são afetadas não diretamente pela corrente injetada e sim pela resposta da voltagem, a qual é em primeira aproximação determinada pelo subsistema passivo. Portanto, espera-se que para o caso da varredura da densidade de condutância da membrana obtenha-se uma função monotônica crescente (que se aproxime de uma reta) e que no caso da variação da capacitância observe-se apenas um retardo no potencial de ação.

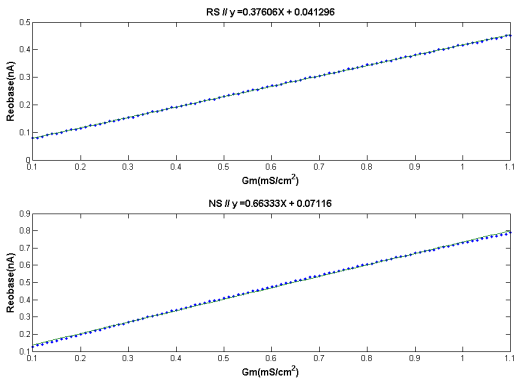

Figura 3.2: Dependência da excitabilidade (corrente reobase) dos modelos NDRe e NDSA em relação a densidade de condutância de membrana. O ajuste linear expresso no título de cada uma.

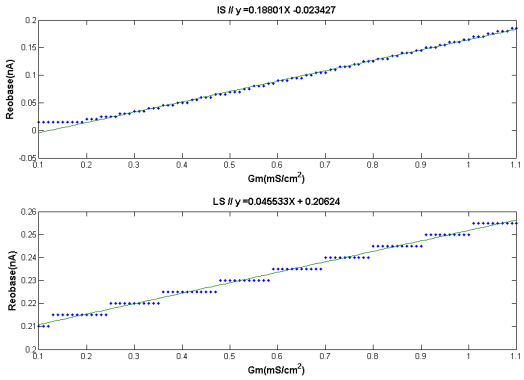

Figura 3.3: Dependência da excitabilidade (corrente reobase) dos modelos NDRajI e NDA em relação a densidade de condutância de membrana. O ajuste linear expresso no título de cada uma.

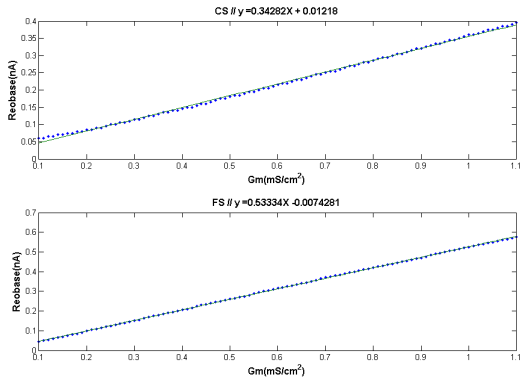

Figura 3.4: Dependência da excitabilidade (corrente reobase) dos modelos NDRajII e NDRa em relação a densidade de condutância de membrana. O ajuste linear expresso no título de cada uma.

3.2 Análise do comportamento do neurônio de disparos com atraso

Neste modelo de neurônio de disparos com atraso não se encontra oscilações sublimiares, não se encontra excitabilidade por pulsos hiperpolarizadores, e pode ser observado que este sistema responde a baixas freqüências de entrada (corrente de amplitude senoidal). Esse modelo não apresenta biestabilidade no repouso, porém com a injeção de corrente a partir de $0.1623\mu A$, aproximadamente, encontra-se biestabilidade, que consiste na coexistência de um ponto de repouso e um ciclo limite.

Primeiramente será analisado o repouso (sem estímulo externo) do sistema. Tem-se como sendo o único ponto de equilíbrio estável o ponto representado na tabela 3.1. Neste modelo, no repouso, o canal de potássio transiente se encontra parcialmente ativado, importante fato para o fenômeno da latência do primeiro potencial de ação, como foi dito anteriormente.

Variável	Valor no Equilíbrio
Voltagem da Membrana Soma	-66.79 mV
Ativação Potássio Retificador	0.000132
Ativação Sódio Transiente	0.000132
Inativação Sódio Transiente	0.999
Ativação Potássio Transiente	0.289
Inativação Potássio Transiente	0.845
Ativação Cálcio	0.0000289
Concentração de Cálcio	0.00005
Ativação Potássio dependente de Cálcio	0.00125
Voltagem da Membrana Dendrito	-66.75 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-66.76 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-66.78 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-66.77 mV

Tabela 3.1: Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos com atraso no ponto de equilíbrio estável (Repouso)

Calculando a jacobiana no ponto estável em questão, no caso sem estimulação (repouso), podem ser obtidos os autovalores encontrados na equação 3.3.

$$\lambda = \begin{pmatrix} -188.9 \\ -103.6 \\ -76.79 \\ -14.98 \\ -2.000 \\ -4.760 \\ -1.999 \\ -0.6194 \\ -0.0097 \\ -0.0200 \\ -0.5000 \\ -0.4999 \\ -0.5000 \end{pmatrix} \tag{3.3}$$

Todos os autovalores para o ponto de equilíbrio estável são negativos e sem contribuição imaginária, ou seja, esse ponto se comporta como um nó.

Observe que no repouso, a voltagem de membrana do sistema se encontra em torno de $-66mV$, a meia ativação das variáveis de ativação e inativação do canal de potássio transiente

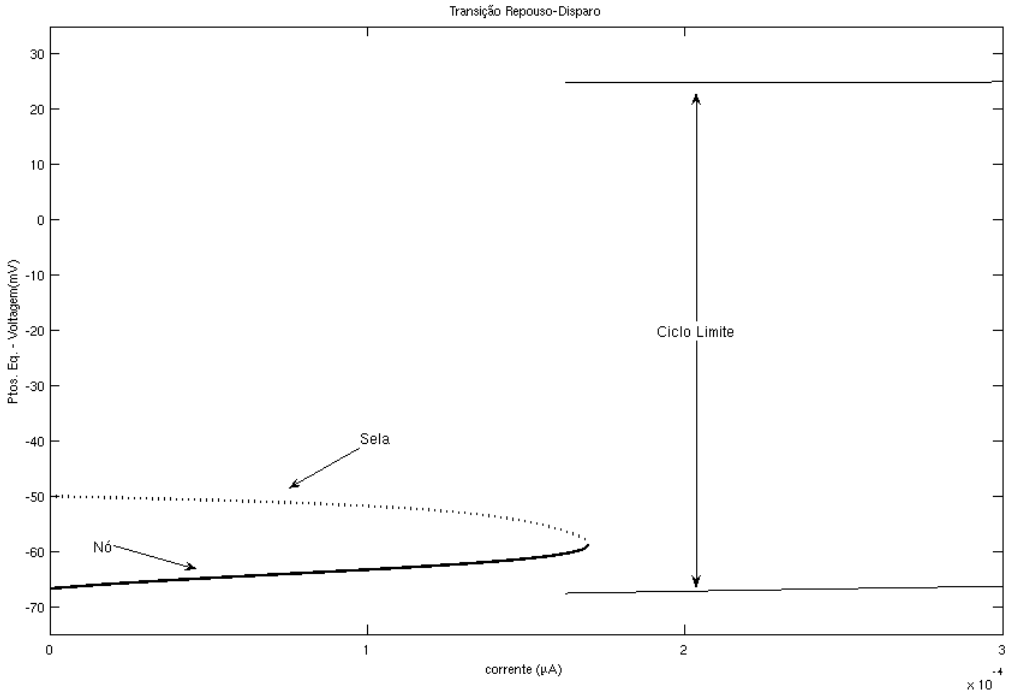

Figura 3.5: Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos com atraso, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.17nA$.

encontra-se em $-65mv$ e $-60mv$ respectivamente, portanto este canal encontra-se parcialmente ativado. Com a despolarização (baixas correntes) a partir do valor de repouso, inicialmente tem-se um valor da variável de inativação deste canal de potássio muito alto, impossibilitando o disparo (existência de um ponto de equilíbrio sem existência de um ciclo limite); após a evolução no tempo, porém, essa variável atinge um valor para o qual o disparo é possível.

Uma segunda análise foi feita encontrando os pontos de equilíbrio para valores distintos de amplitude de corrente despolarizadora, e analisando seus respectivos autovalores. Na figura 3.5 encontra-se os pontos de equilíbrio (projeção na voltagem), instáveis (sela) e estáveis (nó) em função da variação da amplitude de corrente. Como pode ser visto, há uma bifurcação do tipo sela-nó, onde tem-se no valor limiar de corrente (valor em torno de $0.17nA$) um ponto não-hiperbólico com apenas um autovalor nulo. Após a aniquilação sela-nó encontra-se o máximo e o mínimo (voltagem) do ciclo limite. Pode-se observar a existência de biestabilidade a partir da corrente injetada com valor de $0.1623\mu A$. A figura 3.6 mostra a ampliação em torno do ponto de bifurcação para melhor observação.

A latência neste modelo sob o ponto de vista de sistemas dinâmicos pode ser entendida da seguinte maneira. Quando é injetada uma corrente acima do valor reobase, porém próximo, o sistema se encontra perto da zona onde ocorreu a bifurcação (pois estava em repouso).

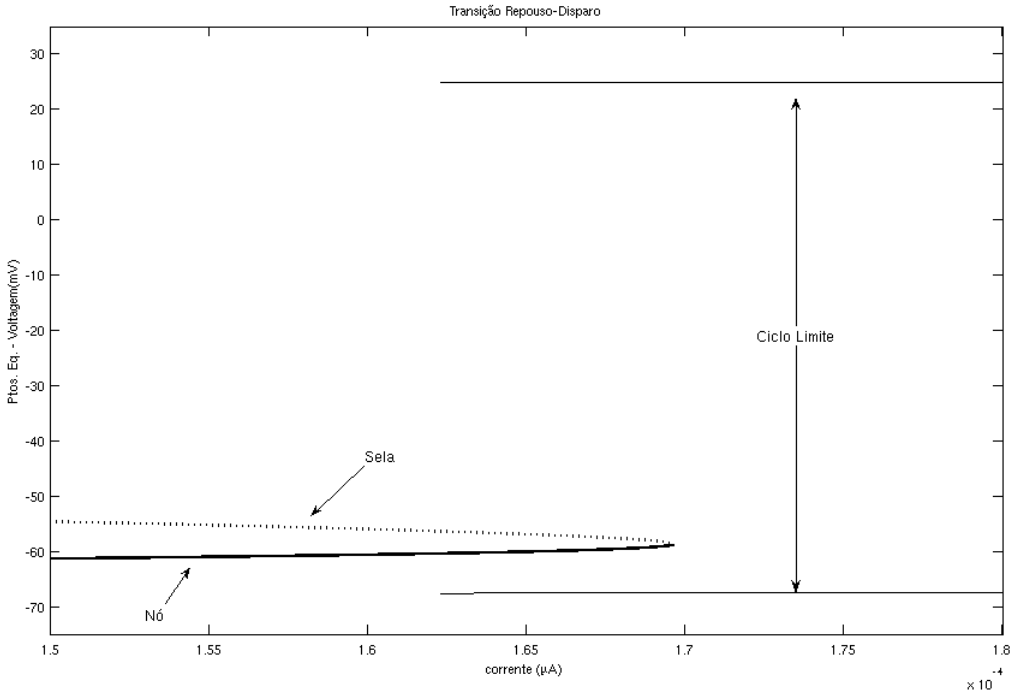

Figura 3.6: Ampliação do diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos com atraso em torno do ponto onde há a bifurcação.

Na região onde ocorreu a bifurcação encontra-se o que é chamado do "fantasma da bifurcação"(IZHIKEVICH, 2005), onde a evolução do sistema é muito lenta, isso deve-se a derivada nessa região ser próxima de zero. Assim o sistema demorará para cruzar esta região até atingir o ciclo limite. O sistema não passa outra vez por esta região, pois o ciclo limite existe anteriormente a bifurcação. A figura 3.7 esclarece esta explicação.

O estudo de análise de sensibilidade deste modelo atentará à sua latência característica, estudando a sua dependência diante à densidade de condutância do canal de potássio transiente, assim como à sua constante de tempo e também em relação à capacitância específica dos dendritos acoplados ao soma ativo.

Como já foi dito anteriormente, em Metodologia, esta latência característica do modelo se mostra dependente da amplitude da corrente despolarizadora, diminuindo com o aumento da corrente. Na figura 3.8 pode-se ver o decaimento do instante do primeiro potencial de ação em relação a amplitude da corrente despolarizadora injetada. A função se aproxima de um decaimento exponencial, porém o ajuste presente na figura é duplo exponencial.

Sobre os parâmetros a serem variados, primeiramente será estudado a dependência do atraso do primeiro potencial em relação à capacitância específica dos dendritos. Como pode-se observar pela figura 3.9, com o aumento da capacitância específica dos dendritos, ou seja, com o

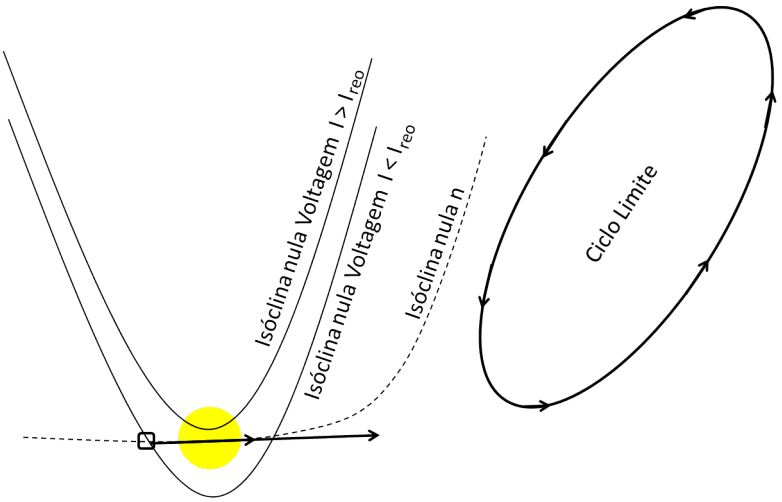

Figura 3.7: Mecanismo de bifurcação da latência. Exemplo simplificado (2 dimensões) para melhor visualização. As duas isóclinas referentes a voltagem são para duas correntes diferentes, uma abaixo do valor reobase e outra acima do valor reobase. A região sombreada indica a região onde o campo vetorial (derivadas) é pequeno.

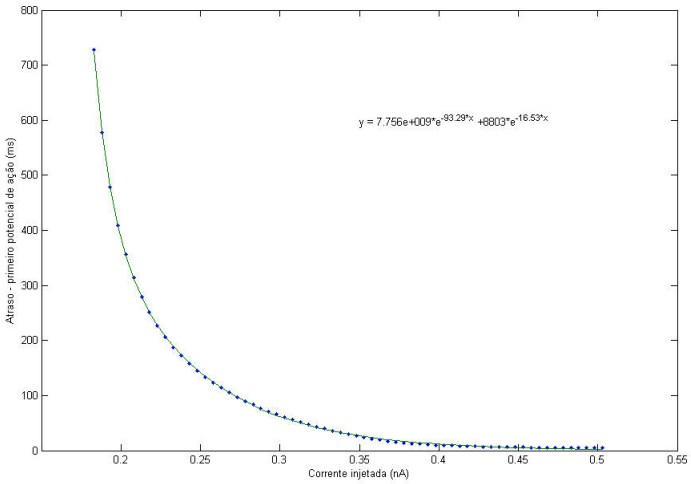

Figura 3.8: Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes amplitudes de corrente despolarizadoras no modelo de disparos com atraso. Observa-se um decaimento muito próximo a um decaimento exponencial. O ajuste utilizado (e expresso na figura) foi duplo exponencial.

aumento do tempo característico dos dendritos, tem-se o aumento do atraso do primeiro potencial de ação. Este comportamento é quase linear, porém o ajuste da curva (expresso na figura) foi feito usando uma função polinomial de segunda ordem.

Agora será analisado o comportamento do atraso em relação ao canal de potássio transiente. Primeiramente, será observado o comportamento do atraso em relação a densidade de condutância do canal. Como é esperado, pode-se observar na figura 3.10 que com o aumento

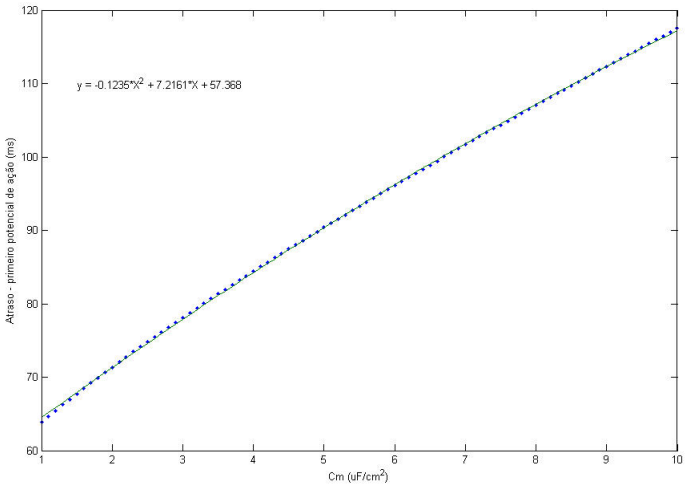

Figura 3.9: Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes valores da capacitância específica da árvore dendrítica do modelo. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.3nA. O ajuste utilizado (expresso na figura) foi polinomial de segunda ordem

da densidade de condutância o instante do primeiro potencial de ação também cresce. Neste caso, tem-se um comportamento não linear, no qual não foi feito nenhum ajuste. A mudança na densidade de condutância acarreta mudança no canal como um todo, não diferindo a ativação da inativação, porém o aumento torna a influência do canal sobre o modelo mais expressiva.

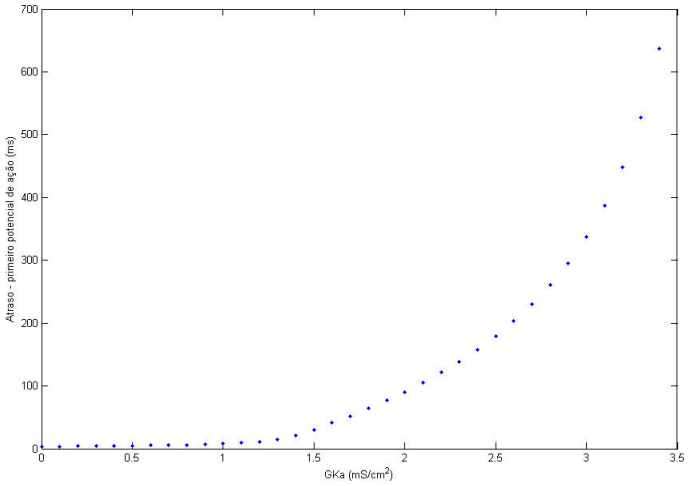

Figura 3.10: Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes valores da densidade de densidade de condutância do canal de potássio transiente. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.3nA.

Para uma análise mais detalhada do papel da inativação lenta do canal de potássio transiente, será estudada a dependência do atraso em relação ao tempo característico da variável de inativação do canal. Na figura 3.11, com o aumento da constante de tempo da inativação

do canal de potássio transiente o atraso do primeiro potencial de ação se torna maior. Esse comportamento é quase linear, porém o ajuste da curva na figura foi feito usando uma função polinomial de segunda ordem. Este resultado mostra que o atraso característico desse modelo está possivelmente relacionado com a dinâmica do canal de potássio transiente assim como a relação entre propriedade passivas e ativas do sistema soma-árvore dendrítica.

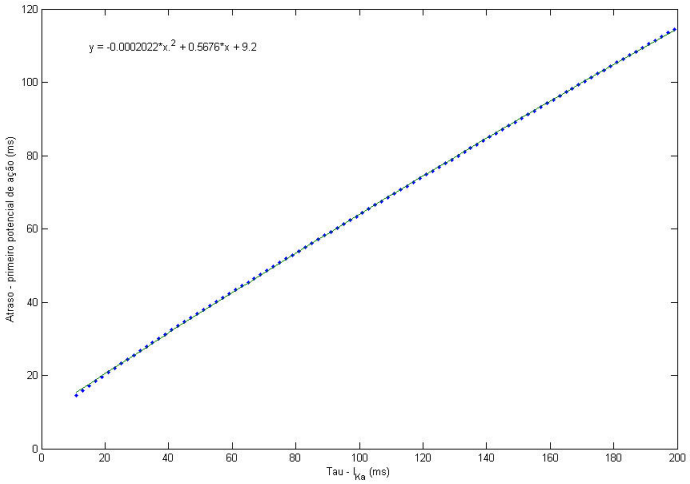

Figura 3.11: Comportamento do atraso do primeiro potencial de ação para diferentes valores da constante de tempo da inativação do canal de potássio transiente. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.3nA. O ajuste utilizado (expresso na figura) foi polinomial de segunda ordem

3.3 Análise do comportamento do neurônio de disparos sem atraso

Neste modelo de neurônio de disparos sem atraso não se encontram oscilações sublimiares, não se encontra excitabilidade por pulsos hiperpolarizadores, e pode ser observado que este sistema responde a baixas freqüências de entrada (corrente de amplitude senoidal). Nesse sistema, não foi encontrado biestabilidade para valores de corrente onde existe equilibrio estável.

A primeira análise é sobre o repouso (sem estímulo externo) do sistema correspondente ao modelo de neurônio de disparo sem atraso. Tem-se como sendo o único ponto de equilíbrio estável o ponto representado na tabela 3.2. Observe uma pequena ativação do canal de potássio dependente de muscarina.

Calculando a jacobiana no ponto estável em questão, no caso sem estimulação (repouso), pode ser obtido os autovalores encontrados na equação 3.4.

Variável	Valor no Equilíbrio
Voltagem da Membrana Soma	-80.88 mV
Ativação Potássio Retificador	0.00000121
Ativação Sódio Transiente	0.00000121
Inativação Sódio Transiente	0.999
Ativação Potássio dependente de Muscarina	0.0699
Voltagem da Membrana Dendrito	-80.82 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-80.84 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-80.84 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-80.82 mV

Tabela 3.2: Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparo sem atraso no ponto de equilíbrio estável (Repouso)

Note que todos os autovalores para o ponto de equilíbrio estável são negativos e sem contribuição imaginária, ou seja, esse ponto se comporta como um nó.

$$\lambda = \begin{pmatrix} -20.00 \\ -7.583 \\ -2.919 \\ -0.05419 \\ -0.005411 \\ -0.4999 \\ -2.000 \\ -5.742 \\ -0.8804 \end{pmatrix} \tag{3.4}$$

Uma segunda análise foi feita encontrando os pontos de equilíbrio para valores distintos de amplitude de corrente despolarizadora, e analisando seus respectivos autovalores. Na figura 3.12 encontra-se os pontos de equilibrio (projeção na voltagem) instáveis e estáveis diante à variação da amplitude de corrente. Apesar de como esta colocado a figura, que sugere que o mecanismo de bifurcação seja via bifurcação do tipo sela-nó, este modelo apresenta um comportamento um pouco mais complexo. Os pontos estavéis consistem em pontos do tipo nó até a corrente com valor de $0.289nA$, a partir deste valor os pontos estáveis apresentam um comportamento de foco. Em um valor de corrente próximo de $0.2991nA$ este sistema transita via bifurcação Andronov-Hopf, ou seja, o ramo de pontos estáveis se torna instável. Aqui é observado um estado de disparos em modo tônico. Posteriormente no valor de corrente em torno de $0.302nA$ os dois ramos instáveis encontram-se e há uma formação de uma ponto não-hiperbólico com apenas um autovalor nulo.

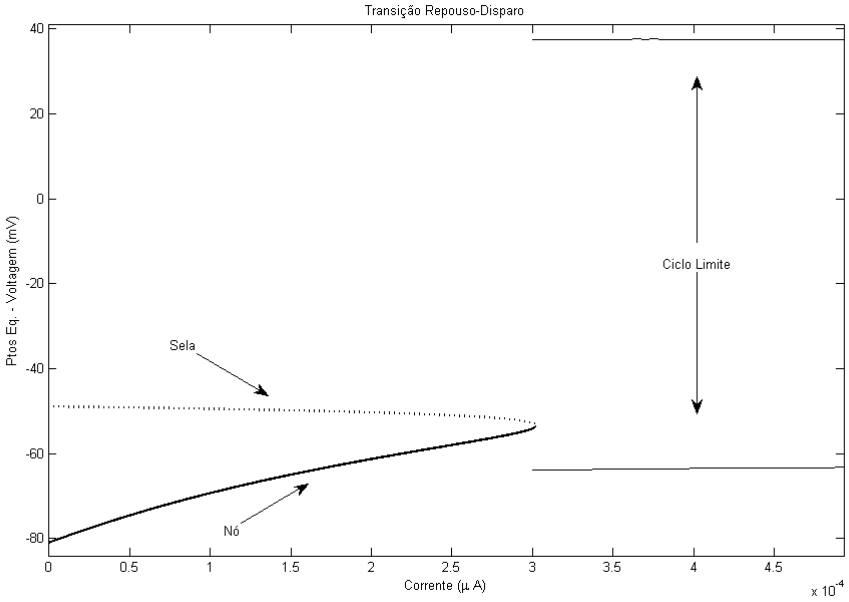

Figura 3.12: Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos sem atraso, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação Andronov-Hopf em torno do valor reobase de $0.2991nA$.

Outro experimento foi feito para observar a característica oscilatória quando é injetada uma corrente despolarizadora abaixo do limiar. Este experimento consistiu em injetar uma corrente de $0.299nA$ e colocar como condição incial seu ponto de equilibrio estável e pertubar o sistema durante $10ms$ com uma corrente de amplitude igual a $0.3nA$. A figura 3.13 mostra a evolução do sistema diante a esse protocolo experimental.

A adaptação pode ser interpretada da seguinte maneira. Considere que este sistema seja formado por um subsistema rápido (gerador de potencial de ação) acoplado com um sistema lento (canal de potássio dependente de muscarina). Para um valor de corrente acima da reobase, o subsistema rápido irá apresentar períodos bem definidos para diferentes valores da variável de ativação do canal lento, porém distintos entre si, ou seja, a variação no período do sistema como um todo seria a sucessão de comportamentos do subsistema rápido para diferentes valores da variável lenta.

Outro fato interessante a ser observado é a possibilidade de um ou mais disparos abaixo da reobase (aproximadamente $0.3nA$), dependendo do estado no qual se encontra o sistema. No repouso a variável lenta se encontra em um valor no qual é possível o disparo em $0.2nA$ (no subsistema rápido). Devido a isso, se for injetada uma corrente de $0.2nA$ no sistema, este se encontrando em repouso, observa-se a existência de um potencial de ação e depois a evolução do sistema para o equilíbrio. Ou seja este evento depende do contexto no qual o neurônio se

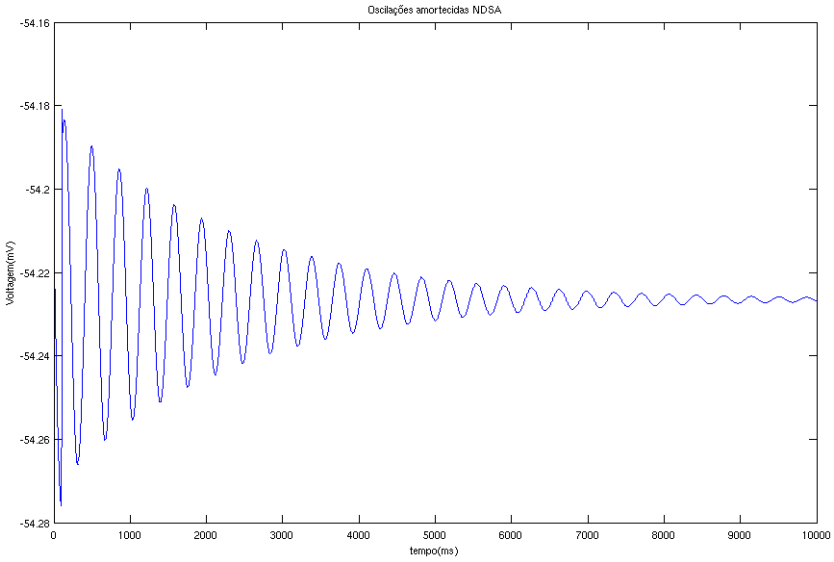

Figura 3.13: Comportamento oscilatório do modelo de neurônio de disparos sem atraso quando é aplicado uma corrente despolarizadora de amplitude igual a $0.299nA$.

encontra.

O estudo de análise de sensibilidade deste modelo se atentará na dependência do fenômeno de adaptação em relação a determinados parâmetros, e assim o entendimento de sua dinâmica. Primeiramente será analisado como a adaptação se comporta diante a diferentes amplitudes de corrente despolarizadora. A figura 3.14 mostra como a freqüência instantânea se comporta no tempo para diferentes corrente aplicadas. Observe primeiramente que as curvas são deslocadas por valores diferentes (obviamente esperado) e que a constante de decaimento é pouco mudada com a variação da amplitude de corrente.

A próxima análise consiste no comportamento da adaptação em relação a densidade de condutância do canal de potássio dependente de muscarina. Na figura 3.15 tem-se o comportamento da adaptação para quatro valores diferentes de condutância ($3.5ms/cm^2$, $2.5ms/cm^2$, $1.5ms/cm^2$ e $0.5ms/cm^2$). Com o aumento do valor da densidade de condutância do canal de potássio dependente de muscarina observa-se um favorecimento a adaptação.

Inicialmente, para todos os valores de densidade de condutância o modelo apresenta a mesma freqüência instantânea. Já com a evolução do sistema, o decaimento se torna mais expressivo para casos com maior densidade de condutância. Isso porque com o aumento da densidade de condutância, maior será a corrente de potássio diminuindo mais expressivamente a excitabilidade.

Sobre a mudança da constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina, na

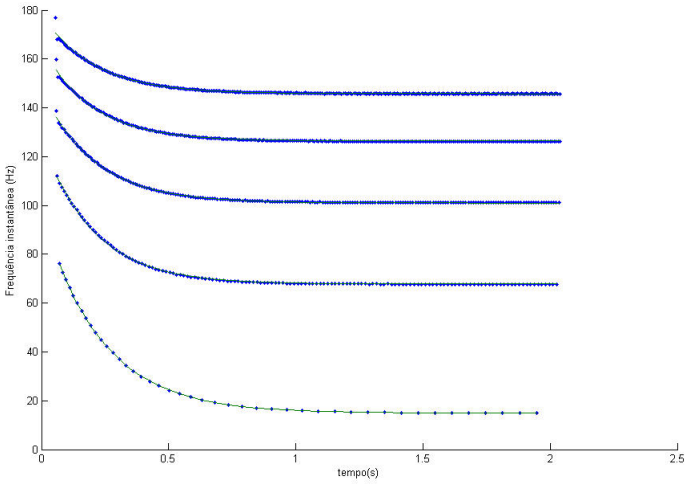

Figura 3.14: Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes amplitudes de corrente despolarizadoras no modelo de disparos sem atraso. Observa-se que a constante de decaimento é pouco variada com a mudança na amplitude de corrente. Da curva superior à inferior os valores de corrente são $0.7\eta A, 0.6\eta A, 0.5\eta A, 0.4\eta A, 0.3\eta A$.

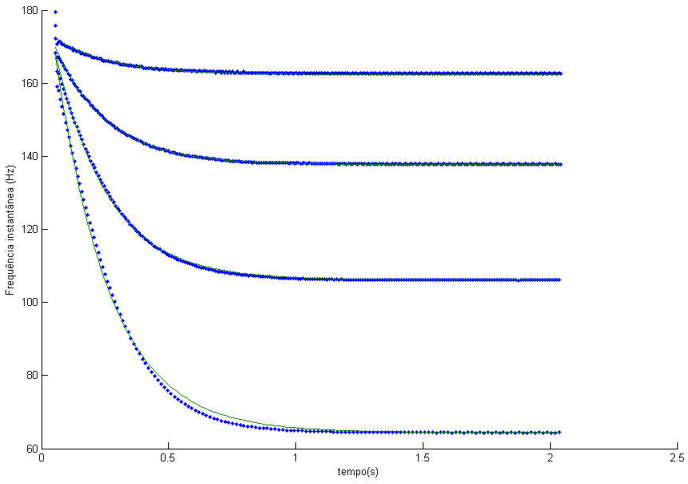

Figura 3.15: Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores de densidade de condutância do canal de potássio dependente de muscarina no modelo de disparos sem atraso. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.7nA. Da curva superior à inferior os valores da densidade de condutãncia são $5mS/cm^2, 15mS/cm^2, 25mS/cm^2, 35mS/cm^2$.

figura 3.16 são apresentadas as curvas para cinco valores diferentes ($41ms$, $81ms$, $121ms$, $161ms$ e $201ms$). Observe que tanto os valores iniciais como valores assintóticos são os mesmos para diferentes valores da constante de tempo do canal em questão. Isso se deve ao fato de que a densidade de condutância máxima do canal não foi mudada, logo o valor assintótico da corrente não difere entre os casos, o que difere é apenas o tempo no qual este valor é atingido.

Portanto para este caso o fator que realmente difere de maneira expressiva é a constante

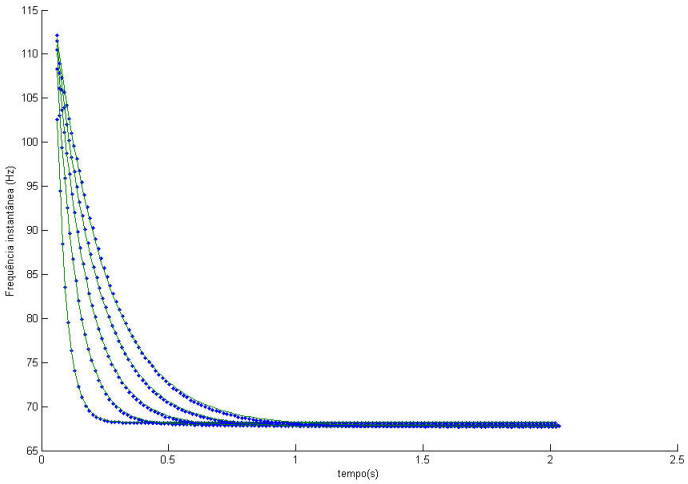

Figura 3.16: Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores da constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina no modelo de disparos sem atraso. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.4nA. Os valores utilizados para essa figura foram $41ms, 81ms, 121ms, 161ms, 201ms$.

de tempo da adaptação. Pode ser observado pela figura 3.17 que essa variação se comporta linearmente em relação a constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina. Na verdade o valor da constante de tempo da adaptação é muito próximo do valor da constante de tempo do canal, indicando que adaptação é determinada apenas pelo canal de potássio dependente de muscarina.

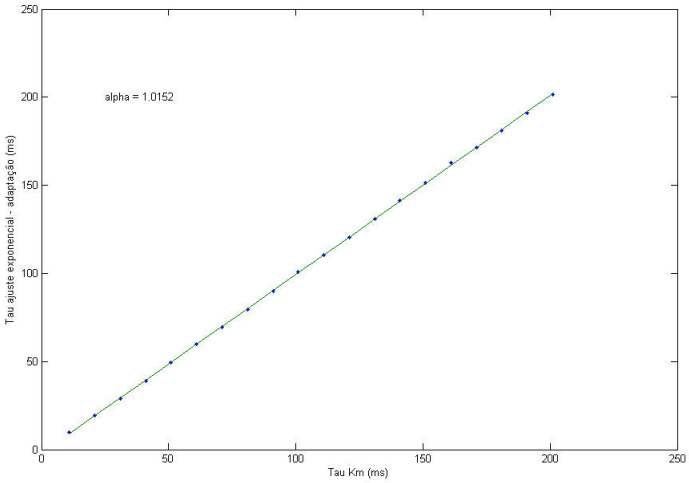

Figura 3.17: Comportamento da constante de tempo do ajuste exponencial da função freqüência espontânea em relação a constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina no modelo de disparos sem atraso. A corrente utilizada para a despolarização foi de 0.4nA.

3.4 Análise do comportamento do neurônio de disparos regulares

Neste modelo de neurônio de disparos regulares não se encontra oscilações sublimiares, não se encontra excitabilidade por pulsos hiperpolarizadores, e pode ser observado que este sistema responde a baixas freqüências de entrada (corrente de amplitude senoidal). Para diversos valores de corrente não foi encontrado biestabilidade no sistema.

Primeiramente será analisado o repouso (sem estímulo externo) do sistema correspondente ao modelo de neurônio de disparos regulares. Tem-se como sendo o único ponto de equilíbrio estável o ponto representado na tabela 3.3. Observe a existência apenas de uma pequena ativação no canal de potássio dependente de muscarina.

Variável	**Valor no Equilíbrio**
Voltagem da Membrana Soma	-68.34 mV
Ativação Potássio Retificador	0.0000789
Ativação Sódio Transiente	0.0000789
Inativação Sódio Transiente	0.999
Ativação Potássio dependente de Muscarina	0.208
Ativação Cálcio	0.0000197
Concentração de Cálcio	0.00005
Ativação Potássio dependente de Cálcio	0.00124
Voltagem da Membrana Dendrito	-68.25 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-68.28 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-68.28 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-68.25 mV

Tabela 3.3: Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos regulares no ponto de equilíbrio estável (Repouso)

Calculando a jacobiana no ponto estável em questão, no caso sem estimulação (repouso), podem ser obtidos os autovalores encontrados na equação 3.4.

$$\lambda = \begin{pmatrix} -20.00 \\ -13.28 \\ -4.998 \\ -2.000 \\ -0.04462 + 0.0202i \\ -0.04462 - 0.0202i \\ -2.000e-2 \\ -0.4999 + 0.0000031i \\ -0.4999 - 0.0000031i \\ -10.474e+1 \\ -0.4999 \\ -1.5571 \end{pmatrix} \tag{3.5}$$

Observe que a parte real de todos os autovalores para o ponto de equilíbrio estável é negativa, porém aqui há a existência de 2 pares de complexos conjugados, caracterizando esse ponto como sendo um ponto foco-nó.

Uma segunda análise foi feita encontrando os pontos de equilíbrio para valores distintos de amplitude de corrente despolarizadora, e analisando seus respectivos autovalores. Na figura 3.18 encontra-se os pontos de equilíbrio (projeção na voltagem) instáveis (sela) e estáveis (nó) diante à variação da amplitude de corrente. Note que é uma bifurcação do tipo sela-nó, onde tem-se no valor limiar de corrente (valor em torno de $0.078nA$) um ponto não-hiperbólico com apenas um autovalor nulo. Após a aniquilação sela-nó encontra-se o máximo e o mínimo (voltagem) do ciclo limite.

O estudo de análise de sensibilidade deste modelo se atentará na dependência do fenômeno de adaptação em relação a determinados parâmetros. Primeiramente será analisada a adaptação para alguns valores distintos de corrente. Como esperado, pode-se observar na figura 3.19 que a freqüência inicial, assim como o valor assintótico, aumentam com o valor da corrente. A respeito da constante de tempo de decaimento, observe que há uma variação, porém pequena. O valor da constante de tempo da adaptação no modelo original se encontra em torno de 14ms, em acordo com a referência (NOWAK et al., 2003).

Nas figuras 3.20 e 3.21 observa-se o comportamento da adaptação em função da variação da densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio. Pode ser visto que para valores baixos de densidade de condutância a variação na freqüência é baixa e a constante de decaimento é maior, ou seja, a adaptação é mais lenta. Para valores altos observa-se o contrário,

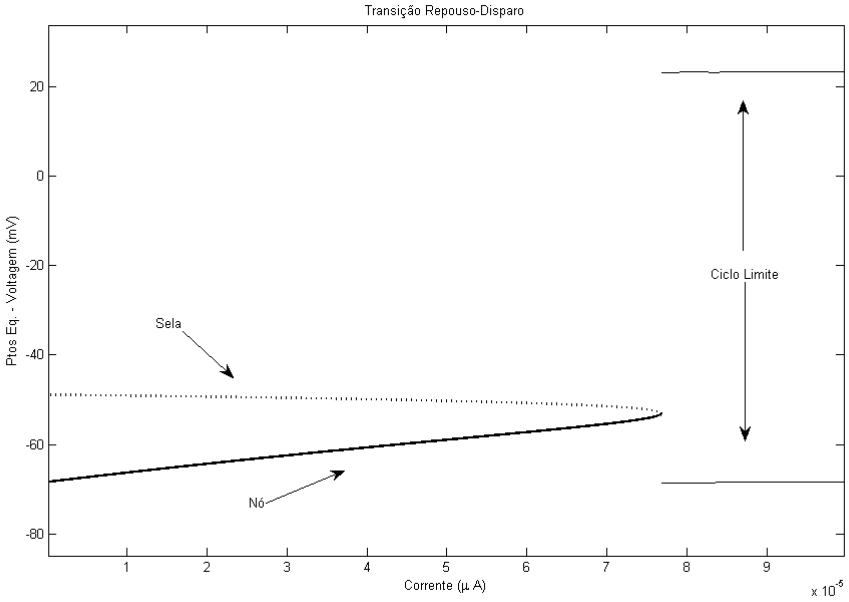

Figura 3.18: Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos regulares, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.078nA$.

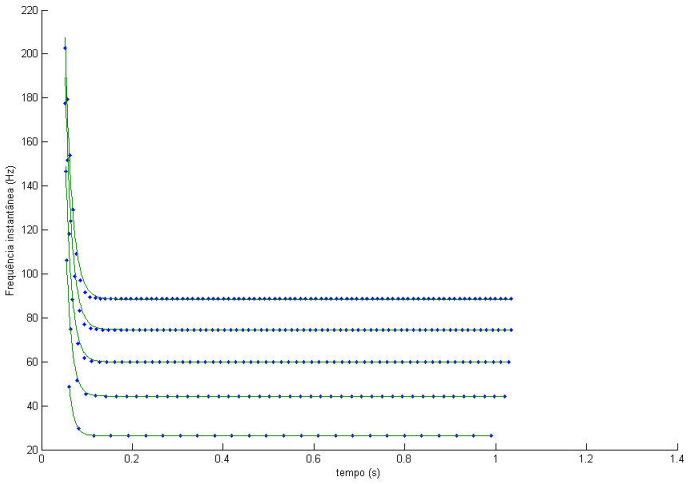

Figura 3.19: Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores de amplitude de corrente despolarizadora no modelo de disparos regulares. Estimulação de duração de 1 segundo após 50 milisegundos sem nenhuma estimulação. Da curva superior à inferior os valores de corrente são $1\eta A, 0.8\eta A, 0.6\eta A, 0.4\eta A, 0.2\eta A$.

adaptação rápida e variação alta na freqüência.

Na figura 3.21 pode ser vista uma variação da constante de decaimento da adaptação em relação a variação da densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio. Observe, como já citado, que com o aumento da densidade de condutância há uma queda da constante de decaimento (aumento na velocidade de adaptação). No caso da figura 3.21 foi

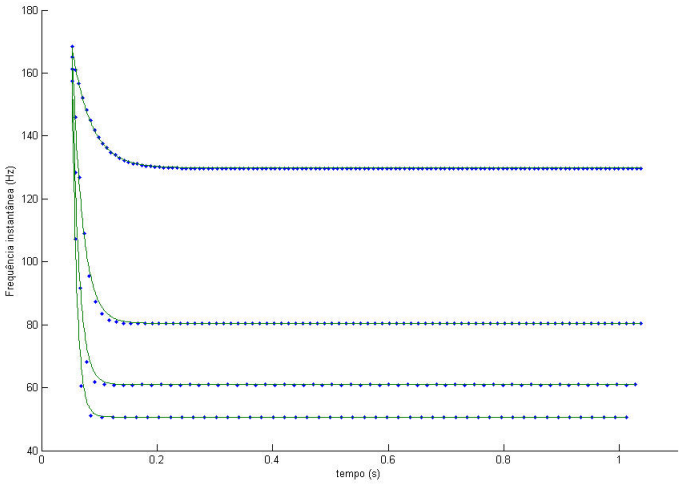

Figura 3.20: Comportamento da freqüência instantânea no tempo para diferentes valores de densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio (K_{AHP}) no modelo de disparos regulares. Os valores de densidade de condutância aqui dados como exemplo são $4mS/cm^2$, $16mS/cm^2$, $28mS/cm^2$ e $40mS/cm^2$ (da primeira curva acima à última curva). Estimulação de 0.7nA com duração de 1 segundo após 50 milisegundos sem nenhuma estimulação.

usado um ajuste polinomial de quarta ordem.

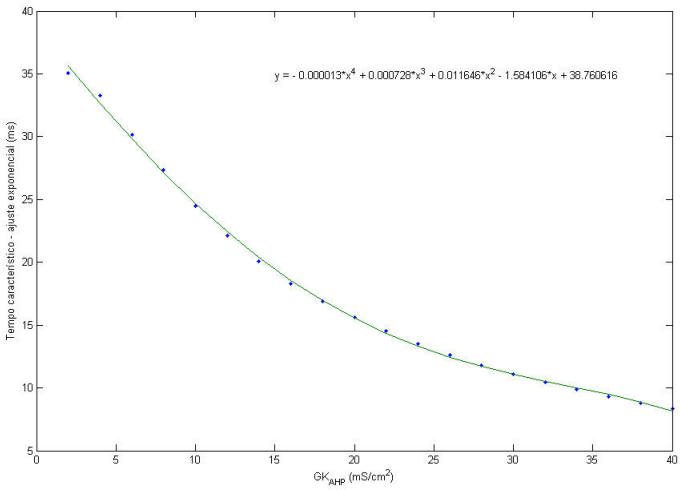

Figura 3.21: Comportamento da constante de tempo do ajuste exponencial (figura anterior), para freqüência instantânea no tempo, para diferentes valores de densidade de condutância do canal de potássio dependente de cálcio (K_{AHP}) no modelo de disparos regulares. Estimulação de 0.7nA com duração de 1 segundo após 50 milisegundos sem nenhuma estimulação. Foi utilizado um ajuste polinomial de quarta ordem.

3.5 Análise do comportamento do neurônio de disparos rápidos

O modelo de neurônio de disparos rápidos não apresenta nenhum fenômeno caracterizado por interações entre subsistemas rápido e lento. O modelo também não possui oscilações sublimiares, não possui excitabilidade por pulsos hiperpolarizadores, e responde a baixas freqüências de entrada (corrente de amplitude senoidal). Para diversos valores de pulsos corrente não foi encontrada biestabilidade no sistema.

Para o sistema correspondente ao modelo de neurônio de disparos rápidos tem-se como sendo o único ponto de equilíbrio estável o ponto representado na tabela 3.4. Observe que todos os canais estão praticamente desativados (apesar da variável de inativação do canal de sódio transiente ter um valor relativamente alto a variável de ativação encontra-se em um valor muito baixo), exceto o canal de sódio persistente, que está pouco ativado.

Variável	**Valor no Equilíbrio**
Voltagem da Membrana Soma	-71.56 mV
Ativação Potássio Retificador	0.0000269
Ativação Sódio Transiente	0.0000269
Inativação Sódio Transiente	0.999
Ativação Sódio Persistente	0.0108
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.56 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.56 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.56 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.56 mV

Tabela 3.4: Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos rápidos no ponto de equilíbrio estável (Repouso)

Calculando a jacobiana no ponto estável em questão, no caso sem estimulação (repouso), podem ser obtidos os autovalores encontrados na equação 3.6.

Note que todos os autovalores para o ponto de equilíbrio estável são negativos e sem contribuição imaginária, ou seja, esse ponto se comporta como um nó.

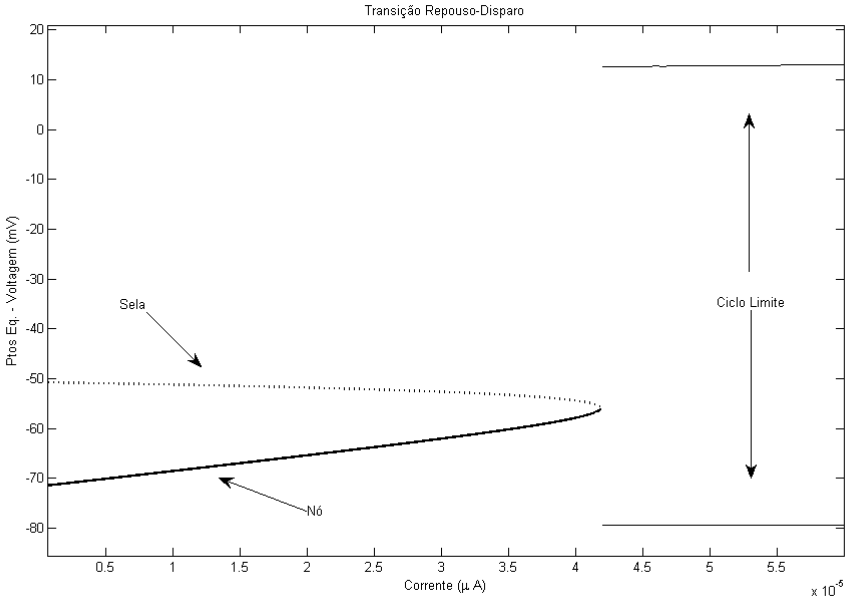

Figura 3.22: Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos rápidos, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.042nA$.

$$\lambda = \begin{pmatrix} -20.00 \\ -14.26 \\ -5.333 \\ -0.04716 \\ -2.0000 \\ -11.38 \\ -2.499 \\ -1.701 \\ -2.500 \end{pmatrix} \tag{3.6}$$

Uma segunda análise foi feita encontrando os pontos de equilíbrio para valores distintos de amplitude de corrente despolarizadora, e analisando seus respectivos autovalores. Na figura 3.22 encontra-se os pontos de equilibrio (apenas a projeção na voltagem) instáveis (sela) e estáveis (nó) diante à variação da amplitude de corrente. Como pode ser visto, a bifurcação é do tipo sela-nó, onde tem-se no valor limiar de corrente (valor em torno de $0.042nA$) um ponto não-hiperbólico com apenas um autovalor nulo. Após a aniquilação sela-nó encontra-se o máximo e o mínimo (voltagem) do ciclo limite.

No estudo da análise de sensibilidade, como pode ser observado pela figura 3.23, o comportamento da excitabilidade varia com a mudança da densidade de condutância do sódio per-

sistente, diminuindo o valor da corrente reobase a medida que a densidade de condutância é aumentada, ou seja, devido ao aumento de entrada de íons de sódio (aumento da corrente) a excitabilidade é facilitada. Como pode ser observado, o "decaimento"da corrente reobase se aproxima de um decaimento exponencial.

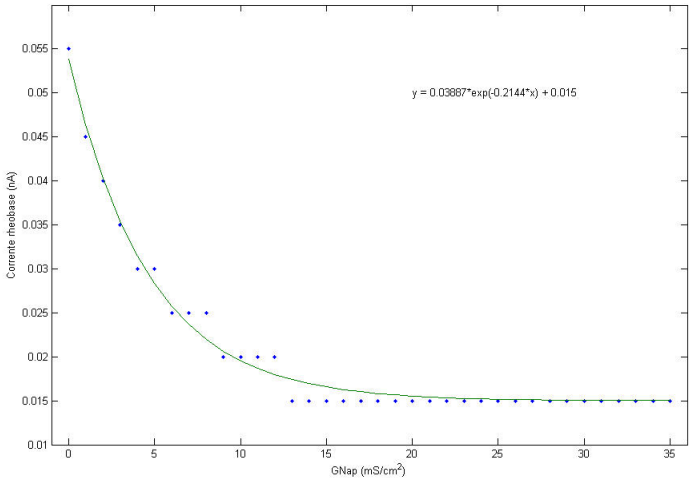

Figura 3.23: Comportamento da corrente reobase para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos. O protocolo consiste em varrer em diferentes valores de corrente numa estimulação de 0.6 s até ser encontrado um potencial de ação.

Nas figuras 3.24 e 3.25 tem-se o comportamento da curva f-i em decorrência da variação da densidade de condutância do canal de sódio persistente. Primeiramente será analisado o comportamento do coeficiente linear do ajuste (linear) da curva f-i e a média das freqüências para diferentes correntes (pontos da curva f-i). Em ambos os casos observa-se o mesmo comportamento: um crescimento quase linear, o que seria devido ao aumento da entrada de íons de sódio, que facilitaria a excitabilidade, logo aumentando a taxa de disparos. Apesar do comportamento quase linear, no gráfico foi utilizado uma aproximação polinomial quadrática.

No caso da inclinação da curva f-i observa-se uma diminuição com o aumento da densidade de condutância do canal de sódio persistente. Isso deve-se a dois fatores, a existência de uma saturação no valor de freqüência e o aumento da excitabilidade para valores menores de corrente, portanto a variação da freqüência se torna menor. Na figura a curva foi ajustada com uma função polinomial cúbica.

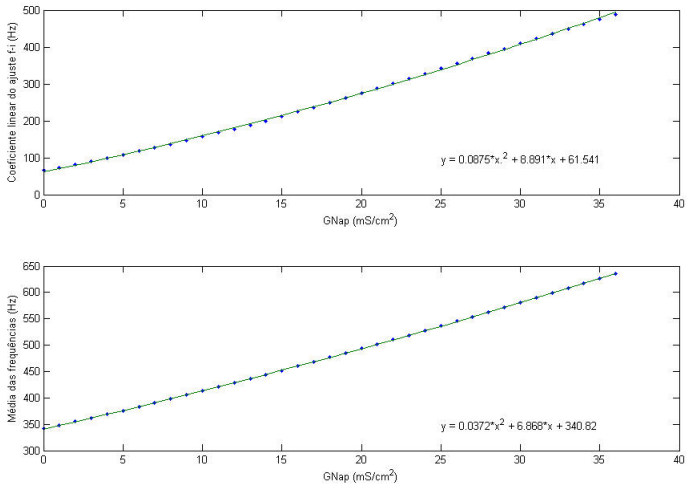

Figura 3.24: Comportamento do coeficiente linear do ajuste da curva f-i para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos (figura acima). Comportamento da média das freqüências (geradas para diferentes correntes (mesmo protocolo da curva f-i)) para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos (figura abaixo). Foi usado um estimulo de 0.6 s após 0.05 s sem estímulo.

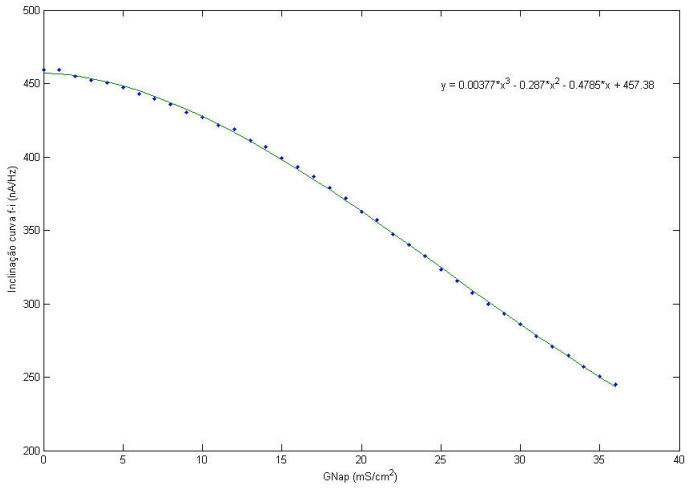

Figura 3.25: Comportamento da inclinação da curva f-i para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente no modelo de disparos rápidos. Foi usado um estimulo de 0.6 s após 0.05 s sem estímulo.

3.6 Análise do comportamento do neurônio de disparos em rajadas tipo II

Neste modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II não se encontram oscilações sublimiares, não se encontra excitabilidade por pulsos hiperpolarizadores, e pode ser observado que este sistema responde a baixas freqüências de entrada (corrente de amplitude senoidal). Para

diversos valores de corrente não foi encontrado biestabilidade no sistema (além da atividade de disparos em rajadas).

Primeiramente será analisado o repouso (sem estímulo externo) do sistema correspondente ao modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo II. Tem-se como sendo o único ponto de equilíbrio estável o ponto representado na tabela 3.5. Neste modelo observa-se (no repouso) apenas uma pequena ativação do canal de potássio dependente de potássio.

Variável	**Valor no Equilíbrio**
Voltagem da Membrana Soma	-72.11 mV
Ativação Potássio Retificador	0.0000225
Ativação Sódio Transiente	0.0000225
Inativação Sódio Transiente	0.999
Ativação Potássio dependente de Muscarina	0.153
Ativação Sódio Persistente	0.00000629
Ativação Cálcio	0.0000500
Concentração de Cálcio	0.0000500
Ativação Potássio dependente de Cálcio	0.00125
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.92 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.98 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.98 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-71.92 mV

Tabela 3.5: Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparos em rajadas do tipo II no ponto de equilíbrio estável (Repouso)

Calculando a jacobiana no ponto estável em questão, no caso sem estimulação (repouso), podem ser obtidos os autovalores encontrados na equação 3.7.

Observe que a parte real de todos os autovalores para o ponto de equilíbrio estável é negativa, porém aqui há a existência de um par de complexos conjugados, caracterizando este ponto como sendo um ponto foco-nó.

$$\lambda = \begin{pmatrix} -20.0 \\ -2.89 \\ -0.838 \\ -0.0413 + 0.0162i \\ -0.0413 - 0.0162i \\ -1.99 \\ -2.51 \\ -0.0200 \\ -0.384 \\ -0.500 \\ -2.67 \\ -2.49 \\ -0.417 \end{pmatrix} \tag{3.7}$$

O estudo sobre o mecanismo de bifurcação será feito sobre valores da varíavel de ativação do canal de potássio dependente da concentração de cálcio (ver Métodos). Portanto, para o valor de corrente igual a $0.09nA$ observa-se o comportamento do sistema para valores constantes da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio. Logo, para cada valor da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio são analisados seus pontos de equilíbrio e seus ciclos limites (se existirem). A figura 3.26 consiste na projeção dos pontos de equilíbrio (projeção na voltagem) para valores distintos da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio.

Como pode ser observado, o processo de rajada neste modelo se deve a uma transição entre um estado de equilíbrios e de ciclos limite onde estes coexistem em um determinado intervalo de valores da variável de ativação do canal analisado (biestabilidade). Note que a transição repouso-disparo (silêncio-rajada) é uma bifurcação sela-nó, onde tem-se no valor limiar da variável de ativação do canal estudado (valor em torno de 0.0076) um ponto não-hiperbólico com apenas um autovalor nulo.

Na análise de sensibilidade, primeiramente será analisado como o comportamento de disparos em rajadas se comporta diante a diferentes amplitudes de corrente despolarizadora. De acordo com (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000), em seu estudo sobre mecanismos de de disparos em rajadas de células piramidais do córtex visual, foi observada uma transição de comportamento sem nenhuma variação de parâmetro característico da célula, apenas com o aumento da amplitude da corrente despolarizadora. Uma variação realmente esperada seria o aumento de disparos (sendo esse aumento intra ou inter rajada), mas próximo de $2nA$ observa-se a transição

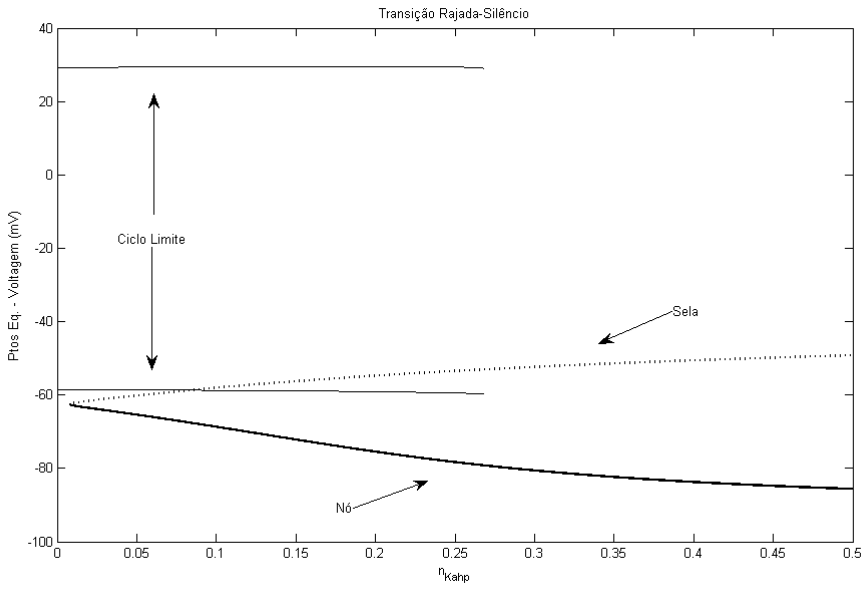

Figura 3.26: Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparos em rajadas do tipo II, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - Comportamento do subsistema rápido diante a diferentes valores da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio sob atuação de uma corrente despolarizadora de $0.09nA$. A transição silêncio-rajada acontece via bifurcação sela-nó.

de disparos em rajadas para disparos rápidos no modo tônico, como pode ser conferido na figura 3.27

No modelo há a ocorrência de uma transição para disparos rápidos no modo tônico em altas correntes despolizadoras, apesar de não haver ocorrência, para os parâmetros originais do modelo, de dubletos em baixas correntes. À medida que o sistema é submetido a correntes mais altas, menor é o intervalo entre rajadas, até um certo valor em que o sistema responsável pelo período de silêncio (inibição causada pelas correntes relacionadas com íon de potássio, no modelo, especificamente potássio dependente de cálcio) não é suficiente para a inibição do disparos rápidos no modo tônico. As próximas análises serão sobre o comportamento da atividade em rajada em relação à densidade do canal iônico de sódio persistente e ao potencial de Nernst do potássio (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000; TRAUB et al., 2003).

O comportamento será determinado observando se a ausência do canal implica na ausência de rajadas, assim como a variação nas características do disparos em rajadas diante a variações nesse canal. De acordo com (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000), espera-se a inexistência de rajadas com o total bloqueamento dos canais de sódio persistente, assim como o aumento do número de potenciais de ação intra-salva com o aumento da densidade de canais iônicos de sódio persistente.

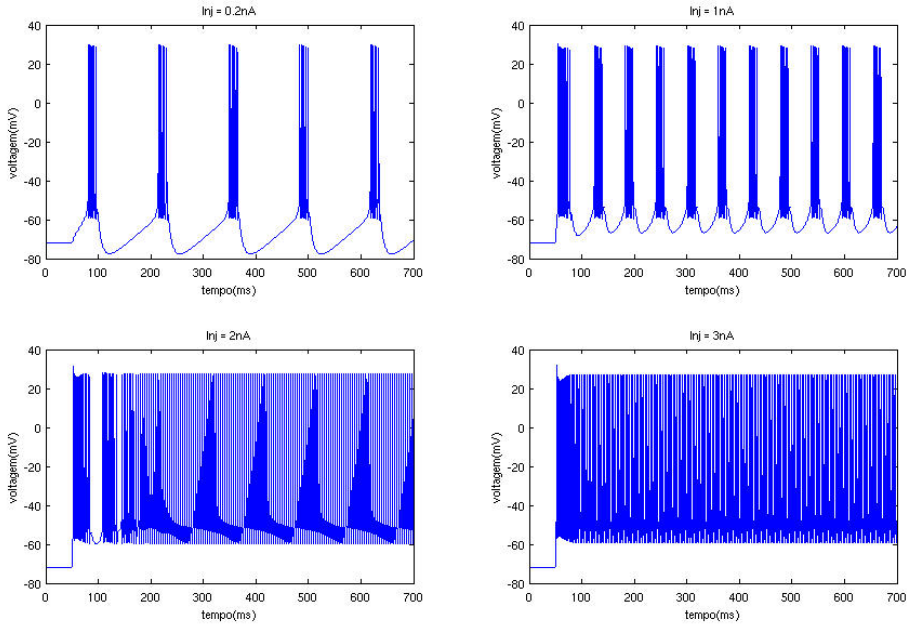

Figura 3.27: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II - Resposta do modelo para diferentes correntes despolarizadoras. Em acordo com a referência observa-se que para correntes da ordem de 2nA há transição pra disparos rápidos no modo tônico

Como pode ser visto nas figuras 3.28 e 3.29, há três regimes de disparos, nos quais apenas nas regiões do meio há disparos em rajadas. Devido a este fato as outras regiões são dadas como não tendo nenhum potencial de ação (ver Metodologia). Esses regimes consistem, primeiramente em uma região de disparos regulares, seguidos por uma região de disparos em rajadas e, por fim, de uma região de disparos rápidos.

Esses fenômenos podem ser entendidos como sendo, primeiramente, devidos a valores de densidade do canal de sódio persistente insuficientes para gerar uma PDP suficiente para a geração de potenciais de ação em um regime rápido, porém em rajadas (valores menores do que um limiar de disparos rápidos no modo tônico). Posteriormente, há valores para os quais isso é possível até que se atinjam valores no qual o sistema inibidor lento é insuficiente para a existência de silêncio.

Observe que dentro do intervalo onde ocorrem disparos em rajadas, o aumento da densidade de densidade de condutância do canal de sódio persistente favorece as rajadas. A sua inexistência, porém (ou valores baixos dela), ocasiona a inexistência de disparos em rajadas, em concordância com (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000).

Outra observação feita em (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000) é sobre a dependência do comportamento em rajada em relação à concentração externa do potássio. O análogo a mudança de concentrações iônicas neste modelo seria a mudança no potencial de Nernst de

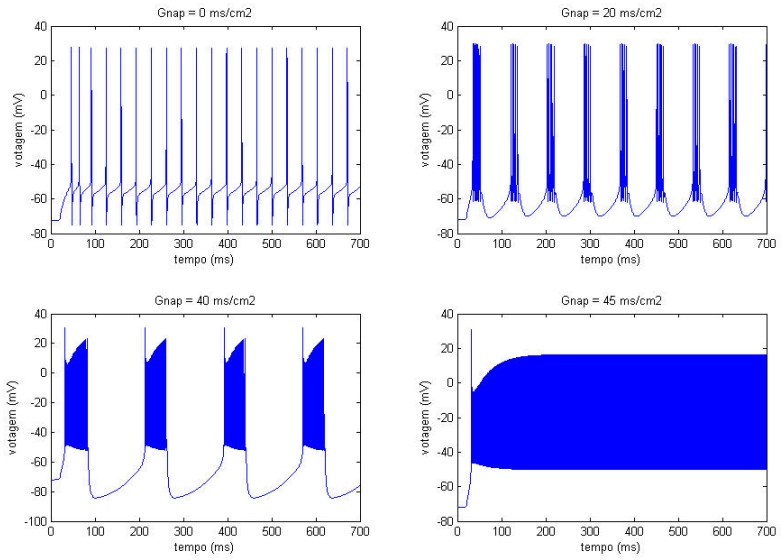

Figura 3.28: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II (originalmente) para diferentes valores de densidade de densidade de condutância do canal de sódio persistente, mostrando a existência de três regimes distintos de comportamento.

um determinado íon. Nas figuras 3.30 e 3.31 observa-se, em concordância com (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000), que dentro do regime de rajadas o aumento da concentração (aumento do potencial de Nernst) favorece o comportamento em rajadas. Outra observação é sobre a existência de três regimes distintos, onde (1) para concentrações externas de potássio baixas (potencial mais negativo) tem-se a existência de um comportamento de disparos regulares; (2) para concentrações externas altas (potencial mais próximo de zero) tem-se a existência de um comportamento de disparos rápidos em modo tônico; e (3) para valores intermediários da concentração externa de potássio tem-se a existência de disparos em rajadas.

O entendimento desse mecanismo é semelhante ao feito sobre a varredura da densidade de canais de sódio persistente. Para valores baixos de concentração o potencial de Nernst se torna bem negativo, acarretando no aumento de corrente de íons de potássio e, com isso, impossibilitando a existência de rápidos PDPs. Já para valores altos de concentração o potencial aproxima-se de zero diminuindo a saída de íons de potássio, sendo insuficiente para inibir os disparos rápidos no modo tônico.

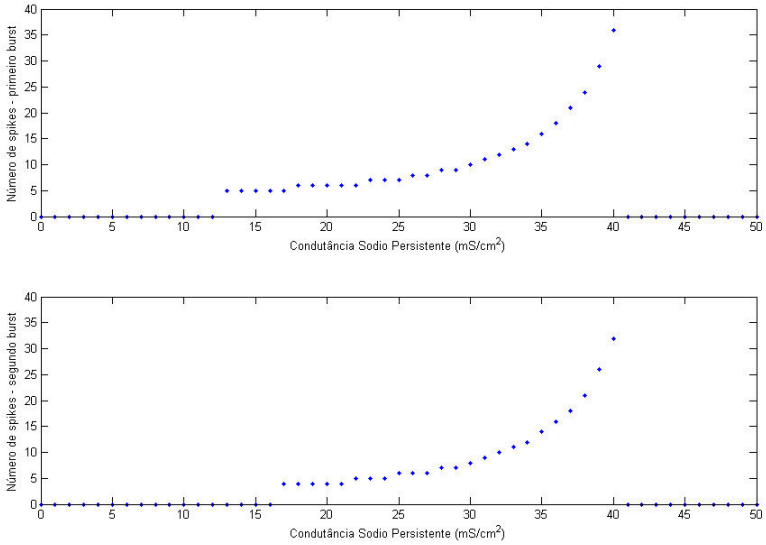

Figura 3.29: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II - Número de potenciais de ação dentro de uma rajada para diferentes valores de densidade de densidade de condutância do canal de sódio persistente. O primeiro gráfico corresponde à primeira rajada e o segundo à segunda rajada.

3.7 Análise do comportamento do neurônio de disparos em rajadas do tipo I

Neste modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I não se encontram oscilações sublimiares, não se encontra excitabilidade por pulsos hiperpolarizadores, e pode ser observado que este sistema responde a baixas freqüências de entrada (corrente de amplitude senoidal). Para diversos valores de corrente não foi encontrado biestabilidade no sistema.

Primeiramente será analisado o repouso (sem estímulo externo) do sistema correspondente ao modelo de neurônio de disparos em rajadas do tipo I. Tem-se como sendo o único ponto de equilíbrio estável o ponto representado na tabela 3.6. Neste modelo encontra-se apenas um pequena ativação do canal de sódio persistente. Observe também o baixo valor da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio, que terá seu papel comentado mais à frente.

Calculando a jacobiana no ponto estável em questão, no caso sem estimulação (repouso), podem ser obtidos os autovalores encontrados na equação 3.8.

Note que todos os autovalores para o ponto de equilíbrio estável são negativos e sem contribuição imaginária, ou seja, esse ponto se comporta como um nó.

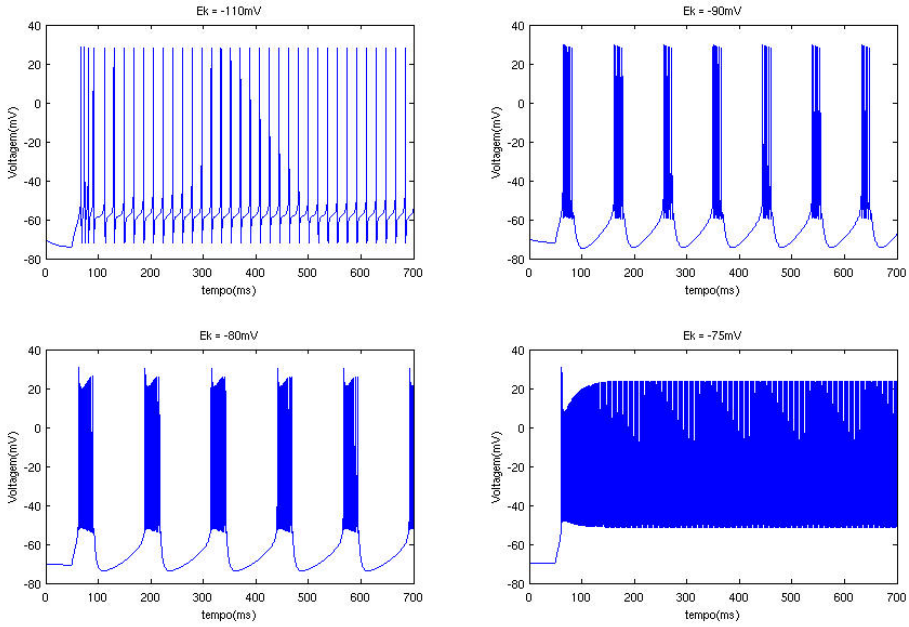

Figura 3.30: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II (originalmente) para diferentes valores do potencial de Nernst do potássio, mostrando a existência de três regimes distintos de comportamento.

Variável	**Valor no Equilíbrio**
Voltagem da Membrana Soma	-59.39 mV
Ativação Potássio Retificador	0.00156
Ativação Sódio Transiente	0.00156
Inativação Sódio Transiente	0.992
Ativação Sódio Persistente	0.0589
Ativação Cálcio	0.000185
Concentração de Cálcio	0.0000500
Ativação Potássio dependente de Cálcio	0.00125
Voltagem da Membrana Dendrito	-59.43 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-59.42 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-59.42 mV
Voltagem da Membrana Dendrito	-59.43 mV

Tabela 3.6: Valores das variáveis do modelo do neurônio de disparo em rajadas do tipo I no ponto de equilíbrio estável (Repouso)

$$\lambda = \begin{pmatrix} -20.01 \\ -3.738 \\ -1.999 \\ -1.269 \\ -0.02603 \\ -0.02000 \\ -0.5555 \\ -0.4545 \\ -0.5001 \end{pmatrix} \tag{3.8}$$

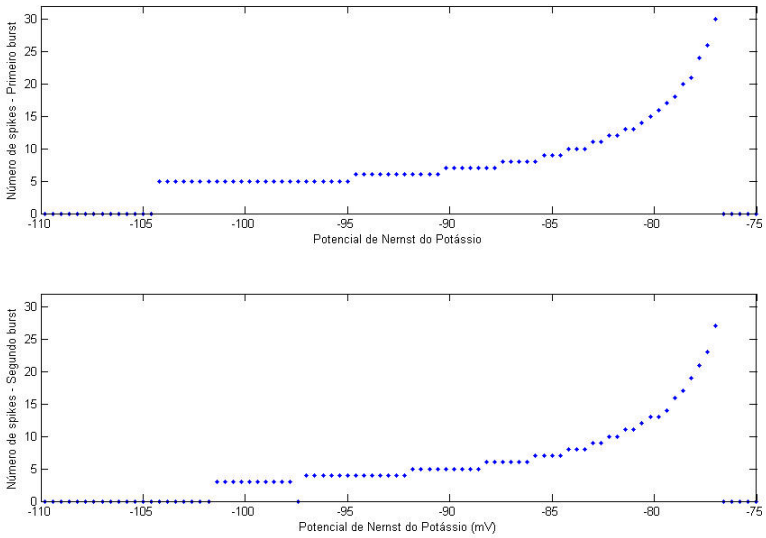

Figura 3.31: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo II - Número de potenciais de ação dentro de uma rajada para diferentes valores do potencial de Nernst do potássio. O primeiro gráfico corresponde à primeira rajada e o segundo à segunda rajada.

O modelo de neurônio de disparo em rajada do tipo I, apesar de conter uma variável lenta (corrente de potássio dependente de cálcio), não apresenta adaptação muito expressiva (exceto o fato da rajada inicial). O papel da corrente de potássio dependente de cálcio seria na geração da rajada inicial e posteriormente no comportamento de disparo regular. Inicialmente, o valor da variável de ativação deste canal encontra-se num valor baixo. Com a injeção de uma corrente despolarizadora o sistema consegue responder com dois ou mais potenciais de ação. Logo após isso a variável de ativação do canal em questão atinge um valor que impossibilita um novo disparo naquela freqüência. Porém ela não retorna ao valor inicial, pois o sistema responde com um potencial de ação a um valor maior do que o valor inicial. Portanto, será feito aqui apenas uma análise sobre a transição repouso-disparo (variando a corrente injetada).

Uma segunda análise foi feita encontrando os pontos de equilíbrio para valores distintos de amplitude de corrente despolarizadora, e analisando seus respectivos autovalores. Na figura 3.32 encontram-se os pontos de equilíbrio (projeção na voltagem) instáveis (sela) e estáveis (nó) diante à variação da amplitude de corrente. Como pode ser visto há a bifurcação do tipo sela-nó, onde tem-se no valor limiar de corrente (valor em torno de $0.018nA$) um ponto não-hiperbólico com apenas um autovalor nulo. Após a aniquilação sela-nó encontra-se o máximo e o mínimo (voltagem) do ciclo limite.

O estudo de análise de sensibilidade deste modelo se atentará em alguns procedimentos adotados no modelo de disparos em rajadas do tipo II. Será analisada a dependência do com-

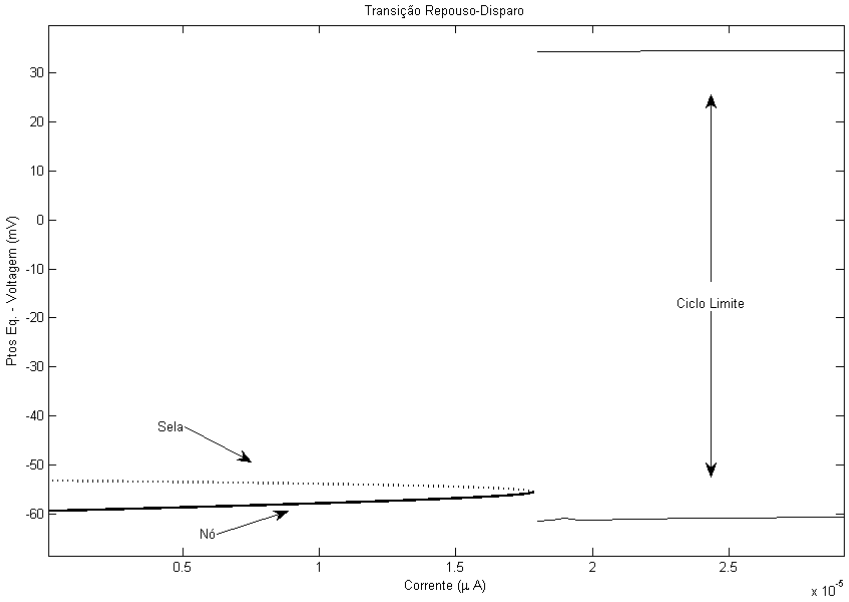

Figura 3.32: Diagrama de bifurcação do modelo correspondente ao neurônio de disparo em rajada do tipo I, composto pela projeção na voltagem dos pontos de equilíbrio e dos ciclos limites - A transição repouso-disparo acontece via bifurcação sela-nó em torno do valor reobase de $0.018nA$.

portamento deste modelo diante à densidade de condutância do canal de sódio persistente e diante à concentração de potássio no meio extracelular (potencial de Nernst do potássio).

Como pode ser observado na figura 3.33, com o aumento da amplitude da corrente despolarizadora há uma transição de comportamento do modelo. Na figura mostramos o comportamento para quatro valores (0.3nA,0.7nA,0.9nA e 2nA). Observa-se o comportamento característico do modelo primeiramente, seguido por um comportamento transitório (0.7nA) onde observa-se a mudança do comportamento no decorrer da simulação. Posteriormente, há um comportamento de disparo em dubletos de potenciais de ação, seguido por disparos rápidos no modo tônico (2nA). Neste modelo, como se pode observar, não se constatou uma transição para disparos em rajadas do tipo II (apenas mudando a amplitude de corrente).

Os próximos experimentos consistem no estudo da dependência do comportamento do modelo em relação à concentração de potássio e em relação à densidade de condutância do canal de sódio persistente. Esses dois experimentos são inspirados em (BRUMBERG; NOWAK; MCCORMICK, 2000) e supõe-se que o comportamento de disparos em rajadas do tipo I seja próximo do comportamento de disparos em rajadas do tipo II.

Como pode ser visto na figura 3.34, a variabilidade na densidade de condutância do canal de sódio persistente possibilita a existência de três tipo de regimes de disparos: o comportamento característico do modelo, disparos em rajadas do tipo II e, com o aumento da densidade

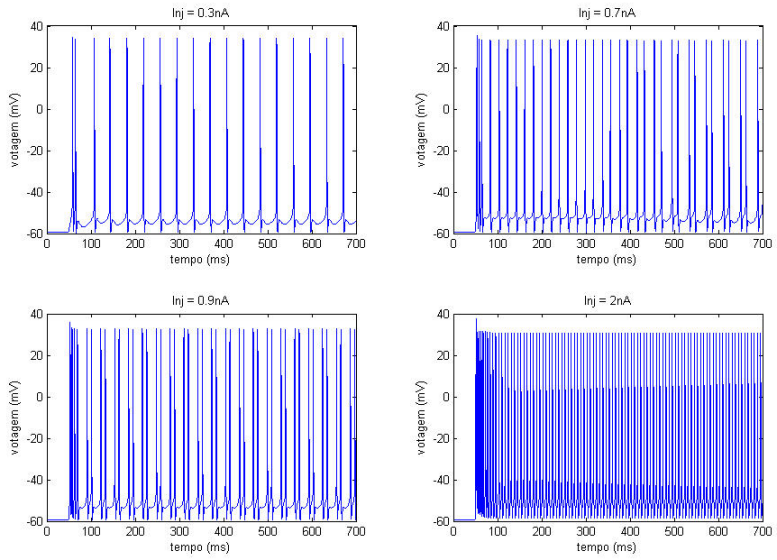

Figura 3.33: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo I - Resposta do modelo para diferentes correntes despolarizadoras. Formação de dubletos para altas corrente despolarizadoras, seguida de disparos rápidos no modo tônico.

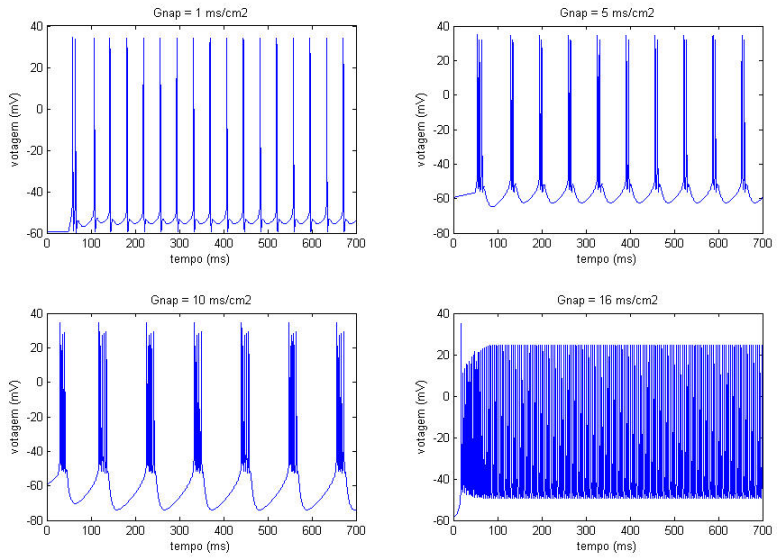

Figura 3.34: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo I (originalmente) para diferentes valores de densidade de condutância do canal de sódio persistente, mostrando a existência de três regimes distintos de comportamento.

de condutância, chega-se ao disparos rápidos no modo tônico. Duas observações que coloco aqui são que o aumento da densidade de condutância de sódio persistente favorece o comportamento em rajadas do tipo II (na sua existência e no aumento de potenciais de ação dentro de cada salva) e a transição ocorre para valores pequenos de densidade de condutância ($5mS/cm^2$). A figura 3.35 mostra os diferentes comportamentos ocasionados pela mudança no potencial de

Nersnt do potássio (concentração do potássio). Como esperado, com o aumento da concentração externa (equivalente ao potencial do potássio se aproximando de zero) o sistema muda para o comportamento de disparos em rajadas do tipo II. Porém, o aumento excessivo (aqui não mostrado) não ocasiona os disparos rápidos no modo tônico, mas sim a impossibilidade de disparos. Observa-se também que não é necessária uma mudança muito grande no potencial para esta transição.

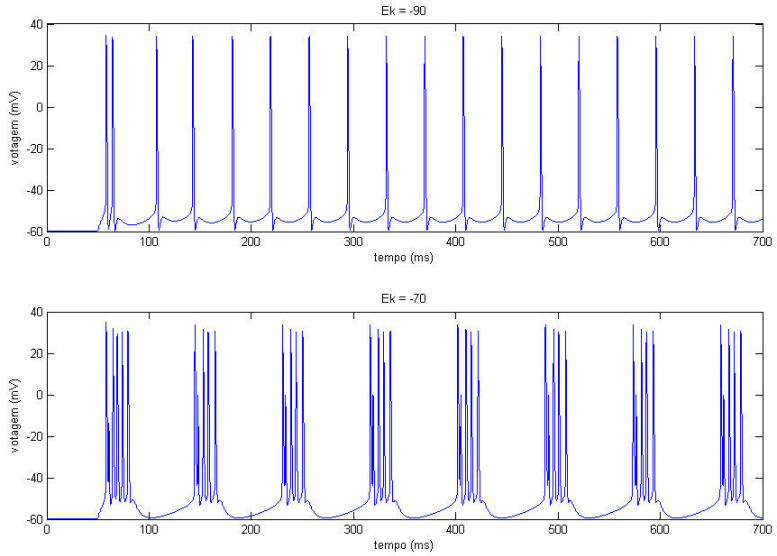

Figura 3.35: Resposta do modelo de disparos em rajadas do tipo I (originalmente) para diferentes valores do potencial de Nernst do potássio, mostrando a existência de dois regimes distintos de comportamento.

4 Conclusão

4.1 Análise de Estabilidade

Algumas considerações acerca da análise estabilidade serão feitas aqui. Primeiramente observou-se que todos os modelos se comportam como integradores. Esta conclusão é feita a partir da observação da ausência de oscilações sublimiares no repouso, do comportamento do potencial de ação para diferentes valores de correntes próximas da corrente reobase (regime tudo ou nada), do comportamento do sistema diante a pulsos de corrente hiperpolarizantes e mecanismo de bifurcação.

A respeito da transição repouso-disparo constatou-se que cinco modelos transitam via bifurcação sela-nó e um único modelo, o NDSA, tem sua transição via bifurcação Andronov-Hopf. Foi encontrada biestabilidade em apenas um modelo, o modelo de neurônio de disparos com atraso. Os outros modelos, exceto também o modelo de disparos em rajadas, consistem de sistemas para os quais a transição ocorre via bifurcação sela-nó sobre ciclo invariante. Portanto, os modelos NDR, NDRe e NDRajI podem ser classificados como de classe 1 e os modelos NDSA, NDA e NDRajII são de classe 2.

Com a análise de estabilidade e a observação do comportamento das variáveis lentas houve a possibilidade de explicação de alguns fenômenos oriundos do acoplamento de sistemas lentos e sistemas rápidos.

Nas análises dos modelos de disparos regulares e de disparos em rajadas do tipo I foi apresentada uma possível explicação sobre o papel da variável lenta, em ambos os casos representada pela variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio. Esta atua, no primeiro caso, de maneira expressiva no intervalo entre potenciais de ação e, no segundo caso, na rajada inicial (freqüência mais alta). No caso do modelo NDRajI foi observado a importância do contexto da célula ao ser estimulada (sua condição inicial), pois a rajada inicial é um fenômeno (no modelo aqui apresentado) correlacionado com a situação da célula no instante do estímulo.

No modelo de disparos sem atraso foi compreendido o comportamento da adaptação, de-

vido à lenta evolução da variável de ativação do canal de potássio dependente de muscarina. Também foi explicado o fenômeno de disparo único abaixo do valor limiar (bifurcação), fenômeno também dependente do contexto em que o sistema se encontra.

No modelo de disparos com atraso, foi mostrado um possível mecanismo para o fenômeno de latência: este seria oriundo da passagem do sistema por uma região próxima à região onde ocorre a bifurcação ("fantasma da bifurcação") e à existência de biestabilidade.

Por fim, no modelo em rajadas do tipo II observou-se o funcionamento do mecanismo de rajada para o qual, para um determinado valor de corrente acima da reobase, analisou-se a dependência do comportamento diante a valores fixos da variável de ativação do canal de potássio dependente de cálcio. Foi constatado que é necessária a existência de biestabilidade em relação a essa variável, causando a transição entre o estado de rajada e o estado de silêncio, onde a transição silêncio-rajada é via bifurcação sela-nó.

4.2 Análise de Sensibilidade

Os seis modelos foram analisados sob diversos aspectos na análise de sensibilidade. A escolha dos parâmetros que foram estudados em cada modelo foi feita segundo experimentos reportados na literatura e em outros casos foi feita uma escolha de acordo com os resultados encontrados na análise de sensibilidade.

Alguns resultados interessantes serão aqui comentados. No modelo de disparos em rajadas do tipo II observou-se a importância de rápidos PDPs, relacionados na literatura com o canal de sódio persistente, para o fenômeno de disparo em rajada. Além da variação da densidade de condutância do canal de sódio persistente foram feitos outros experimentos em relação ao potencial de equilíbrio do potássio, relatados também na literatura, nos quais foram observados comportamentos em acordo com a literatura.

Para o modelo de disparos em rajadas de tipo I observou-se um comportamento da variação da amplitude de corrente injetada semelhante ao relatado na literatura, porém não foi encontrada transição para disparos em rajadas do tipo II. Foram realizados os mesmos experimentos do caso do modelo anterior, observando-se transições de comportamento semelhantes.

No caso do modelo de disparos sem atraso analisou-se a expressiva adaptação característica do modelo, seguindo a sugestão encontrada na literatura e o estudo feito na análise de estabilidade. Estudou-se o papel da constante de tempo da adaptação em relação à constante de tempo do canal de potássio dependente de muscarina. Foi encontrado que as duas constantes

são praticamente iguais (para diferentes valores), sugerindo que a adaptação é um fenômeno determinado por este canal.

No modelo de disparos com atraso, seguindo sugestão da literatura e do estudo feito na análise de estabilidade, foram mostrados possíveis mecanismos eletrofisiológicos que originam o fenômeno de latência do primeiro potencial de ação. Foi proposto que este fenômeno se deve, ou à lenta evolução da variável de inativação do canal de potássio transiente, ou à interação entra o soma ativo e uma arborização dendrítica passiva e com um lento tempo característico (aqui estudado via capacitância). Observou-se um aumento na latência com comportamento quase linear em relação ao tempo da variável de inativação do canal em questão, assim como em relação à capacitância da arborização dendrítica.

No caso do modelo de disparos rápidos, analisou-se suas principais características, baixa reobase e alta taxa de disparos (através de dados da curva f-i) e a relação do canal de sódio persistente com estas duas características.

Por fim, para o modelo de disparos regulares observou-se o comportamento da adaptação em acordo com a literatura e foi feito um estudo sobre a variação da adaptação em relação ao canal de potássio dependente de cálcio, que se mostrou atuante.

4.3 Limitações do Modelo e Considerações Finais

Sob o ponto de vista da classificação eletrofisiológica (características como adaptação, rajada, latência, período do potencial de ação, intervalo entre potenciais de ação, etc), os seis modelos estão de acordo com a literatura. Com respeito à inclinação da curva f-i, os seis modelos apresentam valores próximos aos encontrandos na literatura.

Porém, os modelos são limitados sob alguns aspectos que serão explicitados. Todos os modelos comportam-se como sistemas integradores. O modelo NDSA apesar de apresentar oscilações em altas correntes despolarizadoras (abaixo do valor limiar) e ter a sua transição via bifurcação Andronov-Hopf, apresenta um comportamento integrador. Deve-se salientar que a oscilação encontrada neste modelo é muito lenta (frequência ressonante baixa), portanto mesmo nessa situação o sistema se comportará como um sitema integrador. A limitação maior está no modelo de disparos rápidos, pois encontra-se na literatura (IZHIKEVICH, 2005) que interneurônios de disparos rápidos geralmente têm oscilações sublimiares e respondem a pulsos inibitórios. Outro conflito decorre também do fato de que tais neurônios são de classe 2 e não de classe 1, como encontrado no modelo.

APÊNDICE A - Tópicos em Sistemas Dinâmicos

Antes de se enunciar formalmente o que seria um sistema dinâmico, define-se espaço de fase. Espaço de fase X é o conjunto no qual todos os possíveis estados de um sistema podem ser caracterizados por pontos deste conjunto; a especificação de um ponto $x \in X$ deve ser suficiente para não apenas caracterizar sua atual posição mas toda sua evolução. Um determinado sistema (contínuo ou discreto) contém uma lei que descreve sua evolução no tempo. Chama-se de operador evolução temporal aquele operador que transforma um determinado estado em outro num instante posterior, o qual também pertencerá ao conjunto X. Define-se como um sistema dinâmico a tríade formada pelo espaço de fase, o conjunto dos instantes de tempo e os conjuntos dos operadores de evolução que satisfazem duas condições: o sistema não deve mudar espontaneamente de estado e a lei que governa o comportamento do sistema não deve depender do tempo (KUZNETSOV, 1995).

O estudo em sistemas dinâmicos atenta-se na evolução das variáveis dependentes do tempo desse sistema. Um ponto no espaço de fase significa um estado no qual se encontra o sistema, porém se o sistema evolui não tem-se apenas um ponto, mas um conjunto de pontos respectivos a cada instante no tempo; esse conjunto de pontos denomina-se de trajetória (ou órbita).

Órbitas podem ser classificadas também como conjuntos invariantes de um determinado sistema, o qual contém infinitos conjuntos invariantes. Para melhor entendimento, conjunto invariante S é um conjunto tal que para qualquer $x_0 \in S$, todos os pontos pertencentes à evolução de x_0 pertencem ao conjunto S. Assim como foi citado, qualquer trajetória (órbita) é um conjunto invariante, porém há conjuntos invariantes especiais como equilíbrios e ciclos limites (STROGATZ, 1994; KUZNETSOV, 1995).

Equilíbrios são pontos especiais onde as derivadas de todas as variáveis do sistema são nulas. Dado uma condição inicial idêntica ao(s) valor(es) de equilíbrio, o sistema ali permanece em todos os futuros instantes de tempo. Dependendo do tipo do ponto de equilíbrio, pequenas perturbações podem fazer com que o sistema se dirija para longe desse ponto (no espaço de fase). Isso permite que se fale de estabilidade/instabilidade de um equilíbrio.

Ciclo entende-se por um órbita periódica, ou seja, dado um ponto qualquer pertencente ao ciclo num instante t, após um determinado período o sistema se encontra neste estado novamente, onde este período é bem definido. Um ciclo é chamado de ciclo limite quando em sua vizinhança (o importante é que esta vizinhança exista) não há outros ciclos.

Outro conceito importante é o de bifurcação. Bifurcação é qualquer mudança na topologia no espaço de fase do sistema, por exemplo, uma mudança de estado de estabilidade/instabilidade de um equilíbrio ou ciclo limite, ou aniquilamento de pontos de equilíbrio (ou ciclos limites) estaveis/instaveis. O mecanismo pelo qual essa transição ocorre determinará o tipo de bifurcação. Pode-se analisar o comportamento da transição repouso-disparo de um neurônio sob este formalismo.

Para a caracterização de pontos de equilíbrios e de bifurcações que possam ocorrer em um sistema qualquer utiliza-se um método chamado de análise de estabilidade. Aqui serão tratados apenas problemas contínuos, ou seja, se trabalhará apenas com equações diferenciais. Por questões de simplicidade, seja primeiramente o caso unidimensional de um sistema qualquer na forma $\dot{x} = f(x)$. Conhecendo seus pontos de equilíbrio, ou seja pontos que satisfaçam $f(x) = 0$ e se $f(x)$ é linear o problema convergirá ou divergirá exponencialmente em relação ao ponto de equilíbrio dependendo do sinal da $f(x)$. Caso esse sistema seja não-linear, e encontrados seus pontos de equilíbrio, cada um desses pontos pode ser caracterizado observando como sua vizinhança converge (diverge) para o mesmo. Aqui usa-se a técnica de linearização, ou seja, dado um sistema $\dot{x} = f(x)$ observa-se o comportamento do sistema $\dot{x} = f'_{x_0}(x) \cdot (x - x_0)$, provindo de um expansão em Taylor desconsiderando termos de ordem quadrática. Assim, dado um ponto de equilíbrio x_0, se $f'_{x_0}(x) < 0$ a vizinhança converge exponencialmente, logo o ponto de equilíbrio é estável; se $f'_{x_0}(x) > 0$ a vizinhança diverge exponencialmente, logo o ponto de equilíbrio é instável.

Para sistemas bi-dimensionais lineares seja primeiramente o caso onde não há acoplamento entre as duas equações diferenciais.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) = \lambda_1 \cdot x \\ \dot{y} &= f(y) = \lambda_2 \cdot y \end{aligned} \tag{1}$$

Este sistema pode ser reescrito da seguinte forma

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = A \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, onde\ A = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix} \tag{2}$$

A solução geral pra este sistema é simples de ser obtida

$$\begin{aligned} x &= C_1 e^{\lambda_1 t} \\ y &= C_2 e^{\lambda_2 t} \end{aligned} \tag{3}$$

Portanto dependendo do sinal de $\lambda_{1/2}$, pode-se ter convergência ou divergência, ou a combinação das duas, que seria convergência em um sentido e divergência em outra direção. A este tipo de comportamento atribui-se o nome de sela. Observe que neste problema qualquer ponto será descrito pela combinação linear dos autovetores da matriz A e a evolução será regida pelos seus respectivos autovalores.

Já para o caso em que há acoplamento do tipo

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = A \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, onde\ A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \tag{4}$$

Este problema será resolvido da mesma forma, porém neste caso a matriz não está diagonalizada. Assim, tem-se que encontrar os seus autovetores e respectivos autovalores, e então obter uma solução geral da forma

$$\mathbf{x} = c_1 e^{\lambda_1 t} v_1 + c_2 e^{\lambda_2 t} v_2 \tag{5}$$

Aqui há um maior número de possibilidades na caracterização do ponto de equilíbrio. Caso $\lambda_{1/2}$ sejam reais negativos tem-se um nó estável; para $\lambda_{1/2}$ reais positivos tem-se um nó instável; para o caso de um deles ser positivo e o outro negativo tem-se um ponto de sela; caso sejam complexos conjugados com parte real negativa tem-se um ponto foco estável (oscilação amortecida); para o caso com parte real positiva tem-se um ponto foco instável. Estes são os casos principais, porem há casos especiais como, por exemplo, um ponto de equilíbrio neutro que ocorre quando os autovalores são puramente imaginários (oscilador harmônico) e casos degenerados (como estrelas e nós degenerados) onde os autovalores são iguais (STROGATZ, 1994).

Por fim, considera-se a análise de equilíbrios em sistemas não-lineares. O procedimento será o mesmo que no caso unidimensional (e também para casos multidimensionais): estuda-se a convergencia/divergência na vizinhança de um ponto de equilíbrio analisando, através da expansão em Taylor, os termos lineares, o que seria o correspondente a montar um sistema linear baseado nas derivadas do sistema e analisar seus autovalores. A essa matriz dá-se o nome de matriz jacobiana. Portanto, para um sistema $\mathbf{f}(\mathbf{x})$, através da jacobiana desse sistema em dado ponto de equilíbrio pode-se conhecer como este se comporta.

Para casos multidimensionais, a classificação de equilíbrios segue a mesma metodologia. Resumindo, para um ponto ser nó estável todos os autovalores deverão ser reais negativos; no caso de nó instável, todos deverão ser reais positivos; no caso de sela, pelo menos um autovalor deverá ter a parte real positiva e um outro a parte real negativa; no caso de foco (foco-nó) estável deverá haver pelo menos um par de autovalores complexos conjugados, onde todos os autovalores devem ter parte real negativa; e no caso de foco (foco-nó) instável todos os autovalores deverão ter parte real positiva.

Há também o caso em que algum autovalor seja nulo. A este tipo de ponto atribui-se o nome de equilíbrio não-hiperbólico. O ponto critico (o "instante"em que ocorre a mudança na topologia) da bifurcação é um ponto não-hiperbólico.

Como já foi dito, uma mudança na topologia do sistema é chamada de bifurcação. No caso de neurônios (IZHIKEVICH, 2005), pode-se encontrar quatro tipos de bifurcações de co-dimensão 1 (apenas um parâmetro a ser variado) de repouso para disparo periódico: bifurcação sela-nó, bifurcação sela-nó sobre ciclo invariante, bifurcação Andronov-Hopf supercrítica, bifurcação Andronov-Hopf subcrítica. Cada tipo de bifurcação tem propriedades específicas que serão discutidas um pouco a seguir.

A bifurcação sela-nó acontece quando dois pontos de equilíbrio, um estável (nó) e um instável (sela) se "encontram"(variando o parâmetro de bifurcação) e assim se aniquilam, surgindo (ou não) um círculo limite atrator (disparo periódico). Chamamos de bifurcação sela-nó sobre ciclo invariante quando o ciclo limite surge com o desaparecimento dos dois pontos de equilíbrio. Este ciclo surge próximo à região onde ocorreu a bifurcação. Nesta região a derivada do sistema é próxima de zero e devido a isso a evolução temporal nesta região é lenta tornando-se infinita no exato "instante"da bifurcação. Isso acarreta na propriedade do neurônio ser de classe 1. No caso na bifurcação sela-nó (sem ser sobre ciclo invariante) já existe um ciclo limite atrator anteriormente à bifurcação, sendo que o ponto fixo instável (sela) separa duas regiões atratoras (separatrix), a região atratora do ponto de equilíbrio e a região atratora do ciclo limite. Assim, quando ocorre a aniquilação sela-nó, haverá apenas a região atratora do ciclo limite e, logo, a célula passa a disparar tonicamente. Neste caso diz-se que o neurônio apresenta bi-estabilidade, devido à coexistência (para algum valor do parâmetro que é variado) do ponto de equilíbrio estável e do ciclo limite estável. Sob o ponto de vista da análise de estabilidade, quanto mais próximos os pontos de sela e de nó ficam, seus os autovalores se aproximam também, sendo que um autovalor em cada conjunto de autovalores (pertencentes a cada ponto) aproxima-se de zero.

Aqui já se pode comentar algumas propriedades de neurônios devido ao tipo de bifurca-

ção. Uma delas é a bi-estabilidade já citada e a outra seria a respeito da classificação feita por Hodgkin (HODGKIN, 1948). No caso desses dois tipos de bifurcação, a de sela-nó sobre ciclo invariante corresponderia os neurônios de classe 1, ou seja, pode ser encontrada uma freqüência de disparos tão pequena quanto se queira. Por outro lado, este caso não acontece na bifurcação sela-nó com presença de bi-estabilidade, que corresponde a neurônios de classe 2. Pode-se também classificar sistemas onde há transição do repouso para disparos periódicos através de bifurcação sela-nó de integradores (IZHIKEVICH, 2005).

A bifurcação Andronov-Hopf pode ocorrer de forma supercrítica ou subcrítica. Sob o ponto de vista da análise de estabilidade, à medida que um o ponto de equilíbrio estável se aproxima da bifurcação, a parte real de um par de complexos conjugados do seu conjunto de autovalores se aproxima de zero (invertendo de sinal após a bifurcação, assim "perdendo"a estabilidade). A bifurcação no caso supercrítico acontece quando um ponto de equilíbrio (foco ou foco-nó) perde a estabilidade e simultaneamente nasce um ciclo limite, assim havendo a transição de repouso para disparos periódicos. No caso subcrítico, inicialmente co-existem um ponto fixo de equilíbrio (foco ou foco-nó) estável, um ciclo limite estável e um ciclo limite instável entre o ciclo estável e o ponto fixo. Com a variação do parâmetro de bifurcação, o ciclo limite instável se contrai e, na bifurcação, o ciclo limite instável e o ponto de equilíbrio se aniquilam, de maneira que apenas o ciclo limite estável exista e, assim, existam também os disparos periódicos. Observe que no caso subcrítico, co-existem um ponto fixo e um ciclo estável, porém separados por um ciclo limite instável, ou seja, há bi-estabilidade.

Além da bi-estabilidade, há outras duas propriedades importantes em sistemas em que a transição repouso-disparo ocorre via bifurcação Andronov-Hopf. Uma delas é o fato de que ao invés de se ter, como na bifurcação sela-nó sobre ciclo invariante, a freqüência tendendo a zero quando se aproxima do ponto de bifurcação (valor reobase), na bifurcação Andronov-Hopf supercrítica tem-se a amplitude do potencial de ação (ciclo limite) tendendo a zero. Outra propriedade seria a existência de oscilações amortecidas sublimiares, as quais fazem com que exista uma faixa de freqüência de ressonância para as quais o sistema responde; estes sistemas são chamados de ressonadores. Uma propriedade interessante de sistemas ressonadores é a possibilidade de excitá-los (gerar potencial de ação) com um pulso inibitório. Sistemas ressonadores são de classe 2, ou seja, existe uma freqüência mínima (corte) na sua curva f-i.

Uma breve explicação do sistema responsável pode ser auxiliada com a figura 1.

Quando estimulado pelo primeiro estímulo, a trajetória do sistema no seu espaço de fase será descrita por um espiral (oscilação amortecida), com um determinado período. Há momentos onde será mais efetivo aplicar o segundo pulso, por exemplo, depois de passar um tempo

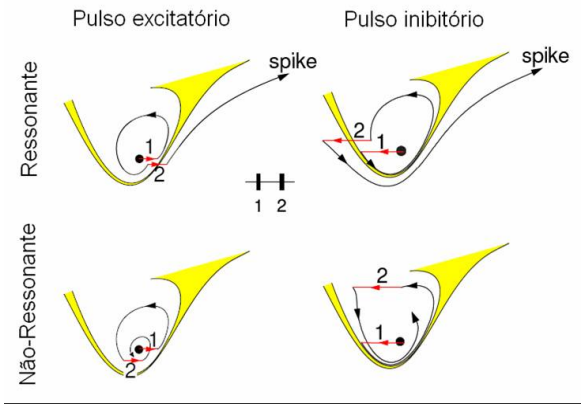

Figura 1: Diagrama do espaço de fase e típicas trajetórias durante respostas ressonantes e não-ressonantes do modelo para entradas excitatórias ou inibitórias. Adaptado de (IZHIKEVICH, 2005)

próximo do período da oscilação dessa trajetória. Se o outro pulso for aplicado a um tempo equivalente a meio período da trajetória haverá um cancelamento da trajetória inicialmente criada pelo primeiro pulso, então se observará uma faixa de intervalos entre os pulsos (ou freqüência) preferida pelo sistema.

Aqui provém um fato importante da funcionalidade do neurônio em uma rede, pois neurônios podem receber um trem de pulsos consecutivos, ao qual responderão mais efetivamente em uma determinada faixa de freqüência. Esta faixa pode ser deslocada dependendo do contexto sináptico de um determinado neurônio, portanto isso determinaria uma propriedade de plasticidade sem ser de caráter sináptico (IZHIKEVICH et al., 2003).

Além de bifurcações de pontos de equilíbrio (repouso-disparo) pode-se ter o caminho inverso, que seria bifurcação de ciclo limite (disparo-repouso). O número de bifurcações de ciclo limite é maior que no caso para pontos de equilíbrio. Portanto, não se entrará em detalhes aqui. Este tipo de bifurcação é de extrema importância para o fenômeno de rajada de potenciais de ação.

Quando se adiciona maior complexidade ao sistema, mais propriedades o sistema poderá ter. Uma situação interessante é quando se adicionam canais com tempos característicos grandes (canais lentos), bem maiores do que o tempo característico de um potencial de ação. Quando há interações entre diferentes escalas de tempo, pode-se tratar o problema como sendo o de um sub-sistema rápido que é influenciado lentamente por um sub-sistema lento. Com este tipo de tratamento, entende-se que a geração de potenciais de ação seria oriunda do sub-sistema rápido e a variável (sistema) lenta atuaria como um parâmetro de bifurcação que variaria lentamente.

Devido a isso pode-se ter apenas modificações na amplitude ou no período do ciclo limite

(adaptação), ou fenômenos de rajada (GUCKENHEIMER et al., 1997; IZHIKEVICH, 2005). O mecanismo de disparos em rajada pode ser interpretado como devido a um sistema inicialmente de disparos rápidos que é modulado por uma freqüência lenta, que seria devida ao um "canal lento". Este dispositivo pode ser de várias naturezas, uma delas é a acima citada, que é de natureza intrínseca do sistema, porém há outras formas não "naturais"de se construir uma rajada de potenciais de ação. Pode-se ter, por exemplo, uma entrada dependente do tempo (senoidal, por exemplo) ou também compartimentos (dendritos) que respondem com potenciais dependente de cálcio (platôs de potencial) acoplados com compartimentos (soma) que respondem rapidamente. Em geral, mecanismos intrínsecos ocorrem em sistemas que têm canais lentos que geram retroalimentação negativa lenta, os quais, após um tempo, impossibilitam disparos de potenciais (bifurcação de ciclo limite no subsistema rápido). Devido a isso, esses canais são desativados até o ponto onde se iniciam disparos de potenciais novamente (bifurcação de equilíbrio no subsistema rápido), e assim por diante.

APÊNDICE B - Modelos e o formalismo de Hogdkin-Huxley

O formalismo de Hodgkin-Huxley segue a idéia da construção de um circuito equivalente representando um segmento de um neurônio. O potencial de ação e toda atividade elétrica significante é localizada na membrana. Esta é formada por uma bicamada lipídica, que é isolante, atravessada por proteínas que funcionam como dutos de íons. A membrana é modelada por um termo capacitivo e um termo resistivo passivo ou ativo (DAYAN; ABBOTT, 2002). No caso ativo, sua resistência é controlada pela voltagem da membrana (diferença de potencial interior-exterior). Para melhor entendimento observe a figura 1.

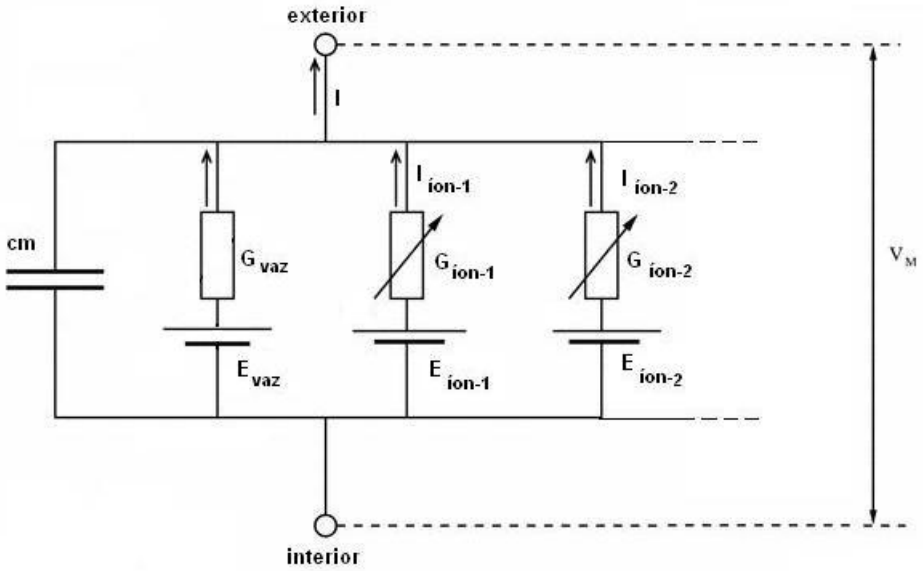

Figura 1: Modelo genérico do formalismo de Hodgkin-Huxley.

A dinâmica de um duto ou canal iônico é dada pela evolução determinística de uma variável que representa a probabilidade do canal iônico estar aberto ou fechado, sendo essa variável contínua dentro do intervalo $[0,1]$. Essa variável representa na verdade um portão do canal iônico, onde um canal iônico pode ser formado por mais de um portão. Para que o canal esteja totalmente aberto é necessário que todos os portões estejam abertos. Esses portões podem ser de natureza diferente e isso é modelado pelas variáveis de ativação ou inativação, que estão relacionadas ao fato de o portão ser ativado pela despolarização da membrana (entrada de corrente

positiva causando aumento do potencial) ou pela hiperpolarização (saída de corrente positiva causando diminuição do potencial), respectivamente.

A corrente de um determinado canal iônico é regida pela dinâmica das variáveis de ativação e inativação que representam os portões pertencentes ao canal. A quantidade de portões determina o expoente de cada variável na relação que descreve a corrente do canal, como descrito pela equação 1.

$$I_{ion} = G_{ion} \cdot n^p \cdot h^q \cdot (V - V_{ion}). \tag{1}$$

As variáveis de ativação e inativação são determinadas pela evolução da equação diferencial 2.

$$\dot{m} = (m_{\text{inf}}(V) - m)/\tau, \tag{2}$$

onde o valor estacionário da variável ($m_{\text{inf}}(V)$) obedece uma função sigmoidal dada por (equação 3).

$$m_{\text{inf}}(V) = 1/(1 + e^{(V - V_{1/2})/K}). \tag{3}$$

Alguns modelos possuem correntes de cálcio e de potássio dependente da concentração intracelular de cálcio. Nesses casos, além de resolver as equações diferenciais para a voltagem e as variáveis dos canais, também deve-se resolver uma equação que rege a concentração intracelular de cálcio. Há várias possibilidades de se modelar a concentração intracelular de cálcio (SMITH, 2001), mas a adotada aqui consiste em uma equação de dois termos, um termo difusivo (dependente da própria concentração) e outro termo relativo à quantidade de íons de cálcio que passam pela membrana através do canal de cálcio. A equação 4 representa o modelo da dinâmica da concentração de cálcio.

$$[\dot{Ca}] = \beta \cdot I_{Ca} - [Ca]/\tau_{Ca}. \tag{4}$$

Para a dinâmica do canal de potássio dependente de cálcio usou-se a mesma equação diferencial 2 que descreve as outras variáveis, porém seu valor estacionário é determinado pela relação 5

$$m_{\text{inf}}(V) = [Ca]/([Ca + Ca_{\texttt{base}}]). \tag{5}$$

Portanto, a modelagem final é feita da seguinte forma: um conjunto de equações diferenciais para descrever a voltagem (figura 6) da membrana (circuito RC mais termos não lineares) e a dinâmica das variáveis de ativação/inativação dos canais iônicos e, em alguns casos, uma equação que descreva a concentração de cálcio intracelular.

$$C\dot{V} = G_{vaz} \cdot (V - V_{vaz}) + I_{ion} - I_{inj}. \tag{6}$$

Pode-se também conectar, segundo o formalismo compartimental de Rall, um compartimento a outro (DAYAN; ABBOTT, 2002). No trabalho aqui apresentado os modelos são formados por cinco compartimentos. Portanto neste caso tem-se mais equações diferenciais descrevendo as voltagens de membrana de todos os compartimentos, com a possibilidade também de haver mais equações diferenciais relativas a canais iônicos desses outros compartimentos, onde cada compartimento está conectado aos seus vizinhos através de resistências.

Referências

ABELES, M. *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex*. [S.l.]: Cambridge University Press, 1991.

AGMON, A.; CONNORS, B. W. Repetitive burst-firing in the deep layers of mouse somatosensory cortex. *Neuroscience Letters*, v. 99, p. 137–141, 1989.

ARHEM, P.; KLEMENT, G.; BLOMBERG, C. Channel density regulation of firing patterns in a cortical neuron model. *Biophysical Journal*, v. 90, p. 4392–4404, Junho 2006.

AZOUZ, R. et al. Physiological properties of inhibitory interneurons in cat striate cortex. *Cerebral Cortex*, v. 7, n. 6, p. 534–545, 1997.

BERESHPOLOVA, Y. et al. Dendritic backpropagation and the state of the awake neocortex. *The Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 35, p. 9392–9399, 2007.

BERNANDER, O. et al. Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, v. 88, n. 24, p. 11569–11573, 1991.

BHALA, U. S.; BOWER, J. M. Exploring parameter space in detailed single neuron models: Simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, v. 69, n. 6, p. 1948–1965, 1993.

BOWER, J. M.; BEEMAN, D. *The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the GEneral NEural SImulation System*. 2. ed. [S.l.]: TELOS, 1997.

BRUMBERG, J. C.; NOWAK, L. G.; MCCORMICK, D. A. Ionic mechanism underlying repetitive high-frequency burst firing in supragranular cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 13, p. 4829–4843, 2000.

BUSH, P.; SEJNOWSKI, T. Reduced compartmental models of neocortical pyramidal cells. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 46, n. 2, p. 159–166, 1993.

CALLAWAY, E. M. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annual Reviews of Neuroscience*, v. 21, n. 1, p. 47–74, 1998.

CHU, Z.; GALARRETA, M.; HESTRIN, S. Synaptic interactions of late-spiking neocortical neurons in layer 1. *Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 1, p. 96–102, 2003.

CONNORS, B. W.; GUTNICK, M. J.; PRINCE, D. A. Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, v. 48, n. 6, 1982.

CONTRERAS, D. Electrophysiological classes of neocortical neurons. *Neural Networks*, v. 17, p. 633–646, 2004.

DAVISON, A.; FENG, J.; BROWN, D. A reduced compartmental model of the mitral cell for use in network models of the olfactory bulb. *Brain Research Bulletin*, v. 51, n. 5, p. 393–399, 2000.

DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. 1. ed. [S.l.]: MIT Press, 2002.

DESCALZO, V. F. et al. Slow adaptation in fast-spiking neurons of visual cortex. *Journal of Neurophysilogy*, v. 93, p. 1111–1118, 2005.

GUCKENHEIMER, J. et al. Bifurcation, bursting, and spike frequency adaptation. *Journal of Computational Neuroscience*, v. 4, n. 3, p. 257–277, 1997.

HILLE, B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3. ed. [S.l.]: Sinauer Associates, Incorporated, 2001.

HODGKIN, A. L. The local electric changes associated with repetitive action in a nonmedulated axon. *Journal of Physiology*, v. 107, p. 165–181, 1948.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.

IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. [S.l.]: MIT Press, 2005.

IZHIKEVICH, E. M. et al. Bursts as unit of neural information: selective communication via resonance. *Trends in Neuroscience*, v. 26, n. 3, p. 161–167, 2003.

KUZNETSOV, Y. A. *Elements of applied bifurcation theory*. [S.l.]: Springer-Verlag, 1995.

LISMAN, J. E. Bursts as unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in Neuroscience*, v. 20, p. 38–43, 1997.

MCCORMICK, D. A. et al. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 54, n. 4, p. 782–806, 1985.

NOWAK, L. G. et al. Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses. *Journal of Neurophysiology*, v. 89, p. 1541–1566, 2003.

OLIVEIRA, R. F. *Tese de Doutorado: Modelação de fenômenos de plasticidade rápida no sistema visual de mamíferos*. [S.l.]: Universidade de São Paulo - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, 2006.

PRESS, W. H. et al. *Numerical Recipes in Fortran 77: The Art of Scientific Computing Second Edition*. 2. ed. [S.l.]: Press Syndicate of the University of Cambridge, 1992.

RALL, W. Distinguishing theoretical synaptic potencials computed for different soma-dendritics distribution of synaptic inputs. *Journal of Neurophysiology*, v. 30, n. 5, p. 1138–1138, 1967.

RALL, W. Cable theory for dendritic neurons. In: KOCH, C.; SEGEV, I. (Ed.). *Methods in neuronal modeling: From synapses to networks*. [S.l.]: MIT Press, 1989. p. 9 – 92.

RHODES, P. A.; GRAY, C. M. Simulation of intrinsically bursting neocortical pyramidal neurons. *Neural Computing*, v. 6, p. 1086–1110, 1994.

SANCHEZ-VIVES, M. V.; NOWAK, L. G.; MCCORMICK, D. A. Cellular mechanisms of long-lasting adaptation in visual cortical neurons in vitro. *The Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 11, p. 4286–4299, June 2000.

SEGEV, I. Dendritic processing. In: ARBIB, M. A. (Ed.). *The handbook of brain theory and neural networks*. [S.l.]: MIT Press, 1995. p. 282–289.

SMITH, G. D. Modeling local and global calcium signals using reaction-diffusion equations. In: SCHUTTER, E. (Ed.). *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*. [S.l.]: CRC Press, 2001.

STROGATZ, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos*. [S.l.]: Perseus Books, 1994.

TRAUB, R. D. Simulation of intrisic bursting in ca3 hippocampal neurons. *Neuroscience*, v. 7, p. 1233–1242, 1982.

TRAUB, R. D. et al. Fast rhythmic bursting can be in layer 2/3 cortical neurons by enhancing persistent na+ conductance or by blocking bk channels. *Journal of Neurophysiology*, v. 89, n. 2, p. 909–921, 2003.

VETTER, P.; ROTH, A.; HAUSSER, M. Propagation of action potentials in the dendrites depends on dendritic morphology. *The Journal of Neurophysiology*, v. 85, n. 2, p. 926–937, 2001.