

Juliana Teixeira Quinaud

**MODELO MATEMÁTICO ELETRODIFUSIVO DA  
PROPAGAÇÃO DE UM POTENCIAL DE AÇÃO NO AXÔNIO  
DE UMA CÉLULA NEURONAL**

Tese submetida ao Programa de Pós-  
Graduação em Engenharia Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do Grau de Doutor em  
Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Leonel Teixeira  
Pinto

FLORIANÓPOLIS  
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Quinaud, Juliana Teixeira

Modelo matemático eletrodifusivo da propagação de um potencial de ação no axônio de uma célula neuronal / Juliana Teixeira Quinaud ; orientador, Leonel Teixeira Pinto - Florianópolis, SC, 2016.  
151 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

Inclui referências

1. Engenharia Química. 2. Engenharia Química. 3. Fenômenos de transporte. 4. Potencial de ação. 5. Célula neuronal. I. Pinto, Leonel Teixeira. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. III. Título.

Juliana Teixeira Quinaud

**MODELO MATEMÁTICO ELETRODIFUSIVO DA  
PROPAGAÇÃO DE UM POTENCIAL DE AÇÃO NO AXÔNIO  
DE UMA CÉLULA NEURONAL**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de “Doutor em Engenharia Química”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação em Engenharia Química.

Florianópolis, 13 de Abril de 2016.

---

Prof.<sup>a</sup> Cíntia Soares, Dr.<sup>a</sup>  
Coordenadora do CPGENQ

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Leonel Teixeira Pinto, Dr.  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

---

Prof.<sup>a</sup> Cíntia Soares, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

---

Prof. André Wüst Zibetti, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC



---

Prof.<sup>a</sup> Julia de Vasconcellos Castro, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

---

Prof. Ricardo V. P. Rezende, Dr.  
Universidade Estadual de Maringá - UEM  
(Videoconferência)

---

Prof. Daniel Fernandes Martins, Dr.  
Universidade do Sul de Santa Catarina - Unisul



Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Neuroengenharia Computacional (NEUROLAB) do Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos da Universidade Federal de Santa Catarina - Florianópolis, SC.



Dedico este trabalho aos meus pais, Ronaldo e Cristina, ao meu marido e filha, Patrick e Laura, por estarem sempre ao meu lado. Sem o seu apoio e amor não teria chegado até aqui.



## AGRADECIMENTOS

Não tenho palavras para descrever a gratidão que tenho pelo apoio que recebi durante esse período. Mesmo assim tentarei colocar em algumas palavras essa gratidão.

Ao meu pai e minha mãe, que sempre estiveram incondicionalmente ao meu lado e me ensinaram a seguir em frente durante esta caminhada.

Ao meu marido, Patrick, e a minha filha, Laura, pelo amor, carinho e cumplicidade.

Aos meus irmãos, Paula e Ricardo, pela presença e apoio.

Um especial agradecimento ao Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto, pela orientação, amizade, pela fé depositada, acreditando na minha capacidade de desenvolver o presente trabalho.

Aos membros da banca, a Prof. Dra. Cíntia Soares, o Prof. Dr. André Wüst Zibetti, a Dra. Julia de Vasconcellos Castro, o Prof. Dr. Ricardo Rezende e o Prof. Dr. Daniel Fernandes Martins, por gentilmente terem aceitado o convite para participar da banca examinadora.

A todos os integrantes do Neurolab, Adriana Teixeira, Afrânio Carneiro Nunes Filho, Amanda Felipe Reitenbach, Brayan Marcelo Paredes, Carlos Coutinho Fernandes Jr., Jorge Eduar Cardona Florez, Márcio Paiano de Souza, Marco Antônio Silveira de Souza, Thais Appelt Peres Bartiê, Thiago Pereira da Silva pelo agradável convívio e amizade.

Ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina por todo o suporte e estrutura acadêmica.

Ao colega da Coordenadoria de Pós-Graduação em Engenharia Química, Edevilson Silva, pelo apoio e dedicação.

A todos aqueles que de alguma forma colaboraram para que este trabalho atingisse aos objetivos propostos.

A CNPq pelo apoio Financeiro.



## RESUMO

O processamento e a passagem da informação entre duas células neurais têm início com a formação do potencial de ação (PA) no axônio. Este fenômeno causa a despolarização do potencial de membrana, gerando grandes movimentações iônicas através da membrana neural. Modelos matemáticos encontrados na literatura que reproduzem este fenômeno usualmente se baseiam em circuitos elétricos análogos e, não considerando os efeitos da eletrodifusão, logo não são capazes de descrever a dinâmica iônica. Para tanto considera as dinâmicas das espécies iônicas mais relevantes, potássio e sódio. Nele estão incluídas as contribuições das bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, canais passivos e canais voltagem dependentes de  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$ . O presente trabalho tem como objetivo propor um modelo matemático da dinâmica temporal do potencial de membrana, considerando a eletrodifusão, as concentrações iônicas e uma nova equação que descreve o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes, durante a propagação do PA no axônio. Os resultados são consistentes e reproduzem essa dinâmica iônica, com aproximação entre o modelo eletrodifusivo e os dados experimentais maiores de 80%. O modelo eletrodifusivo também foi comparado ao um modelo do tipo HH. Com essa comparação se verificou que os modelos possuem aproximações maiores que 90%. O modelo permite análise dos fluxos iônicos no interior do axônio e através da membrana plasmática.

**Palavras-Chave:** potencial de ação, dinâmica iônica, eletrodifusão, propagação



## ABSTRACT

The processing and presentation of information between two nerve cells begin with the formation of action potential (AP) in the axon. This phenomenon causes depolarization of the membrane potential, ion generating large transactions through the neuronal membrane. Mathematical models in the literature that reproduce this phenomenon usually are based on analog circuits and, not considering the effects of electrodiffusion, then they are not able to describe the ion dynamics. Therefore considers the dynamics of the most important ionic species, potassium and sodium. The contributions of the pumps  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase,  $\text{K}^+$  and  $\text{Na}^+$  passive and voltage-gated channels are included. This study aims to propose a mathematical model of temporal dynamics of the membrane potential, considering the electrodiffusion, ionic concentrations and a new equation describing the time course of activation and inactivation of voltage-gated channels for the spread of the PA in the axon. The results are consistent and reproduce this ion dynamics, with bringing the electrodiffusion model and experimental data over 80%. The electrodiffusion model was also compared to a HH type model. With this comparison found that the models have larger approaches that 90%. The model allows analysis of ionic fluxes inside the axon and through the plasma membrane.

**Keywords:** action potential, ion dynamics, electrodiffusion, spread.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura básica da membrana plasmática animal. ....	34
Figura 2 – Representação das partes do neurônio. ....	35
Figura 3 – Representação esquemática do funcionamento da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. ....	36
Figura 4 – Exemplos de canais voltagem-dependentes, como os permeáveis a $\text{Na}^+$ e $\text{K}^+$ e a bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. ....	37
Figura 5 – Propagação do potencial de ação. ....	44
Figura 6 – Representação esquemática do circuito elétrico para uma seção da membrana. ....	46
Figura 7 – Representação esquemática do circuito elétrico para a membrana neuronal. ....	55
Figura 8 – Dados experimentais de Berg (2014). ....	66
Figura 9 – Dados experimentais de Hallerman (2012). ....	67
Figura 10 - Representação esquemática da camada de estudo no modelo de potencial de ação. ....	69
Figura 11 - Diagrama simplificado do algoritmo para o cálculo dos fluxos transmembrânicos ..... 78	78
Figura 12 – Representação esquemática do axônio modelado ..... 79	79
Figura 13 – Representação de cada compartimento modelado. .... 79	79
Figura 14 – Representação esquemática das considerações introduzidas para haver comunicação entre os compartimentos. .... 82	82
Figura 15 - Diagrama simplificado do algoritmo usado para simular a propagação do potencial de ação em um axônio sem mielina. .... 85	85
Figura 16 - Diagrama simplificado do algoritmo usado para simular a propagação do potencial de ação em um axônio com mielina. .... 90	90
Figura 17 – Comparação da evolução do PA entre o modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar (curva contínua na cor cinza) com a curva experimentam de Berg (2014) com o estímulo de 300 pA (curva pontilhada na cor preta). .... 92	92
Figura 18 – Resultado do método $X^2$ para comparação do modelo matemático eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com os dados experimentais com estímulo de 300 pA (BERG, 2014). A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (300 pA) com o modelo matemático. A curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo. .... 93	93
Figura 19 – Dinâmica de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes para o modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com o estímulo de 300 pA. A curva pontilhada apresenta os resíduos	

obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (300 pA) com o modelo matemático. As curvas contínuas apresentam os valores de densidade de canais durante um PA. ....	94
Figura 20 – Comparação da evolução do PA entre o modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar (curva contínua na cor cinza) com a curva experimentam de Berg (2014) com o estímulo de 180 pA (curva pontilhada na cor preta).....	95
Figura 21 - Resultado do método $X^2$ para comparação do modelo matemático eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com os dados experimentais com estímulo de 180 pA (BERG, 2014). A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (180 pA) com o modelo matemático. A curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo. ....	96
Figura 22 - Dinâmica de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes para o modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com o estímulo de 180 pA. A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (180 pA) com o modelo matemático. As curvas contínuas apresentam os valores de densidade de canais durante um PA. ....	97
Figura 23 – Taxa de alteração do potencial de membrana. Comparação entre o resultado do modelo eletrodifusivo e os dados experimentais com estímulo de 300 pA. A) Curva de $dV/dt$ pelo tempo, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais. B) Curva de $dV/dt$ pelo potencial, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais.....	98
Figura 24 - Taxa de alteração do potencial de membrana. Comparação entre o resultado do modelo eletrodifusivo e os dados experimentais com estímulo de 180 pA. C) Curva de $dV/dt$ pelo tempo, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais. D) Curva de $dV/dt$ pelo potencial, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais.....	99
Figura 25 – Variação do número de mols por área de membrana do íon sódio durante o potencial de ação. ....	100
Figura 26 – Fluxo iônico através da bomba $Na^+/K^+$ -ATPase obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O	

segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.....	101
Figura 27 – Fluxo iônico devido ao gradiente de concentração obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.....	102
Figura 28 – Fluxo iônico ocasionado pela diferença de potencial obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.....	103
Figura 29 – Corrente iônica durante a passagem de um PA obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.....	104
Figura 30 – Verificação da influência da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase no potencial de membrana durante um PA. ....	105
Figura 31 – Comparação entre os dados experimentais (BERG, 2014), o modelo eletrodifusivo para a dinâmica transmembranar e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley para o estímulo de 300 pA. ....	106
Figura 32 - Comparação entre os dados experimentais (BERG, 2014), o modelo eletrodifusivo para a dinâmica transmembranar e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley para o estímulo de 180 pA. ....	107
Figura 33 – Potencial de membrana inferior ao limiar de disparo ocasionado por diferentes estímulos no axônio sem mielina. ....	110
Figura 34 – PA formado por diferentes valores de estímulo na distância 300 $\mu\text{m}$ . ....	111
Figura 35 - Potencial de ação em diferentes posições do axônio sem mielina.....	111
Figura 36 - Taxa de alteração do potencial de membrana.....	112

Figura 37 – Comparação dos fluxos axial e transmembranar dos compartimentos do segmento inicial e do axônio distal. ....	113
Figura 38 – Fluxo transmembranar dos íons sódio e potássio no interior do axônio.....	114
Figura 39 – Variação de concentração dos íons sódio e potássio no interior do axônio.....	115
Figura 40 – Propagação do PA no axônio não mielinizado. ....	116
Figura 41 – Fluxo de gasto de ATP em diferentes compartimentos. ...	117
Figura 42 - Potencial de membrana inferior ao limiar de disparo ocasionado por diferentes estímulos. ....	118
Figura 43 - PA formado por diferentes valores de estímulo no nódulo de Ranvier.....	118
Figura 44 - Comparação do modelo eletrodifusivo com as curvas experimentais (HALLERMANN <i>et al.</i> , 2012): (a) Dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do SIA; e (b) dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do Nódulo de Ranvier.....	119
Figura 45 - Resultado do método $X^2$ para comparação do modelo matemático eletrodifusivo para a propagação do PA no axônio mielinizado com os dados experimentais (HALLERMANN, 2012). SIA) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do SIA com o modelo matemático e a curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo. Nódulo) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do Nódulo de Ranvier com o modelo matemático e a curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo. ....	121
Figura 46 - Dinâmica de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes para o modelo eletrodifusivo da propagação do PA no axônio mielinizado. SIA) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do SIA com o modelo matemático e as curvas contínuas apresentam a variação da densidade dos canais voltagem dependentes para o sódio (roxo) e o potássio (verde). Nódulo) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método $X^2$ na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do Nódulo de Ranvier com o modelo matemático e as curvas contínuas apresentam a variação da densidade dos canais voltagem dependentes para o sódio (roxo) e o potássio (verde). ....	122
Figura 47 - Potencial de ação em diferentes posições do axônio.....	124

Figura 48 - Taxa de alteração do Potencial de Membrana. ....	125
Figura 49 - Comparação dos fluxos axial e transmembranar dos compartimentos do segmento inicial e do nódulo de Ranvier.....	126
Figura 50 - Variação de concentração dos íons sódio e potássio no interior do axônio.....	127
Figura 51 – Propagação do PA no axônio mielinizado. ....	128
Figura 52 – Fluxo de gasto de ATP pela bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase em diferentes distâncias. ....	129
Figura 53 - Comparação do modelo eletrodifusivo com as curvas experimentais (Hallermann <i>et al.</i> , 2012) e com o modelo de Hallermann <i>et al.</i> (2012). (a) Dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do Segmento Inicial e (b) dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do Nódulo de Ranvier. ....	130
Figura 54 – Comparação entre os resíduos obtidos através do método $X^2$ para os modelos eletrodifusivos e de Hallermann <i>et al.</i> (2012). SIA) a curva pontilhada em preto representa os resíduos do modelo eletrodifusivo e a curva quadriculada em cinza apresenta os resíduos para o modelo de Hallermann <i>et al.</i> (2012). Nódulo) a curva pontilhada em preto representa os resíduos do modelo eletrodifusivo e a curva quadriculada em cinza apresenta os resíduos para o modelo de Hallermann <i>et al.</i> (2012). ....	131
Figura 55 - Comparação das curvas de corrente iônica obtidas do modelo eletrodifusivo com o modelo de Hallermann <i>et al.</i> (2012). As curvas tracejadas (preto) representam a corrente iônica do íon potássio e a curva contínua (cinza) representa a corrente iônica do íon sódio. ....	133



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros utilizados na solução do modelo matemático. ....	61
Tabela 2: Características fisiológicas de cada seção do axônio sem mielina.....	63
Tabela 3: Características fisiológicas de cada seção do axônio com mielina.....	64
Continuação Tabela 4: Características fisiológicas de cada seção do axônio com mielina. ....	65
Tabela 5: Representação da direção do fluxo da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .....	73
Tabela 6: Valores dos parâmetros livres obtidos através da otimização do modelo matemático. ....	91
Tabela 7: Valores da área sob a curva dos dados experimentais com o estímulo de 300 pA e do modelo eletrodifusivo, e o erro percentual. ...	92
Tabela 8: Valores da área sob a curva dos dados experimentais com o estímulo de 180 pA e do modelo eletrodifusivo, e o erro percentual. ...	95
Tabela 9: Parâmetros estimados para o modelo clássico de Hodgkin-Huxley.....	106
Tabela 10: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob à curva entre os dados experimentais, o modelo eletrodifusivo e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley. ....	109
Tabela 11: Comparação quantitativa através do cálculo do Critério de Informação de Akaike entre os modelos eletrodifusivo e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley. ....	109
Tabela 12: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob à curva entre os dados experimentais e o modelo eletrodifusivo. ....	120
Tabela 13: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob à curva entre os dados experimentais, o modelo eletrodifusivo e o modelo de Hallermann <i>et al.</i> (2012).....	132
Tabela 14: Comparação quantitativa através do cálculo do Critério de Informação de Akaike entre os modelos eletrodifusivo para a propagação do PA em axônio mielinizado e o modelo do tipo H-H do Hallermann <i>et al.</i> (2012).....	132
Tabela 15: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob a curva. ....	134



## LISTA DE SÍMBOLOS

[S]	Concentração do soluto (mol/m <sup>3</sup> )
[X] <sub>i</sub>	Concentração do íon X no meio interno (mol/m <sup>3</sup> )
[X] <sub>o</sub>	Concentração do íon X no meio externo (mol/m <sup>3</sup> )
Ac	Área de um único canal (m <sup>2</sup> )
As	Área da membrana sináptica (m <sup>2</sup> )
C, C <sub>ij</sub>	Concentração do íon j na região i (mol/m <sup>3</sup> )
C <sub>m</sub>	Capacitância da membrana (F)
D, D <sub>j</sub>	Coefficiente de difusão para o íon j (m <sup>2</sup> /ms)
E	Intensidade do campo elétrico [volt/m]
E <sub>ion</sub>	Potencial do íon Na <sup>+</sup> ou K <sup>+</sup> ou de Vazamento (V)
F	Constante de Faraday (96485,34 C/mol)
f	Força sobre a partícula (N)
F <sub>bij</sub>	Fluxo da bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase (mol/ms)
F <sub>eqij</sub>	Fluxo eletrodifusivo do íon j na região i (mol/ms)
F <sub>1Na</sub> <sup>inj</sup>	Fluxo de injeção do íon sódio (mol/ms)
g <sub>ion</sub>	Condutância do íon Na <sup>+</sup> ou K <sup>+</sup> ou de vazamento (Ω <sup>-1</sup> )
I <sub>inj</sub>	Corrente injetada (A)
I <sub>ion</sub>	Corrente dos íons sódio, potássio e outros (I <sub>Na</sub> , I <sub>K</sub> , I <sub>vaz</sub> ) (A)
I <sub>iônica</sub>	Corrente iônica (A)
I <sub>m</sub>	Corrente na membrana (A)
J, J <sub>s</sub>	Fluxo do soluto (mol/m <sup>2</sup> s)
kb	Coefficiente cinético
m, h	Varição de ativação e inativação, respectivamente, do íon Na <sup>+</sup> (adimensional)
M <sub>b</sub>	Massa molecular do solvente (g/mol)
n	Varição de ativação do íon K <sup>+</sup> (adimensional)
N <sub>j</sub> <sup>a</sup>	Número de canais passivos para o íon j (adimensional)
N <sub>j</sub> <sup>v</sup>	Número de canais voltagem dependentes para o íon j (adimensional)
N <sub>v_K</sub>	Número de canais máxima dos canais voltagem dependentes do íon potássio (adimensional)
N <sub>v_Na</sub>	Número de canais máxima dos canais voltagem dependentes do íon sódio (adimensional)
P <sub>k</sub> , P <sub>Na</sub> , P <sub>Cl</sub>	Permeabilidade dos íons potássio, sódio e cloro respectivamente (cm/s)

$Q_{KCl}$	Parâmetro para Equação (37)
$Q_{NaCl}$	Parâmetro para Equação (36)
R	Constante dos gases (J/mol.K)
r	Velocidade cinética (mol/m <sup>3</sup> .ms)
Sbkb	Constante da bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase (m <sup>13</sup> /mol <sup>4</sup> ms)
T	Temperatura (K)
t, t <sub>o</sub>	Tempo e tempo de início do estímulo respectivamente (ms)
u	Velocidade do soluto
V	Diferença de potencial (mV)
V <sub>A</sub>	Volume molar (cm <sup>3</sup> /mol)
V <sub>C</sub>	Volume celular
V <sub>in</sub> , V <sub>out</sub>	Potencial no meio intracelular e extracelular respectivamente (V)
V <sub>m</sub>	Potencial de membrana (V)
V <sub>rest</sub>	Potencial de membrana no repouso
x	Deslocamento (m)
z, z <sub>j</sub>	Valência do íon j (adimensional)

### LETRAS GREGAS

$\alpha_h$ e $\beta_h$	Parâmetros determinados com base nos ajustes das curvas de condutividade por Hodgkin e Huxley
$\alpha_m$ e $\beta_m$	Parâmetros determinados com base nos ajustes das curvas de condutividade por Hodgkin e Huxley
$\alpha_n$ e $\beta_n$	Parâmetros determinados com base nos ajustes das curvas de condutividade por Hodgkin e Huxley
$\beta$	Constante de proporcionalidade (adimensional)
$\delta$	Espessura das camadas próximas a membrana (m)
$\epsilon_i$	Permissividade na região i (F/m)
$\epsilon_m$	Constante dielétrica da membrana (F/m)
$\mu$	Mobilidade mecânica (m/Ns)
$\mu_b$	Viscosidade do solvente (cP)
$\tau$	Espessura da membrana (m)
$\tau_K$	Constante de tempo de ascensão do íon potássio (ms)
$\tau_{Na}$	Constante de tempo de ascensão do íon sódio (ms)
$\varphi$	Fator de associação do solvente

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	29
1.1 OBJETIVOS .....	30
<b>1.1.1 Objetivo geral</b> .....	30
<b>1.1.2 Objetivos específicos</b> .....	30
1.2 INOVAÇÃO .....	30
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	33
2.1 CONCEITOS FUNDAMENTAIS .....	33
<b>2.1.1 Células Neuronaís</b> .....	33
<b>2.1.2 Transportadores iônicos</b> .....	35
2.1.2.1 Canais iônicos .....	36
2.1.2.2 Canais de sódio.....	37
2.1.2.3 Canais de potássio .....	38
2.1.2.4 Canais de cálcio.....	39
2.1.2.5 Canais de cloro .....	39
<b>2.1.3 Potencial de membrana</b> .....	40
2.1.3.1 Potencial de repouso.....	41
2.1.3.2 Potencial de ação .....	41
2.1.3.3 Potencial de ação na membrana pré-sináptica .....	42
<b>2.1.4 Propagação do Potencial de Ação</b> .....	43
2.2 MODELOS EXISTENTES PARA O CÁLCULO DA DINÂMICA IÔNICA DURANTE UM POTENCIAL DE AÇÃO.....	44
<b>2.2.1 Modelo de Hodgkin-Huxley (Modelo H-H)</b> .....	44
2.2.1.1 Modelo de Arhem.....	48
2.2.1.2 Modelo de Cressman.....	48
<b>2.2.2 Modelos de Eletrodifusão</b> .....	49
2.2.2.1 Modelo de Hernández .....	51
2.2.2.2 Modelo de Quinaud .....	52
2.3 MODELOS EXISTENTES PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO NO AXÔNIO.....	53
<b>2.3.1 Equação do Cabo</b> .....	53
2.3.1.1 Modelo de Destexhe.....	55
2.3.1.2 Modelo de Hallermann.....	56
<b>2.3.2 Modelos de Eletrodifusão</b> .....	56
2.3.2.1 Modelo de Qian e Sejnowski.....	57
2.3.2.3 Modelo de Lopreore .....	57
2.3.2.4 Modelo de Pods .....	58
2.4 PROPOSTA DO MODELO ELETRODIFUSIVO PARA O POTENCIAL DE AÇÃO E PROPAGAÇÃO DO PA.....	59
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	61

3.1 DADOS EXPERIMENTAIS PARA VALIDAÇÃO DO MODELO .....	66
<b>4 MODELAGEM MATEMÁTICA .....</b>	<b>69</b>
4.1 MODELO PARA O POTENCIAL DE AÇÃO (FLUXO TRANSMEMBRANAR).....	69
4.1.1 Fluxo Eletrodifusivo ( $F_{eqij}$ ).....	71
4.1.2 Fluxo através da bomba $Na^+/K^+$ -ATPase.....	72
4.1.3 Equações de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes .....	74
4.1.4 Deflagração do Potencial de Ação .....	75
4.1.5 Equação global do balanço de massa .....	75
4.1.6 Período de repouso.....	75
4.1.7 Cálculo das constantes de difusão.....	76
4.1.8 Algoritmo .....	77
4.2 MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO SEM MIELINA.....	79
4.2.1 Fluxo Eletrodifusivo Axial ( $F_{aijk}$ ).....	80
4.2.2 Introdução da chegada do estímulo no axônio .....	81
4.2.3 Comunicação entre compartimentos.....	81
4.2.4 Eq. global do balanço de massa para cada compartimento ...	82
4.2.5 Algoritmo .....	83
4.3 MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO COM MIELINA .....	86
4.3.1 Eq. global do balanço de massa para cada compartimento ...	86
4.3.2 Algoritmo .....	88
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>91</b>
5.1 RESULTADOS DO MODELO PARA POTENCIAL DE AÇÃO..	91
5.2 RESULTADOS DO MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO SEM MIELINA .....	110
5.3 RESULTADOS DO MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO COM MIELINA .....	117
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>135</b>
REFERÊNCIAS .....	139
APÊNDICE A - ARRANJO NA FUNÇÃO DISTRIBUIÇÃO DE MAXWELL .....	148
ANEXO A – TABELA DE SIMBOLOGIA DAS EQ. 15 A 26....	150
ANEXO B – TABELA DE SIMBOLOGIA DAS EQ. 38 A 48....	152

# 1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é um dos sistemas biológicos mais complexos existentes na natureza. Esta complexidade é o resultado não apenas da interação entre bilhões de neurônios que operam de maneira não linear e se comunicam usando uma sofisticada arquitetura de sinapses, mas também da flexibilidade e plasticidade desses elementos.

Por esses motivos, construir modelos matemáticos satisfatórios para a atividade elétrica do sistema nervoso ou mesmo de um único neurônio exige uma série de conhecimento e pesquisa de dados literários. A construção de modelos da atividade elétrica de neurônios é muito importante para a compreensão dos principais mecanismos de geração de sinais em redes neurais. Além disso, modelos podem ser usados para desenvolver dispositivos artificiais capazes de simular e até substituir neurônios ou pequenos circuitos neurais biológicos danificados. Dispositivos neurais artificiais poderiam ser empregados com intuito de reconfigurar redes biológicas e produzir circuitos híbridos com novas funções e capacidades apropriadas, ou ainda, promover a troca de informação entre o tecido neural vivo e um computador digital, permitindo, assim, a ampliação de aplicações para um novo horizonte.

A abordagem neurofisiológica do sistema nervoso segue duas linhas. Uma procura empregar um enfoque biofísico ou neurofisiológico celular, a fim de compreender detalhadamente os mecanismos de canais iônicos, sua estrutura e sua função na transmissão de sinais entre as células. A outra observa a resposta e as propriedades dessas células quando conectadas em redes neurais. Dessa forma, realizar a conexão entre os resultados obtidos com essas diferentes abordagens é comumente bastante dispendioso, em parte devido ao enfoque sistêmico que baseia-se em medidas extracelulares dos potenciais de ação em um ou mais locais do sistema nervoso. Assim, essas medidas podem apenas demonstrar indiretamente os mecanismos sinápticos e celulares que produzem os padrões elétricos observados e sua correlação.

Neste sentido, o Laboratório de Neuroengenharia Computacional (NeuroLab) do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos (EQA) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) discute um modelo de abordagem biofísica para o potencial de ação e sua propagação no axônio, objetivando introduzir um novo olhar no ponto de vista da Engenharia Química, utilizando conhecimentos de difusão e eletrodifusão no desenvolvimento de um modelo que aborda esses conceitos tanto para

descrever o fluxo iônico axial no axônio, como também para descrever o fluxo transmembranar, além de implementar a importante função das bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. O modelo aqui desenvolvido será futuramente integrado a um modelo que descreva toda a transmissão sináptica que já vem sendo estudado por outros integrantes do NeuroLab.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho é desenvolver um modelo fenomenológico e biologicamente realista do potencial de ação e de sua propagação, o qual faz uso de conceitos eletrodifusivos, elétricos e cinéticos para o desenvolvimento do mesmo. Além disso, esse trabalho apresenta uma nova abordagem para o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes, onde a função possui apenas um parâmetro livre para poder ser descrita.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho consistem em:

1. entender os fenômenos de transporte que ocorrem durante um potencial de ação e sua propagação;
2. propor um modelo matemático eletrodifusivo da dinâmica iônica transmembranar e durante a propagação do potencial de ação;
3. propor uma equação para o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes;
4. validar os resultados obtidos.

## 1.2 INOVAÇÃO

O estudo e o desenvolvimento de modelos que descrevam o potencial de ação e sua propagação são realizados, na sua maioria, com base em modelos de circuitos elétricos. A escassez de modelos matemáticos que consideram a eletrodifusão através dos canais iônicos e a ação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase são os principais estímulos para o desenvolvimento do presente trabalho.

Portanto, a inclusão, em um único modelo matemático, da eletrodifusão através dos canais iônicos, da ação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, da equação para o curso temporal de ativação e inativação dos

canais voltagem dependentes com apenas um parâmetro livre e um fluxo axial eletrodifusivo pode ser considerada uma inovação com grande utilidade para as pesquisas atuais sobre a compreensão da propagação do potencial de ação (PA).



## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção tem como objetivo apresentar conceitos fundamentais e necessários para o entendimento da propagação do potencial de ação no axônio. Para isso, segue-se com uma breve revisão sobre as células bases do sistema nervoso, bem como sobre os transportadores iônicos presentes na membrana plasmática que separa o neurônio do meio externo, sobre a formação do potencial de ação e sua propagação, além de se elencar alguns modelos já existentes que descrevem a formação do PA e/ou sua propagação.

### 2.1 CONCEITOS FUNDAMENTAIS

#### 2.1.1 Células Neuronais

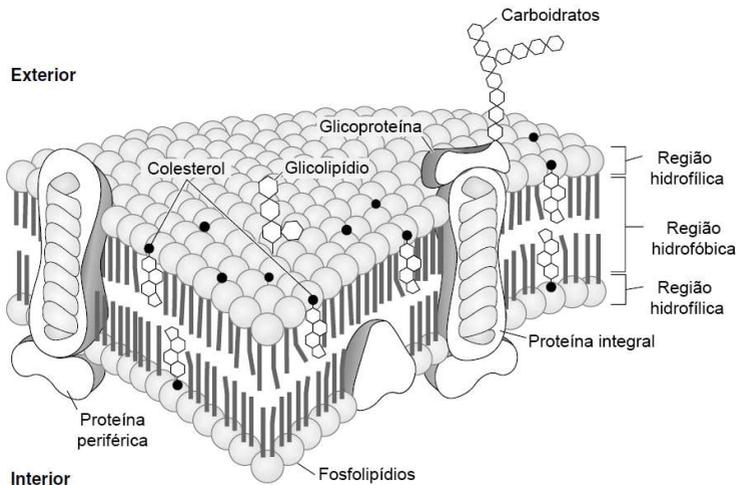
As células do sistema nervoso podem ser divididas em duas categorias: neurônios e células gliais. Esses dois tipos celulares são diferenciados com base na estrutura química e funcional.

Inicialmente, foi sugerido que a principal função das células gliais era promover a coesão do tecido neural. Porém já é sabido que as células gliais desempenham a função de isolar, nutrir e sustentar os neurônios vizinhos. Contudo, sua função se expandiu devido sua importância em auxiliar os neurônios de uma forma especial na transmissão sináptica (LENT, 2001).

Os neurônios apresentam características específicas que os distinguem das células de outros tecidos. Eles são relativamente polarizados por apresentar uma distribuição desigual de íons dentro e fora das células. Os íons mais abundantes encontrados em ambos os lados da membrana são o sódio e o cloreto, os quais estão localizados em maior concentração no meio extracelular. O potássio, juntamente com os ânions orgânicos, está em maior quantidade no meio intracelular. O gradiente de concentração entre esses íons é mantido por mecanismos de transporte iônico presentes na membrana celular. A membrana fosfolipídica celular possui uma espessura que varia entre 7 a 10 nm (DELEU *et al.*, 2014) e é constituída por duas camadas de moléculas de fosfolipídios polares e apolares, onde os seus grupamentos apolares estão voltados para o centro da membrana, apresentando características hidrofóbicas, e sua região polar expressando propriedades hidrofílicas, como apresentado na Figura 1. Além dos fosfolipídios, existem ainda, em menor quantidade, moléculas proteicas inseridas parcial ou totalmente na membrana.

Algumas dessas moléculas fazem o papel de transportadores, por onde transitam certas moléculas e íons.

Figura 1 – Estrutura básica da membrana plasmática animal.



Fonte: Adaptado de Smith, Marks e Lieberman (2004).

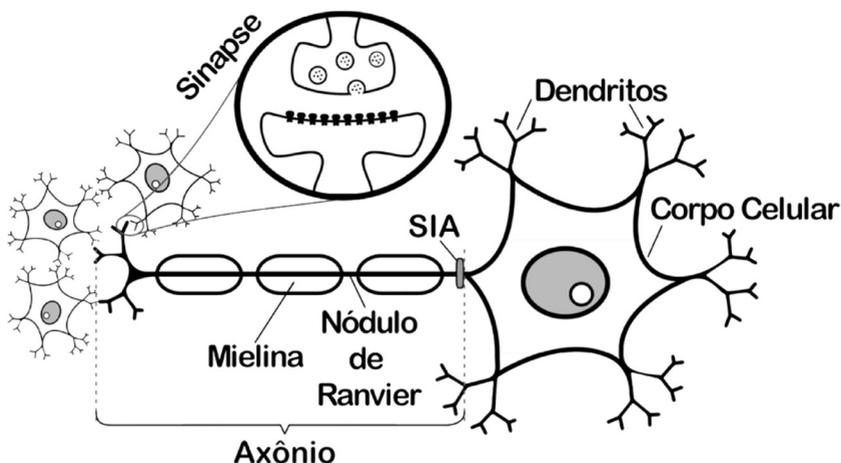
O neurônio pode ser dividido, principalmente, em três regiões, como se pode observar na Figura 2: o soma (corpo celular), os dendritos e o axônio.

O soma contém o núcleo e a maioria das principais organelas. Os dendritos recebem informações de outros neurônios. Essa região é geralmente altamente ramificada, podendo se comunicar com vários outros neurônios. O fluxo de informação no neurônio normalmente se inicia no dendrito, passa pelo soma e propaga-se pelo axônio. Os axônios geralmente terminam em outros neurônios por meio de terminais sinápticos e exercem a finalidade de transmissão de sinal. A região onde o axônio emerge do corpo celular é uma região especial, conhecida como o cone de implantação. Nessa região o citoplasma muda para uma solução de componentes limitados chamado axoplasma. Muitos axônios são envolvidos por uma substância isolante chamada mielina. Uma característica fundamental da mielina é a existência de lacunas. Cada lacuna é chamada de um nódulo de Ranvier. A bainha de mielina é importante para o sincronismo e o isolamento dos sinais elétricos que

viam pelo axônio. Após o término do axônio encontra-se um contato indireto com a próxima célula, denominada sinapse (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004 e REECE *et al.*, 2013).

Nos neurônios cujos axônios são mielinizados, a parte do axônio entre o cone de implantação e o início da bainha de mielina é denominada segmento inicial (SIA). Este segmento recebe muitos estímulos, podendo ter como resultado um potencial de ação (PA) cuja propagação é o impulso nervoso. O SIA contém vários canais iônicos, importantes para gerar o PA (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Figura 2 – Representação das partes do neurônio.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

### 2.1.2 Transportadores iônicos

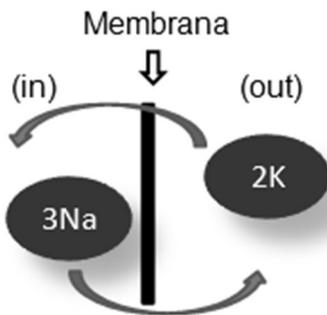
Como existe uma corrente iônica mesmo durante o “repouso”, é necessário algum mecanismo para manter as diferenças de concentração dos íons, evitando que elas se anulem. Esta tarefa é executada nos neurônios por um tipo especial de proteína que existe na membrana, denominada transportador iônico.

O nome “bomba” é uma terminologia de transporte reservada para denominar o mecanismo de transporte ativo primário. Transporte ativo primário refere-se aos processos de transporte que provocam a transferência líquida de um soluto de uma região de menor concentração para uma região de maior concentração. A mais comum destas proteínas

transportadoras são as bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Esta proteína usa uma molécula de ATP para, em um ciclo, bombear dois íons sódio para o meio extracelular, ao mesmo tempo em que três íons potássio são bombeados para o meio intracelular. (Figura 3).

Transporte ativo secundário refere-se ao processo que medeia os movimentos do soluto, mas não usa diretamente a energia metabólica; ao invés, a energia requerida é derivada do movimento de um ou mais solutos diferentes, para os quais existe uma favorável diferença de potencial eletroquímico (GECK e HEINZ, 1989). O termo trocador é utilizado quando a translocação do soluto que usa o mesmo carregador é realizada na direção oposta (QUINAUD, 2011).

Figura 3 – Representação esquemática do funcionamento da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase.



Fonte: QUINAUD (2011)

### 2.1.2.1 Canais iônicos

São uma classe de proteínas da membrana plasmática presente em todas as células do corpo (Figura 4) e estão especificamente adaptados para o processamento rápido de informações (REECE *et al.*, 2013). Possuem três importantes propriedades:

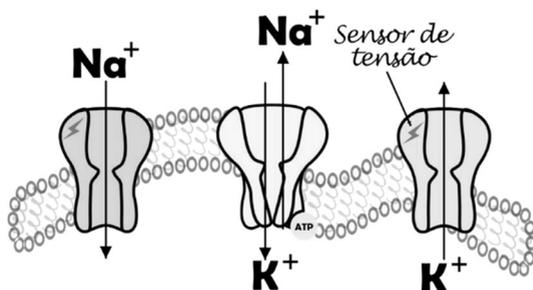
1. condução iônica;
2. seletividade;
3. dinâmica de abertura e fechamento em resposta aos sinais elétricos, mecânicos ou químicos.

A capacidade de abrir e fechar depende da resposta aos sinais elétricos em que os canais dependentes de tensão são regulados por alterações na diferença de potencial, de sinais mecânicos, onde os canais

são controlados por estímulos mecânicos, como pressão ou estiramento, ou de sinais químicos, em que os canais dependentes de ligantes são regulados por transmissores químicos. Além dos canais regulados, existem os que não são modulados e que estão normalmente abertos, sendo sua principal função a manutenção do potencial de membrana no repouso. Esses canais são chamados de canais passivos.

O número de canais iônicos em uma célula não é fixo. Alguns canais iônicos podem somente ser expressos em certos estágios da vida celular ou após terem sido estimulados por outros sinais. Muitas células ajustam o número de canais iônicos que expressam de acordo com a abundância do sinal que os ativaram. A frequência ou a intensidade de estímulos podem causar um decréscimo do número de receptores na célula (SMITH, MARKS e LIEBERMAN, 2004).

Figura 4 – Exemplos de canais voltagem-dependentes, como os permeáveis a  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  e a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

### 2.1.2.2 Canais de sódio

Os canais voltagem-dependentes de sódio são proteínas encrustadas na membrana celular de ambas as células excitáveis e não excitáveis. Eles são, em geral, compostos de dois tipos diferentes de proteínas, designadas subunidades: uma alfa ( $\alpha$ ) e duas beta ( $\beta$ ). O arranjo da subunidade  $\alpha$  através da membrana da célula permite a formação de um canal aquoso ligando o meio intracelular ao meio extracelular. Alterações na tensão transmembranar (potencial de membrana) podem provocar a ativação do canal.

Em neurônios, os canais voltagem-dependentes de sódio estão presentes geralmente em todas as partes (soma, axônio e dendritos).

Porém, uma distribuição não homogênea dos canais pode existir em diferentes compartimentos neuronais. Os nódulos de Ranvier de axônios mielinizados possuem grande densidade de canais dependentes de voltagem de sódio, apoiando a visão clássica da distribuição axonal dos canais de sódio e seu papel na propagação do potencial de ação (MAGEE, 2008). A função dos canais de  $\text{Na}^+$  em células excitáveis é a de permitir uma entrada de cargas positivas para dentro da célula, a fim de despolarizar a membrana e gerar potenciais de ação (PA). A permeabilidade do canal de  $\text{Na}^+$  é essencial para a iniciação e propagação de PAs em células excitáveis. Esses canais possuem ativação e inativação rápidas e, por conseguinte, são designados por canais de  $\text{Na}^+$  transiente.

Além dos canais voltagem-dependentes, células neuronais também possuem canais passivos de sódio que possibilitam o influxo do íon. Porém, esses canais são pouco encontrados na membrana plasmática (KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL, 2003).

Disfunções de canais de sódio (“canalopatias” de sódio) causam uma variedade de doenças, entre as quais estão as síndromes epiléticas e doenças musculares (WAXMAN, 2001).

### 2.1.2.3 Canais de potássio

São uma família de canais bastante diversa e essenciais para a sobrevivência da célula e para a regulação do potencial de membrana (WAREING e GREENWOOD, 2011). Os canais voltagem-dependentes de potássio são concentrados em várias regiões neuronais, incluindo terminais pré-sinápticos, nódulos de Ranvier e dendritos, onde são responsáveis pela regulação da excitabilidade da membrana local (GUTMAN *et al.*, 2005).

Os canais dependentes de voltagem de potássio podem ser agrupados em duas grandes categorias: os “*delayed rectifiers*” e os canais “tipo -A”. Os “*delayed rectifiers*” são denominados assim devido ao seu atraso de ativação e sua contribuição para retificação da relação entre corrente e tensão das células, uma vez que são ativados. Esses canais mostram pouca inativação dependente do tempo. Já os canais do “tipo-A” mostram tempo proeminente, inativação dependente da voltagem e podem afetar significativamente a representação temporal da informação no sistema nervoso.

#### 2.1.2.4 Canais de cálcio

A concentração livre de cálcio no citoplasma em células no repouso é geralmente na faixa de nano molar (aproximadamente 100 nM), e o meio extracelular aproximadamente 3mM (BITTAR *et al.*, 1996). Essas concentrações são mantidas por transportadores de cálcio que podem ser divididos em 3 categorias: canais (que podem ser controlados pelo potencial de membrana ou por ligantes), trocadores e bombas (BITTAR *et al.*, 1996).

O nível de cálcio intracelular aumenta rapidamente depois da despolarização no ponto  $t = 0$  s, de valores basais ao nível máximo de 450-500 nM. Depois de alguns segundos o nível decresce lentamente em direção ao estado estacionário de aproximadamente 350 nM (TAREILUS e BREER, 1995). Mas, estudos supõem que as concentrações de cálcio não estão envolvidas na geração de sinais pré-sináptico (TAREILUS e BREER, 1995). Portanto, o papel central dos canais pré-sinápticos sensíveis à tensão de cálcio é o desencadeamento da secreção de neurotransmissores no terminal pré-sináptico e não participam da construção do potencial pré-sináptico.

#### 2.1.2.5 Canais de cloreto

É agora estabelecido que o cloreto possui função vital na fisiologia das células em geral e, ao contrário do que era conhecido, não é distribuído em equilíbrio termodinâmico na maioria das células. O cloreto é transportado ativamente e fortemente regulado em praticamente todas as células. A concentração intracelular de cloreto em células no estado estacionário é determinada pela contribuição relativa de vários sistemas de transporte de ânions, que incluem canais de cloro como também vários co-transportadores e transportadores. Porém, até onde se sabe, o transporte de cloreto nas células animais é feita somente por mecanismo secundário de transporte ativo e não por bombas de cloreto (GERENCSEK e ZHANG, 2003).

Esses transportes mantêm no repouso a concentração de cloreto interna de 16 mM e a externa de 103 mM (TEIXEIRA *et al.*, 2001).

Se o movimento do cloro ocorresse através de canais por eletrodifusão, ou por meio de um transportador eletrogênico, o potencial de membrana ( $V_m$ ) deveria mudar tanto sobre o efluxo de cloro quanto

sobre o influxo. No entanto, não é isso que ocorre. Desde que a membrana celular tem uma permeabilidade relativamente baixa ao cloro, os movimentos de cloro ocorrem em grande parte por meio de um mecanismo de transporte eletroneutro (como o próprio nome diz, não envolve movimentação de cargas através da membrana). Dentre esses vários sistemas de transporte tem-se um transportador eletroneutro  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  que possui função central na regulação do pH intracelular.

Por serem mecanismos de transporte eletricamente neutro, o fluxo líquido através desses transportadores não afeta e nem é afetado pelo potencial transmembrânico, ou seja, o transporte não gera diretamente corrente elétrica que possa mudar o potencial transmembrânico (ALVAREZ-LEEFMANS, 2001).

### 2.1.3 Potencial de membrana

O potencial de membrana é a tensão através da membrana neuronal em qualquer momento, sendo representado pelo símbolo  $V_m$ . Esse potencial é marcado por uma diferença na distribuição de cargas entre o interior e o exterior do neurônio, sendo o interior negativo relativamente ao exterior.

O potencial de membrana ( $V_m$ ) pode ser definido como:

$$V_m = V_{in} - V_{out} \quad (1)$$

sendo  $V_{in}$  o potencial da parte interna da célula e  $V_{out}$  o potencial da parte externa.

Por convenção, atribui-se o valor zero para o potencial extracelular, sendo que o potencial de repouso é igual a  $V_{in}$ .

Entre os quatro íons mais abundantes encontrados em ambos os lados da membrana ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  e ânions orgânicos), os mais relevantes para o potencial de membrana são os íons sódio e potássio.

O sódio tende a fluir para dentro da célula como resposta ao gradiente químico. Ao mesmo tempo, é atraído para dentro da célula pela diferença de potencial elétrico negativo através da membrana. O influxo de cargas positivas ( $\text{Na}^+$ ) despolariza a célula. Com esta despolarização, o fluxo em direção ao meio extracelular de potássio através da membrana não está mais em estado estacionário. Quanto maior a despolarização do potencial de membrana, afastando-o do potencial de equilíbrio do potássio, maior a força eletroquímica para a saída do potássio da célula e, portanto, maior o efluxo de potássio (FLETCHER, 2011). Além do

gradiente químico e da diferença de potencial, o fluxo iônico ainda é influenciado pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase que transporta esses íons contra o gradiente químico.

O potencial de membrana pode ser calculado por meio da equação de Goldman (Equação 2). Esta equação leva em consideração não só as concentrações intra e extracelulares dos íons, mas também suas permeabilidades.

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i} \quad (2)$$

onde  $P_K$  e  $P_{Na}$  são as permeabilidades dos íons potássio e sódio respectivamente. Tal equação só é válida quando o potencial de membrana encontra-se no período de repouso (estado estacionário). Ela estabelece que quanto maior a concentração e a permeabilidade da membrana a uma determinada espécie iônica, maior sua participação na determinação do potencial de membrana.

### 2.1.3.1 Potencial de repouso

O potencial de repouso acontece quando o neurônio não se encontra gerando impulsos. Isso ocorre sempre quando o potencial de membrana se mantém constante. Para conservar esse potencial de membrana no estado estacionário, ou seja, manter constante a separação de cargas através da membrana, a bomba de sódio e potássio transporta três sódios para fora da célula e dois potássios para dentro contra seus gradientes químicos. Esse potencial em um neurônio típico é de aproximadamente  $-65 \text{ mV}$ , sendo absolutamente necessário para o funcionamento do sistema nervoso.

### 2.1.3.2 Potencial de ação

Os impulsos elétricos, também chamados de potencial de ação ou picos (PA), codificam e transmitem informações para o sistema nervoso. Iniciam na região anatômica proximal do axônio, denominada de segmento inicial do axônio (SIA), mais especificamente na zona de gatilho. O limiar de tensão para o disparo de um PA, a sua localização exata e comprimento da zona de gatilho dentro do SIA, bem como a amplitude e forma de onda do potencial de ação em diferentes classes neuronais, dependem da geometria e das propriedades elétricas passivas de um neurônio, bem como do tipo, da distribuição espacial e da

densidade de uma variedade de canais iônicos sensíveis à diferença de potencial. A questão da localização e do comprimento exatos da zona de gatilho no axônio ainda não é bem determinada. Na maioria dos estudos, o início da zona de gatilho foi caracterizado por um parâmetro único, a distância a partir do soma, sendo que esses dados são de importância fundamental para a iniciação de sucesso e propagação da onda de potencial de ação (RUSHTON, 1937).

Antes da chegada do potencial de ação, a membrana permanece em repouso. No início, os canais dependentes de voltagem de sódio tornam-se ativados, permitindo um aumento da condutância do sódio e fazendo com que os íons sódio sejam transportados por esses canais, aumentando a permeabilidade da membrana ao sódio. Após a ativação dos canais dependentes de voltagem de sódio, inicia um processo de inativação que só ocorre alguns décimos de milésimos de segundo após sua ativação (fase de despolarização). O início do potencial de ação também leva à ativação, pela tensão, dos canais de potássio, fazendo-os abrir em fração de milissegundos após a abertura dos canais de sódio (fase de repolarização). Ao término do potencial de ação, o retorno do potencial de membrana ao seu estado negativo faz com que os canais de potássio fiquem desativados, voltando ao seu estado original, o que só ocorre após breve hiperpolarização.

O agente necessário para a produção da despolarização e da repolarização da membrana, durante o potencial de ação, são os canais dependentes de voltagem de sódio e potássio. Esses dois canais dependentes de voltagem existem juntamente com a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase e os canais passivos (canais que estão constantemente ativados) de sódio e potássio.

O potencial de ação que se estabelece na área de membrana estimulada perturba a área vizinha, levando também à sua despolarização. Um estímulo provoca, assim, uma onda de despolarizações e repolarizações que se propaga ao longo da membrana plasmática do neurônio.

### 2.1.3.3 Potencial de ação na membrana pré-sináptica

O potencial pré-sináptico se inicia com a chegada do potencial de ação à membrana pré-sináptica. Antes da chegada do potencial de ação, a membrana pré-sináptica permanece em repouso.

### 2.1.4 Propagação do Potencial de Ação

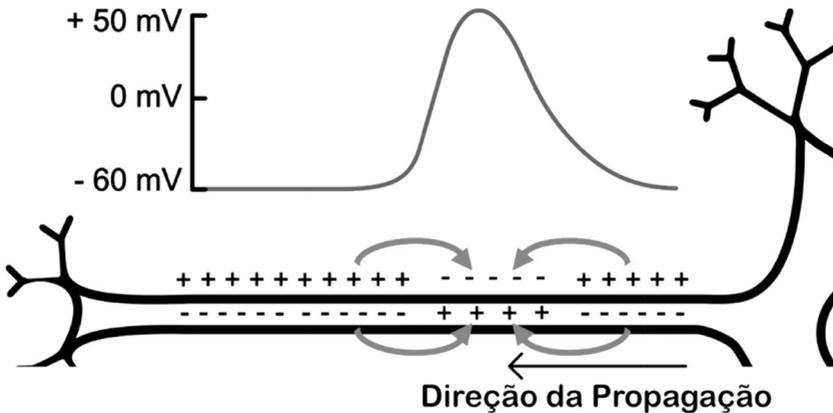
O potencial de ação descrito acima é restrito a uma pequena região da membrana. No entanto, uma característica chave do PA é sua auto-propagação, isto é, a despolarização de uma pequena região da membrana ocasiona a abertura dos canais voltagem-dependentes de sódio adjacentes e assim por diante, provocando uma onda de despolarização que viaja ao longo do comprimento do axônio (Figura 5). Além disso, a onda de despolarização não pode retornar sobre si mesma, pois uma vez que um potencial de ação é disparado, os canais voltagem-dependentes de sódio ficam temporariamente sem resposta para promover estímulos (inativados), período no qual esses canais não podem ser ativados até que os mesmos voltem ao seu estado de repouso normal. O período de ausência de resposta causada pela inativação dos canais voltagem-dependentes de sódio é chamado de período refratário absoluto. No entanto, um outro período de ausência de resposta é ocasionado pelos canais dependentes da voltagem de potássio que permanecem abertos, permitindo o fluxo de íons  $K^+$ , ocasionando uma temporária diferença de potencial de membrana ligeiramente mais negativa que o potencial de repouso normal até que os canais de potássio entrem em estado inativado, restaurando o potencial de repouso normal. Este período é denominado de período refratário relativo, pois um estímulo maior de despolarização pode desencadear um potencial de ação.

A taxa de propagação do potencial de ação é uma característica particularmente crítica em neurônios, pois a informação deve ser transmitida rapidamente. Em neurônios humanos existe a bainha de mielina que promove o aumento da velocidade de propagação do PA. A bainha de mielina é descontínua, compreendendo segmentos curtos interrompidos por nódulos de Ranvier, onde os canais de sódio dependentes de voltagem são agrupados. A despolarização em um nó resulta na rápida disseminação da carga positiva (causado pelo influxo de  $Na^+$ ) dentro da membrana do axônio para provocar despolarização no nó adjacente e assim por diante. Isso aumenta a velocidade de propagação do potencial de ação (em relação a um axônio não mielinizado) porque a propagação de carga a partir de um nó para o próximo é consideravelmente mais rápida do que seria a abertura sucessiva dos canais de sódio ao longo do comprimento do segmento de fibras não mielinizadas. A mielinização também tem uma outra consequência importante no cérebro em virtude do fato de que, a fim de atingir as taxas de propagação elevadas ao longo de um axônio não mielinizadas, o seu diâmetro deve ser relativamente grande (cerca de 1 mm). Seria impossível

acomodar um cérebro humano composto por neurônios não mielinizados, porque eles teriam que possuir axônios de grande diâmetro para alcançar as velocidades de condução necessárias, que são de aproximadamente 100 m/s.

A propagação do potencial de ação é classicamente explicada pela “Modelo do Cabo”, que será descrita na Seção 2.3.1.

Figura 5 – Propagação do potencial de ação.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

## 2.2 MODELOS EXISTENTES PARA O CÁLCULO DA DINÂMICA IÔNICA DURANTE UM POTENCIAL DE AÇÃO

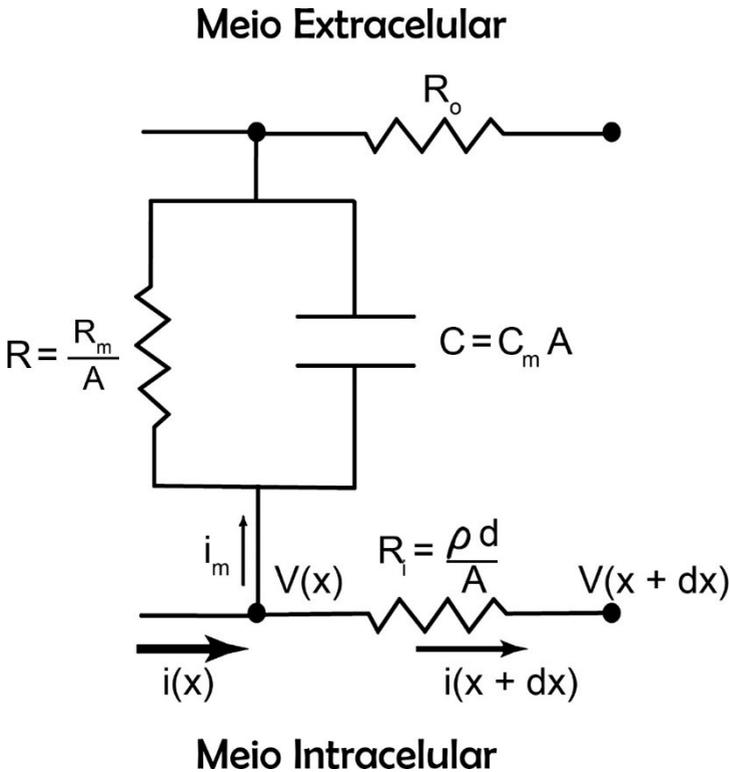
### 2.2.1 Modelo de Hodgkin-Huxley (Modelo H-H)

A modelagem computacional do potencial de ação nos axônios começa com o trabalho de Hodgkin e Huxley na determinação de um modelo baseado em dados experimentais do potencial de ação no axônio gigante de lula durante a primeira metade do século XX (HODGKIN e HUXLEY, 1952). Seu modelo é a base da maioria dos modelos subsequentes de potenciais de ação e também de modelos de fluxo de corrente através de canais iônicos. Com base em seus dados experimentais, eles formularam modelos das correntes elétricas geradas pelo fluxo de íons sódio e os íons potássio através da membrana. É importante ressaltar que essas correntes são sensíveis à tensão, de modo que a despolarização da membrana resulta em um aumento na corrente de

sódio, que por sua vez leva a mais despolarização, ocorrendo um feedback positivo. Esta ativação da condutância de sódio é limitada por uma rápida inativação. A corrente de potássio também aumenta com a despolarização, só que mais lentamente do que a corrente de sódio. Mesmo assim, a corrente de potássio aumenta o suficiente para que, juntamente com a inativação da corrente de sódio, ocorra a repolarização da membrana. Todo este processo ocorre dentro de alguns milésimos de segundo.

Para eliminar a complexidade introduzida pela distribuição espacial dos canais iônicos, um fio axial condutor foi introduzido no axônio e utilizado para manter fixo o potencial elétrico através da membrana axonal. Essa técnica ficou conhecida como “space clamp”, pois elimina a dependência da posição onde é medido o potencial da membrana. Deste modo, o axônio se comporta como um capacitor, isopotencial em toda sua extensão. Estes mesmos autores também utilizaram uma técnica conhecida como “voltage clamp”, em que a membrana do axônio é submetida a um potencial elétrico fixo e a corrente elétrica necessária para manter este potencial é medida. Desta forma, variando o potencial elétrico aplicado é possível construir uma curva de corrente elétrica versus potencial elétrico, como é normalmente feito para descobrir as características de componentes elétricos.

Figura 6 – Representação esquemática do circuito elétrico para uma seção da membrana.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

Um circuito elétrico equivalente (Figura 6) e um modelo fenomenológico foram desenvolvidos por Hodgkin e Huxley para explicar os eventos observados durante a ocorrência de um potencial de ação no axônio gigante da lula. No Quadro 1 resume-se o modelo.

Atualmente vários autores estão modificando o modelo clássico de Hodgkin e Huxley para desenvolverem modelos que descrevam células neurais humanas e que agregam as propriedades biológicas. Alguns desses modelos serão apresentados na próxima seção.

Quadro 1: Resumo do modelo de Hodgkin-Huxley

$I_m = I_{\text{ionica}} + C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (3)$ <p> <math>C_m</math> – capacitância da membrana (F);  <math>I_{\text{ionica}}</math> – corrente iônica (A);  <math>I_m</math> – corrente de membrana (A);  <math>t</math> – tempo (s).  <math>V_m</math> – diferença de potencial da membrana (V); </p>	<p>A corrente de membrana é dada pela soma da corrente capacitiva e de uma corrente iônica</p>
$I_{\text{ionica}} = I_{Na} + I_K + I_L \quad (4)$ <p> <math>I_K</math> – corrente provocada pelo íon <math>K^+</math> (A);  <math>I_{Na}</math> – corrente provocada pelo íon <math>Na^+</math> (A);  <math>I_L</math> – corrente de vazamento (A); </p>	<p>A corrente iônica é dada pela soma de correntes iônicas para íons específicos. Há três correntes iônicas responsáveis pela geração do potencial de ação: de <math>Na^+</math>, de <math>K^+</math> e dos outros íons. Esta última corrente é chamada de corrente de vazamento</p>
$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}}(V_m - E_{\text{ion}}) \quad (5)$ <p> <math>I_{\text{ion}}</math> – corrente iônica do íon <math>Na^+</math> (<math>I_{Na}</math>) ou <math>K^+</math> (<math>I_K</math>) ou de vazamento (<math>I_L</math>);  <math>g_{\text{ion}}</math> – condutância do íon <math>Na^+</math> ou <math>K^+</math> ou de vazamento (<math>\Omega^{-1}</math>);  <math>E_{\text{ion}}</math> – potencial do íon <math>Na^+</math> ou <math>K^+</math> ou de vazamento (V); </p>	<p>A corrente iônica para um dado íon é modelada por uma resistência (variável com a diferença de potencial e com o tempo) em série com uma bateria cujo o potencial elétrico é dado pelo potencial de Nernst do íon</p>
$g_k = \bar{g}_k n^4 \quad (6)$ $\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n \quad (7)$	<p> <math>n</math> – variável de ativação do potássio;  <math>\alpha_n</math> e <math>\beta_n</math> – parâmetros determinados com base nos ajustes das curvas de condutividade por Hodgkin e Huxley. </p> <p>Expressões empíricas que representa o comportamento da condutividade do potássio para cada valor de V</p>
$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (8)$ $\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m \quad (9)$ $\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h \quad (10)$	<p> <math>m</math> – variável de ativação do sódio;  <math>h</math> – variável de inativação do sódio;  <math>\alpha_m</math>, <math>\beta_m</math>, <math>\alpha_h</math> e <math>\beta_h</math> – parâmetros determinados com base nos ajustes das curvas de condutividade por Hodgkin e Huxley. </p> <p>Expressões empíricas que representa o comportamento da condutividade do sódio para cada valor de V</p>

Fonte: KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL (2003)

Continuação Quadro 2: Resumo do modelo de Hodgkin-Huxley

$C_m \frac{dv}{dt} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + g_L (V - E_L) + I_{inj} \quad (11)$	<p><math>I_{inj}</math> – corrente injetada (A).</p> <p>Variação do potencial elétrico do modelo de Hodgkin e Huxley</p>
--	--

Fonte: KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL (2003)

### 2.2.1.1 Modelo de Århem e Blomberg (2007)

O modelo foi construído a partir de dados experimentais de interneurônios hipocâmpais de ratos e segue o formalismo do modelo clássico de Hodgkin e Huxley. As modificações realizadas neste modelo são a introdução do conceito de permeabilidade no lugar das condutâncias iônicas. A obtenção das permeabilidades segue um esquema cinético de probabilidades entre a possibilidade de se encontrar um canal aberto ou fechado.

As principais equações do modelo de Århem e Blomberg (2007) seguem abaixo:

$$I_{Na} = m^2 h P_{na} \left( \frac{VF^2}{RT} \right) \frac{[Na]_o - [Na]_i \exp(VF/RT)}{1 - \exp(VF/RT)} \quad (12)$$

$$I_K = n^2 P_{na} \left( \frac{VF^2}{RT} \right) \frac{[K]_i \exp(VF/RT)}{1 - \exp(VF/RT)} \quad (13)$$

$$\frac{dP_i(t)}{dt} = \sum_{j=1}^n k_{ji} P_j(t) - \sum_{j=1}^n k_{ij} P_i(t) \quad (14)$$

onde  $P_i$  significa a probabilidade que o canal tem de estar no estado  $i$  e  $n$  é o número de estados conformacionais.

### 2.2.1.2 Modelo de Cressman

O modelo completo consiste de um único compartimento baseado na condutância neuronal dos canais iônicos de sódio, potássio, potássio dependente de cálcio e correntes de vazamento. Os cálculos das concentrações iônicas são afetados pela corrente do íon, bem como pela bomba  $Na^+/K^+$ -ATPase, por uma corrente de captação glial de  $K^+$  e a difusão extracelular de potássio.

As principais equações do modelo de Cressman *et al.* (2009) são apresentadas a seguir:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_{Cl} \quad (15)$$

$$I_{Na} = -g_{Na} [m_\infty(V)]^3 h(V - E_{Na}) - g_{NaL}(V - E_{Na}) \quad (16)$$

$$I_K = -\left(g_K n^4 + \frac{g_{AHP}[Ca]_i}{1+[Ca]_i}\right)(V - E_K) - g_{KL}(V - E_K) \quad (17)$$

$$I_{Cl} = -g_{CL}(V - E_{Cl}) \quad (18)$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = \frac{-0,002g_{Ca}(V - E_{Ca})}{1 + \exp\left(\frac{-(V+25)}{2,5}\right)} - \frac{[Ca]_i}{80} \quad (19)$$

$$\frac{d[K]_o}{dt} = -0,33I_k - 2\beta I_{pump} - I_{glia} - I_{diff} \quad (20)$$

$$I_{pump} = \frac{1,25mM/s}{1 + \exp\left(\frac{25 - [Na]_i}{3}\right)} \frac{1}{1 + \exp(5,5 - [K]_o)} \quad (21)$$

$$I_{glia} = \frac{66 mM/s}{1 + \exp\left(\frac{18 - [K]_o}{2,5}\right)} \quad (22)$$

$$I_{diff} = 1,2Hz([K]_o - 4mM) \quad (23)$$

$$[K]_i = 140mM + (18mM - [Na]_i) \quad (24)$$

$$[Na]_o = 144mM - \beta([Na]_i - 18mM) \quad (25)$$

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = 0,33 \frac{I_{Na}}{\beta} - 3I_{pump} \quad (26)$$

A tabela de simbologia das equações (15) a (26) se encontra no Anexo A.

### 2.2.2 Modelos de Eletrodifusão

Íons e moléculas dissolvidos na água estão em constante movimento. Esse movimento aleatório e dependente de temperatura tende a distribuir os íons igualmente através da solução. Desse modo, há um movimento direcionado de íons de regiões de alta concentração para

regiões de baixa concentração promovendo o fenômeno chamado de difusão. Apesar de os íons normalmente não passarem diretamente através da membrana plasmática, a difusão faz com que os íons sejam forçados através dos canais da membrana (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2006).

Além da difusão a favor do gradiente de concentração, outra maneira de induzir um movimento direcionado de íons em uma solução é usando um campo de força. Neste caso, um campo elétrico, uma vez que íons são partículas carregadas (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2006). O movimento do soluto causado por um campo de força é chamado de migração ou arrasto. A componente do fluxo de soluto devido ao arrasto em um campo de força também pode ser escrita como o produto da velocidade de movimento das partículas devido à força pela concentração.

Em termos da mobilidade mecânica, o fluxo de partículas de soluto na presença de difusão, convecção e arrasto devido a um campo de força é descrito pela Equação (27), onde considera-se que existe apenas variação na direção “x”:

$$J_s = u[S] - D \frac{\partial [S]}{\partial x} + \mu^* [S] f \quad (27)$$

onde  $u$  é a velocidade do soluto.

Quando houver uma diferença de concentração iônica entre os dois lados de uma membrana celular, o fluxo de íons através da membrana será afetado não apenas pelo gradiente de concentração, mas também pelo campo elétrico gerado através da membrana pela presença dos íons.

A ação do campo elétrico resulta numa força de arrasto sobre as partículas. Suponha que esta força esteja na direção positiva de  $x$ , implicando que entre duas colisões elas sejam aceleradas na direção  $x$ . Esta aceleração causa um incremento na velocidade na direção  $x$  durante o intervalo entre colisões.

A partir da lei de Fick e da equação de Nernst-Planck, sendo que não existe confirmação que exista fluxo convectivo na passagem dos íons através da membrana plasmática, obteve-se o fluxo iônico, considerando-se os dois efeitos em relação a uma espécie iônica  $C$ .

$$J = -D \left( \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{zF}{RT} C \frac{\partial V}{\partial x} \right) \quad (28)$$

Considerando que o sistema possui comportamento eletrostático, é possível reescrever a lei de Faraday como apresentado na Equação (29).

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = 0 \quad (29)$$

sendo E igual a intensidade do campo elétrico [volt/m].

Esta consideração permite definir que o campo elétrico esteja relacionado ao potencial (V) na forma representada na Equação (30):

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}V \quad (30)$$

Mas, pela lei de Gauss na forma diferencial, tem-se que:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D}^* = \rho \quad (31)$$

onde D é o vetor deslocamento elétrico e  $\rho$  é a densidade de carga na região considerada. Pela equação constitutiva  $D^* = \epsilon E$  e pela Equação (31), supondo que o meio seja homogêneo e isotrópico, a Equação (32) é reescrita na forma:

$$-\vec{\nabla} \cdot \epsilon \vec{\nabla}V = \rho \quad (32)$$

onde  $\epsilon$  é a permeabilidade da região considerada.

A Equação (32) é chamada de equação de Poisson.

Sendo assim, a equação de Poisson seria usada para o cálculo da variação do potencial elétrico e a equação de eletrodifusão para o cálculo da variação de concentração.

Para exemplificar a utilização dos modelos eletrodifusivos na comunidade científica para o cálculo do potencial de membrana, tem-se o trabalho de Teixeira *et al.* (2004), que usa a eletrodifusão para descrever o movimento iônico através do meio extracelular durante o fenômeno da depressão alastrante e para o cálculo do potencial do meio extracelular que influencia essa movimentação. Tajparast e Glavinović (2009) propuseram um sistema de equações de Poisson-Nernst-Planck e de Navier-Stokes para descrever o fluxo de neurotransmissores, íons e água através de poros de fusão na membrana plasmática. Além destes, existe o modelo de Hernández e Chifflet (2000) que será apresentado na próxima seção.

### 2.2.2.1 Modelo de Hernández

Esse modelo considera os íons  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase e os cotransportadores  $\text{KCl}$  e  $\text{NaCl}$  para o cálculo do potencial de

membrana que se encontram em condição de eletroneutralidade<sup>1</sup>. A variação do número de mols é dada pelo somatório dos fluxos de acordo com as Equações (33) a (35):

$$\frac{dN_{Na}}{dt} = As(-3J_p + J_{Na} + J_{NaCl}) \quad (33)$$

$$\frac{dN_K}{dt} = As(2J_p + J_K + J_{KCl}) \quad (34)$$

$$\frac{dN_{Cl}}{dt} = As(J_{Cl} + J_{NaCl} + J_{KCl}) \quad (35)$$

sendo  $N_{Na}$ ,  $N_K$  e  $N_{Cl}$  o número de mols dos íons sódio, potássio e cloro, respectivamente,  $As$  a área e  $J_x$  o fluxo iônico.

Os fluxos dos íons  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Cl^-$  são calculados por uma modificação da expressão de Goldman e os fluxos dos cotransportadores são descritos nas Equações (36) e (37).

$$J_{NaCl} = Q_{NaCl} \left( [Na]_o [Cl]_o - \frac{N_{Na}N_{Cl}}{Vc^2} \right) \quad (36)$$

$$J_{KCl} = Q_{KCl} \left( [K]_o [Cl]_o - \frac{N_KN_{Cl}}{Vc^2} \right) \quad (37)$$

onde  $Q_{NaCl}$  e  $Q_{KCl}$  são parâmetros dos cotransportadores e  $Vc$  é o volume celular.

### 2.2.2.2 Modelo de Quinaud

Desenvolvido por Quinaud (2011), propõe um modelo matemático eletrodifusivo para o potencial de ação na membrana pré-sináptica (botão sináptico).

As principais equações do modelo são descritas abaixo:

$$Fq_{ij} = -(3 - 2i) (S_j^a + S_j^v) As \frac{D_j}{\tau} (C_{1j} - C_{2j}) \quad (38)$$

$$Fe_{ij} = -(3 - 2i) z_j (S_j^a + S_j^v) As \frac{D_j}{\tau} \left( \frac{F}{RT} C_{kj} V \right) \quad (39)$$

$$Fb_{ij} = [(3 - 2i)(3 - 2j)](1 + j) Sbk As (C_{12})^2 C_{21} \quad (40)$$

---

<sup>1</sup> O volume de controle tem a mesma quantidade de cátions e ânions.

$$V = \gamma F \sum_j z_j (C_{1j} - C_{2j}) \quad (41)$$

$$S_{Na}^v = Sv\_Na(1 - e^{-\beta_{1Na} t_{1Na}}) \quad (42)$$

$$S_{Na}^v = Sv\_Na(e^{-\beta_{2Na} t_{2Na}}) \quad (43)$$

$$S_K^v = Sv\_K(1 - e^{-\beta_{1K} t_{1K}}) \quad (44)$$

$$S_K^v = Sv\_K(e^{-\beta_{2K} t_{2K}}) \quad (45)$$

$$\begin{aligned} vol \frac{dC_{ij}}{dt} = & -(3 - 2i) (S_j^a + S_j^v) As \frac{D_j}{\tau} (C_{1j} - C_{2j}) - \\ & (3 - 2i) z_j (S_j^a + S_j^v) As \frac{D_j}{\tau} \left( \frac{F}{RT} C_{kj} V \right) + \\ & [(3 - 2i)(3 - 2j)](1 + j) Sbk b As (C_{12})^2 C_{21} \end{aligned} \quad (46)$$

$$S_1^a = -\frac{3 D_1 C_{11} - C_{21} A_1}{2 D_2 C_{12} - C_{22} A_1} S_2^a \quad (47)$$

$$Sbk b = \frac{1 D_1 C_{11} - C_{21} A_1}{2 \tau (C_{12})^2 C_{21}} S_1^a \quad (48)$$

$$A_1 = 1 - \frac{FV}{RT} \quad (49)$$

A tabela de simbologia das equações (38) a (49) se encontra no Anexo B.

## 2.3 MODELOS EXISTENTES PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO NO AXÔNIO

### 2.3.1 Equação do Cabo

A equação de cabo é uma equação matemática derivada de um modelo de circuito elétrico da membrana e dos seus espaços intra e extracelular para fornecer uma descrição do fluxo de corrente e variação de tensão dentro e entre os neurônios, permitindo uma análise quantitativa e qualitativa dos mesmos (MEDINA e GRILL, 2015).

Este modelo foi desenvolvido pelo Lorde Kelvin e outros no século XIX para estudar a propagação de corrente elétrica por cabos telegráficos submarinos que uniam a Grã-Bretanha aos Estados Unidos.

Essa equação começou a ser usada na modelagem do fluxo de corrente em axônios por Matteucci e Herman, no início do século XX. Nas décadas de 1960 e 1970, o modelo do condutor central foi aplicado com grande sucesso por Rall à modelagem da propagação de potenciais de membrana por dendritos passivos, dando origem aos modernos modelos quantitativos de neurônios individuais com estrutura espacial.

As hipóteses utilizadas nesse modelo são:

1. os campos magnéticos podem ser desconsiderados;
2. a membrana celular é uma fronteira anular cilíndrica que separa dois condutores de corrente elétrica, as soluções intracelular e extracelular, que são consideradas como homogêneas, isotrópicas e que obedecem a lei de Ohm;
3. todas as variáveis elétricas têm simetria cilíndrica;
4. as correntes nos condutores externo e interno fluem apenas na direção longitudinal. A corrente flui pela membrana apenas na direção radial;
5. em uma dada posição longitudinal ao longo da célula, os condutores interno e externo são equipotenciais.

Dado que um espaço da membrana neuronal pode ser aproximado ao circuito elétrico como na Figura 6, essa mesma membrana pode ser adequadamente representada pelo circuito da Figura 7. A derivação da equação de cabo é uma aplicação da lei de Ohm, da lei de Kirchhoff, e da relação  $q = CV$ . Quando estas equações são combinadas, o resultado é a equação de cabo:

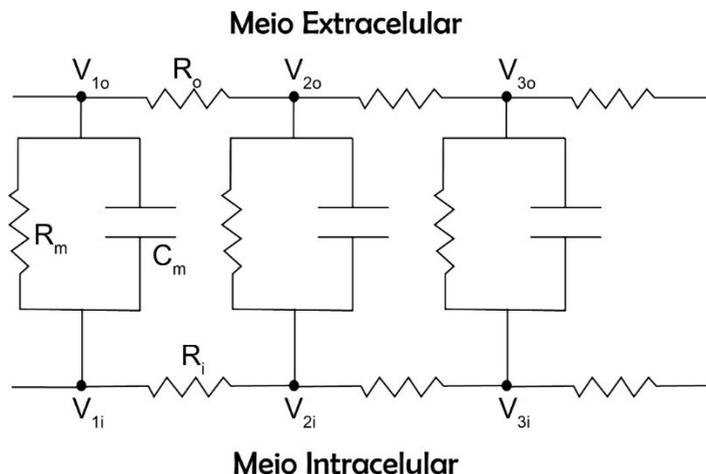
$$\frac{r_m}{r_a + r_e} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = r_m c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + (V_m + E_r) \quad (50)$$

A Equação (50) pode ser reescrita como:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \tau \frac{\partial V_m}{\partial t} + (V_m + E_r) \quad (51)$$

onde  $\lambda$  é conhecida como a constante de espaço, que é uma medida de decaimento de tensão com a distância ao longo do cabo e  $\tau$  como a constante de tempo, que é uma medida de decaimento de tensão com o tempo.

Figura 7 – Representação esquemática do circuito elétrico para a membrana neuronal.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

Na próxima seção será exemplificada a utilização da equação do cabo pelos autores Destexhe (1999) e Hallermann (2012).

### 2.3.1.1 Modelo de Destexhe

No artigo apresentado por Destexhe (1999) são utilizados neurônios neocorticais de gatos *in vivo* para a obtenção dos dados experimentais. O modelo possui o segmento inicial representado por um compartimento de  $20 \mu\text{m}$  de comprimento com  $1 \mu\text{m}$  de diâmetro e o axônio dividido em 10 compartimentos de  $100 \mu\text{m}$  de comprimento e  $0,5 \mu\text{m}$  de diâmetro. É considerada a existência dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  e de seus respectivos canais voltagem dependentes em todos os compartimentos. As principais equações do modelo dizem respeito as correntes iônicas e suas condutâncias (Equações (52) e (53)).

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (52)$$

$$I_{Kd} = g_{Kd} n^4 (V - E_K) \quad (53)$$

### 2.3.1.2 Modelo de Hallermann

Os autores utilizaram neurônios corticais de ratos masculinos da espécie Wistar de 3-5 semanas de vida para a obtenção dos dados experimentais. O modelo inclui o cálculo de corrente para os íons  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ , bem como o cálculo do gasto energético da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase pela consideração que uma molécula de ATP é consumida a cada 3  $\text{Na}^+$  que saem do meio intracelular. O cálculo matemático desse gasto energético é fornecido por uma extensão (NMODL) do software NEURON<sup>2</sup>, onde todo o modelo é executado. Esse modelo, segundo os autores, possui 13 parâmetros livres. Uma das principais inovações desse modelo é a Equação (54) para o cálculo da corrente de inativação para canais  $\text{K}^+$  de ativação rápida.

$$I_K = \bar{g}_{h1} n^8 h_1 (V - E_K) + \bar{g}_{h2} n^8 h_2 (V - E_K) \quad (54)$$

onde  $\bar{g}_{h1}$  e  $\bar{g}_{h2}$  são os picos de condutância da corrente de inativação lenta e rápida respectivamente.

### 2.3.2 Modelos de Eletrodifusão

Nos modelos neuronais com vários compartimentos, muitas vezes é necessário implementar a difusão iônica entre compartimentos e dentro de compartimentos. A difusão iônica pode ser formalizada usando a primeira lei de Fick, segundo a qual o fluxo líquido dos íons ( $J$ , ou seja, o fluxo de difusão ou a quantidade de íons por unidade de tempo) é igual ao produto do coeficiente de difusão ( $D_{\text{ion}}$ ), o gradiente de concentração espacial ( $d[\text{Ion}]/dx$ ) e a área na qual os íons difundem ( $A$ ). A difusão longitudinal (ao longo do comprimento do axônio) pode ser modelada unidimensionalmente como uma troca de íons entre compartimentos adjacentes.

Modelos de difusão unidimensional são computacionalmente rápidos. No entanto, para a modelagem realista da dinâmica iônica, modelos de difusão tridimensional completo incluindo difusão estocástica podem ser necessários (De Schutter 2010). Além disso, usar um modelo com

---

<sup>2</sup> NEURON é um ambiente de simulação de modelos individuais de neurônios ou de redes de neurônios. Website: [www.neuron.yale.edu/neuron/](http://www.neuron.yale.edu/neuron/)

apenas a difusão descrita pela primeira lei de Fick pressupõe que movimento iônico é conduzido na sua maior parte por gradientes de concentração do que por gradientes de potenciais elétricos. Esta simplificação pode ser removida usando a equação de eletrodifusão de Nernst–Planck, como utilizados nos modelos de Qian e Sejnowski (1989) e Loppreore et al. (2008) (MOHATRA *et al.*, 2015)

### 2.3.2.1 Modelo de Qian e Sejnowski

Qian e Sejnowski (1989) utilizam a Equação de Nernst-Planck (Equação (55)) unidimensional para descrever a movimentação iônica pelo axônio e a equação de fluxo de Goldman (Equação (56)) para representar o fluxo através da membrana neuronal.

$$\bar{J}_k = -D_k \left[ \bar{\nabla} n_k + \left( \frac{n_k F z_k}{RT} \right) \bar{\nabla} V \right] \quad (55)$$

$$J_{m,k} = \frac{P_k V F z_k}{RT} \left[ \frac{n_k^{out} - n_k \exp\left(\frac{V F z_k}{RT}\right)}{1 - \exp\left(\frac{V F z_k}{RT}\right)} \right] \quad (56)$$

onde  $n_k$  é a concentração da espécie iônica,  $z_k$  a valência iônica e  $P_k$  é a permeabilidade da membrana à espécie iônica.

Utilizando do modelo capacitivo para membrana, Qian e Sejnowski (1989) assumem que a mudança do potencial em compartimentos pequenos é igual à mudança total de cargas no compartimento dividido pela capacitância da membrana e, a partir dessa consideração, escreveram uma equação (Equação (57)) que representa o potencial de membrana para cada segmento.

$$V(z, t) = V_{rest} + \left( \frac{F d}{4 C_m} \right) \sum_k (n_k(z, t) - n_{k,rest}) z_k \quad (57)$$

### 2.3.2.3 Modelo de Loppreore

Loppreore *et al.* (2008) também utilizaram a Equação de Nernst-Planck (Equação 43) para o cálculo do fluxo iônico pelo axônio, mas realizaram a simulação tridimensional do axônio mielinizado, mais precisamente do nódulo de Ranvier. O potencial elétrico é calculado pela Equação de Poisson. Para o cálculo do fluxo iônico através da membrana

neuronal é utilizado o modelo de Hodgkin-Huxley para descrever os canais iônicos (Equações (6) a (11) e (58) a (63)).

$$\alpha_m(Na) = 0,1 \frac{V+40}{1-e^{(-0,1(V+4))}} \quad (58)$$

$$\beta_m(Na) = 4 \exp\left(-\frac{V+65}{18}\right) \quad (59)$$

$$\alpha_h(Na) = 0,07 \exp(-0,05(V + 65)) \quad (60)$$

$$\beta_h(Na) = \frac{1}{1+e^{(-0,1(V+35))}} \quad (61)$$

$$\alpha_n(K) = 0,01 \frac{V+55}{1-e^{(-0,1(V+55))}} \quad (62)$$

$$\beta_n(K) = 0,125 \exp\left(-\frac{V+6}{80}\right) \quad (63)$$

### 2.3.2.4 Modelo de Pods

Neste trabalho os autores (PODS, SCHONKE E BASTIAN, 2013) detalham a evolução das concentrações das espécies iônicas ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ) e do campo elétrico resultante no interior e exterior da célula neuronal durante a propagação de um PA ao longo da membrana axonal. As equações de Poisson-Nernst-Planck são utilizadas para descrever essa propagação, enquanto o fluxo transmembranar é descrito por um modelo do tipo Hodgkin-Huxley. As principais equações que compõem o modelo são apresentadas a baixo.

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} + \Delta F_i = 0 \quad (64)$$

$$F_i = -D_i(\nabla n_i + z_i n_i \nabla \Phi) \quad (65)$$

$$\nabla(\epsilon \nabla \Phi) = \frac{e^2 N_A}{\epsilon_0 K T} \sum_i z_i n_i \quad (66)$$

$$g_K = g_{K_v} + g_{K_L} \quad (67)$$

$$g_{Na} = g_{Na_v} + g_{Na_L} \quad (68)$$

$$g_{Cl} = 0 \quad (69)$$

$$f_i^{memb}(x) = g_i \frac{kT}{e^2 z^2 N_A} \left( z[\Phi] + \ln \frac{n_i^{ES}}{n_i^{CY}} \right) \quad (70)$$

$n_i$  são as concentrações relativas,  $N_A$  é o número de Avogrado,  $z_i$  é a valência,  $D_i$  é o coeficiente de difusão,  $\Phi$  é o potencial elétrico adimensional,  $g_i$  ( $i = Na^+, K^+, Cl^-$ ) é a condutância descrita pelo modelo de Koch (2004), sendo esta dividida em condutância dos canais voltagem dependentes (v) e condutância dos canais passivos (L),  $n_i^{ES}$  é a concentração relativa no meio extracelular e  $n_i^{CY}$  é a concentração relativa do meio intracelular.

## 2.4 PROPOSTA DO MODELO ELETRODIFUSIVO PARA O POTENCIAL DE AÇÃO E PROPAGAÇÃO DO PA

Os modelos apresentados nas seções anteriores foram ordenados em um quadro comparativo (Quadro 2). Em vista dessa comparação, ao final este trabalho pretende-se apresentar um modelo que utilizada a eletrodifusão para descrever o potencial de ação e a sua propagação no interior do axônio. Além disso, pretende-se utilizar uma função simplificada para o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem-dependentes e para calcular o fluxo da bomba  $Na^+/K^+$ -ATPase. A função do curso temporal possuiria apenas um parâmetro livre diferentemente das funções que são utilizadas comumente, as quais possuem diversos parâmetros.

Nas próximas seções será apresentada mais detalhadamente o modelo eletrodifusivo para o potencial de ação e o modelo eletrodifusivo para a propagação.

Quadro 3: Comparação entre os modelos matemático citados na seção 2.2 e 2.3 com o modelo proposto por este trabalho.

	Qian (1989)	Destexhe (1999)	Hernández (2000)	Arhem (2007)	Quinaud (2016)
Nº de tipos iônicos	2	2	3	2	2
Mielina	NÃO	NÃO	-	-	SIM
Propriedade que permite o fluxo transmembrar	Permeabilidade	Condutância	Área	Permeabilidade	Área dos canais
Bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
Propagação	Eletrodifusão	Eq. Cabo	-	-	Eletrodifusão
Fluxo transmembrar	Eletrodifusão	Tipo HH	Eletrodifusão	Tipo HH	Eletrodifusão

Fonte: elaborado pela autora.

Continuação Quadro 4: Comparação entre os modelos matemático citados na seção 2.2 e 2.3 com o modelo proposto por este trabalho.

	Lopreore <i>et al</i> (2008)	Cressman (2009)	Quinaud (2011)	Haller-mann <i>et al</i> (2012)	Pods <i>et al</i> (2013)	Quinaud (2016)
Nº de tipos iônicos	2	2	2	3	3	2
Mielina	SIM	-	-	SIM	Não	SIM
Propriedade que permite o fluxo transmembrar	Condutância	Condutância	Área dos canais	Condutância	Condutância	Área dos canais
Bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	NÃO	SIM	SIM	SIM	Não	SIM
Propagação	Eletrodifusão	-	-	Eq. Cabo	Eletrodifusão	Eletrodifusão
Fluxo transmembrar	Tipo HH	Tipo HH	Eletrodifusão	Tipo HH	Tipo HH	Eletrodifusão

Fonte: elaborado pela autora.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada para desenvolver os modelos estão descritos abaixo:

- a) análise do modelo desenvolvido na dissertação de mestrado: nessa análise foram identificadas as partes do modelo a serem melhoradas. Nesta etapa decidiu-se que o modelo futuro seria implementado no software Fortran da Intel®;
- b) revisão bibliográfica dos parâmetros utilizados no modelo de Quinaud (2011): a validade dos valores dos parâmetros usados e os novos parâmetros utilizados se encontram na Tabela 1;

Tabela 1: Parâmetros utilizados na solução do modelo matemático.

Parâmetro	Valor	Referência
$C_{1K}$ (mM)	140,0	Augustine et al., 2004
$C_{2K}$ (mM)	5,0	Augustine et al., 2004
$C_{1Na}$ (mM)	15,0	Augustine et al., 2004
$C_{2Na}$ (mM)	145,0	Augustine et al., 2004
$D_k$ ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	$1,98 \cdot 10^{-2}$	Calculado
$D_{Na}$ ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	$2,91 \cdot 10^{-2}$	Calculado
$\epsilon_m$ ( $\mu\text{F}/\text{cm}$ )	$7,97 \cdot 10^{-7}$	Glaser, 2012
$\tau$ (nm)	10	Deleu et al., 2014
raio ( $\mu\text{m}$ )	0,5	Imposto
$A_s$ ( $\mu\text{m}^2$ )	3,1416	Calculado
$A_c$ ( $\mu\text{m}^2$ )	0,785	Tajparast e Glavinović, 2009
$\delta$ (nm)	12,5	Imposto

Fonte: elaborado pela autora.

- c) escolha da região a ser modelada e o tipo axonal: nessa etapa foi decidido que o modelo a ser desenvolvido seria implementado na região do axônio e não apenas no botão sináptico. Também foi decidido que primeiramente seria desenvolvido um modelo para o axônio sem mielina e, posteriormente, um modelo para o axônio com mielina;
- d) desenvolvimento das equações para o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem-dependentes: as equações utilizadas na dissertação de mestrado necessitavam de 4 parâmetros para cada tipo iônico considerado. Devido ao grande número de parâmetros foi desenvolvido uma equação que possuísse um único parâmetro livre para descrever a ativação e inativação de cada tipo iônico;

- e) revisão da equação para o fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase do modelo de Quinaud (2011): com essa revisão, algumas alterações nesta equação foram necessárias e serão apresentadas na Seção 4.1.2;
- f) revisão da equação para o potencial de membrana do modelo de Quinaud (2011);
- g) implementação do modelo para o fluxo transmembranar;
- h) revisão bibliográfica dos dados experimentais e parâmetros para o modelo de potencial de ação (fluxo transmembranar): os dados experimentais serão apresentados na seção 3.1;
- i) otimização dos parâmetros livres para o modelo de potencial de ação: foi utilizado um método de otimização de busca binária para obter os valores dos parâmetros livres do modelo de potencial de ação;
- j) análise dos resultados advindos do modelo de potencial de ação: os resultados foram analisados no software *GraphPad Prism*<sup>®</sup>;
- k) desenvolvimento da equação para o fluxo axial;
- l) implementação do modelo para propagação do PA em axônio sem mielina. Foi simulado um axônio sem mielina, mas que se comportasse como um axônio mielinizado, ou seja, que não houvesse decaimento do potencial de ação ao longo do axônio. Para tanto, foi necessário que o número de canais iônicos voltagem dependentes nos compartimentos do axônio possuísse exatamente o mesmo número de canais que o SIA. A ideia de um axônio sem mielina que não possui decaimento do potencial de ação ao longo do axônio foi proposta com o objetivo de comparar o gasto energético que esse tipo de axônio teria para se comportar como um axônio mielinizado;
- m) revisão bibliográfica dos parâmetros para o modelo de propagação do PA em axônio sem mielina. Para desenvolver este modelo foram utilizados os dados experimentais de Hallermann *et al.* (2012), onde foi possível obter os valores da densidade de canais através da condutância encontrada, o valor do raio e do comprimento de cada segmento do axônio. Para fazer a conversão do valor de condutância para densidade de canais foram utilizados os valores de condutância de canais individuais, sendo 17 pS/canal para os canais de íons sódio (DEBANNE *et al.*, 2011) e 37 pS/canal para os canais de íons potássio (KANG; HUGUENARD; PRINCE, 2000). Esses parâmetros se encontram na Tabela 2;

- n) análise dos resultados advindos do modelo de propagação do PA em axônio sem mielina: os resultados foram analisados no software *GraphPad Prism*<sup>®</sup>;
- o) implementação do modelo para propagação do PA em axônio com mielina: utilizando como base o modelo de propagação do PA em axônio sem mielina, foram introduzidas as características da bainha de mielina em vários compartimentos, intercalados por compartimentos que possuem as características do nódulo de Ranvier;

Tabela 2: Características fisiológicas de cada seção do axônio sem mielina.



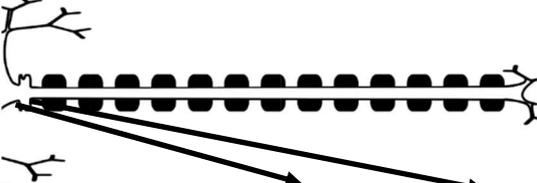
	Anterior ao SIA	SIA	Axônio	Unidade
Comprimento	30	25	1945	$\mu\text{m}$
Número de compartimentos	8	6	486	-
Raio	0,85	0,85	0,25	$\mu\text{m}$
Densidade canais passivos $\text{Na}^+$	17,75	16,14	8,07	canais/ $\mu\text{m}^2$
Densidade canais passivos $\text{K}^+$	110	100	50	canais/ $\mu\text{m}^2$
Densidade de canais voltagem dependentes de $\text{Na}^+$	29,41	411,76	411,76	canais/ $\mu\text{m}^2$
Densidade de canais voltagem dependentes de $\text{K}^+$	10,81	56,75	56,75	canais/ $\mu\text{m}^2$
Constante de tempo dos canais $\text{Na}^+$	0,1	0,2	0,1	ms
Constante de tempo dos canais $\text{K}^+$	0,7	0,7	0,7	ms
Constante dielétrica	$7,969 \cdot 10^{-11}$	$7,969 \cdot 10^{-11}$	$7,969 \cdot 10^{-11}$	$\text{C}^2/\text{Nm}^2$

Fonte: HALLERMANN *et al.* (2012).

- p) revisão bibliográfica dos dados experimentais e parâmetros para o modelo de propagação do PA em axônio com mielina: do mesmo

- modo que no modelo de propagação do Pa em axônio sem mielina, neste modelo também foram utilizados os dados experimentais de Hallermann *et al.* (2012) (Seção 3.1). Para fazer a conversão do valor de condutância para densidade de canais foram utilizados os mesmos valores já apresentados. Os parâmetros se encontram na Tabela 3;
- q) implementação dos dados oriundos da revisão bibliográfica no modelo de propagação;
  - r) análise dos resultados advindos do modelo de propagação do PA em axônio com mielina: os resultados foram analisados no software *GraphPad Prism*<sup>®</sup>;
  - s) comparação do modelo proposta para propagação do PA em axônio com mielina com o modelo de Hallermann *et al.* (2012): as comparações foram analisadas no software *GraphPad Prism*<sup>®</sup>.

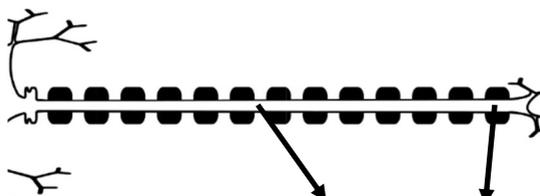
Tabela 3: Características fisiológicas de cada seção do axônio com mielina.



	Anterior ao SIA	SIA	Unidade
Número de compartimentos	1·8	1·6	-
Raio	0,85	0,85	μm
Espessura da membrana	10	10	nm
Espessura da camada adjacente a membrana	2	2	nm
Densidade canais passivos Na <sup>+</sup>	17,75	22,59	canais/μm <sup>2</sup>
Densidade canais passivos K <sup>+</sup>	110	140	canais/μm <sup>2</sup>
Condutância para os íons Na <sup>+</sup>	500	7000	pS/μm <sup>2</sup>
Densidade de canais voltagem dependentes de Na <sup>+</sup>	29,41	411,76	canais/μm <sup>2</sup>
Condutância para os íons K <sup>+</sup>	400	2100	pS/μm <sup>2</sup>
Densidade de canais voltagem dependentes de K <sup>+</sup>	10,81	56,75	canais/μm <sup>2</sup>
Constante de tempo dos canais Na <sup>+</sup>	0,1	0,2	ms
Constante de tempo dos canais K <sup>+</sup>	0,7	0,5	ms
Constante dielétrica	7,969·10 <sup>-11</sup>	7,969·10 <sup>-11</sup>	C <sup>2</sup> /Nm <sup>2</sup>

Fonte: HALLERMANN *et al.* (2012).

Continuação Tabela 4: Características fisiológicas de cada seção do axônio com mielina.



	Nódulo de Ranvier	Mielina	Unidade
Número de compartimentos	18·1	18·25	-
Raio	0,25	0,25	μm
Espessura da membrana	10	10	nm
Espessura da camada adjacente a membrana	2	2	nm
Densidade canais passivos Na <sup>+</sup>	8,07	0	canais/ μm <sup>2</sup>
Densidade canais passivos K <sup>+</sup>	50	0	canais/ μm <sup>2</sup>
Condutância para os íons Na <sup>+</sup>	7000	0	pS/μm <sup>2</sup>
Densidade de canais voltagem dependentes de Na <sup>+</sup>	411,76	0	canais/ μm <sup>2</sup>
Condutância para os íons K <sup>+</sup>	2100	0	pS/μm <sup>2</sup>
Densidade de canais voltagem dependentes de K <sup>+</sup>	56,75	0	canais/ μm <sup>2</sup>
Constante de tempo dos canais Na <sup>+</sup>	0,1	-	ms
Constante de tempo dos canais K <sup>+</sup>	0,7	-	ms
Constante dielétrica	7,969·10 <sup>-11</sup>	1,328·10 <sup>-11</sup>	C <sup>2</sup> /Nm <sup>2</sup>

Fonte: HALLERMANN *et al.* (2012).

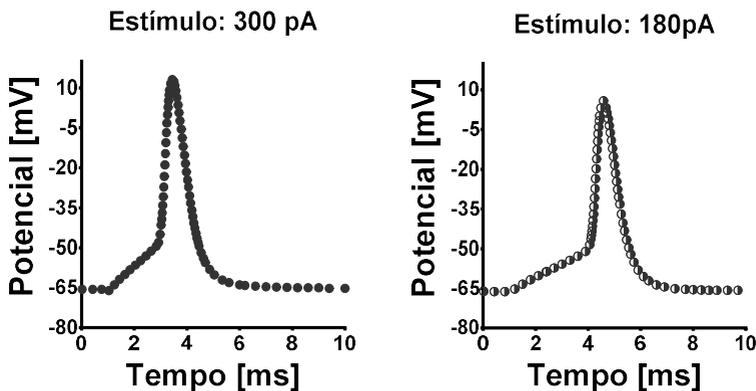
Como descrito acima, dois conjuntos de dados experimentais foram utilizados. Os conjuntos de dados experimentais de Berg (2014) foram utilizados para comparação com os resultados da simulação com o modelo para potencial de ação. O conjunto de dados experimentais de Hallerman *et al.* (2012) foram utilizados para comparação com as simulações dos modelos de propagação do PA pelo axônio. Esses dados serão apresentados na próxima seção.

### 3.1 DADOS EXPERIMENTAIS PARA VALIDAÇÃO DO MODELO

Os conjuntos de dados consistem de gravações eletrofisiológicas de fatias no método “whole cell current clamp” feitas a partir de neurônios individuais de secções coronais do córtex visual de ratos adultos machos. Os experimentos de Berg (2014) foram realizados na presença de agentes bloqueadores de transmissão sináptica rápida. Os dados são apresentados como corrente injetada (em pA) e tensão registrada (em mV) e amostrados a 200 kHz; assim, cada linha tem um intervalo de tempo de 0,005 ms. Cada rastreamento inclui um pulso quadrado de 50 pA, de 10 ms de duração, para permitir a verificação correta da compensação do balanço de ponte.

As curvas experimentais foram nomeadas pelo valor de estímulo utilizado para a deflagração do potencial de ação (Figura 8).

Figura 8 – Dados experimentais de Berg (2014).

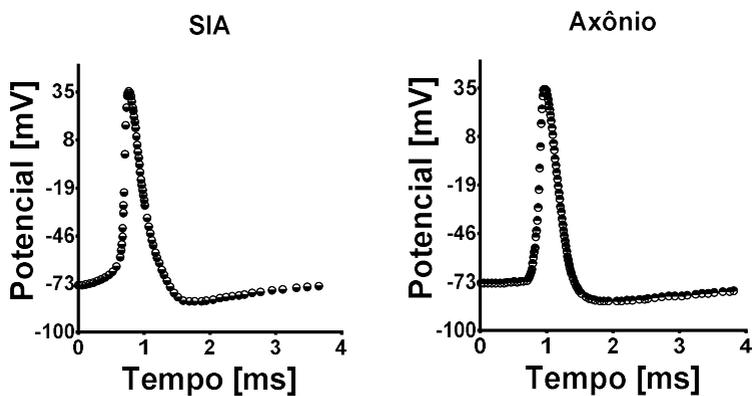


Fonte: BERG (2014).

Nos experimentos de Hallerman *et al.* (2012) (Figura 9), fatias cerebrais do córtex de ratos Wistar machos (3-5 semanas de idade) foram perfundidos com um fluido cerebrospinal artificial oxigenado (95% O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>), que consiste em 125 mM de NaCl, 25 mM NaHCO<sub>3</sub>, 3 mM KCl, 1,25 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 mM glucose, 2 mM CaCl<sub>2</sub> e 1 mM MgCl<sub>2</sub>. Gravações “whole-cell” e “outside-out voltage-clamp” foram feitas a partir de dendritos, soma, parte final do SIA e da parte distal do axônio (distância do soma maior que 300 μm) dos neurônios L5. As gravações do “voltage-clamp” foram efetuadas com um amplificador Axopatch

200B (Molecular Devices); sinais foram filtrados a 10 kHz e amostrados a 50-100 kHz E a aquisição dos dados foi feita com o software Axograph X (Axograph Scientific). Todos os dados foram obtidos a  $33 \pm 2$  °C.

Figura 9 – Dados experimentais de Hallerman (2012).



Fonte: HALLERMANN *et al.* (2012).

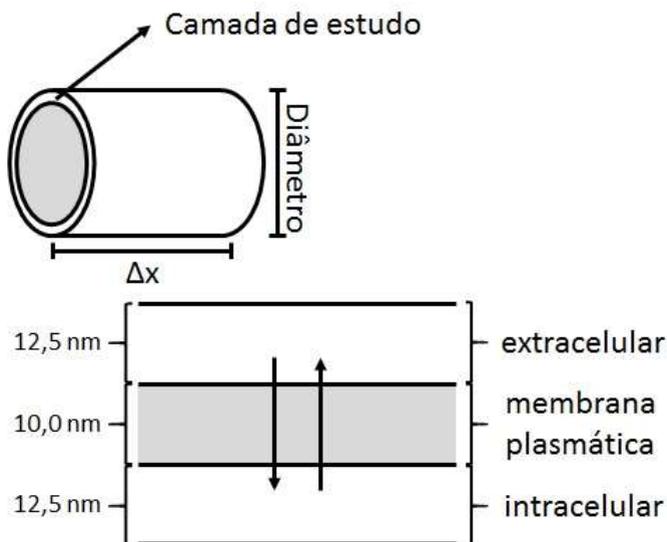


## 4 MODELAGEM MATEMÁTICA

A modelagem permite a exploração da interação entre a morfologia axonal e as propriedades da membrana passiva e ativa na determinação da passagem do sinal. Modelos realistas para mudanças de concentração iônica devem capturar os aspectos essenciais da dinâmica iônica que é relevante para a função neuronal. As mudanças de concentração iônica afetam muitos canais iônicos e, conseqüentemente, afetam também o potencial de membrana. A dinâmica iônica é um determinante importante da plasticidade sináptica, da excitabilidade e da inibição neuronal.

### 4.1 MODELO PARA O POTENCIAL DE AÇÃO (FLUXO TRANSMEMBRANAR)

Figura 10 - Representação esquemática da camada de estudo no modelo de potencial de ação.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

O modelo visa utilizar os conhecimentos da engenharia química para o entendimento dos fenômenos de transporte que ocorrem durante um potencial de ação em um axônio. Para tanto, foi utilizado o conceito da eletrodifusão para descrever a movimentação dos íons sódio e potássio

através da membrana plasmática de um neurônio em uma abordagem determinística. O meio intracelular é considerado uma região homogênea separado por uma membrana permeável do meio extracelular, onde as concentrações iônicas são consideradas constantes, uma vez que o mesmo possui um volume muito superior que o volume intracelular estudado. No estado de repouso, os íons  $\text{Na}^+$  possuem maior concentração no meio externo, enquanto os íons  $\text{K}^+$  possuem maior concentração no meio intracelular.

Para os íons  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$ , os fenômenos que possibilitam o fluxo iônico pela membrana são:

$$[\text{Acúmulo}] = \left[ \begin{array}{c} \text{Fluxo} \\ \text{Eletrodifusivo} \end{array} \right] + \left[ \begin{array}{c} \text{Fluxo} \\ \text{Bomba } \text{Na}^+/\text{K}^+ \text{-ATPase} \end{array} \right] \quad (71)$$

A eletrodifusão pode ser dividida em duas partes: uma tem como força motriz o gradiente de concentração dos íons envolvidos ( $C_{ij}$ , [ $\text{mol}/\text{m}^3$  ou  $\text{mM}$ ]) entre os dois lados da membrana e a outra parte usa como força motriz a diferença de potencial da membrana plasmática. Entretanto, íons são pouco solúveis em lipídios, ou seja, eles somente podem atravessar a membrana com auxílio de algum componente transmembrânico e/ou por eletrodifusão através de canais aquosos. Esta última possibilidade é a considerada para modelar o fluxo iônico eletrodifusivo.

Para efeito de simplificação, nesse modelo foi considerada uma média dos canais voltagem dependentes, não especificando um determinado tipo e apenas dividindo-os pela espécie iônica predominante que atravessa o canal. Outra consideração utilizada neste modelo é a presença de canais iônicos dos íons sódio e potássio do tipo passivos ( $N_j^a$ ), os quais estão constantemente abertos, e voltagem-dependentes ( $N_j^v$ ), que como o próprio nome já especifica dependem da mudança do potencial de membrana para abrir.

A seguinte notação é usada para representar as concentrações:  $C_{ij}$  é a concentração do íon  $j$  na região  $i$ ;  $i = 1$  refere-se ao meio interno e  $i = 2$  ao externo;  $j = \text{K}$  ao íon potássio e  $j = \text{Na}$  ao íon sódio. As mesmas notações são usadas para os fluxos.

### 4.1.1 Fluxo Eletrodifusivo (Feqij)

$$Feq_{ij} = [\text{Sinal}][\text{Permeabilidade}] \cdot \left[ \begin{array}{l} \text{Gradiente químico} \\ \text{e elétrico} \end{array} \right] \quad (72)$$

A permeabilidade é diretamente proporcional ao coeficiente de difusão ( $D_j$ , [m<sup>2</sup>/ms]), à área de um único canal ( $Ac$ , [m<sup>2</sup>]) e inversamente proporcional à espessura de membrana ( $\tau$ , [m]). O sinal será determinado pelo gradiente. Sendo assim, considerando a concentração interna menos a concentração externa, teremos (-) para  $i = 1$  e (+) para  $i = 2$ .

A ordem das concentrações no termo gradiente químico faz com que a diferença de potencial seja vista a partir da região interna. Deste modo, um aspecto importante é que o gradiente elétrico é proporcional à concentração do íon, na fase da qual ela sai. Então, para  $V < 0$ , os fluxos de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> dependem das concentrações externas.

Reunindo todas as informações, a equação do fluxo eletrodifusivo generalizada para as diferentes regiões e íons é representada pela Equação (66):

$$Feq_{ij} = -(3 - 2i) (N_j^a + N_j^v) Ac \frac{D_j}{\tau} \cdot \left[ (C_{1j} - C_{2j}) + \left( z_j \frac{FV}{RT} C_{\alpha j} \right) \right] \quad (73)$$

$$Feq_{1Na} = - (N_{Na}^a + N_{Na}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot \left[ (C_{1Na} - C_{2Na}) + \left( z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha Na} \right) \right] \quad (74)$$

$$Feq_{1K} = - (N_K^a + N_K^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot \left[ (C_{1K} - C_{2K}) + \left( z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K} \right) \right] \quad (75)$$

onde  $z_j$  é a valência,  $F$  é a constante de Faraday [C/mol] e a unidade do fluxo é mol/ms. O valor de  $\alpha$  é obtido da seguinte forma: para o potencial de membrana maior que zero,  $\alpha$  é igual a 1 e para o potencial de membrana menor que zero,  $\alpha$  é igual a 2.

Utilizando da equação de eletrodifusão é possível calcular a corrente iônica ( $I_{ij}$ , [A/m<sup>2</sup>]) ocasionada por esse fluxo (Equação (76)). Como no estado estacionário o valor de corrente iônica é nulo, diferentemente do fluxo eletroquímico, foi adotado que o valor da

corrente iônica calculada pelo  $Feq_{ij}$  seria o valor desse fluxo em qualquer tempo subtraído do  $Feq_{ij}$  no repouso:

$$I_{ij} = -z_j F \frac{(Feq_{ij} - Feq_{ij}^{resp})}{\text{área da membrana}} \quad (76)$$

Para possibilitar o cálculo do fluxo eletrodifusivo é necessário ainda a equação para a diferença de potencial transmembrânico ( $V$ , [voltz]). Essa equação é determinada pela mudança total de cargas no interior da célula neuronal, do mesmo modo que sugerem os autores Qian e Sejnowski (1989):

$$V = V_{rest} + \frac{\tau^2 F}{\varepsilon_m} \cdot \sum_j z_j \cdot (C_{1j} - C_{1j}^{rest})_j \quad (77)$$

onde  $\varepsilon_m$  é a constante dielétrica da membrana [ $\mu\text{F}/\text{cm}$ ] e  $V_{rest}$  é o potencial de membrana no repouso [V].

#### 4.1.2 Fluxo através da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase

Além da eletrodifusão, outro mecanismo que provoca a variação de concentração dos íons sódio e potássio através da membrana plasmática do neurônio é a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase.

A bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase funciona retirando 3 íons sódio do interior da célula e introduzindo 2 íons potássio. A ação dessa bomba compensa os fluxos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  através dos canais passivos, mantendo o potencial de membrana no repouso.

O fluxo através da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase é representado por um transporte de massa provocado pela ação da mesma. Este transporte é descrito por uma cinética global.

$$\left[ \begin{array}{c} \text{Fluxo} \\ \text{Bomba } \text{Na}^+/\text{K}^+ \end{array} \right] = \left[ \begin{array}{c} \text{área de} \\ \text{escoamento} \end{array} \right] \cdot \left[ \begin{array}{c} \text{cinética} \\ \text{global} \end{array} \right] \quad (78)$$

A área de escoamento da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  é dependente do número de bombas existentes na área superficial total da membrana:

$$\left[ \begin{array}{c} \text{área de} \\ \text{escoamento} \end{array} \right] = S_b A_s \quad (79)$$

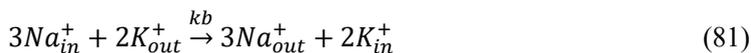
sendo  $S_b$  a densidade de bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , calculada da seguinte forma:

$$S_b = \frac{\text{área superficial total ocupada pelas bombas Na}^+/\text{K}^+ \text{-ATPase}}{\text{área superficial total da membrana}} \quad (80)$$

Considerações importantes para o desenvolvimento da equação cinética global da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  são:

- relação estequiométrica;
- funcionamento apenas na presença do número completo de íons, ou seja, apenas na presença de 3 íons sódio do meio intracelular e 2 íons potássio do meio extracelular;
- dependência das concentrações iônicas.

Levando em conta estas considerações, neste trabalho foi proposta a seguinte cinética de reação (Equações (81) e (82)) para bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase:



$$r = kb (C_{1N})^3 (C_{2K})^2 \quad (82)$$

onde  $\text{Na}_{in}^+$  representa os íons sódio na região interna e  $\text{Na}_{out}^+$  na região externa, do mesmo modo  $\text{K}_{in}^+$  representa os íons potássio na região interna e  $\text{K}_{out}^+$  na região externa;  $kb$  representa a constante cinética da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e  $r$  é a velocidade da reação.

A direção é determinada sabendo-se que os íons sódio são retirados da região interna e o potássio da região externa. A direção do fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  é descrita na Tabela 4.

Tabela 5: Representação da direção do fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Íon \ Região	Intracelular	Extracelular
$\text{Na}^+$	-	+
$\text{K}^+$	+	-

Fonte: QUINAUD (2011)

A partir da Tabela 5 é possível formular uma expressão matemática (Equação (83)) que representa o sinal do fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase.

$$[\text{Sinal}] = (3 - 2i)(3 - 2j) \quad (83)$$

Apenas para exemplificar, considerando o íon  $\text{Na}^+$  ( $j=2$ ) na região interna ( $i=1$ ), o sinal seria:

$$[\text{sinal}] = (3 - 2i)(3 - 2j) = (3 - 2.1)(3 - 2.2) = -1 \quad (84)$$

ou seja, o sinal indica que o íon  $\text{Na}^+$  é retirado da região interna.

Em vista de que os parâmetros  $kb$  e  $Sb$  formam um produto na equação e nunca aparecem separadamente, eles são relacionados e não podem ser determinados individualmente. A partir deste ponto eles serão considerados um único parâmetro:

$$Sbkb = Sb \cdot kb$$

Assim, a equação geral para o fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase está representada na Equação (78):

$$Fb_{ij} = [(3 - 2i)(3 - 2j)] \cdot Sbkb \, A_s \, C_{1Na}^3 C_{2K}^2 \quad (85)$$

onde  $Sbkb$  é o produto formado pela fração de área ocupada pelas bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase e o coeficiente cinético [ $\text{m}^3/\text{mol}^4 \cdot \text{ms}$ ], e  $A_s$  é o valor da área estudada [ $\text{m}^2$ ].

### 4.1.3 Equações de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes

A ativação de um único canal voltagem dependente é uma função probabilística do tempo e da tensão. Entretanto, com a ativação de vários canais, uma média pode ser calculada, obtendo uma única equação que prevê a alteração conformacional de toda a população de canais. Assim, o curso temporal da mudança de permeabilidade de um determinado íon é um reflexo da média de tempo de ativação e inativação de muitos canais individuais (BYRNE, 2003). Foi através desse raciocínio que o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes foram representados por uma função semelhante à função distribuição de velocidade de Maxweel (Equações (86) e (87)). As deduções dessas equações se encontram no apêndice A.

$$N_K^v = Nv\_K \left( \left( \frac{t}{\tau_K} \right)^2 \frac{\exp\left(-\left(\frac{t}{\tau_K}\right)^2\right)}{\exp(-1)} \right) \quad (86)$$

$$N_{Na}^v = Nv\_Na \left( \left( \frac{t}{\tau_{Na}} \right)^2 \frac{\exp\left(-\left(\frac{t}{\tau_{Na}}\right)^2\right)}{\exp(-1)} \right) \quad (87)$$

onde  $\tau_{Na}$  e  $\tau_K$  são as constantes de tempo de ascensão dos íons sódio e potássio [ms], respectivamente, e  $Nv\_j$  é a densidade de canais voltagem dependentes [ $m^{-2}$ ].

#### 4.1.4 Deflagração do Potencial de Ação

No modelo, o PA foi deflagrado por meio da aplicação de uma função linear de influxo de íons  $Na^+$  para simular a injeção desses íons na membrana axonal estudada. A Equação (88) representa esse influxo.

$$F_{1Na}^{inj} = \beta \text{Estímulo} (t - t_o) \quad (88)$$

onde  $\beta$  é a constante de proporcionalidade para o estímulo; *Estímulo* é o valor da corrente injetada para deflagrar o PA [180 pA e 300 pA] e  $t_o$  é o tempo do início do estímulo [1 ms].

#### 4.1.5 Equação global do balanço de massa

A equação geral do balanço de massa para os íons sódio e potássio é representada pelas Equações (89) e (90):

$$\delta \frac{dC_{1K}}{dt} = - (N_K^a + N_K^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot \left[ (C_{1K} - C_{2K}) + \left( z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K} \right) \right] + Sbk b C_{1Na}^3 C_{2K}^2 \quad (89)$$

$$\delta \frac{dC_{1Na}}{dt} = - (N_{Na}^a + N_{Na}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot \left[ (C_{1Na} - C_{2Na}) + \left( z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha Na} \right) \right] - Sbk b C_{1Na}^3 C_{2K}^2 \quad (90)$$

#### 4.1.6 Período de repouso

Durante o potencial de repouso não existe variação líquida de concentração em relação ao tempo, possibilitando escrever uma relação

entre os canais passivos de sódio e potássio e uma relação entre os canais passivos de potássio e a constante da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Estas relações são necessárias para que essa condição de estado estacionário seja satisfeita.

Sendo assim, o balanço de massa para esse período é descrito nas Equações (91) e (92):

- para o íon potássio:

$$0 = -N_K^a \text{Ac} \frac{D_K}{\tau} \left[ (C_{1K} - C_{2K}) + \left( z_K \frac{F}{RT} C_{2K} V \right) \right] + S b k b C_{1Na}^3 C_{2K}^2 \quad (91)$$

- para o íon sódio:

$$0 = -N_{Na}^a \text{Ac} \frac{D_{Na}}{\tau} \left[ (C_{1Na} - C_{2Na}) + \left( z_{Na} \frac{F}{RT} C_{2Na} V \right) \right] - S b k b C_{1Na}^3 C_{2K}^2 \quad (92)$$

Através das equações no repouso, obteve-se as seguintes relações descritas nas Equações (93) e (94):

$$N_{Na}^a = - \frac{D_K}{D_{Na}} \left[ \frac{C_{1K} - C_{2K} \left( 1 - \frac{FV}{RT} \right)}{C_{1Na} - C_{2N} \left( 1 - \frac{FV}{RT} \right)} \right] N_K^a \quad (93)$$

$$S b k b = \frac{D_K}{\tau} \text{Ac} \left[ \frac{C_{1K} - C_{2K} \left( 1 - \frac{FV}{RT} \right)}{C_{1Na}^3 C_{2K}^2} \right] N_K^a \quad (94)$$

de onde se conclui que, conhecidos os coeficientes de difusão,  $D_{Na}$  e  $D_K$ , e escolhendo o valor de  $N_K^a$ , o repouso é satisfeito.

#### 4.1.7 Cálculo das constantes de difusão

Neste trabalho não são conhecidos os valores de  $D_K$  e  $D_{Na}$ . Pode-se estimá-los pela equação de Wilke-Chang (KIRWAN, 1987):

$$D_{AB} = \frac{7,4 \cdot 10^{-8} (\varphi M_B)^{1/2} T}{\mu_B V_A^{0,6}} \quad (95)$$

onde  $M_B$  é a massa molecular do solvente [ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ],  $T$  é a temperatura [K],  $V_A$  é o volume molar do íon [ $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ],  $\varphi$  é o fator de associação do solvente e  $\mu_B$  é a viscosidade do solvente nas condições de temperatura e pressão do sistema [cP]. De acordo com Kuimova (2009) a viscosidade

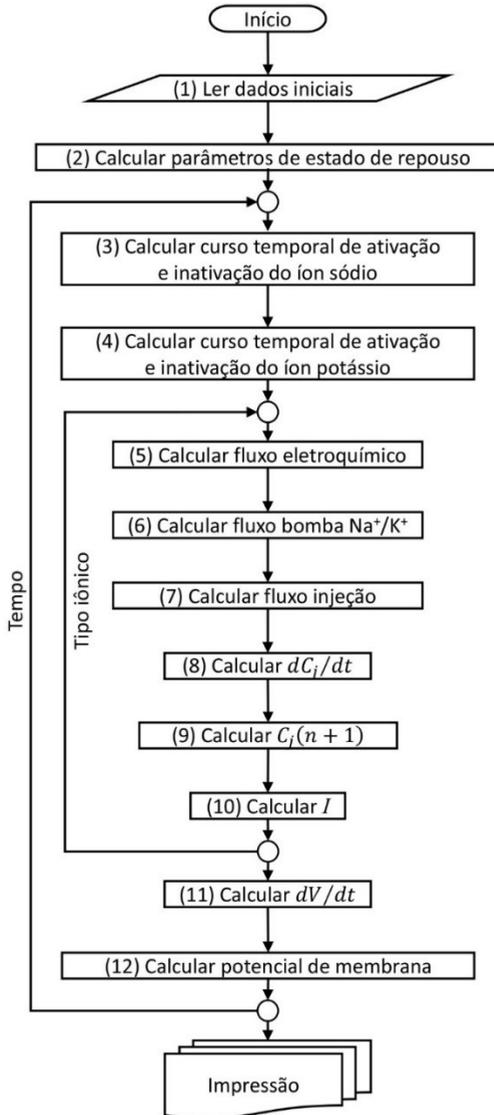
do meio intracelular é de aproximadamente 50 cP, ou seja, cinquenta vezes maior que da água pura.

#### 4.1.8 Algoritmo

O sistema apresentado na Figura 11 inicia com as concentrações iniciais de repouso (Etapa 1) e seus valores são: 140 mM para o potássio no meio intracelular, 5 mM para o potássio no meio extracelular, 15 mM para o sódio no meio intracelular e 145 mM para o sódio no meio extracelular. Com esses valores é possível obter os valores dos parâmetros de repouso, os quais são calculados pelas Equações (93) e (94) (Etapa 2). Dependente do tempo e do potencial de membrana, o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes dos íons  $\text{Na}^+$  (Etapa 3) e  $\text{K}^+$  (Etapa 4) podem ser calculados (Equações (86) e (87)), o fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Etapa 6) pela Equação (85) e o fluxo de injeção (Etapa 7) pela Equação (88).

Após o cálculo de todos os fluxos, a variação de concentração dos íons pelo tempo (Etapa 8) pode ser obtida (Equação (89) e (90) e é através dessa variação que é possível atualizar os valores de concentração (Etapa 9), bem como calcular a corrente iônica pela Equação (76) (Etapa 10) e a variação do potencial de membrana pelo tempo (Etapa 11). Com o novo valor de concentração é possível calcular o potencial de membrana (Etapa 12) através da Equação (77).

Figura 11 - Diagrama simplificado do algoritmo para o cálculo dos fluxos transmembrânicos

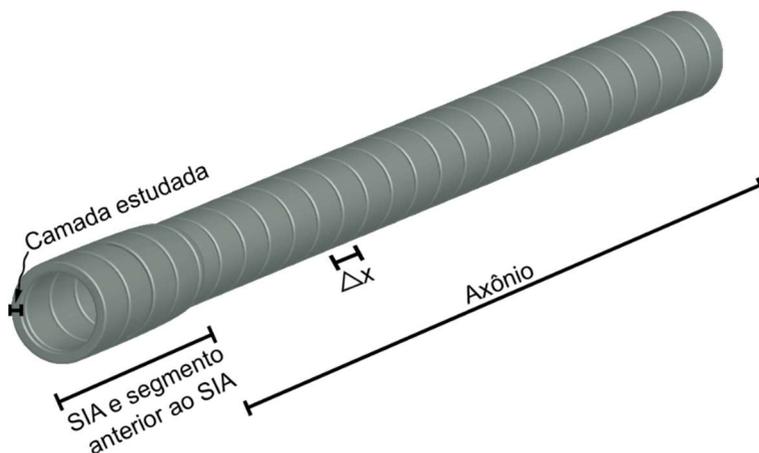


Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

## 4.2 MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO SEM MIELINA

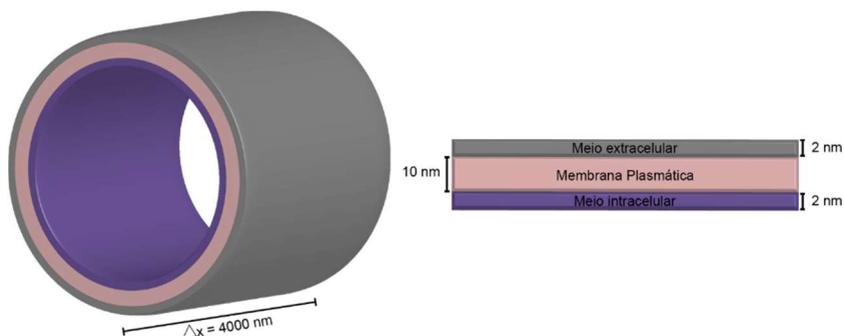
Para o desenvolvimento desse modelo foi considerado que o axônio estudado seria formado por compartimentos cilíndricos e sucessivos, conforme ilustra a Figura 12, sendo as dimensões de cada compartimento descritas na Figura 13.

Figura 12 – Representação esquemática do axônio modelado



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

Figura 13 – Representação de cada compartimento modelado.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

Seguindo o mesmo princípio do modelo para o cálculo do potencial de membrana em um único compartimento, foi desenvolvido o modelo de propagação, considerando compartimentos sucessivos, onde o modelo anterior se aplica para o cálculo do fluxo transmembranar. Para o fluxo iônico axial foi considerado o modelo que será apresentado na próxima seção.

O axônio estudado possui três partes com propriedades distintas: um segmento de 30  $\mu\text{m}$  de comprimento anterior ao SIA, o SIA possuindo 25  $\mu\text{m}$  de comprimento e o axônio propriamente dito possuindo 1945  $\mu\text{m}$  de comprimento, totalizando 2000  $\mu\text{m}$  de comprimento axial.

#### 4.2.1 Fluxo Eletrodifusivo Axial (Faijk)

O fenômeno considerado para modelar o fluxo iônico axial foi a eletrodifusão, onde cada compartimento teria um potencial interno igual ao potencial de membrana do mesmo, uma vez que o potencial de membrana é definido do seguinte modo:

$$V_m = V_{in} - V_{out} \quad (1)$$

onde  $V_{in}$  representa o potencial da parte interna da célula e  $V_{out}$  o potencial da parte externa e, por convenção, atribui-se o valor zero para o potencial extracelular, sendo o potencial de membrana igual a  $V_{in}$ .

Foi introduzida a ideia de facilidade de difusão iônica através do fluxo axial em relação a difusão através da membrana plasmática que é um fator multiplicado aos coeficientes de difusão, o que representa a menor resistência a locomoção iônica na direção axial.

Sendo assim, o fluxo axial é representado pela Equação (96)

$$Fa_{1j,k} = At_k \frac{D_j^*}{\Delta x} \cdot [C_{1j,k+1} - C_{1j,k}] + At_k \frac{D_j^*}{\Delta x} \cdot \left[ z_j \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1j,\beta} \right] \quad (96)$$

$$Fa_{1N,k} = At_k \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot [C_{1Na,k+1} - C_{1Na,k}] + At_k \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1Na,\beta} \right] \quad (97)$$

$$Fa_{1K,k} = At_k \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot [C_{1K,k+1} - C_{1K,k}] + At_k \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1K,\beta} \right] \quad (98)$$

onde  $z_j$  é a valência,  $F$  é a constante de Faraday [C/mol],  $At_k$  é a área transversal ao fluxo [m<sup>2</sup>] e  $\Delta x$  é o valor do espaço axial do compartimento [m]. O valor de  $\beta$  é obtido da seguinte forma: para o potencial de membrana maior que zero,  $\beta$  é igual a  $k+1$  e para o potencial de membrana menor que zero,  $\beta$  é igual a  $k$ .

#### 4.2.2 Introdução da chegada do estímulo no axônio

Nesse modelo foi introduzido um fluxo intracelular de sódio no primeiro compartimento para simular um fluxo do mesmo íon proveniente do soma para deflagração do potencial de ação pelo segmento inicial. Neste caso, foi usada uma função semelhante à função distribuição de velocidade de Maxwell para descrever o fluxo intracelular de sódio. A Equação (99) representa esse influxo:

$$F_{1N}^{inj}(k) = Intensidade \left( \left( \frac{t}{\tau_{inj}} \right)^2 \frac{\exp\left(-\left(\frac{t}{\tau_{inj}}\right)^2\right)}{\exp(-1)} \right) \quad (99)$$

onde *Intensidade* é a intensidade do fluxo de íons Na<sup>+</sup> proveniente do soma [mol/ms] e  $\tau_{inj}$  é a constante de tempo [ms].

#### 4.2.3 Comunicação entre compartimentos

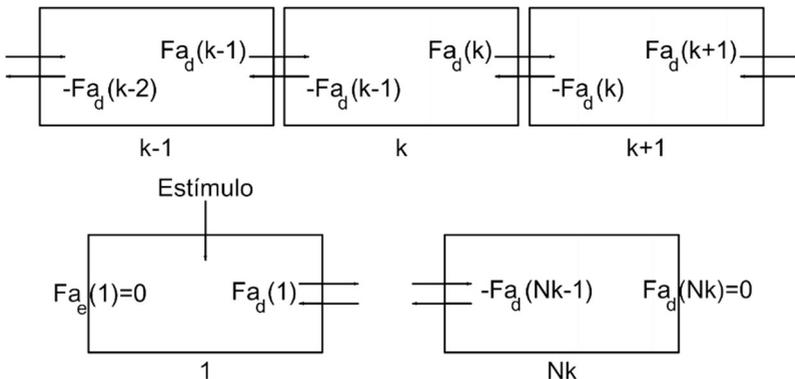
Do mesmo modo que no modelo de um único compartimento, a concentração externa foi considerada constante. Então o único fluxo que se comunica entre os compartimentos é o fluxo eletrodifusivo axial, como apresentado na Figura 14.

Com base nisto, as seguintes considerações foram introduzidas:

- $Fa_{1j,k}(\text{esquerdo}) = -Fa_{1j,k-1}(\text{direito})$  para  $k \neq 1$
- $Fa_{1j,k}(\text{esquerdo}) = 0$  para  $k = 1$
- $Fa_{1j,k}(\text{direito}) = 0$  para  $k = Nk$

sendo que  $Nk$  é o valor do último compartimento simulado.

Figura 14 – Representação esquemática das considerações introduzidas para haver comunicação entre os compartimentos.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

#### 4.2.4 Equação global do balanço de massa para cada compartimento

A equação geral do balanço de massa para os íons sódio e potássio é representada pelas Equações (100) e (101) para os compartimentos diferentes de  $k = 1$  e  $k = Nk$ .

$$\begin{aligned} \delta(k) \frac{dC_{1K,k}}{dt} = & - (N_{K,k}^a + N_{K,k}^v) Ac \frac{DK}{\tau} \cdot [(C_{1K,k} - C_{2K,k}) + \\ & \left( z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K,k} \right)] + Sb \quad C_{1Na,k}^3 C_{2K,k}^2 + At_k \frac{D_k^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1K,k+1} - C_{1K,k}) + \\ & \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1K,\beta} \right]] - At_{k-1} \frac{D_k^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1K,k} - C_{1K,k-1}) + \\ & \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_k - V_{k-1}) C_{1K,\beta} \right]] \end{aligned} \quad (100)$$

$$\begin{aligned} \delta(k) \frac{dC_{1Na,k}}{dt} = & - (N_{Na,k}^a + N_{Na,k}^v) Ac \frac{DNa}{\tau} \cdot [(C_{1Na,k} - C_{2Na,k}) + \\ & \left( z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha Na,k} \right)] - Sbkb \quad C_{1Na,k}^3 C_{2K,k}^2 + At_k \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1Na,k+1} - C_{1Na,k}) + \\ & \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1Na,\beta} \right]] - At_{k-1} \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1Na,k} - C_{1Na,k-1}) + \\ & \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_k - V_{k-1}) C_{1Na,\beta} \right]] \end{aligned} \quad (101)$$

No primeiro compartimento existe a introdução do fluxo sódio proveniente do soma e não existe fluxo axial esquerdo, ficando as equações da seguinte forma:

$$\delta(1) \frac{dC_{1Na,1}}{dt} = - (N_{Na,1}^a + N_{Na,1}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot \left[ (C_{1Na,1} - C_{2Na,1}) + \left( z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha Na,1} \right) \right] - Sbk b C_{1Na,1}^3 C_{2K,1}^2 + At_1 \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1Na,2} - C_{1Na,1}) + \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_2 - V_1) C_{1Na,\beta} \right] \right] + Int \left( (t/\tau_{inj})^2 \frac{\exp(-(t/\tau_{inj})^2)}{\exp(-1)} \right) \quad (102)$$

$$\delta(1) \frac{dC_{1K,1}}{dt} = - (N_{K,1}^a + N_{K,1}^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot \left[ (C_{1K,1} - C_{2K,1}) + \left( z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K,1} \right) \right] + Sbk b C_{1Na,1}^3 C_{2K,1}^2 + At_1 \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1K,2} - C_{1K,1}) + \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_2 - V_1) C_{1K,\beta} \right] \right] \quad (103)$$

Para o último compartimento, as equações são apresentadas abaixo:

$$\delta(Nk) \frac{dC_{1K,Nk}}{dt} = - (N_{K,Nk}^a + N_{K,Nk}^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot \left[ (C_{1K,Nk} - C_{2K,Nk}) + \left( z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K,Nk} \right) \right] + Sbk b C_{1Na,Nk}^3 C_{2K,Nk}^2 - At_{Nk-1} \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1K,Nk} - C_{1K,Nk-1}) + \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_{Nk} - V_{Nk-1}) C_{1K,\beta} \right] \right] \quad (104)$$

$$\delta(Nk) \frac{dC_{1Na,Nk}}{dt} = - (N_{Na,Nk}^a + N_{Na,Nk}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot \left[ (C_{1Na,Nk} - C_{2Na,Nk}) + \left( z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha Na,Nk} \right) \right] - Sbk b C_{1Na,Nk}^3 C_{2K,Nk}^2 - At_{Nk-1} \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1Na,Nk} - C_{1Na,Nk-1}) + \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_{Nk} - V_{Nk-1}) C_{1Na,\beta} \right] \right] \quad (105)$$

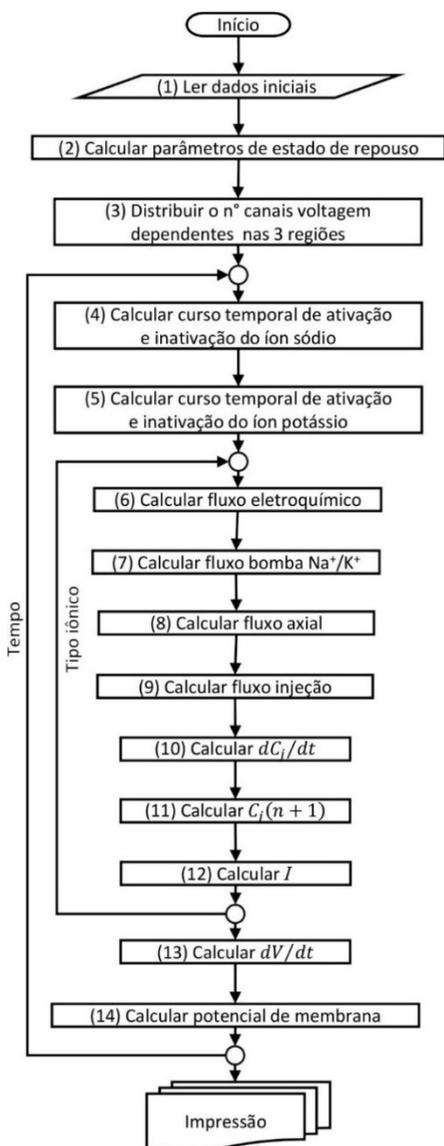
#### 4.2.5 Algoritmo

O sistema apresentado na Figura 15 inicia com a leitura das concentrações iniciais de repouso (Etapa 1). Com esses valores é possível obter os valores dos parâmetros de repouso para a membrana plasmática, os quais são calculados pelas Equações (93) e (94) (Etapa 2). Em uma subrotina é feita a distribuição dos valores dos canais voltagem dependentes de sódio e potássio nas 3 regiões: parte anterior ao SIA,

segmento inicial do axônio e o axônio sem mielina (Etapa 3). Dependente do tempo e do potencial de membrana, o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes dos íons  $\text{Na}^+$  (Etapa 4) e  $\text{K}^+$  (Etapa 5) podem ser calculado (Equações (86) e (87)). Após essas etapas, existe o cálculo do fluxo eletroquímico transmembranar (Etapa 6) pelas Equações (74) e (75), do fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Etapa 7) pela Equação (85), do fluxo axial (Etapa 8), pelas Equações (97) e (98), e do fluxo de injeção (Etapa 9) pela Equação (99).

Após o cálculo de todos os fluxos, a variação de concentração dos íons pelo tempo (Etapa 10) pode ser obtida (Equação (100) e (101)) e é através dessa variação que é possível atualizar os valores de concentração (Etapa 11), bem como calcular a corrente iônica (Equação (76)) (Etapa 12) e a variação do potencial de membrana pelo tempo (Etapa 13). Com o novo valor de concentração é possível calcular o potencial de membrana (Etapa 14) através da Equação (77).

Figura 15 - Diagrama simplificado do algoritmo usado para simular a propagação do potencial de ação em um axônio sem mielina.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

### 4.3 MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO COM MIELINA

Este modelo segue os mesmos princípios do modelo anterior, sendo vários compartimentos sucessivos, onde o modelo eletrodifusivo para fluxo transmembranar se aplica ao SIA, a parte axonal anterior ao SIA e aos nódulos de Ranvier. Já o fluxo eletrodifusivo axial se aplica a todos os compartimentos.

Nas regiões de mielina não existe os canais iônicos voltagem dependentes, nem os passivos. Conseqüentemente, não existe a presença da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Porém, como existe fluxo iônico axial, é necessário o cálculo da diferença de potencial. As regiões com mielina possuem comprimento de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , totalizando 25 compartimentos, capacitância de membrana muito menor que os outros segmentos e uma resistência de membrana muito maior.

#### 4.2.2 Introdução da chegada do estímulo no axônio

Igualmente ao modelo anterior, foi introduzido um fluxo intracelular de sódio no primeiro compartimento para simular um fluxo do mesmo íon proveniente do soma para deflagração do potencial de ação pelo segmento inicial. Uma função semelhante à função distribuição de velocidade de Maxweel para descrever o fluxo intracelular de sódio foi utilizada. A Equação (106) representa esse influxo:

$$F_{1\text{Na}}^{\text{inj}}(k) = \text{Intensidade} \left( \left( \frac{t}{\tau_{\text{inj}}} \right)^2 \frac{\exp\left(-\left(\frac{t}{\tau_{\text{inj}}}\right)^2\right)}{\exp(-1)} \right) \quad (106)$$

onde Intensidade é a intensidade do fluxo de íons  $\text{Na}^+$  proveniente do soma [mol/ms] e  $\tau_{\text{inj}}$  é a constante de tempo [ms].

#### 4.3.1 Equação global do balanço de massa para cada compartimento

A equação geral do balanço de massa para os íons sódio e potássio é representada pelas Equações (107) e (108) para os compartimentos sem mielina e diferentes de  $k = 1$  e  $k = Nk$ .

$$\begin{aligned}
\delta(k) \frac{dC_{1K,k}}{dt} = & - (N_{K,k}^a + N_{K,k}^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot [(C_{1K,k} - C_{2K,k}) + \\
& (z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K,k})] + Sbk b C_{1Na,k}^3 C_{2K,k}^2 + At_k \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1K,k+1} - C_{1K,k}) + \\
& [z_K \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1K,\beta}]] - At_{k-1} \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1K,k} - C_{1K,k-1}) + \\
& [z_K \frac{F}{RT} (V_k - V_{k-1}) C_{1K,\beta}]] \quad (107)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\delta(k) \frac{dC_{1Na,k}}{dt} = & - (N_{Na,k}^a + N_{Na,k}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot [(C_{1Na,k} - C_{2Na,k}) + \\
& (z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha N ,k})] - Sbk b C_{1Na,k}^3 C_{2K,k}^2 + \\
& At_k \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1Na,k+1} - C_{1N ,k}) + [z_{Na} \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1N ,\beta}]] - \\
& At_{k-1} \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1N ,k} - C_{1N ,k-1}) + [z_{Na} \frac{F}{RT} (V_k - V_{k-1}) C_{1Na,\beta}]] \quad (108)
\end{aligned}$$

Para o primeiro compartimento (k=1):

$$\begin{aligned}
\delta(1) \frac{dC_{1Na,1}}{dt} = & - (N_{Na,1}^a + N_{Na,1}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot [(C_{1N ,1} - C_{2Na,1}) + \\
& (z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha N ,1})] - Sbk b C_{1N ,1}^3 C_{2K,1}^2 + At_1 \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1N ,2} - C_{1Na,1}) + \\
& [z_{Na} \frac{F}{RT} (V_2 - V_1) C_{1Na,\beta}]] + Int \left( (t/\tau_{inj})^2 \frac{\exp(-(t/\tau_{inj})^2)}{\exp(-1)} \right) \quad (109)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\delta(1) \frac{dC_{1K,1}}{dt} = & - (N_{K,1}^a + N_{K,1}^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot [(C_{1K,1} - C_{2K,1}) + \\
& (z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K,1})] + Sbk b C_{1Na,1}^3 C_{2K,1}^2 + At_1 \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1K,2} - C_{1K,1}) + \\
& [z_K \frac{F}{RT} (V_2 - V_1) C_{1K,\beta}]] \quad (110)
\end{aligned}$$

Para o último compartimento (k=Nk) as equações são apresentadas abaixo:

$$\begin{aligned}
\delta(Nk) \frac{dC_{1K,Nk}}{dt} = & - (N_{K,Nk}^a + N_{K,Nk}^v) Ac \frac{D_K}{\tau} \cdot [(C_{1K,Nk} - \\
& C_{2K,Nk}) + (z_K \frac{FV}{RT} C_{\alpha K,Nk})] + Sbk b C_{1Na,Nk}^3 C_{2K,Nk}^2 - \\
& At_{Nk-1} \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot [(C_{1K,Nk} - C_{1K,Nk-1}) + [z_K \frac{F}{RT} (V_{Nk} - V_{Nk-1}) C_{1K,\beta}]] \quad (111)
\end{aligned}$$

$$\delta(Nk) \frac{dC_{1Na,Nk}}{dt} = - (N_{Na,Nk}^a + N_{Na,Nk}^v) Ac \frac{D_{Na}}{\tau} \cdot \left[ (C_{1Na,Nk} - C_{2Na,Nk}) + \left( z_{Na} \frac{FV}{RT} C_{\alpha N,Nk} \right) \right] - Sbk b C_{1Na,Nk}^3 C_{2K,Nk}^2 - At_{Nk-1} \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1Na,Nk} - C_{1Na,Nk-1}) + \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_{Nk} - V_{Nk-1}) C_{1Na,\beta} \right] \right] \quad (112)$$

Para os compartimentos que possuem mielina, o balanço de massa é apresentado nas Equações (113) e (114).

$$\delta(k) \frac{dC_{1K,k}}{dt} = At_k \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1K,k+1} - C_{1K,k}) + \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1K,\beta} \right] \right] - At_{k-1} \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot (C_{1K,k} - C_{1K,k-1}) - At_{k-1} \frac{D_K^*}{\Delta x} \cdot \left[ z_K \frac{F}{RT} (V_k - V_{k-1}) C_{1K,\beta} \right] \quad (113)$$

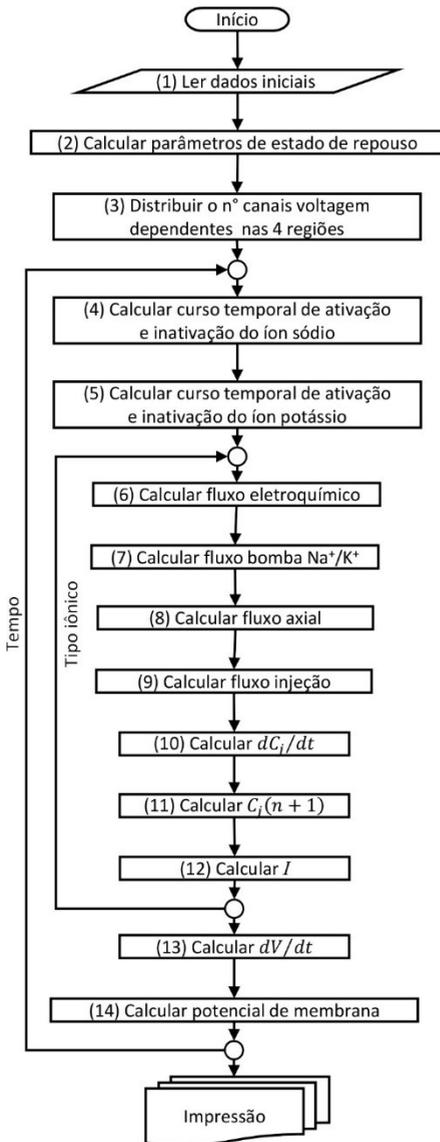
$$\frac{dC_{1Na,k}}{dt} = At_k \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot \left[ (C_{1Na,k+1} - C_{1Na,k}) + \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_{k+1} - V_k) C_{1Na,\beta} \right] \right] - At_{k-1} \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot (C_{1Na,k} - C_{1Na,k-1}) - At_{k-1} \frac{D_{Na}^*}{\Delta x} \cdot \left[ z_{Na} \frac{F}{RT} (V_k - V_{k-1}) C_{1Na,\beta} \right] \quad (114)$$

### 4.3.2 Algoritmo

O sistema apresentado na Figura 16 inicia com a leitura das concentrações iniciais de repouso (Etapa 1). Com esses valores é possível obter os valores dos parâmetros de repouso para a membrana plasmática, os quais são calculados pelas Equações (94) e (95) (Etapa 2). Em uma subrotina é feita a distribuição dos valores dos canais voltagem dependentes de sódio e potássio nas 4 regiões: parte anterior ao SIA, segmento inicial do axônio, nódulo de Ranvier e a bainha de mielina (Etapa 3). Dependente do tempo e do potencial de membrana, o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes dos íons  $Na^+$  (Etapa 4) e  $K^+$  (Etapa 5) também pode ser calculado (Equações (86) e (87)). Após essas etapas existe o cálculo do fluxo eletroquímico transmembranar (Etapa 6), pelas Equações (74) e (75), do fluxo da bomba  $Na^+/K^+$ -ATPase (Etapa 7) pela Equação (85), do fluxo axial (Etapa 8), pelas Equações (97) e (98), e do fluxo de injeção (Etapa 9), pela Equação (106).

Após o cálculo de todos os fluxos, a variação de concentração dos íons pelo tempo (Etapa 10) pode ser obtida (Equação (107) e (108)) e é através dessa variação que é possível atualizar os valores de concentração (Etapa 11), bem como calcular a corrente iônica (Equação (76)) (Etapa 12) e a variação do potencial de membrana pelo tempo (Etapa 13). Com o novo valor de concentração é possível calcular o potencial de membrana (Etapa 14) através da Equação (77).

Figura 16 - Diagrama simplificado do algoritmo usado para simular a propagação do potencial de ação em um axônio com mielina.



Fonte: Desenvolvida pela autora (2016).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS DO MODELO PARA POTENCIAL DE AÇÃO

O modelo proposto foi utilizado para simular duas curvas experimentais com o objetivo de validar o modelo matemático e analisar as possibilidades de resultados advindas dele, além de, posteriormente, compará-lo com os resultados oriundos da simulação do modelo HH implementado pelo doutorando Thiago Pereira da Silva.

As curvas experimentais utilizadas são potenciais de ação de neurônios do córtex visual de ratos *in vitro* (BERG, 2014), tendo como diferenças entre as curvas a intensidade de estímulo usado para o registro dos potenciais. Os resultados das simulações serão mostrados em conjunto, juntamente com a discussão sobre os mesmos.

Uma vez que o mesmo tipo de célula neuronal foi utilizado para aquisição dos dados experimentais, os parâmetros usados na implementação do modelo eletrodifusivo foram os mesmos, apenas tendo como diferencial a intensidade de estímulo.

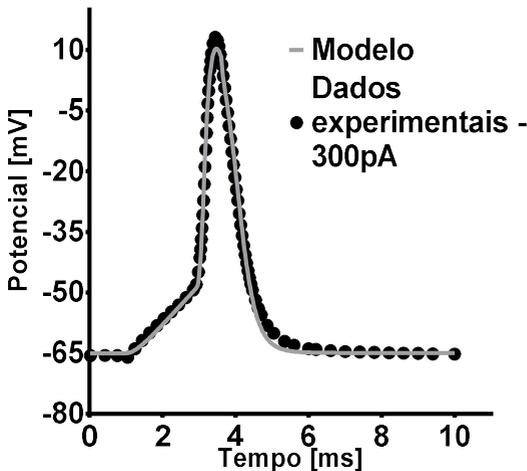
Além do conjunto de dados apresentados na Tabela 1 na seção 3, faltam cinco parâmetros que foram otimizados a partir de um programa de otimização. Esse programa foi abastecido pelos dados experimentais *in vitro* de neurônios do córtex visual de ratos obtidos por Berg (2014). Após a otimização do modelo com o estímulo no valor de 300 pA, os resultados para os parâmetros livres são apresentados na Tabela 6 e a curva é apresentada na Figura 17.

Tabela 6: Valores dos parâmetros livres obtidos através da otimização do modelo matemático.

Parâmetro	Otimização
$N_K^a$ (canais/ $\mu\text{m}^2$ )	145,09
$N_{Na}^v$ (canais/ $\mu\text{m}^2$ )	130,14
$N_K^v$ (canais/ $\mu\text{m}^2$ )	27,97
$\tau_{Na}$ (ms)	0,5110
$\tau_K$ (ms)	0,5398

Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 17 – Comparação da evolução do PA entre o modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar (curva contínua na cor cinza) com a curva experimental de Berg (2014) com o estímulo de 300 pA (curva pontilhada na cor preta).



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Para comparar o modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com os dados experimentais foram utilizados dois métodos: o cálculo da área sob a curva (ASC) e o método estatístico Qui Quadrado ( $X^2$ ). O ASC foi calculado no software GraphPad Prism®, já para o  $X^2$  foram calculados no Excel. Os valores para ASC são apresentados na Tabela 7.

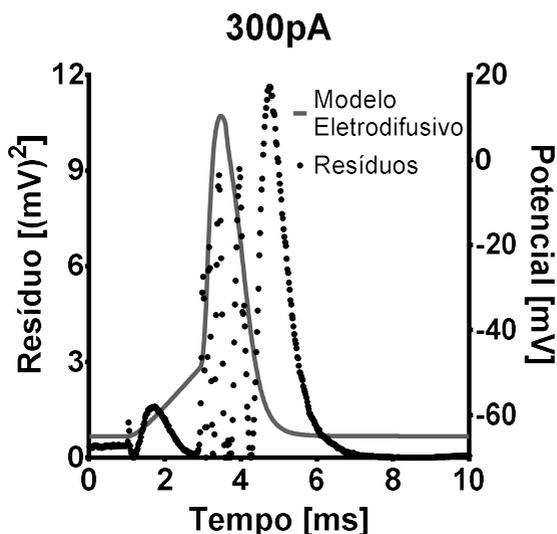
Tabela 7: Valores da área sob a curva dos dados experimentais com o estímulo de 300 pA e do modelo eletrodifusivo, e o erro percentual.

	Dados experimentais 300 pA	Modelo eletrodifusivo	Aproximação entre as curvas
Área total	245,6 mV·ms	240,9 mV·ms	98,08%
Tempo do pico do potencial	3,443 ms	3,48 ms	98,93%
Pico do potencial	13,12 mV	10,35 mV	78,89%

Fonte: elaborado pela autora (2016).

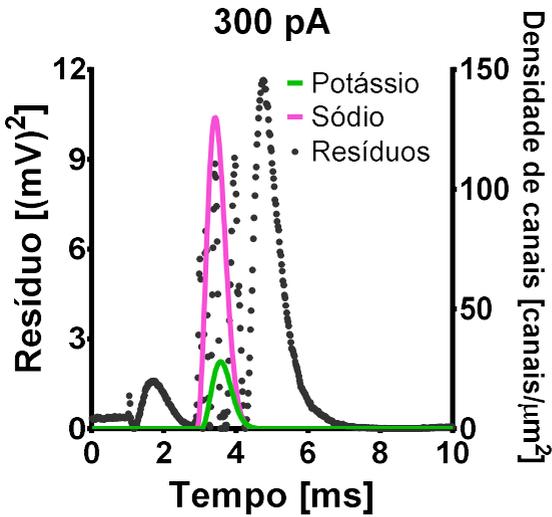
A comparação entre as ASC dos dados experimentais e o resultado obtido pelo modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar revela uma aproximação de 98,08% entre as curvas. A diferença entre as curvas reside na fase de hiperpolarização do PA, onde o valor dos resíduos calculados pelo método  $X^2$  se encontra mais acentuado (Figura 18). Isso também pode ser observado na Figura 19, onde o pico dos resíduos se encontra no período que os canais voltagem dependentes de sódio e potássio estão novamente inativos e há o retorno ao potencial de repouso.

Figura 18 – Resultado do método  $X^2$  para comparação do modelo matemático eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com os dados experimentais com estímulo de 300 pA (BERG, 2014). A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (300 pA) com o modelo matemático. A curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

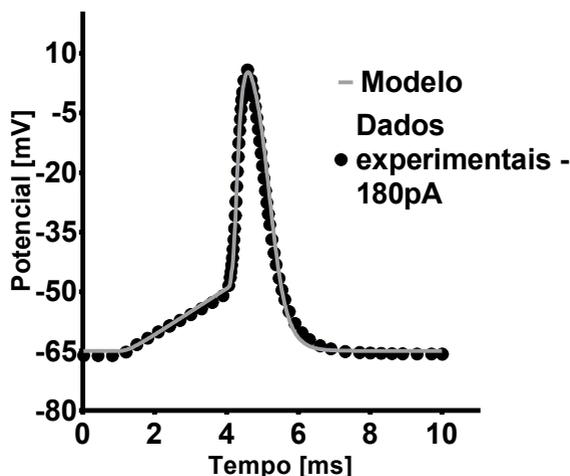
Figura 19 – Dinâmica de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes para o modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com o estímulo de 300 pA. A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (300 pA) com o modelo matemático. As curvas contínuas apresentam os valores de densidade de canais durante um PA.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Em vista da diferença dos valores das áreas serem de apenas 1,91%, os parâmetros otimizados foram utilizados na simulação de uma nova curva para comparação e validação do modelo. Essa curva é apresentada na Figura 20.

Figura 20 – Comparação da evolução do PA entre o modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembrantar (curva contínua na cor cinza) com a curva experimentam de Berg (2014) com o estímulo de 180 pA (curva pontilhada na cor preta).



Fonte: elaborado pela autora (2016).

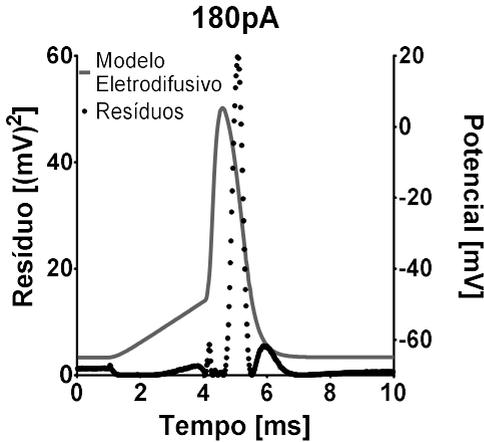
Os mesmos métodos utilizados na comparação entre os dados experimentais e o resultado advindo do modelo matemático para o estímulo de 300 pA foram empregados na comparação das curvas apresentadas na Figura 20. Os valores para ASC são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Valores da área sob a curva dos dados experimentais com o estímulo de 180 pA e do modelo eletrodifusivo, e o erro percentual.

	Dados experimentais 180 pA	Modelo eletrodifusivo	Aproximação entre as curvas
Área total	240,0 mV·ms	246,1 mV·ms	97,46%
Tempo do pico do potencial	4,582 ms	4,600 ms	99,61%
Pico do potencial	5,883 mV	5,326 mV	90,53%

Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 21 - Resultado do método  $X^2$  para comparação do modelo matemático eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com os dados experimentais com estímulo de 180 pA (BERG, 2014). A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (180 pA) com o modelo matemático. A curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo.

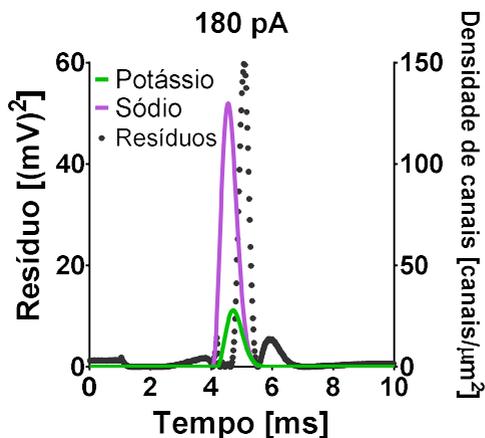


Fonte: elaborado pela autora (2016).

A comparação da curva de PA experimental com o estímulo de 180 pA com a curva obtida pelo modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar mostra uma aproximação de 97,46%. Novamente a diferença entre as curvas reside na fase de hiperpolarização do PA, como pode ser observado nas Figuras 21 e 22, onde o valor dos resíduos se encontra mais acentuado.

Isso é consequência da equação de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes de sódio e potássio, os quais possuem apenas um parâmetro livre a ser manipulado, impossibilitando um maior ajuste fino dos resultados.

Figura 22 - Dinâmica de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes para o modelo eletrodifusivo da dinâmica transmembranar com o estímulo de 180 pA. A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais (180 pA) com o modelo matemático. As curvas contínuas apresentam os valores de densidade de canais durante um PA.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

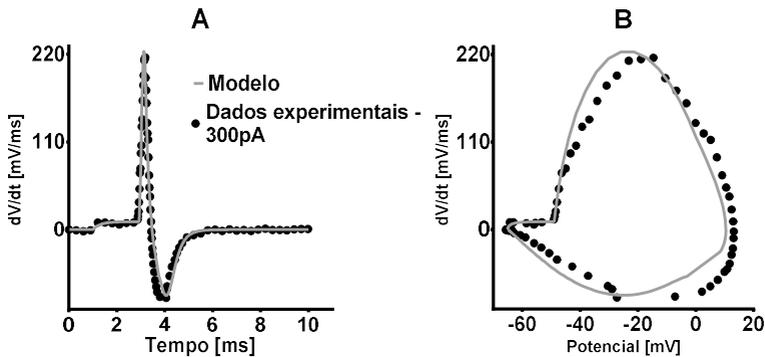
Com os resultados apresentados nas Figuras 20, 21 e 22 e na Tabela 8 é possível validar o modelo e utilizá-lo para analisar resultados derivados do mesmo.

A injeção de sódio é dada no tempo igual a 1,0 ms, o que provoca um aumento do potencial de membrana na região estudada. O curso temporal de ativação dos canais voltagem dependentes de sódio (Nav) iniciam o processo de ativação quando o potencial de membrana atinge o valor de -49 mV. Na sequência, os canais voltagem dependentes de potássio (Kv) iniciam o processo de ativação quando o potencial de membrana atinge o valor de -42 mV. O intervalo de tempo entre a ativação dos canais Nav e o pico do potencial de membrana foi de aproximadamente 0,55 ms, sendo o valor desse pico para a curva com o estímulo de 300 pA de 10,3865 mV e para a curva com o estímulo de 180 pA de 5,3578 mV.

Outra análise que pode ser feita é a taxa de alteração do potencial da membrana em função do tempo ( $dV/dt$ ) (Figuras 23 e 24). Esta análise revela que a velocidade de alteração do potencial de membrana no

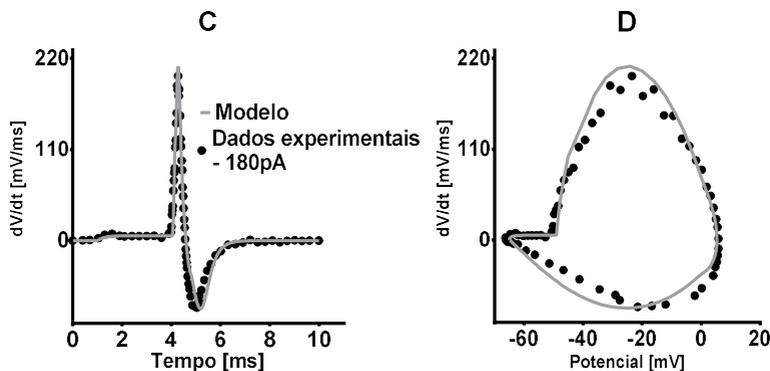
momento do início do curso temporal de ativação dos canais voltagem dependentes de  $\text{Na}^+$  é abrupta em todas as simulações. Pode-se ainda perceber que na apreciação de  $dV/dt$  contra o tempo, esta curva possui duas fases distintas, sendo uma fase referente ao estímulo dado para o aumento de potencial de membrana para que esse atinja o limiar de disparo do potencial de ação e a outra fase sendo a velocidade de alteração do potencial de membrana relacionados à ativação dos canais voltagem dependentes de sódio.

Figura 23 – Taxa de alteração do potencial de membrana. Comparação entre o resultado do modelo eletrodifusivo e os dados experimentais com estímulo de 300 pA. A) Curva de  $dV/dt$  pelo tempo, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais. B) Curva de  $dV/dt$  pelo potencial, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 24 - Taxa de alteração do potencial de membrana. Comparação entre o resultado do modelo eletrodifusivo e os dados experimentais com estímulo de 180 pA. C) Curva de  $dV/dt$  pelo tempo, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais. D) Curva de  $dV/dt$  pelo potencial, onde a curva contínua (cinza) representa o modelo eletrodifusivo e a curva pontilhada (preta) representa os dados experimentais.

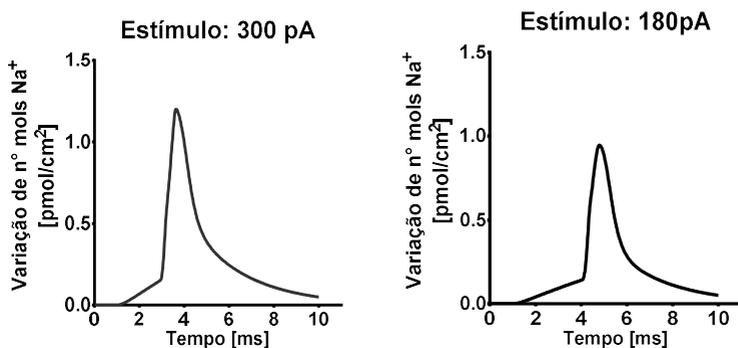


Fonte: elaborado pela autora (2016).

Na Figura 25 é apresentado a variação do número de mols por área de membrana, calculado pela Equação (115), do íon sódio durante um PA. A variação do número de mols intracelular dos íons sódio possui um gradiente de aproximadamente  $1 \text{ pmol/cm}^2$ , condizente com a literatura (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2006), pois o gradiente de concentração deve ser pequeno para não acarretar um grande gasto de ATP pela Bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Mesmo assim, as concentrações encontradas pelo modelo satisfazem a variação necessária para alcançar o ponto de máxima despolarização.

$$\Delta C_{\text{Na}}^{\text{sup}} = (C_{\text{Na}}^{\text{in}} - C_{\text{Na}}^{\text{in,rest}}) \cdot \frac{\text{volume}}{\text{área superficial}} \quad (115)$$

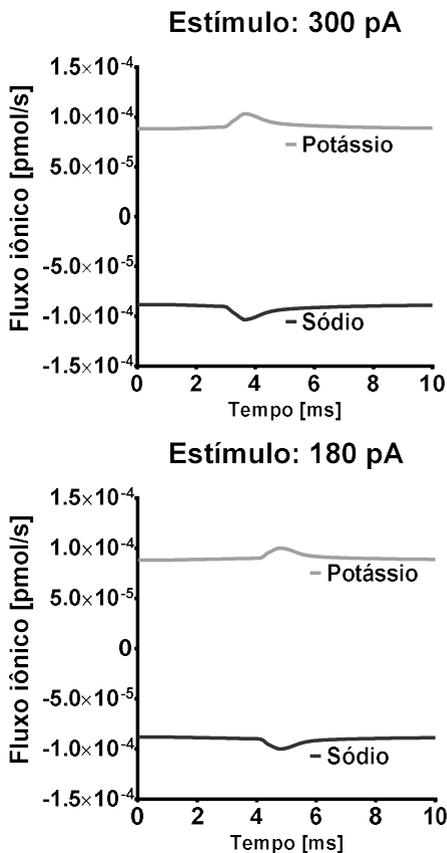
Figura 25 – Variação do número de mols por área de membrana do íon sódio durante o potencial de ação.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

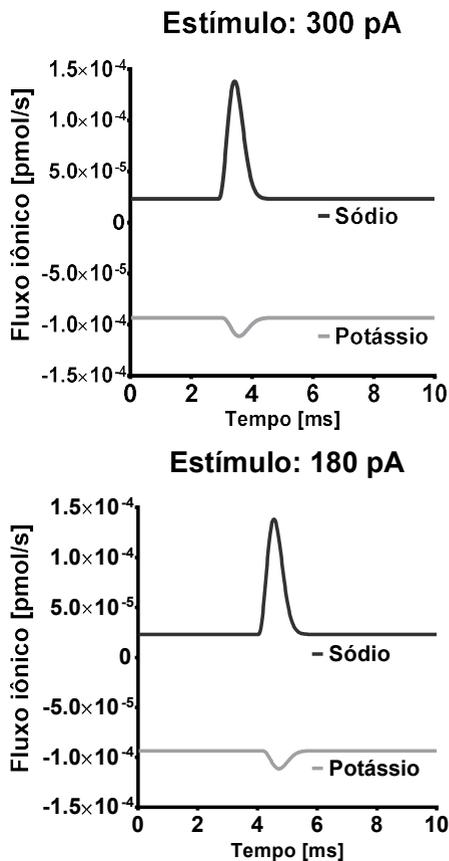
Durante o PA, a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase sequestra o  $\text{K}^+$  para o meio intracelular e bombeia o  $\text{Na}^+$  para o extracelular na relação de 2  $\text{K}^+$ : 3  $\text{Na}^+$ . A simulação da atuação dessa bomba durante o PA é ilustrada na Figura 26. O fluxo iônico, devido ao trabalho dessa bomba, mostra a concentração de  $\text{Na}^+$  que foi retirada do meio intracelular, a cada instante de tempo, e a de  $\text{K}^+$  que foi acumulada para as duas simulações. Como pode ser observado, o fluxo dessa bomba é menor se comparado com os fluxos devido ao gradiente de concentração (Figura 27) e o fluxo ocasionado pela diferença de potencial (Figura 28).

Figura 26 – Fluxo iônico através da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.



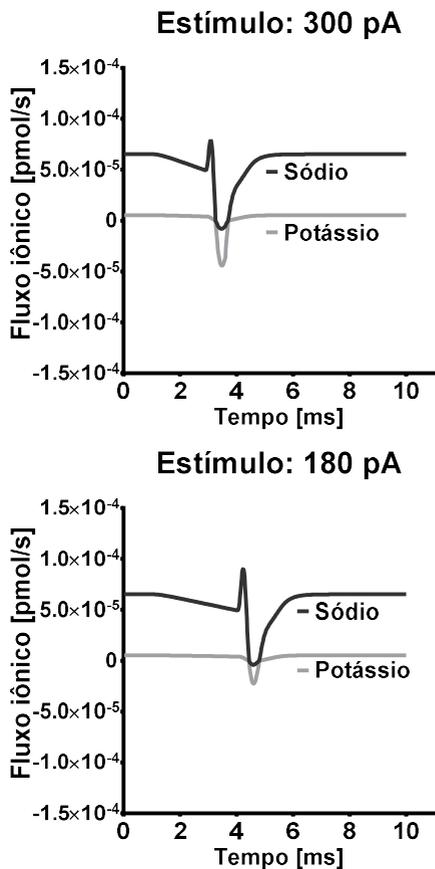
Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 27 – Fluxo iônico devido ao gradiente de concentração obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

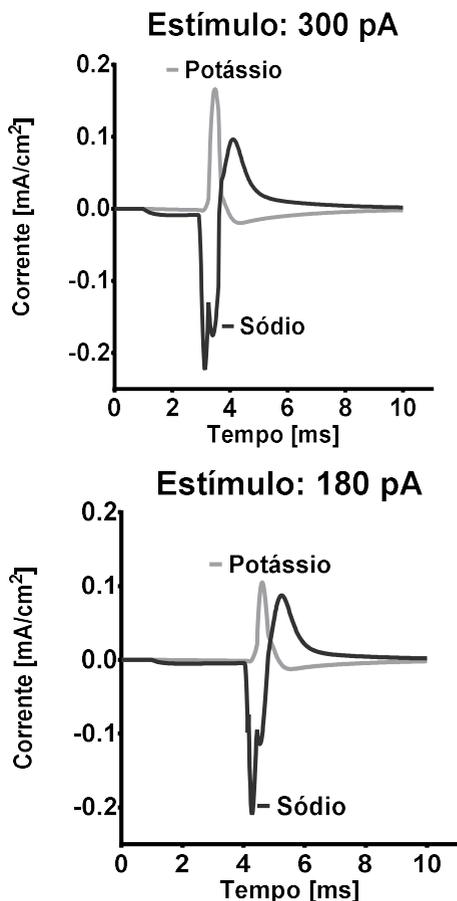
Figura 28 – Fluxo iônico ocasionado pela diferença de potencial obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Ainda é possível, através do modelo proposto, analisar as curvas de corrente iônica (Figura 29) para os íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ .

Figura 29 – Corrente iônica durante a passagem de um PA obtidos pela simulação do modelo eletrodifusivo para o fluxo transmembranar. O primeiro gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 300 pA. O segundo gráfico apresenta o resultado para o estímulo de 180 pA. Nos dois gráficos o fluxo iônico para os íons potássio são representados pela curva contínua na cor cinza e o fluxo iônico para os íons sódio são representados pela curva contínua na cor preta.

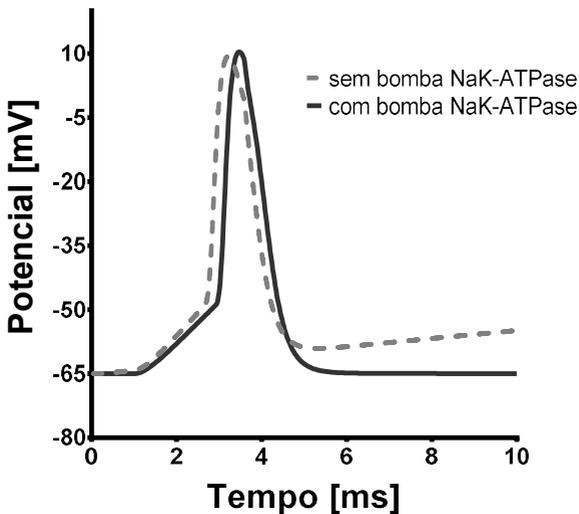


Fonte: elaborado pela autora (2016).

Foi também comparado como o PA se comporta no modelo proposto, mas sem a adição do fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (Figura 30). Como já era de se esperar, a influência da bomba no PA propriamente

dito é pequena devido ao fluxo baixo que essa bomba proporciona. Porém, ela tem um papel muito importante no período de repouso, uma vez que sem ela o estado estacionário existente no período de repouso não é satisfeito, como pode se observar na Figura 30 nos intervalos de tempo de 0-1 ms e 6-10 ms.

Figura 30 – Verificação da influência da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase no potencial de membrana durante um PA.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

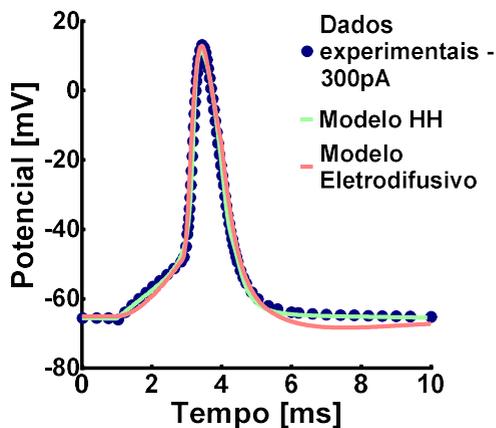
Comparando os resultados obtidos pelo modelo apresentado anteriormente com o modelo clássico de Hodgkin-Huxley (Figura 31 e 32), cujos parâmetros usados se encontram na Tabela 9, foi possível verificar que os potenciais de repouso observados nas duas estimulações experimentais foram semelhantes, aproximadamente -66 mV, com uma amplitude de aproximadamente 79 mV para a primeira curva e 72 mV para a segunda. Ambos os modelos obtiveram uma boa aproximação em relação à amplitude e potencial de repouso. No entanto, o modelo eletrodifusivo apresentou uma maior hiperpolarização, como já observado nas Figuras 17 e 20.

Tabela 9: Parâmetros estimados para o modelo clássico de Hodgkin-Huxley.

Parâmetro	Valor Estimado	Unidade
$C_M$	1,00	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$
$\bar{g}_{\text{Na}}$	58,50	$\text{mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{Na}}$	40,50	mV
$\bar{g}_{\text{K}}$	30,00	$\text{mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{K}}$	-70,00	mV
$\bar{g}_{\text{Leak}}$	0,227	$\text{mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{Leak}}$	-67,00	mV
$\tau_m$	0,0226	ms
$\tau_n$	1,765	ms
$\tau_h$	0,0916	ms
$V_{\text{offset},m}$	-30,788	mV
$V_{\text{offset},n}$	-45,036	mV
$V_{\text{offset},h}$	-38,871	mV
$V_{\text{slope},m}$	10,37	mV
$V_{\text{slope},n}$	4,96	mV
$V_{\text{slope},h}$	2,21	mV

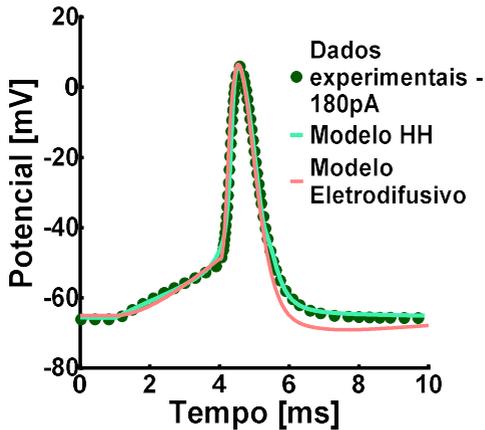
Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 31 – Comparação entre os dados experimentais (BERG, 2014), o modelo eletrodifusivo para a dinâmica transmembranar e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley para o estímulo de 300 pA.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 32 - Comparação entre os dados experimentais (BERG, 2014), o modelo eletrodifusivo para a dinâmica transmembranar e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley para o estímulo de 180 pA.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

O método ASC, apresentado na Tabela 10 e o método AIC (Critério de Informação de Akaike), apresentado na Tabela 11 foram utilizados para comparar os dois modelos.

A comparação entre os valores de área dos dados experimentais e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley mostra uma aproximação mínima de 85,75% no pico do potencial na simulação com o estímulo de 300 pA. Fazendo o somatório de diferenças obteve-se um valor de 24,09% para o modelo eletrodifusivo para a simulação com o estímulo de 300 pA e de 12,40% para a simulação com o estímulo de 180 pA. Já para o modelo clássico de Hodgkin-Huxley esse somatório é de 16,57% para a simulação com o estímulo de 300 pA e de 3,57% para a simulação com o estímulo de 180 pA.

Comparando os dois modelos é possível observar que a semelhança entre estes é bastante grande, como mostra a Tabela 11. Para o estímulo de 300 pA a semelhança entre o AIC foi de 87,48% e para o estímulo de 180 pA foi de 82,92%. Já a comparação entre as ASC mostra uma semelhança de 99,59% para o estímulo de 300 pA e de 98,52% para o estímulo de 180 pA.

O valor máximo do potencial de membrana nos dois casos simulados (180 pA e 300 pA) são o que mais diferencia as duas

simulações, mas essa diferença não chega a ser 1 mV. Diante desses resultados pode-se afirmar que o modelo para o potencial de ação (fluxo transmembranar) pode ser utilizado para simular o potencial de membrana do mesmo modo que o modelo clássico de Hodgkin-Huxley.

Tabela 10: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob a curva entre os dados experimentais, o modelo eletrodifusivo e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley.

		Dados Experimentais (I)	Modelo Eletrodifusivo (II)	Modelo HH (III)	Aproximação Entre I - II	Aproximação Entre I - III	Aproximação Entre II - III
300 pA	Área total (mV·ms)	245,60	240,90	241,90	98,09%	98,49%	99,59%
	Tempo do pico do potencial (ms)	3,44	3,48	3,42	98,93%	99,19%	98,10%
	Pico do Potencial (mV)	13,12	10,35	11,25	78,89%	85,75%	92,00%
180 pA	Área total (mV·ms)	240,00	246,10	242,50	97,46%	98,96%	98,52%
	Tempo do pico do potencial (ms)	4,58	4,60	4,54	99,61%	99,17%	98,77%
	Pico do Potencial (mV)	5,88	5,33	5,98	90,53%	98,30%	89,02%

Fonte: elaborado pela autora (2016).

Tabela 11: Comparação quantitativa através do cálculo do Critério de Informação de Akaike entre os modelos eletrodifusivo e o modelo clássico de Hodgkin-Huxley.

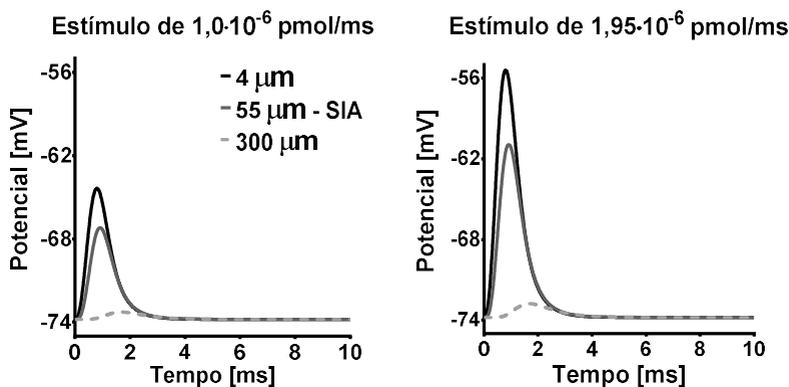
	Modelo Eletrodifusivo	Modelo HH	Aproximação entre os modelos
300 pA	3368,33	2946,75	87,48%
180 pA	3687,97	3058,00	82,92%

Fonte: elaborado pela autora (2016).

## 5.2 RESULTADOS DO MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO SEM MIELINA

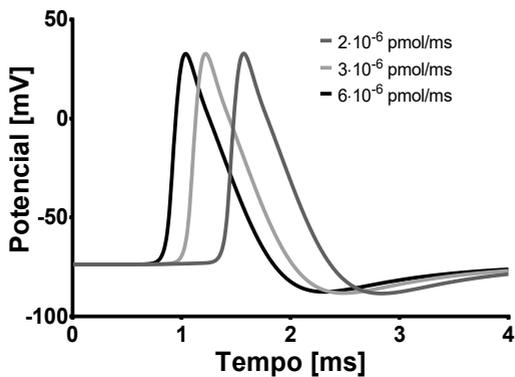
Os canais voltagem dependentes possuem valores de potencial de membrana que possibilitam a sua ativação. Se o estímulo aplicado não possibilitar que o potencial de membrana atinja o limiar, esses mesmos canais não serão ativados, como pode ser visto na Figura 33. Nesse modelo foram utilizados os valores de  $-55$  mV para os canais de sódio voltagem dependentes e  $-42$  mV para os canais de potássio voltagem dependentes. O estímulo mínimo necessário para ocasionar o disparo do PA foi o fluxo iônico de sódio no valor aproximado de  $2 \cdot 10^{-6}$  pmol/ms.

Figura 33 – Potencial de membrana inferior ao limiar de disparo ocasionado por diferentes estímulos no axônio sem mielina.



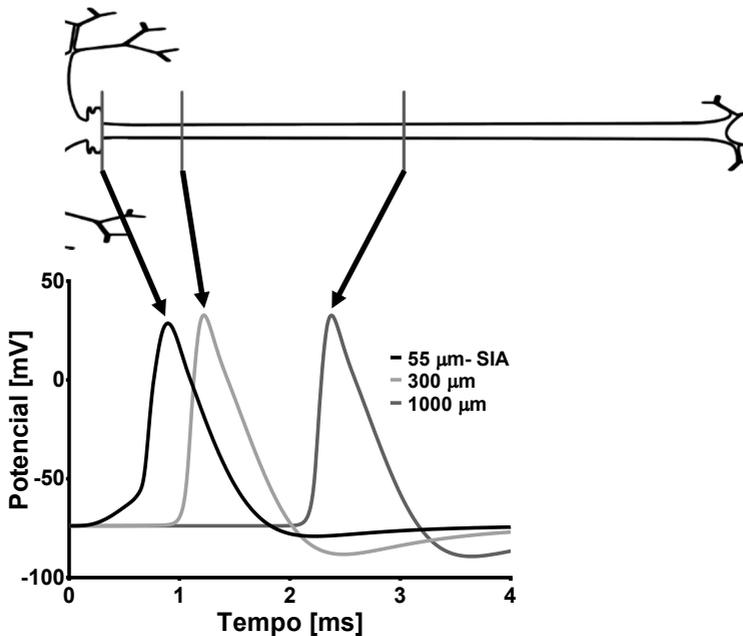
Fonte: elaborado pela autora (2016).

Outra propriedade que deve ser analisada é se em diferentes valores de estímulo que permitam o disparo do potencial de ação no SIA, a curva do PA permanece a mesma, pois o estímulo não deve interferir na forma nem no valor do PA após o disparo no SIA. De acordo com a Figura 34, mesmo sendo aplicados valores diferentes de estímulo, a forma e o valor do PA continuam o mesmo, sendo possível afirmar que o estímulo não influencia o PA após o disparo no SIA.

Figura 34 – PA formado por diferentes valores de estímulo na distância 300  $\mu\text{m}$ .

Fonte: elaborado pela autora (2016).

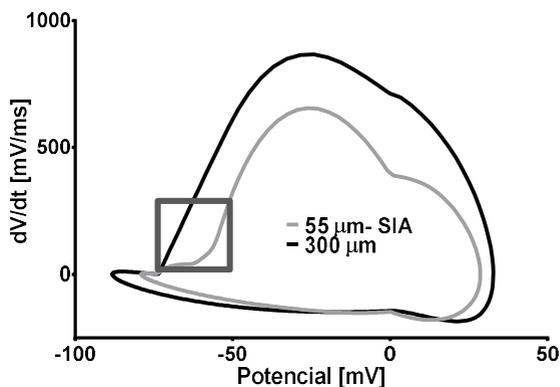
Figura 35 - Potencial de ação em diferentes posições do axônio sem mielina.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Na Figura 35 pode ser observado que não existe decaimento do potencial de ação e que a inicialização do PA no SIA é mais suave que no PA no axônio propriamente dito. Isso pode ser melhor analisado através das curvas de  $dV/dt$  (Figura 36).

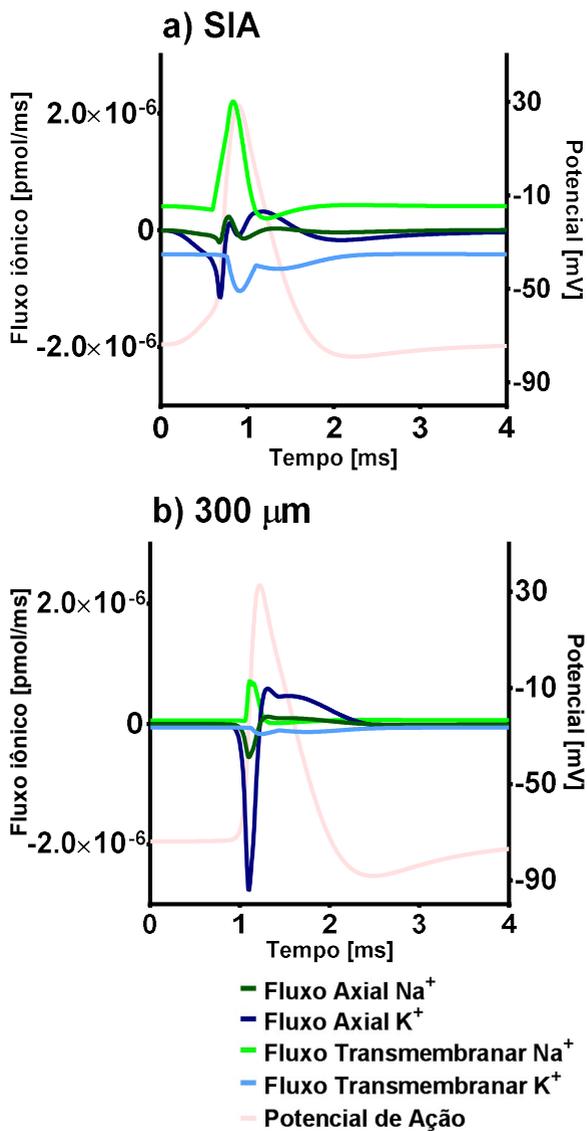
Figura 36 - Taxa de alteração do potencial de membrana.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Essa diferença na inicialização do potencial de ação é causada pelo fluxo iônico axial nos compartimentos do axônio, pois no SIA é necessário a entrada de íons sódio através da membrana plasmática que possui uma resistência maior que a resistência axial ao fluxo iônico, provocando uma alteração mais lenta do potencial de membrana. Nos compartimentos do axônio propriamente dito existe a chegada de um fluxo iônico axial de  $\text{Na}^+$  e, principalmente, um fluxo axial de saída de íons  $\text{K}^+$ . Com isso não é necessário que toda a alteração do potencial de membrana seja ocasionada pelo fluxo transmembranar, possibilitando uma velocidade de alteração inicial do potencial de membrana mais rápida, como pode ser observado na Figura 37.

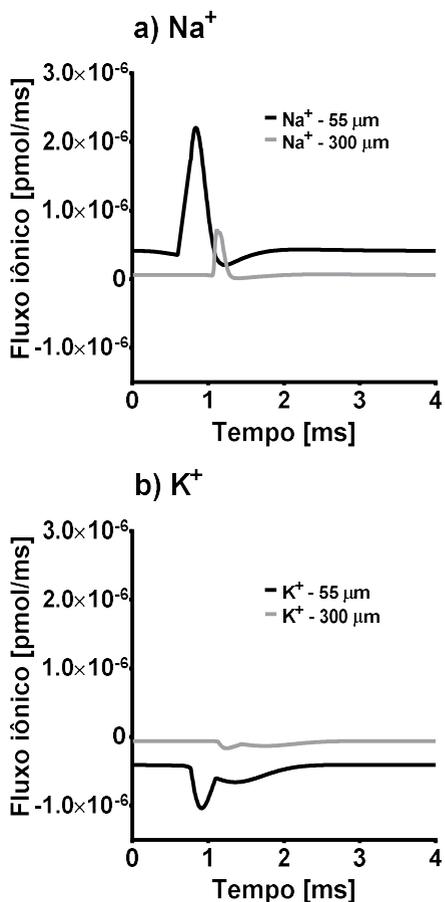
Figura 37 – Comparação dos fluxos axial e transmembranar dos compartimentos do segmento inicial e do axônio distal.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Os fluxos transmembranar seguem a lógica descrita na Seção 2.1.4.2, onde descreve que depois de atingir o limiar de disparo, os canais voltagem dependentes de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  se ativam, possibilitando a entrada de íons sódio e a saída de íons potássio através da membrana plasmática. Pode-se observar na Figura 38b que o fluxo transmembranar de íons potássio na distância 300  $\mu\text{m}$  é bastante pequeno em comparação as outras distâncias. Isso ocorre em vista da predominância do fluxo axial para esse íon no axônio distal, o que auxilia a rápida alteração inicial do potencial de membrana nesse segmento do axônio.

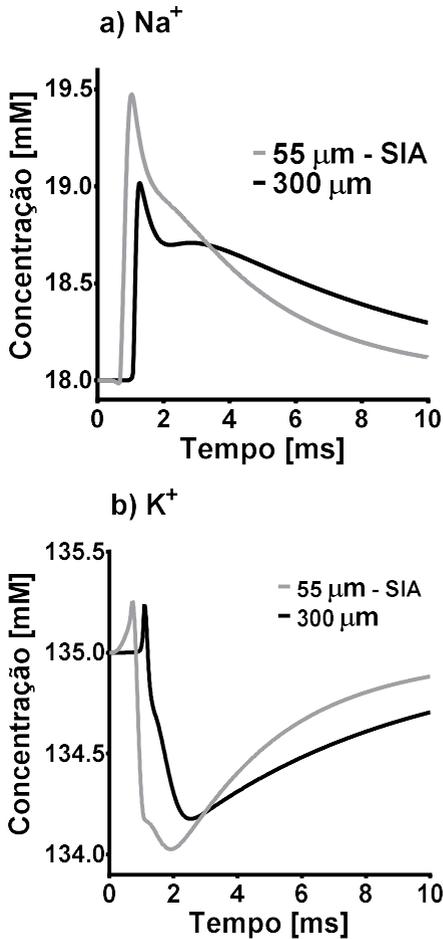
Figura 38 – Fluxo transmembranar dos íons sódio e potássio no interior do axônio.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

A variação de concentração dos íons sódio (Figura 39) no interior do axônio é abrupta e precisa de um tempo de aproximadamente 10 ms para retornar aos valores de repouso (18 mM para o  $\text{Na}^+$  e 135 mM para o  $\text{K}^+$ ), o mesmo ocorrendo com os íons potássio, os quais possuem um leve aumento devido ao fluxo axial do compartimento posterior.

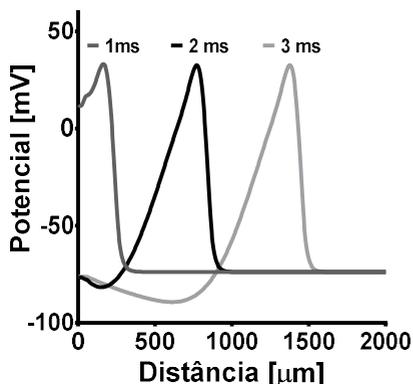
Figura 39 – Variação de concentração dos íons sódio e potássio no interior do axônio.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

A propagação do potencial no axônio não mielinizado pode ser observado na Figura 40. Nessa figura se observa a variação do potencial de membrana em todas as distâncias em um determinado tempo. Assim, pode-se calcular a velocidade de propagação do PA neste tipo axonal (axônio não mielinizado). Pelo modelo eletrodifusivo, a velocidade média de propagação do PA seria de 0,336 m/s.

Figura 40 – Propagação do PA no axônio não mielinizado.

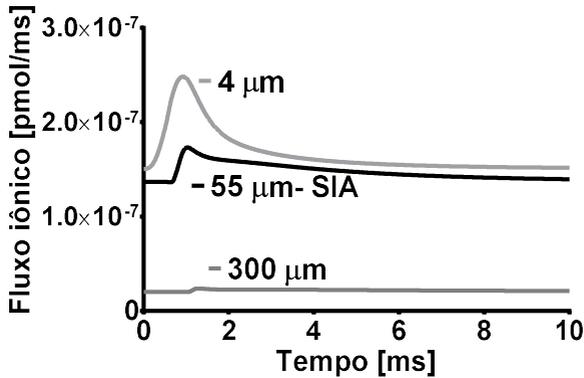


Fonte: elaborado pela autora (2016).

O gasto energético ocasionado pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase foi calculado levando em conta que essa bomba produz um efluxo de sódio de 3 íons por molécula de ATP. Na distância de 4 μm, onde o estímulo é injetado, ocorre o maior gasto energético do axônio modelado. Já no axônio distal (300 μm), o fluxo de ATP é bastante baixo, como mostrado na Figura 41. Mas como não existe mielina, este gasto ocorre em todas as distâncias, ocasionando um somatório de gasto energético relativamente grande. Esse total é de aproximadamente 0,0256 pmols em 10 ms.

Após analisar os resultados advindos do modelo eletrodifusivo para o axônio não mielinizado, foram introduzidas as características da bainha de mielina. Os resultados dessa modificação são apresentados na Seção 5.3.

Figura 41 – Fluxo de gasto de ATP em diferentes compartimentos.

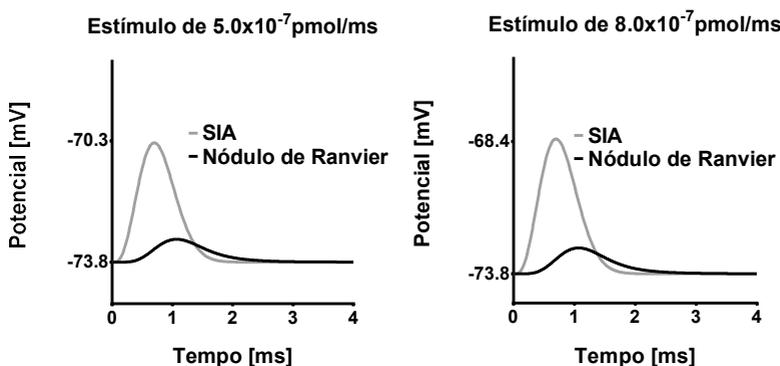


Fonte: elaborado pela autora (2016).

### 5.3 RESULTADOS DO MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO EM AXÔNIO COM MIELINA

Aqui também é necessário que o potencial de membrana atinja um limiar que possibilite a ativação dos canais voltagem dependentes. Nesse caso, foram utilizados os valores de limiar para os canais voltagem dependentes de sódio igual a  $-55$  mV e para os canais voltagem dependentes de potássio igual a  $-42$  mV. Na Figura 42 são apresentadas as curvas de potencial de membrana ocasionadas por estímulos abaixo do necessário para atingir o limiar de disparo do PA, confirmando que essa propriedade foi introduzida corretamente ao modelo. Foi observado também que o valor mínimo necessário para ocasionar o disparo do potencial de ação no SIA foi de aproximadamente  $8 \cdot 10^{-7}$  pmol/ms. Com isso, é possível afirmar que o axônio mielinizado necessita de um estímulo menor para atingir o mesmo limiar de disparo, quando se compara esse valor ao valor mínimo encontrado para o axônio sem mielina.

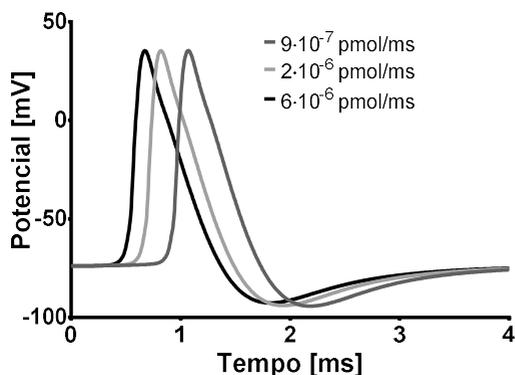
Figura 42 - Potencial de membrana inferior ao limiar de disparo ocasionado por diferentes estímulos.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Deve-se ainda ser analisado se em diferentes valores de estímulo, que permitam o disparo do potencial de ação no SIA, a curva do PA permanece a mesma. De acordo com a Figura 43, mesmo sendo aplicados diferentes valores de estímulo, a forma e valor do PA continuam o mesmo, sendo possível afirmar que o PA após o disparo no SIA não é influenciado pelo estímulo.

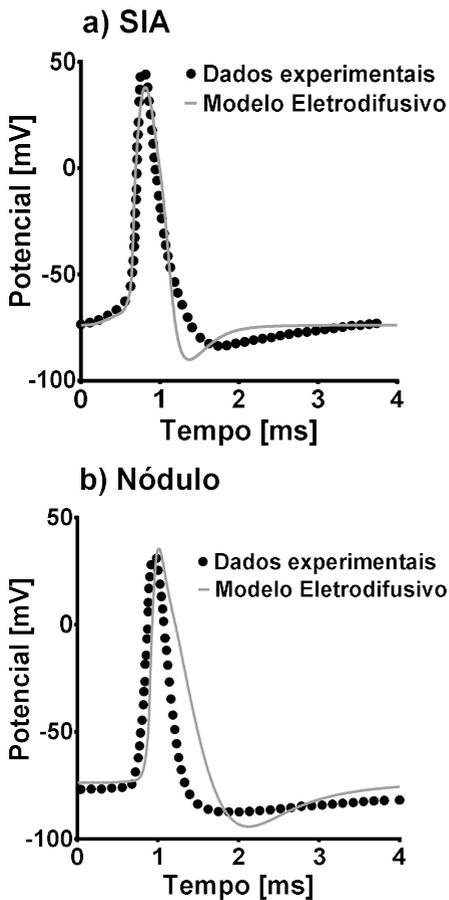
Figura 43 - PA formado por diferentes valores de estímulo no nódulo de Ranvier.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Para validar o modelo, uma comparação entre os dados experimentais de Hallerman *et al.* (2012) e os resultados da simulação do modelo matemático para a propagação do PA no axônio mielinizado foi realizada (Figura 44).

Figura 44 - Comparação do modelo eletrodifusivo com as curvas experimentais (HALLERMANN *et al.*, 2012): (a) Dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do SIA; e (b) dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do Nódulo de Ranvier.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Com os resultados das simulações é possível calcular o ASC para o modelo e para os dados experimentais nas duas regiões estudadas (SIA e Nódulo de Ranvier) e utilizar o método estatístico  $X^2$ . Utilizando os valores de área sob a curva foi feita uma comparação quantitativa entre os dados experimentais e o modelo eletrodifusivo, conforme resumido na Tabela 12.

Tabela 12: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob a curva entre os dados experimentais e o modelo eletrodifusivo.

		Dados Experimentais	Modelo Eletrodifusivo	Aproximação entre as curvas
SIA	Área total (mV·ms)	130,1	138,5	93,54%
	Pico do Potencial (mV)	45,83	38,04	83,00%
NÓDULO	Área total (mV·ms)	105,1	127,5	78,69%
	Pico do Potencial (mV)	31,61	35,4	88,01%

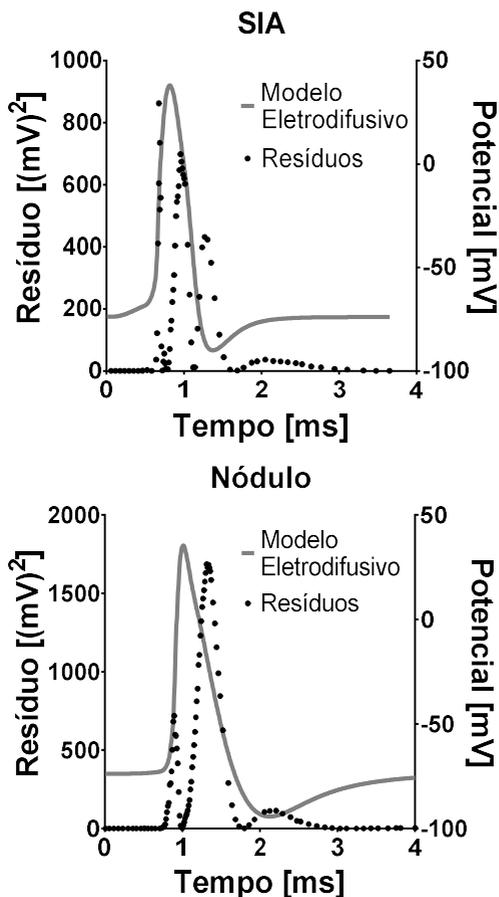
Fonte: elaborado pela autora (2016).

A comparação do ASC do PA experimental com o ASC obtida pelo modelo eletrodifusivo mostra uma aproximação de 93,54% para o segmento inicial. Já para a região do nódulo de Ranvier essa aproximação foi de 78,69%.

A diferença entre as curvas novamente é consequência da equação de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes de sódio e potássio, os quais possuem apenas um parâmetro livre a ser manipulado, impossibilitando um maior ajuste fino dos resultados. Isso pode ser observado na Figura 45 – SIA, onde o resíduo mais acentuado se encontra no momento da ativação dos canais voltagem dependentes. Na região do nódulo de Ranvier o pico dos resíduos reside na fase de inativação dos canais voltagem dependentes. Essa observação também é confirmada na Figura 46.

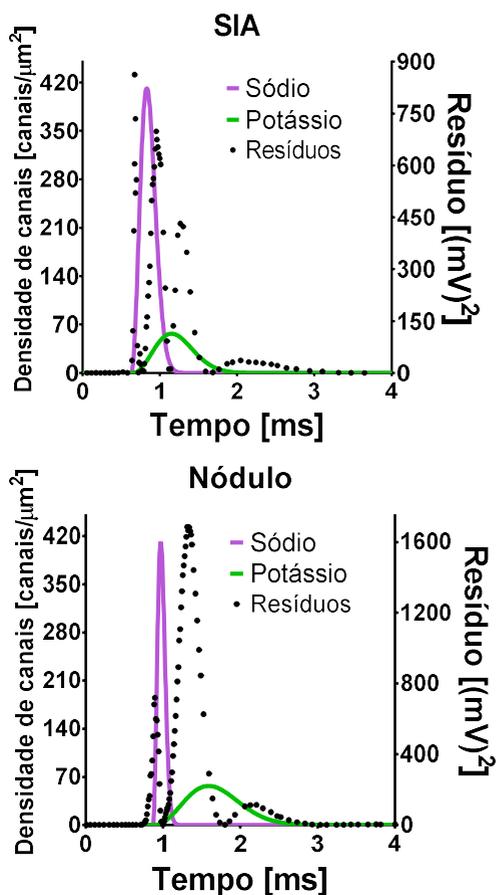
Com os resultados apresentados nas Figuras 44, 45 e 46 e na Tabela 12 é possível validar o modelo e utilizá-lo para analisar resultados derivados do mesmo.

Figura 45 - Resultado do método  $X^2$  para comparação do modelo matemático eletrodifusivo para a propagação do PA no axônio mielinizado com os dados experimentais (HALLERMANN, 2012). SIA) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do SIA com o modelo matemático e a curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo. Nódulo) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do Nódulo de Ranvier com o modelo matemático e a curva contínua apresenta o PA advindo do modelo eletrodifusivo.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 46 - Dinâmica de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes para o modelo eletrodifusivo da propagação do PA no axônio mielinizado. SIA) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do SIA com o modelo matemático e as curvas contínuas apresentam a variação da densidade dos canais voltagem dependentes para o sódio (roxo) e o potássio (verde). Nódulo) A curva pontilhada apresenta os resíduos obtidos pelo método  $X^2$  na comparação entre os valores para o PA dos dados experimentais na região do Nódulo de Ranvier com o modelo matemático e as curvas contínuas apresentam a variação da densidade dos canais voltagem dependentes para o sódio (roxo) e o potássio (verde).

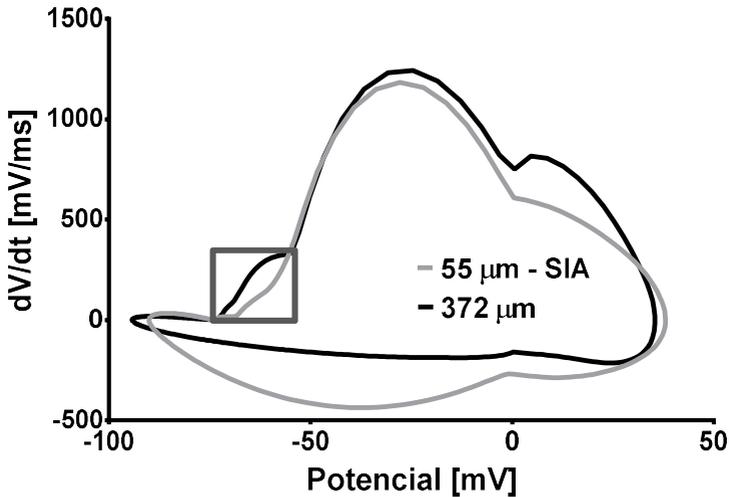


Fonte: elaborado pela autora (2016).

Após a validação foi analisado o comportamento do potencial de membrana em 4 posições diferentes no axônio mielinizado. Dois desses potenciais foram retirados nos nódulos de Ranvier, um no final da mielina e outro no segmento inicial, como apresentado na Figura 47. Nessa figura pode ser observado que não existe decaimento do potencial de ação e que a inicialização do PA no SIA é mais suave que no PA no nódulo de Ranvier. Isso pode ser melhor analisada através das curvas de  $dV/dt$  (Figura 48).



Figura 48 - Taxa de alteração do Potencial de Membrana.

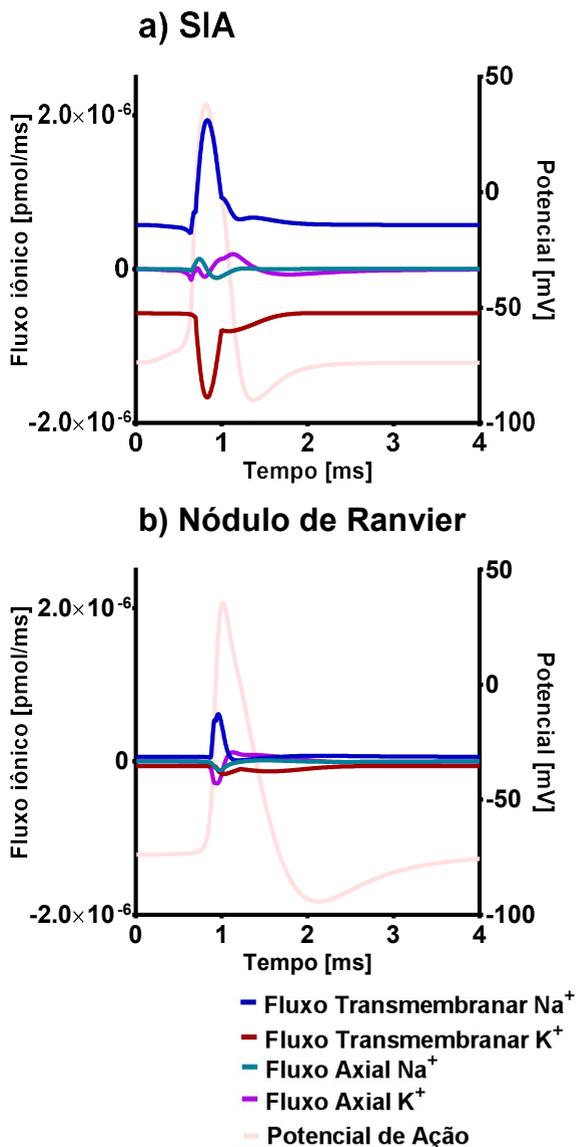


Fonte: elaborado pela autora (2016).

Essa diferença na inicialização do PA é causada, assim como no modelo para propagação no axônio sem mielina, pelo fluxo iônico axial nos compartimentos do axônio, pois no SIA é necessária a entrada de íons sódio através da membrana plasmática, a qual possui uma resistência maior que a resistência axial ao fluxo iônico, provocando uma alteração mais lenta do potencial de membrana. Já nos nódulos de Ranvier, existe a chegada de um fluxo iônico axial de  $\text{Na}^+$  e um fluxo axial de saída de íons  $\text{K}^+$ , não necessitando que toda a alteração do potencial de membrana seja ocasionada pelo fluxo transmembranar, possibilitando uma velocidade de alteração inicial do potencial de membrana mais rápida, como pode ser observado na Figura 49.

Igualmente ao modelo anterior, os fluxos transmembranar seguem a lógica descrita na Seção 2.1.4.2. Ainda pode-se observar na Figura 49b que o fluxo transmembranar de íons sódio no nódulo de Ranvier é bastante pequeno em comparação a região do SAI. Isso ocorre devido a predominância do fluxo axial para esse íon no axônio distal, o que auxilia a rápida alteração inicial do potencial de membrana no nódulo de Ranvier.

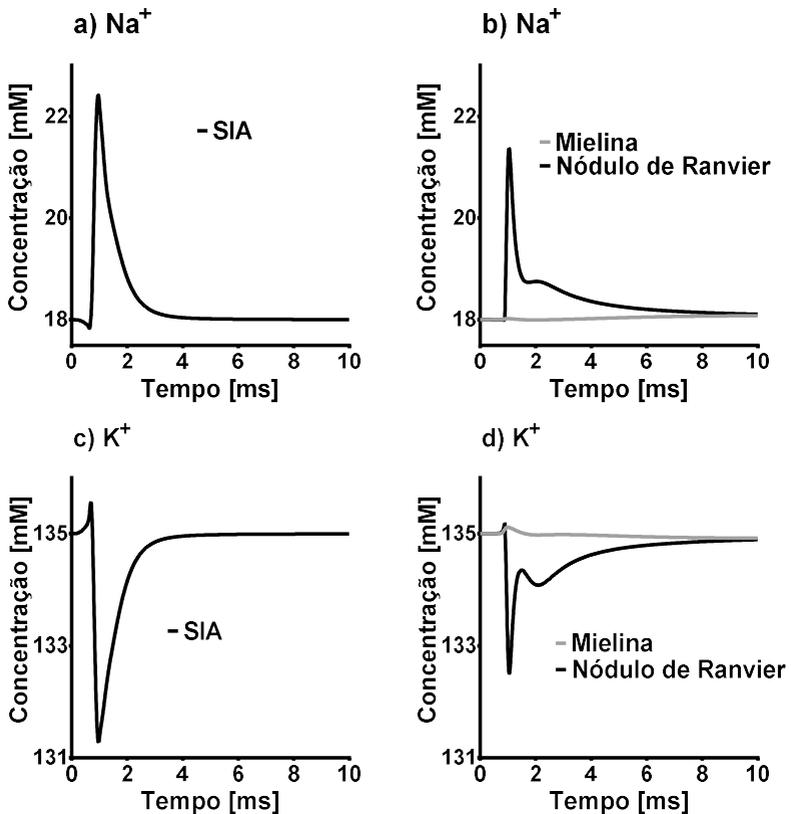
Figura 49 - Comparação dos fluxos axial e transmembranar dos compartimentos do segmento inicial e do nódulo de Ranvier.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

As variações das concentrações iônicas (Figura 50) no interior do axônio é abrupta e, diferentemente do axônio sem mielina, não necessita de um tempo prolongado para retornar aos valores de repouso. Esse tempo é de aproximadamente 3 ms para o SIA. Como se pode observar região de mielina, a variação de concentração não é significativa, ainda que exista fluxo axial. Isso demonstra que a baixa capacitância da membrana nesse segmento, devido a presença de mielina, possibilita a alteração do potencial de membrana referente ao PA, mesmo não havendo fluxo transmembranar, confirmando, dessa maneira, que a presença dessa camada fornece uma otimização da função de propagação do PA no axônio.

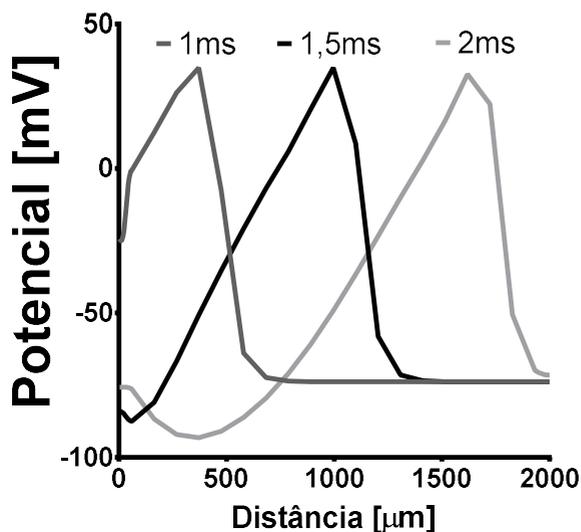
Figura 50 - Variação de concentração dos íons sódio e potássio no interior do axônio.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

A propagação do potencial no axônio mielinizado pode ser observada na Figura 51. Nessa figura os valores de potencial de membrana foram retiradas apenas dos nódulos de Ranvier em um determinado tempo. Assim pode-se calcular a velocidade de propagação do PA neste tipo axonal (axônio mielinizado). Pelo modelo eletrodifusivo, a velocidade média de propagação do PA seria de 0,615 m/s.

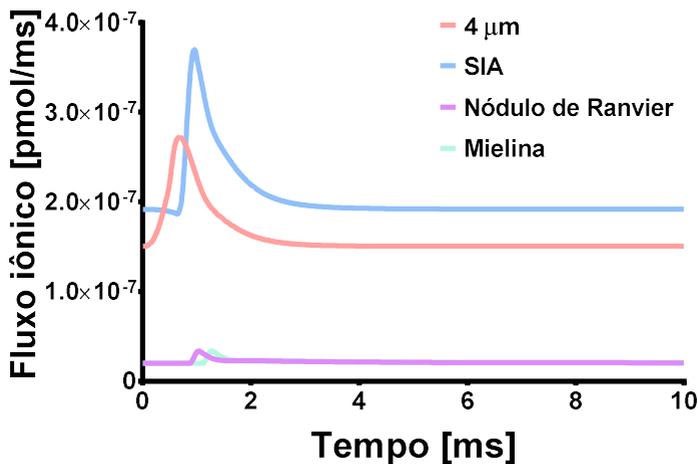
Figura 51 – Propagação do PA no axônio mielinizado.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

O gasto energético ocasionado pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase foi calculado do mesmo modo que no modelo anterior, levando em conta que essa bomba produz um efluxo de sódio de 3 íons por molécula de ATP (Figura 52). Neste modelo, o maior gasto energético é encontrado no segmento inicial do axônio, onde é necessário um fluxo transmembranar maior. Consequentemente, um maior trabalho provocado pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase para poder retornar aos valores de repouso. Já no nódulo de Ranvier, o fluxo de ATP é bastante baixo e praticamente o mesmo dos compartimentos do axônio amielinizados. Como não existe gasto de ATP nas regiões que possuem mielina, o somatório de gasto energético é baixo, sendo esse total de aproximadamente  $5,83 \cdot 10^{-3}$  pmols em 10 ms.

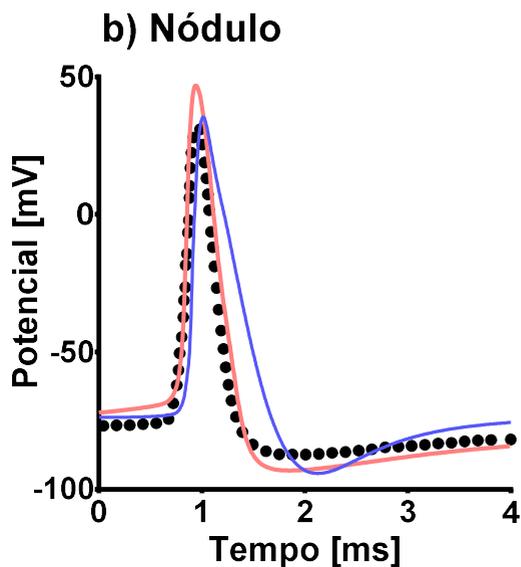
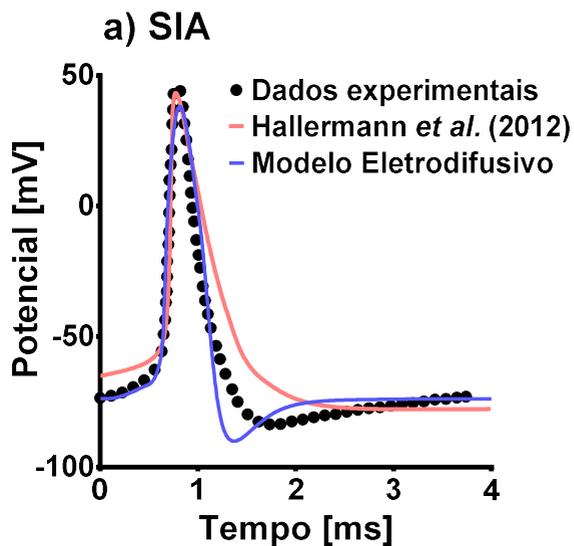
Figura 52 – Fluxo de gasto de ATP pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase em diferentes distâncias.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Após a análise dos fluxos calculados pelo modelo eletrodifusivo e a comparação do mesmo com os dados experimentais, foi feita uma comparação entre o modelo eletrodifusivo e o modelo de Hallermann *et al.* (2012) (Figura 53), modelo este do tipo H-H e apresentado na Seção 2.3.1.2. Para comparar as duas curvas foram utilizados o ASC, o  $X^2$  e o AIC, conforme a Tabela 13.

Figura 53 - Comparação do modelo eletrodifusivo com as curvas experimentais (Hallermann *et al.*, 2012) e com o modelo de Hallermann *et al.* (2012). (a) Dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do Segmento Inicial e (b) dados experimentais e curvas obtidas pela simulação na região do Nódulo de Ranvier.



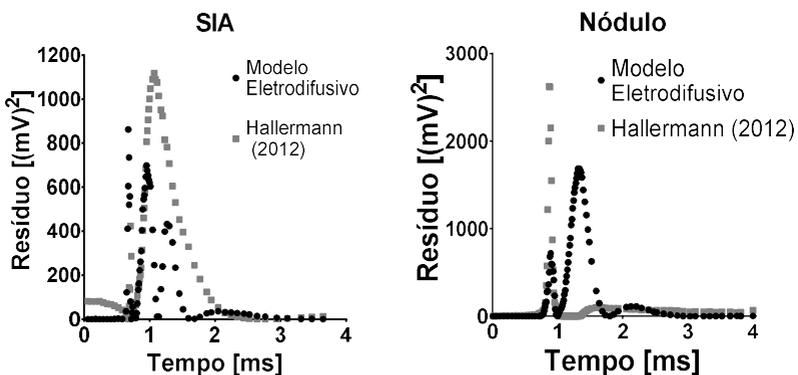
Fonte: elaborado pela autora (2016).

A comparação do modelo de Hallermann *et al.* (2012) com os dados experimentais, com o intuito de comparar o somatório de diferenças entre os modelos matemáticos e os dados experimentais. Esta comparação também é apresentada na Tabela 13.

A comparação entre os valores de área dos dados experimentais e o modelo de Hallermann *et al.* (2012) mostrar uma aproximação mínima no pico do PA, sendo essa aproximação de 51,60%. Fazendo o somatório de diferenças obteve-se um valor de 23,46% para o modelo eletrodifusivo na região do segmento inicial e 33,30% na região do nódulo de Ranvier. Já para o modelo de Hallermann *et al.* (2012) esse somatório é de 28,17% para o SIA e de 50,11% para o nódulo de Ranvier.

A Tabela 14 contém os valores para AIC dos dois modelos, os quais possuem uma aproximação de 91,55% para a região do SAI e de 95,67% para a região do nódulo de Ranvier. Além do AIC, o método  $X^2$  (Figura 54) apresenta valores de resíduos mais acentuados para o modelo de Hallermann *et al.* (2012).

Figura 54 – Comparação entre os resíduos obtidos através do método  $X^2$  para os modelos eletrodifusivos e de Hallermann *et al.* (2012). SIA) a curva pontilhada em preto representa os resíduos do modelo eletrodifusivo e a curva quadriculada em cinza apresenta os resíduos para o modelo de Hallermann *et al.* (2012). Nódulo) a curva pontilhada em preto representa os resíduos do modelo eletrodifusivo e a curva quadriculada em cinza apresenta os resíduos para o modelo de Hallermann *et al.* (2012).



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Tabela 13: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob à curva entre os dados experimentais, o modelo eletrodifusivo e o modelo de Hallermann *et al.* (2012).

		Dados Experimentais (I)	Modelo Eletrodifusivo (II)	Modelo Hallermann <i>et al.</i> (2012) (III)	Aproximação Entre I - II	Aproximação Entre I - III	Aproximação Entre II - III
SIA	Área total (mV·ms)	130,1	138,5	160	93,54%	77,02%	86,56%
	Pico do Potencial (mV)	45,83	38,04	43,45	83,00%	94,81%	87,55%
NÓDULO	Área total (mV·ms)	105,1	127,5	106,9	78,69%	98,29%	80,73%
	Pico do Potencial (mV)	31,61	35,4	46,91	88,01%	51,60%	75,46%

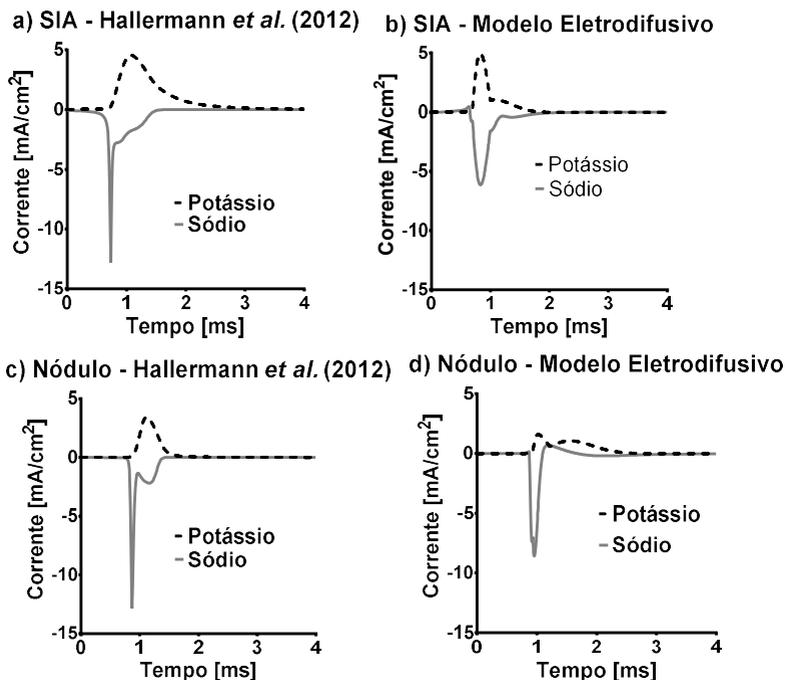
Fonte: elaborado pela autora (2016).

Tabela 14: Comparação quantitativa através do cálculo do Critério de Informação de Akaike entre os modelos eletrodifusivo para a propagação do PA em axônio mielinizado e o modelo do tipo H-H do Hallermann *et al.* (2012).

	Modelo Eletrodifusivo	Modelo Hallermann <i>et al.</i> (2012)	Aproximação entre os modelos
SIA	744,78	813,46	91,55%
Nódulo de Ranvier	1094,29	1046,93	95,67%

Fonte: elaborado pela autora (2016).

Figura 55 - Comparação das curvas de corrente iônica obtidas do modelo eletrodifusivo com o modelo de Hallermann *et al.* (2012). As curvas tracejadas (preto) representam a corrente iônica do íon potássio e a curva contínua (cinza) representa a corrente iônica do íon sódio.



Fonte: elaborado pela autora (2016).

Em vista da impossibilidade de adquirir os pontos experimentais das correntes iônicas, foram feitas apenas a comparação entre os modelos eletrodifusivo e de Hallermann *et al.* (2012), como mostrado na Figura 55. Os valores da área sob a curva das correntes iônicas se encontram na Tabela 15.

A partir da Figura 55 e da Tabela 15 é possível verificar que as correntes iônicas obtidas pelos dois modelos são diferentes entre si. Mas mesmo entre modelos do tipo H-H não existe uma homogeneidade no comportamento das curvas, como pode ser observado nos trabalhos do Yu, Shu e McCormick (2008), Kole *et al.* (2008).

Tabela 15: Comparação quantitativa através do cálculo da área total sob a curva.

		Modelo Hallermann <i>et al.</i> (2012)	Modelo Eletrodifusivo	Diferença
SIA Na <sup>+</sup>	Área total (mA·ms·cm <sup>-2</sup> )	2,338	2,084	0,1086
	Pico da corrente iônica (mA·cm <sup>-2</sup> )	-12,78	-6,158	0,5182
NÓDULO Na <sup>+</sup>	Área total (mA·ms·cm <sup>-2</sup> )	5,438	5,071	0,0675
	Pico da corrente iônica (mA·cm <sup>-2</sup> )	-12,87	-8,588	0,3327
SIA K <sup>+</sup>	Área total (mA·ms·cm <sup>-2</sup> )	3,888	1,902	0,5108
	Pico da corrente iônica (mA·cm <sup>-2</sup> )	4,554	4,942	0,0852
NÓDULO K <sup>+</sup>	Área total (mA·ms·cm <sup>-2</sup> )	1,661	1,54	0,0728
	Pico da corrente iônica (mA·cm <sup>-2</sup> )	3,423	1,611	0,5294

Fonte: elaborado pela autora (2016).

Diante desses resultados pode-se afirmar que o modelo eletrodifusivo desenvolvido por este trabalho pode ser utilizado para simular o potencial de membrana do mesmo modo que os modelos do tipo H-H, possuindo a vantagem do menor número de parâmetros livres e ajustáveis.

## 6 CONCLUSÃO

Ao utilizar um método de modelagem matemática que considere os fenômenos existente no sistema estudado, isso permite uma melhor compreensão da sua dinâmica. Deste modo podem ser excluídos fatores menos importantes e se chegar ao núcleo do problema, ou seja, fazer hipóteses simplificadoras razoáveis sem perder a essência do problema (QUINAUD, 2011).

Com a revisão do modelo matemático desenvolvido em Quinaud (2011), obteve-se melhoras no modelo para fluxo transmembranar como as listadas abaixo:

Desenvolvimento de uma nova equação para o curso temporal que descreve a ativação e inativação dos canais voltagem dependentes de sódio e potássio que utiliza apenas um parâmetro, ao contrário do modelo anterior que utilizava quatro.

Utilização da equação para o potencial de membrana desenvolvida por Qian (1989).

Modificação da propriedade que permite a passagem dos íons pela membrana plasmática. No modelo de Quinaud (2011) é fração de área de membrana, no modelo desenvolvido neste trabalho é densidade de canais.

Modificação da equação que descreve o fluxo da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase.

Modificação do volume utilizado para modelar o potencial de ação. Com isso foi possível simular a dinâmica iônica apenas próxima a membrana plasmática.

Após a revisão do modelo de Quinaud (2011), foi desenvolvido um modelo para propagação do potencial de ação no axônio. Esse modelo foi desenvolvido através do balanço de massa na região axonal na direção axial. O axônio foi considerado vários compartimentos de 4  $\mu\text{m}$  sucessivos, nos quais a eletrodifusão foi usada para descrever a dinâmica iônica próxima a membrana. Em um primeiro momento foi considerado um axônio não mielinizado, onde todos os compartimentos possuem canais iônicos e bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Depois foi considerado um axônio mielinizado, onde os compartimentos com mielina não possuem canais iônicos e nem a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Enquanto isso, os compartimentos simulados como nódulos de Ranvier possuem canais iônicos e bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. O modelo completo para a propagação do PA no axônio é a união do fluxo transmembranar e o fluxo axial.

O modelo matemático para o potencial de ação (fluxo transmembranar) foi validado por meio da comparação dos resultados obtidos com dados experimentais de Berg (2014), através da diferença

entre as áreas sob as curvas. O modelo apresentado neste trabalho comportou-se de modo semelhante ao seu equivalente biológico, sendo a diferença entre as áreas de 2,54%. A validação do modelo para o fluxo transmembranar permite uma análise dos fluxos ocasionados pela diferença de potencial, pelo gradiente de concentração e pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ , bem como a corrente iônica através da membrana plasmática. Esta análise explicitou a variação iônica através da membrana trazendo um melhor entendimento sobre os mecanismos eletrodifusivo dos íons sódio e potássio. Esse entendimento auxilia no conhecimento mais apurado dos reais fenômenos que ocorrem durante o potencial de ação em comparação aos modelos do tipo H-H, o qual desconsiderava os fluxos eletrodifusivos, sendo por esta razão incapaz de descrever corretamente os fenômenos envolvidos.

Para visualizar melhor as diferenças entre o modelo de Hodgkin e Huxley com o modelo proposto para o fluxo transmembranar, os resultados obtidos por ambos foram comparados. Foi possível observar que o modelo eletrodifusivo apresentou uma maior hiperpolarização que o modelo de Hodgkin e Huxley clássico. Essa hiperpolarização maior ocorre por causa do curso de ativação e inativação utilizado tanto para o íon sódio quanto o utilizado para o íon potássio, que por possuírem apenas um parâmetro livre são mais difíceis de serem manipulados. Mesmo assim a diferença entre as curvas é de aproximadamente 1,5%. Com isso é possível afirmar que o modelo eletrodifusivo pode ser utilizado tanto quanto o modelo HH clássico, possuindo as vantagens de um número inferior de parâmetros livres e a introdução da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ .

Para o modelo de propagação do PA no axônio foi utilizado para comparação e validação os dados experimentais de Hallermann et al. (2012), como também o modelo do tipo HH desenvolvido pelo mesmo autor.

Com esse modelo foi possível verificar o potencial de ação em diferentes posições do axônio, calcular os fluxos iônicos transmembranar e axial e obter as correntes iônicas. A validação do modelo com os dados experimentais de Hallermann et al. (2012) foi obtida pela diferença entre as áreas sob as curvas, sendo essa diferença de 6,46% para a região do segmento inicial e de 21,31% para região do nódulo de Ranvier. Outra comparação observada foi o comportamento qualitativo das curvas, que se mostraram bastante semelhantes.

Ainda com o modelo de propagação foi possível analisar que o fluxo transmembranar necessário nos nódulos de Ranvier são bastante menores que os necessários no SIA para o desenvolvimento do PA. Isso ocorre por causa da existência do fluxo axial dos íons sódio e potássio,

que permitem a despolarização da membrana sem a necessidade da entrada de sódio do meio extracelular.

Como esses resultados os modelos mostraram-se biologicamente plausíveis, sendo possível integrá-los a modelos de redes neuronais, bem como na modelagem da transmissão sináptica. Os principais avanços alcançados por este trabalho é a equação para o curso temporal de ativação e inativação dos canais voltagem dependentes e a capacidade de análise dos fluxos axiais no interior do axônio.



## REFERÊNCIAS

AHMADIAN, G. *et al.* Tyrosine phosphorylation of GluR2 is required for insulin-stimulated AMPA receptor endocytosis and LTD. **EMBO J.**, v.23, p.1040-1050, 2004.

ALBERS, R. Wayne. Cell Membrane Structures and Functions. In: SIEGEL, George *et al.* **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects**. 7. ed. Oxford: Elsevier, 2006. Cap. 2. p. 21-32.

ALVAREZ-LEEFMANS, F.J. **Cell Physiology Sourcebook: A molecular Approach**. 3 ed. [S.l.]: Academic Press, p.301-318, 2001.

ALVAREZ-LEEFMANS, F.J.; DELPIRE, E. **Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System: From molecules to Diseases**. 1 ed. San Diego: Elsevier, 2009.

AUGUSTINE, G J. *et al.*. Electrical Signals of Nerve Cells. In: PURVES, Dale *et al.* **Neuroscience**. 3. ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc. Cap. 2. p. 31-46. 2004.

ÅRHEM, P.; BLOMBERG, C. Ion channel density and threshold dynamics of repetitive firing in a cortical neuron model. **Biosystems**, [s.l.], v. 89, n. 1-3, p.117-125, maio 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.03.015>.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W; PARADISO, M. A.. **Neuroscience: exploring the brain**. 3rd ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins. 2006.

BERG, Jim (2014): In vitro whole-cell patch clamp recordings from visual cortex neurons in the adult mouse. CRCNS.org. <http://dx.doi.org/10.6080/K0H12ZXD>

BYRNE, J H.. Resting Potentials and Action Potentials in Excitable Cells. In: JOHNSON, Leonard R. **Essential Medical Physiology**. 3. ed. San Diego: Elsevier. Cap. 4, p. 80-82. 2003.

CORTEZ-MAGHELLY, C.; BISCH, P. M.. The effect of ionic strength and outer surface charge on the membrane electric potential profile: a

simple model for erythrocyte membrane. **Bioelectrochemistry And Bioenergetics**, Rio de Janeiro, vol. 32, p.305-315, 30 mar. 1993.

CRESSMAN, J R. *et al.*. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics. **Journal Of Computational Neuroscience**, [s.l.], v. 26, n. 2, p.159-170, 24 jan. 2009.

CRUZ, F A. O., VILHENA, F S. D. S.; CORTEZ, C M. Solution of non-linear Poisson-Boltzmann equation for erythrocyte membrane. **Braz. J. Phys.**, vol.30, no.2, p.403-409, June 2000.

DEBANNE, D. *et al.* Axon Physiology. **Physiol Rev**, Marseille, v. 91, p.555-602. 2001.

DELEU, M. *et al.* Complementary biophysical tools to investigate lipid specificity in the interaction between bioactive molecules and the plasma membrane: A review. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Biomembranes**, [s.l.], v. 1838, n. 12, p.3171-3190, dez. 2014.

DE SCHUTTER, E.. Reaction-diffusion modeling. In: DE SCHUTTER, E.. **Computational modeling methods for neuroscientists**. London: MIT Press, 2010. p. 93-106.

DE SCHUTTER, E.; SMOLEN, P.. Calcium dynamics in large neuronal models. In: KOCH, C.; SEGDEV, I. **Methods on neuronal modeling**. London: MIT Press, 1998. p. 211-250.

DESTEXHE, A.; Pare', D. Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo. **J. Neurophysiol.** 81, 1531--1547. 1999.

DI MAIO, V. Regulation of information passing by synaptic transmission: A short review. **Brain Research**, Pozzuoli, n. , p.26-38, 14 jun. 2008.

DODSON, P. D.; FORSYTHE, I. D.. Presynaptic K<sup>+</sup> channels: electrifying regulators of synaptic terminal excitability. **Trends In Neurosciences**, Leicester, v. 27, n. 4, p.210-217, 4 abr. 2004.

FERNÁNDEZ-PERUCHENA, C. *et al.*. Fusion pore regulation of transmitter release. **Brain Research Reviews**, Sevilla, n. 49, p.406-415, 8 fev 2005.

FLETCHER, A. Action potential: generation and propagation. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 12, n. 6, 2011, p. 258-262.

FUJITA, A.; HIBINO, H.; KURACHI, Y. **Cell Physiology Sourcebook: A molecular Approach**. 3 ed. [S.l.]: Academic Press, 2001, p.601-622.

GECK, P.; HEINZ, E. Secondary active transport: introductory remarks. **Kidney Int.** 36, 334–341. 1989.

GERENCSEK, G.A. e ZHANG, J.. Existence and nature of the chloride pump. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1618, p.133–139, 2003.

GIBB, A. J. NMDA receptor subunit gating uncovered. **Trends Neurosci**, v.27, p.7-10, 2004.

GLASER, R. Molecular Structure of Biological Systems. In: GLASER, R. **Biophysics: An Introduction**. 2. ed. Berlin: Springer Science & Business Media. Cap. 2. p. 89-89. 2012.

GROSSBERG, S. The complementary brain: unifying brain dynamics and modularity. **Trends Cognitive Sciences**, Boston, v. 4, n. 6, p.233-246, 1 jun. 2000.

GUTMAN, G. A. *et al.* International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. **Pharmacol Rev.** p. 473-508. 2005.

HALLERMAN, S. *et al.* State and location dependence of action potential metabolic cost in cortical pyramidal neurons. **Nature Neuroscience**. p. 1007-1017. jul. 2012.

HERNÁNDEZ, J.A.; CHIFFLET, S.. Electrogenic Properties of the Sodium Pump in a Dynamic Model of Membrane Transport. **Membrane Biology**. Nova York, p. 41-52. mar. 2000.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F.. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **Physiol.**, Cambridge, p. 500-544. 10 mar. 1952.

HUETTNER, J. E. Kainate receptors and synaptic transmission. **Prog Neurobiol**, v.70, p.387-407, 2003.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.. Tecido Nervoso. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.. **Histologia Básica: texto e atlas**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004. Cap. 9. p. 154-183.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Princípios da Neurociência**. 4. ed. New York: Mcgraw-hill, p. 5-186. 2003.

KANG, J.; HUGUENARD, J. R.; PRINCE, D. A.. Voltage-Gated Potassium Channels Activated During Action Potentials in Layer V Neocortical Pyramidal Neurons. **Journal Of Neurophysiology**. New York, p. 70-80. 2000.

KARP, G. **Biologia celular e molecular: conceitos e experimentos**; [tradução de Maria Dalva Cesario, et al.]. Barueri, SP: Manole. Cap. 4, p.122-182. 2005.

KIRWAN, D. J. Mass Transfer Principles. In: Rousseau, Ronald W.. **Handbook of separation process technology**. Usa: John Wiley And Sons, Inc. Cap. 2, p. 60-128. 1987.

KOCH, C.. **Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons**. Oxford University Press, Oxford, UK. 2004

KOLE, M. H. P. *et al.* Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. **Nature Neuroscience**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.178-186, 20 jan. 2008.

KUIMOVA, M.K. *et al.* Imaging intracellular viscosity of a single cell during photoinduced cell death. **Nature Chemistry**, London, v. 1, p.69-73, 14 mar. 2009.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. São Paulo: Atheneu. p. 698. 2001.

LOPREORE, C. L. *et al.* Computational Modeling of Three-Dimensional Electrodiffusion in Biological Systems: Application to the Node of Ranvier. **Biophysical Journal**. p. 2624-2635. out. 2008.

- MAGEE, J. C. Dendritic voltage-gated ion channels. In: STUART, Greg; SPRUSTON, Nelson; HAUSSER, Michael. **Dendrites**. 2. ed. New York: Oxford. Cap. 9, p. 225-250. 2008.
- MEDINA, L. E.; GRILL, W. M.. Mammalian Nerve Fibers, Models of. In: JAEGER, D.; JUNG, R.. **Encyclopedia of Computational Neuroscience**. New York: Springer, 2015. Vol. 4. p. 1645-1648.
- MICHELI-TZANAKOU, E. Nervous System. In: BRONZINO, J. D.. **The Biomedical Engineering Handbook**. 2. ed. Boca Raton: Crc Press Llc. Cap. 3, p. 216-228. 2000.
- MOHAPATRA, N. *et al.*. Modeling Ion Concentrations. In: JAEGER, D.; JUNG, R.. **Encyclopedia of Computational Neuroscience**. New York: Springer, 2015. Vol. 4. p. 1734-1737.
- NAUNDORF, B.; WOLF, F.; VOLGUSHEV, M. Unique features of action potential initiation in cortical neurons. **Nature**, Germany, v. 440, n., p.1060-1063, 20 abr. 2006. LETTERS.
- NOVAKOVIC, S. D.; EGLIN, R. M.; HUNTER, J. C.. Regulation of Na<sup>+</sup> channel distribution in the nervous system: Review. **Trends In Neurosciences**, California, v. 24, n. 8, p.473-478, ago. 2001.
- PODS, J.; SCHONKE, J.; BASTIAN, P.. Electrodifusion Models of Neurons and Extracellular Space Using the Poisson-Nernst-Planck Equations: Numerical Simulation of the Intra- and Extracellular Potential for an Axon Model. **Biophysical Journal**. Mannheim, p. 242-254. 17 maio 2013.
- POPESCU, G.; AUERBACH, A. The NMDA Receptor Gating Machine: Lessons from Single Channels. **Neuroscientist**, v.10, p.192-198, 2004.
- PRODANOV, D.; HEEROMA, J.; MARANI, E. Automatic morphometry of synaptic boutons of cultured cells using granulometric analysis of digital images. **Journal Of Neuroscience Methods**. The Netherlands, v. 151, p. 168-177. 2006.
- PURVES, D. *et al.* **Neuroscience**. 3. ed. Massachusetts: Sinauer Associates. Cap. 2, p. 31-46. 2004.

QIAN, N.; SEJNOWSKI, T. J. An Electro-Diffusion Model for Computing Membrane Potentials and Ionic Concentrations in Branching Dendrites, Spines and Axons. **Biological Cybernetics**, San Diego, n. 62, p.1-15. 1989.

QUINAUD, J. T.. **Modelo matemático da dinâmica iônica durante um potencial pré-sináptico em célula neural**. 2011. 97 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

QUINAUD, J. T.; ARAÚJO, B. B.; PINTO, L. T. Modelo matemático da dinâmica iônica durante um potencial pré-sináptico em célula neural. **XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Química**. Foz do Iguaçu, p. 1604-1612. 2010.

QUINAUD, J. T.; COSTA, A. E.; PINTO, L. T. Potencial Pré-Sináptico: Modelo Matemático Da Dinâmica Iônica Em Célula Neural. **XXIII Congresso Brasileiro em Engenharia Biomédica**. Porto de Galinhas. 2012.

REECE, J. B. *et al.* Nervous Systems. In: REECE, J. B. *et al.* **Campbell Biology**. 10. ed. Benjamin Cummings, 2013. Cap. 49. p. 1064-1086.

REECE, J. B. *et al.* Neuron, Synapses and Signaling. In: REECE, J. B. *et al.* **Campbell Biology**. 10. ed. Benjamin Cummings, 2013. Cap. 48. p. 1047-1063.

RUSHTON, W. Initiation of the propagated disturbance. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v. 124, n° 835, p.210–243, 1937.

SMITH, C. M.; MARKS, A.; LIEBERMAN, M. **Mark's Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach**. 2. ed. [s.i.]: Lippincott Williams & Wilkins. 922 p. 2004.

STONE, T. W.; ADDAE, J. I. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. **Eur J Pharmacol**, v.447, p.285-296, 2002.

STREHLER, E. E. Sodium-Calcium Exchangers and Calcium Pumps. In: BITTAR, E. Edward; BITTAR, Neville. **Cell Chemistry and Physiology**. England: Jai Press Inc. Cap. 4, p.125-150. 1996.

TAJPARAST, M.; GLAVINOVIC, M.i. Extrusion of transmitter, water and ions generates forces to close fusion pore. **Biochimica Et Biophysica Acta**. Montreal, v. 1788, p. 993-1008. 11 fev. 2009.

TAREILUS E.; BREER H. Presynaptic calcium channels: Pharmacology and regulation. **Neurochem. Int**, 26, No. 6, 539-558, 1995.

TEIXEIRA, H. Z. *et al.* Descrição matemática da dinâmica iônica em tecidos neuronais. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p.85-96, 18 ago. 2001.

TEIXEIRA, H. Z. *et al.* Simulation of the effect of Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> on the velocity of a spreading depression wave using a simplified electrochemical model of synaptic terminals. **Journal of Neural Engineering**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p.117-126, 14 jun. 2004.

VENTRIGLIA, F., DI MAIO, V. A Brownian model of glutamate diffusion in excitatory synapses of hippocampus. **Biosystems**, v. 58, p. 67-74, 2000.

WAREING, M.; GREENWOOD, S.I.. Review: Potassium channels in the human fetoplacental vasculature. **Placenta**, [s.l.], v. 32, p.203-206, mar. 2011.

WAXMAN, E. A.; LYNCH, D. R. N-methyl-D-aspartate Receptor Subtypes: Multiple Roles in Excitotoxicity and Neurological Disease. **Neuroscientist**, v.11, p.37-49, 2005.

WAXMAN, S. G. Transcriptional channelopathies: an emerging class of disorders. **Nature Rev Neurosci**, v.2, p.652-659, 2001.

WILLIAMS, J. R. *et al.* The neuron-specific K-C1 cotransporter, KCC2: Antibody development and initial characterization of the protein. **J. Biol. Chem**, v. 274, p. 12 656-12 664, 1999.

YU, Y.; SHU, Y.; MCCORMICK, D. A.. Cortical Action Potential Backpropagation Explains Spike Threshold Variability and Rapid-Onset Kinetics. **The Journal of Neuroscience**. New Haven, p. 7260-7272. 16 jul. 2008.





## APÊNDICE A - ARRANJO NA FUNÇÃO DISTRIBUIÇÃO DE MAXWELL

Equação original da Função Distribuição de Maxwell:

$$P(v) = 4\pi \left(\frac{M}{2\pi RT}\right)^{3/2} v^2 \exp\left(-\frac{M}{2RT} v^2\right) \quad (1)$$

Como  $\left(\frac{M}{2RT}\right)$  é constante para determinado íon e o curso de ativação e inativação dos canais são dependentes do tempo, logo:

$$P(t) = 4\pi \left(\frac{\beta}{\pi}\right)^{3/2} t^2 \exp(-\beta t^2) \quad (2)$$

Fazendo uma análise de unidades e aproximando as constantes da equação anterior para constantes temporais, obteve-se as seguintes relações:

$$\beta = \left(\frac{1}{\tau_1}\right)^2 \quad \left(\frac{\beta}{\pi}\right)^{3/2} = \left(\frac{1}{\tau_2}\right)^2$$

Onde  $\tau_1$  e  $\tau_2$  tem como unidades o milissegundo.

Reescrevendo a equação 2:

$$P(t) = 4\pi \left(\frac{1}{\tau_2}\right)^2 t^2 \exp\left(-\left(\frac{1}{\tau_1}\right)^2 t^2\right) \quad (3)$$

O ponto de máxima da equação 3 é quando  $t = \tau_1$ .

Para que  $P(t)$  tenha valor máximo igual a “1,0” no ponto de máximo, observou-se que

$$(\tau_2)^2 = 4\pi(\tau_1)^2 \exp(-1) \quad (4)$$

Substituindo a equação 4 na equação 3, tem-se:

$$P(t) = \left(\frac{t}{\tau_1}\right)^2 \frac{\exp\left(-\left(\frac{t}{\tau_1}\right)^2\right)}{\exp(-1)} \quad (5)$$



## ANEXO A – TABELA DE SIMBOLOGIA DAS EQUAÇÕES 15 A 26

Variáveis	Unidades	Descrição
V	mV	Potencial de membrana
$I_{Na}$	$\mu A/cm^2$	Corrente de sódio
$I_K$	$\mu A/cm^2$	Corrente de potássio
$I_L$	$\mu A/cm^2$	Corrente de vazamento
$m_\infty(V)$		Ativação canais de sódio
$[Ca]_i$	mM	Concentração intracelular de cálcio
$V_{Na}$	mV	Potencial reverso da corrente de sódio
$V_K$	mV	Potencial reverso da corrente de potássio
$[Na]_i$	mM	Concentração intracelular de sódio
$[Na]_o$	mM	Concentração extracelular de sódio
$[K]_i$	mM	Concentração intracelular de potássio
$[K]_o$	mM	Concentração extracelular de potássio
$I_{pump}$	mM/s	Corrente da bomba
$I_{glia}$	mM/s	Recaptação pela glia

Parâmetros	Valor	Descrição
C	$1 \mu F/cm^2$	Capacitância da membrana
$g_{Na}$	$100 mS/m^2$	Condutância da corrente de sódio
$g_K$	$40 mS/m^2$	Condutância da corrente de potássio
$g_{Ca}$	$0,1 mS/m^2$	Condutância da corrente de cálcio
$g_{AHP}$	$0,01 mS/m^2$	Condutância da corrente de pós-hiperpolarização
$g_{NaL}$	$0,05 mS/m^2$	Condutância da corrente de vazamento de sódio
$g_{KL}$	$0,0175 mS/m^2$	Condutância da corrente de vazamento de potássio
$g_{CIL}$	$0,05 mS/m^2$	Condutância da corrente de vazamento de cloro
$\emptyset$	$3 s^{-1}$	Contante de tempo
$V_{Cl}$	-81,93 mV	Potencial reverso da corrente de cloro
$V_{Ca}$	120 mV	Potencial reverso da corrente de cálcio

Fonte: Cressman et al, 2009.



## ANEXO B – TABELA DE SIMBOLOGIA DAS EQUAÇÕES 38 A 48

$Sv\_Na$	Densidade máxima dos canais sensíveis à tensão do íon sódio;
$Sv\_K$	Densidade máxima dos canais sensíveis à tensão do íon potássio;
$t$ estímulo	Tempo da chegada do estímulo na membrana;
$t\_Vmáx$	Tempo quando o potencial de membrana é igual ao seu valor máximo, sendo esse valor dependente do tipo de neurônio;
$t_{vNa}$	Tempo quando o potencial de membrana é igual ao valor de início de processo de fechamento dos canais $S_{Na}^v$ , sendo esse valor dependente do tipo de neurônio;
$t_{vK}$	Tempo quando o potencial de membrana é igual ao valor de início de processo de fechamento dos canais $S_K^v$ , sendo esse valor dependente do tipo de neurônio;
$\beta_{1Na}, \beta_{1K}$	Parâmetro de abertura para os canais $S_{Na}^v$ e $S_K^v$ respectivamente;
$B_{2Na}, \beta_{2K}$	Parâmetro de fechamento para os canais $S_{Na}^v$ e $S_K^v$ respectivamente;

Fonte: QUINAUD, 2011.