

Notas de Aula: Física para Biologia: PRELIMINAR

Nestor Caticha e Osame Kinouchi

27 de junho de 2008

Capítulo 1

Introdução aos Circuitos Elétricos

1.1 Introdução

O modelo de Hodgkin-Huxley (HH) ¹ e seu enorme número de variantes lidam com a dinâmica do potencial de membrana em células tais como neurônios e cardíacas. O objetivo neste curso não é estudar aplicações a células específicas nem discutir a biologia por trás destas aplicações. Esperamos que isso seja estudado em outras disciplinas.

O objetivo é tentar entender as bases físicas do modelo de Hodgkin-Huxley. A idéia central do modelo é o de descrição das propriedades *elétricas* do neurônio. Sem dúvida há um grande número de direções possíveis, teóricas e experimentais, que se podem tomar para discutir neurônios. Estamos somente interessados em descrever as propriedades elétricas de um circuito que responde por várias das propriedades experimentais de um neurônio. A variedade de modelos quase que não será explorada. Serão discutidos, além do HH, somente os modelos de Fitzhugh-Nagumo e de Morris-Lecar, simplificações inspiradas no HH. Modelos mais complexos serão deixados de lado.

Parece desnecessário afirmar que para entender um modelo matemático para a dinâmica do potencial de membrana seja necessário entender antes o que é potencial elétrico. Para entender o que são correntes iônicas será necessário saber propriedades sobre correntes elétricas. Para falar de condutâncias de canais iônicos será necessário estudar as propriedades de circuitos resistivos e saber sobre capacitância e indutância.

Estudaremos a seguir carga, força e campo elétricos, potenciais, força eletromotriz condutores e isolantes, corrente, resistência (R), lei de Ohm, capacitância (C) e indutância (L). Olharemos para circuitos elétricos: leis de circuitos, circuitos puramente resistivos (circuitos R), circuitos RC, circuitos RLC.

O problema maior para estudantes de biologia pode ser o tratamento matemático. Usaremos novamente o computador e veremos que as equações para o circuitos RLC com componentes R, L e C idealizadas (lineares) são exatamente as que obtivemos para o sistema de Lotka Volterra linearizado (sec. 2.2). O estudante deverá ficar animado ao saber que os obstáculos matemáticos que serão aqui encontrados já foram atacados e esperamos que vencidos com a ajuda das simulações. Mas estes modelos não são nem o de Lotka Volterra nem o de HH. Precisaremos substituir resistências passivas por modelos de canais iônicos que mudam suas propriedades de condutância de acordo com o estado do sistema. As equações ficam muito mais difíceis para tratar analiticamente mas a dificuldade computacional não aumenta muito. As técnicas experimentais como *voltage-clamp* serão analisadas e simuladas. Estes modelos são baseados em equações diferenciais ordinárias. A maior parte dos resultados é obtida de forma numérica. Os algoritmos para análise numérico passam por força por uma discretização do tempo, significando que os modelos matemáticos que são modelados no computador são mapas discretos. Não é portanto tão importante o fato que apresentaremos as equações dos

¹Hodgkin, A. L. , and Huxley, A. F. , J. Physiol., 117, 500 (1952). Faça uma busca , e.g. google HH. Veja por exemplo *Essentials of Neural Science and Behavior* ou *Principles of Neural Science* Kandel et al.. Para os interessados na parte matemática *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons* de C. Koch. Para os interessados em simulações em grande escala procurem informacoes sobre os simuladores *Neuron* e *GENESIS* que são freeware. O livro *GENESIS* de J.M. Bower e D. Beeman, é uma excelente introdução à simulação de sistemas neurais.

circuitos como mapas discretos. Por completeza apresentaremos também as equações diferenciais associadas, mas o estudante que não se sentir seguro com essas ferramentas não deve ficar intimidado. Pode até perceber que se no fundo as duas maneiras não são tão diferentes, então talvez não deva temer a apresentação do modelo em termo de equações diferenciais.

1.2 Eletrodinâmica

Uma definição corrente de um físico é “aquele que estudou eletrodinâmica no livro do Jackson²”. Tipicamente esse livro é dado após três ou quatro cursos de um semestre de eletromagnetismo e vários de cálculo. Isto é dito com o objetivo de avisar o estudante que o que segue não é um curso de eletrodinâmica, mas apenas algumas idéias que permitirão entender o básico de circuitos elétricos simples.

Todas as manifestações físicas de interação são devidas a um número pequeno de tipos de interação. Quantas? depende da época em que se escreve. No século 19 fenômenos elétricos e magnéticos eram separados. Hoje não há uma separação entre elétrico e magnético a não ser como aspectos diferentes de uma mesma estrutura. No fim do século 19 havia fenômenos eletromagnéticos e gravitacionais e nada mais. Rapidamente isso mudou com a descoberta da radioatividade e alguns anos depois com o descobrimento do núcleo atômico. Interações chamadas fracas e fortes foram adicionadas e *tudo* em física passou a ser descrito em termos dessas interações. No final da década de 60 as interações fracas e as eletromagnéticas foram unificadas, assim como antigamente fenômenos elétricos e magnéticos, no que se chama de eletrofracas. Há algumas evidências teóricas de outras interações não detectadas experimentalmente e há esperanças de unificações destas e também da gravidade. No regime de energias importantes para biologia, porém não há necessidade de se preocupar com tudo isto, e tirando problemas estruturais macroscópicos onde a gravitação pode ser importante, **todos** os fenômenos biológicos e químicos tem origem eletromagnética. Todos. Vale a pena, portanto gastar um certo esforço para entender um pouco uma parte desta teoria que junto com a evolução natural é a base para a biologia³.

1.2.1 Carga e Força de Coulomb

A história dos descobrimentos é interessante porém não cabe aqui. Há dois tipos de carga, positivas e negativas. Cargas iguais se repelem e cargas diferentes se atraem. Átomos (da ordem de alguns décimos de nanometro ou angstroms 10^{-10} m) tem a maior parte da massa concentrada nos núcleos de carga positiva (da ordem⁴ de um fermi= 10^{-15} m). De forma simplificada podemos dizer que o núcleo é formado de prótons e neutrons. O número de protons no núcleo é o número atômico do elemento e o número total de núcleons (protons + neutrons) é o número de massa atômica. A massa de neutrons e protons é aproximadamente igual⁵. O volume do átomo é devido aos elétrons que ficam em volta do núcleo. Um corpo ao perder eletrons fica carregado positivamente e ao ganhar eletrons, negativamente. A definição do que é positivo ou negativo é arbitrária: elétrons são negativos e prótons positivos.

Uma propriedade importante das cargas é que num sistema isolado a carga total se *conserva*. Se numa certa região há um aumento de carga, em outro deve haver uma diminuição. Isto será importante para analisar circuitos. Em particular a equação de HH para a voltagem de membrana não é mais que uma consequência da conservação de cargas.

No fim do século XIX Coulomb, usando uma balança de torção mediu a interação entre corpos carregados em repouso e chegou à conclusão que

- a força é proporcional ao produto das cargas,
- a força decai com o inverso do quadrado das distâncias,

²Electrodynamics

³Isto não é uma provocação

⁴Só para comparar a razão entre raio do núcleo e do átomo é a mesma entre um centimetro e um kilometro

⁵1 Mol de um elemento é o número de Avogadro de átomos ($6 \cdot 10^{23}$) ou um número de gramas igual ao número atômico

o que leva a escrever, para a força sobre a partícula 2 exercida pela partícula 1:

$$\vec{F}_2 = k \frac{q_1 q_2}{r_{12}^2} \hat{r}_{12} \quad (1.1)$$

onde r_{12} é a distância entre as partículas 1 e 2 com carga q_1 e q_2 respectivamente. \hat{r}_{12} é um vetor de magnitude ou módulo igual a um na direção da linha que junta as duas partículas com sentido de 1 para 2. Se verifica que a força sobre a partícula 1 devido a 2 é dada por $\vec{F}_1 = -\vec{F}_2$.

A constante k depende de como definimos o valor numérico da carga elétrica. Usaremos o sistema chamado MKS, onde as massas são medidas em kg, as distâncias em metros, o tempo em segundos e as cargas em coulombs. A definição do coulomb pode ser dada em termos da carga do elétron, que às vezes é chamada de carga elementar:

- $e = -1.6 \cdot 10^{-19} \text{C}$ (coulombs)

Coulomb não sabia da existência do elétron que só veio a ser introduzido no final do século XIX. A carga q de um corpo pode ser escrita como o número de elétrons a mais ou menos que teria se fosse neutro, vezes e , a carga elementar:

$$q = ne \quad (1.2)$$

note que se $n > 0$ a carga é negativa (excesso de elétrons).

Experimentalmente se verifica que no vácuo $k = 9 \cdot 10^9 \text{Nm}^2/\text{C}^2$ ⁶. Verifique que a equação 1.1 está dimensionalmente balanceada. Normalmente k é escrito como

$$k = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \quad (1.3)$$

o que mostra o gosto dos físicos pelas letras gregas. Porque colocar um 4π na forma da força? A força devida à partícula 1 na partícula 2 é um vetor que tem magnitude constante sobre esferas centradas na partícula 1. Colocando o 4π aqui, várias fórmulas importantes no eletromagnetismo não terão esse fator. Parece arbitrário e é. Há outros sistemas de unidades, favorecidos pelos físicos teóricos que são mais simples. Usamos o sistema MKS⁷ pois é o mais comum em laboratórios tanto de física quanto de biologia.

O valor de k depende do meio onde está a carga, devido a que outras cargas presentes no meio podem blindar as cargas que estamos considerando. Introduzimos uma grandeza ϵ (com $k = 1/(4\pi\epsilon)$, que tomaremos constante e uniforme nos meios que consideraremos e que caracteriza de forma fenomenológica o meio. (falar mais?)

O princípio da superposição é verificado experimentalmente e é um dos ingredientes principais da teoria. O seu significado é que se uma carga a está parada no ponto \vec{r} , na presença de mais de uma carga estacionária, a força resultante será a soma (vetorial) das forças \vec{F}_i de Coulomb devidas a cada uma das cargas i :

$$\vec{F}_a = \vec{F}_1 + \vec{F}_2 + \dots + \vec{F}_N = \sum_{i=1}^N \vec{F}_i \quad (1.4)$$

ou

$$\vec{F}_a = kq_a \sum_{i=1}^N \frac{q_i}{r_{ai}^2} \hat{r}_{ai} \quad (1.5)$$

1.2.2 Campo Elétrico

Consideremos novamente as cargas no último parágrafo. Notamos que a força sobre a partícula a é proporcional à carga q_a . Podemos escrever

$$\vec{F}_a = q_a \vec{E} \quad (1.6)$$

⁶No sistema MKS por definição $k = 10^{-7} c^2$, onde c é a velocidade da luz

⁷SI ou Giorgi modificado

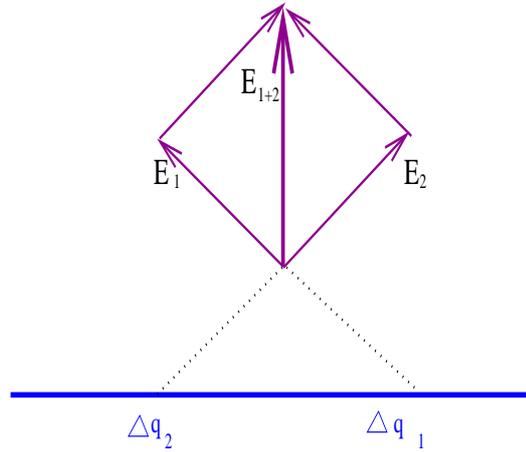


Figura 1.1: Campo devido a placa plana, uniformemente carregada. Note a simetria, longe da borda, que leva a cancelamento das componentes transversais. Para cada região de área Δa com carga $\Delta q = \sigma \Delta a$ há outra simetricamente colocada que contribui de forma a cancelar as componentes transversais do campo. Não há escala no problema. Neste caso longe e perto de uma placa infinita não tem significado: o campo não depende da distância da placa. Para cargas positivas o campo aponta na direção que se afasta da placa, para negativas aponta na direção da placa.

ou

$$\vec{E} = \frac{\vec{F}_a}{q_a}. \quad (1.7)$$

\vec{E} é chamado de campo elétrico no ponto em que se encontra a carga a . Se fosse colocada qualquer outra partícula b de carga q_b nesse ponto, poderíamos calcular a força que agiria sobre ela simplesmente multiplicando $\vec{F}_b = q_b \vec{E}$. As cargas q_a ou q_b são chamadas cargas de prova e elas servem para investigar uma propriedade desse ponto, devida à presença das outras N cargas em repouso.

O campo elétrico nesse ponto é a soma dos campos que cada uma das partículas teria gerado se fosse a única:

$$\vec{E} = \vec{E}_1 + \vec{E}_2 + \dots + \vec{E}_N = \sum_{i=1}^N \vec{E}_i = k \sum_{i=1}^N \frac{q_i}{r_{ai}^2} \hat{r}_{ai}, \quad (1.8)$$

que é o mesmo princípio da superposição dado pela equação 1.4 para as forças.

O campo elétrico na posição \vec{r} devido a uma carga pontual q colocada na origem das coordenadas é dado

$$\vec{E}(\vec{r}) = k \frac{q}{r^2} \hat{r} \quad (1.9)$$

Exemplo: Modelo zero para a membrana

A membrana celular é um sistema que estudaremos nestas notas com crescente quantidade de detalhes.

Para começar consideramos o que pode ser considerado o modelo zero: uma sistema de duas placas planas e paralelas que representarão as superfícies internas e externas da membrana. Consideremos sua extensão muito grande comparada com a distância d entre elas (figura 2.) e por agora que não há nada entre as placas. Essa região na célula não está vazia, mas na ausência de canais, cargas não se movem através dela. Por agora é só isso que precisamos. As placas estão carregadas de forma uniforme, podemos definir a densidade superficial de carga σ medida em coulombs por metro quadrado, e se Q for a carga de uma das placas (superior) e $-Q$ a carga da outra (inferior) e A a área das placas então

$$\sigma = \frac{Q}{A} \quad (1.10)$$

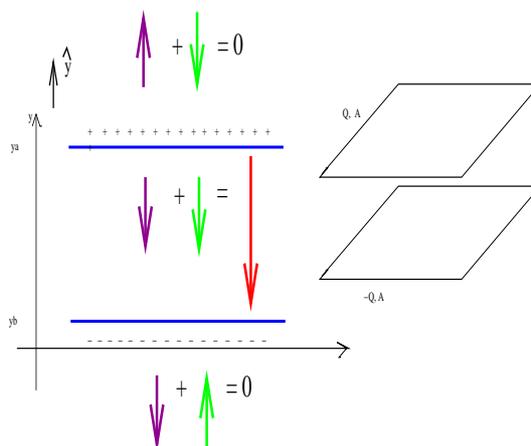


Figura 1.2: Modelo 0 para membrana: placas paralelas carregadas. Dentro das placas o campo se soma, fora se cancela.

é a densidade da placa superior e $-\sigma$ da placa inferior.⁸ Estudemos este problema por partes. Consideremos somente uma placa com densidade σ . O campo resulta, através do princípio da superposição, das contribuições de todas as cargas distribuídas na placa. Usamos a simetria devida à uniformidade da densidade de carga. Componentes na direção horizontal, perpendiculares à direção vertical y se cancelam por simetria. O resultado é que o campo elétrico aponta na direção y , no sentido positivo acima da placa e no negativo abaixo da placa. Como depende da posição ou a distância da placa? Qual é a intensidade do campo? Destas perguntas a primeira é talvez mais fácil. A resposta pode parecer surpreendente: a intensidade do campo não depende da distância da placa. Note que não há escalas no problema da placa plana de tamanho infinito. O que significa estar longe de uma placa infinita? Para definir longe e perto precisamos uma escala. Longe é usado para distâncias maiores que essa escala e perto para as menores. Não tem sentido longe e perto pois nada está a uma distância maior que o tamanho da placa infinita. Portanto o campo é de intensidade constante. O estudante neste ponto ameaça jogar fora estas notas e pegar o livro de vertebrados. Espere. Note que estamos fazendo o modelo zero, depois colocaremos mais ingredientes. Se não começarmos pelo idealizado e simples não conseguiremos entender o complexo⁹. Obviamente esta é uma aproximação para distâncias pequenas comparadas com o tamanho da placa e longe da borda.

A intensidade é outro problema. Não podemos usar os recursos matemáticos necessários para calcular a intensidade (cálculo integral é necessário para levar em conta a contribuição de todas as cargas), mas podemos usar um pouco de análise dimensional. O campo deve ter as dimensões apropriadas (newtons por coulomb) e deve depender das quantidades disponíveis no problema, Q , A e ϵ_0 . O leitor pode ser convencido olhando para as equações (1.1) e (1.9) que a combinação $Q/(A\epsilon_0)$ tem as dimensões corretas.

Prove que $\mathcal{E} = Q/(A\epsilon_0)$ tem dimensões de campo elétrico (força/carga).

Concluimos que o campo deve aumentar proporcionalmente à carga Q , diminuir com a área A e talvez dependa do meio em volta da placa que depende de ϵ . Não podemos decidir se a intensidade do campo é $\mathcal{E}/2 = Q/(2A\epsilon_0)$, $\mathcal{E} = Q/A\epsilon_0$ ou qualquer outro coeficiente com base em considerações dimensionais. A resposta correta é que a intensidade do campo é $\frac{\mathcal{E}}{2}$. Introduzindo \hat{y} como um vetor

⁸A densidade trata a carga como se fosse uma variável que pode tomar valores reais (*contínua*) e não devido a cargas localizadas em íons ou elétrons. Isto é uma aproximação que é muito boa para sistemas macroscópicos, mas pode falhar em sistemas microscópicos levando através de flutuações em torno da densidade média a fenômenos interessantes que podem ser estudados experimentalmente (ruído).

⁹Uma pergunta importante neste ponto é se o estudante já viu um círculo? Agora ele joga as notas fora? Um círculo perfeito? Nunca, no entanto usa essa palavra no cotidiano sem remorsos. O círculo perfeito **nunca** é visto na natureza. Mas provavelmente o estudante concordará que é uma idéia útil. Não descrevemos a placa de trânsito dizendo: naquela placa aproximadamente circular que tem imperfeições de tal tipo (descreva exatamente a forma da placa) esta escrito que não é permitido estacionar

sem dimensões que aponta na direção de crescimento da coordenada y , podemos escrever o campo devido à placa carregada positivamente como

$$\vec{E}_+ = \frac{\mathcal{E}}{2}\hat{y} = \frac{Q}{2\epsilon A}\hat{y}, \quad (1.11)$$

para pontos acima da placa e

$$\vec{E}_+ = -\frac{\mathcal{E}}{2}\hat{y} = -\frac{Q}{2\epsilon A}\hat{y}, \quad (1.12)$$

para pontos abaixo da placa. O sentido do campo é afastando-se da placa. Veja a figura 1.1.

Coloquemos agora duas placas como mostrado na figura 1.2. Cada uma representa uma das superfícies da membrana no modelo zero. Uma delas é a placa que vimos no parágrafo anterior com carga Q , a outra tem carga $-Q$. O campo da segunda placa é quase idêntico ao da primeira, só que agora ele aponta na direção da placa e tem a mesma intensidade. O princípio da superposição nos ajuda a calcular o resultado. Dentro das placas os campos se somam. Fora as contribuições das duas placas são em direções opostas e se cancelam.

$$\vec{E} = -\mathcal{E}\hat{y} = -\frac{Q}{\epsilon A}\hat{y}, \quad (1.13)$$

para pontos entre as placa ($y_a < y < y_b$) e

$$\vec{E} = 0, \quad (1.14)$$

para pontos fora das placas ($y > y_a$ ou $y < y_b$).

Um problema análogo: campo gravitacional uniforme

Esta situação tem alguma semelhança com o problema de um campo gravitacional uniforme. Claro, dirá o estudante atento, que não existe um campo assim, mas que por exemplo perto da superfície da terra pequenas mudanças de posição não levam a mudanças da aceleração da gravidade detectáveis¹⁰. Se verifica que nesse caso existe uma grandeza útil que é a energia potencial gravitacional.

Suponha que uma partícula de massa m caia de y_a até y_b (com $y_a > y_b$). Dizemos que a força gravitacional ($-mg$ na direção y) realizou trabalho. O corpo teve uma variação (aumento) de energia cinética ΔK_{cin} igual ao trabalho realizado pela força gravitacional. Por outro lado houve uma mudança (diminuição) da energia potencial ΔU . A soma da energia cinética e potencial da partícula é constante, a soma das variações se anula:

$$\Delta K_{cin} + \Delta U = 0. \quad (1.15)$$

O trabalho é ¹¹ a força pelo deslocamento

$$W = \Delta K_{cin} = K_{cin}(y_b) - K_{cin}(y_a) \quad (1.16)$$

$$= (-mg)(y_b - y_a) = mg(y_a - y_b) \quad (1.17)$$

$$= -\Delta U = -(U(y_b) - U(y_a)), \quad (1.18)$$

ou seja introduzimos a função energia potencial gravitacional

$$U(y) = mgy. \quad (1.19)$$

que depende do campo gravitacional g , da massa m e da altura em relação a uma origem arbitrária. Poderíamos mudar a origem do sistema de coordenadas que define y , mas o que interessa são as diferenças $\Delta U = U_b - U_a = mg(y_b - y_a)$ e isso independe da origem ou de que ponto chamamos $y = 0$. Uma vez escolhido, porém, não deve ser mudado durante um cálculo.

¹⁰Dada uma precisão instrumental para medir o campo, é possível medir distâncias em que o campo é constante para mudanças nessa escala

¹¹ $W = \int F \cdot d\vec{r}$ é a força pelo deslocamento no caso de força paralela ao deslocamento, deslocamento ao longo de uma linha reta na direção do campo.

Potencial Elétrico

Voltemos ao sistema de placas e cargas. Consideremos o trabalho da força elétrica ao deslocar uma carga de teste q ¹². Assim como o campo gravitacional, aqui o campo elétrico é constante, de intensidade \mathcal{E} e a força $\vec{F} = q\vec{E} = -q\mathcal{E}\hat{y}$ também. O trabalho realizado pela força elétrica no deslocamento da carga de y_a até y_b é

$$W = \Delta K_{cin} = -q\mathcal{E}(y_b - y_a) \quad (1.20)$$

$$= q\mathcal{E}(y_a - y_b) \quad (1.21)$$

$$= -\Delta U = -(U_b - U_a), \quad (1.22)$$

onde a energia potencial elétrica $U(y) = q\mathcal{E}y$ entre as placas. Fora das placas é constante. Introduzimos agora uma função $V(y)$, o potencial elétrico, que é a energia potencial de uma carga unitária (se q fosse igual a 1),

$$V(y) = \mathcal{E}y \quad (1.23)$$

Note que a derivada de V com respeito a y nos permite calcular o campo: $\vec{E} = -\frac{dV}{dy}\hat{y}$.¹³ O potencial V também é definido a menos de uma constante arbitrária. O potencial é constante para $y < y_b$ aumenta linearmente entre as placas e volta a ser constante para $y > y_a$. Podemos por conveniência colocar o valor de potencial zero em qualquer lugar. É convencional em modelagem de neurônios colocar o zero fora da membrana, na região extracelular.

Façamos uma pausa para analisar as dimensões das quantidades introduzidas. A força é medida em Newtons, o campo elétrico em Newtons/Coulomb (N/C). Para o potencial é introduzida a unidade de Volt, de acordo com a equação 1.23 um Volt é um Newton vezes metro por Coulomb (Nm/C). Numa região onde o campo elétrico tem valor 1Newton/Coulomb= Volt/m, o potencial aumenta 1 Volt a cada metro.

1.3 Circuitos

1.3.1 Capacitância

Na aproximação de tamanho infinito das placas ou membranas, a carga é infinita e a área é infinita. A densidade de carga por unidade de área σ , porém, é finita: quantidade de coulombs por metro quadrado. Se consideramos uma área A com uma carga Q podemos esquecer essa aproximação que as placas são infinitas. A diferença de potencial entre as duas placas no problema anterior depende de

- a carga Q numa placa e $-Q$ na outra,
- a área A das placas,
- a constante dielétrica ϵ que caracteriza o meio,
- a distância entre as placas $d = y_a - y_b$,

e é

$$V = V(y_a) - V(y_b) = \mathcal{E}(y_a - y_b) = \frac{\sigma}{\epsilon}d \quad (1.24)$$

neste modelo zero chamamos V de potencial de membrana.

O potencial é proporcional à carga. A constante de proporcionalidade, que depende da geometria das placas (usamos o fato que são planas) e do meio (ϵ) caracteriza a carga que deve ser acumulada nas placas para atingir um certo potencial ou alternativamente a que diferença de potencial devemos colocar as placas para que acumulem um certa carga:

$$V = \frac{Q}{C}. \quad (1.25)$$

¹²Tomamos q é tão pequena que não afete em nada a distribuição uniforme de cargas nas placas

¹³De forma mais geral, o campo é menos o gradiente de V ou $\vec{E} = -\nabla V$, ver livro de cálculo e.g. Kaplan

C é a capacitância do sistema. Será fundamental para entender as propriedades do modelo de HH do neurônio. As unidade de medida são Coulomb por Volt (C/V) que recebe o nome de Farad. Portanto um Farad: $1F = 1C/V$. Normalmente esta unidade é muito grande e usaremos μF , microfarad $=10^{-6}F$, nanofarad $=10^{-9}F$ ou ainda picofarad $= 10^{-12}F$.

Na geometria simples das placas paralelas

$$V = \frac{\sigma}{\epsilon}d = Q \frac{d}{A\epsilon} \quad (1.26)$$

portanto

$$C = \frac{A\epsilon}{d}. \quad (1.27)$$

Também é definida a capacitância específica

$$c = \frac{C}{A}, \quad (1.28)$$

que dá a capacitância por unidade de área. Esta quantidade é útil para quem está interessado em modelar membranas. Regiões de diferentes tamanhos terão capacitâncias diferentes, mas capacitâncias específicas iguais. Os valores típicos de capacitância específica em membranas estão por volta de 0.5 a $1.0 \mu F/cm^2$, microfarads por centímetro quadrado.

Exercício Considere uma célula de raio R . (a) Calcule a área. (b) Dada a capacitância específica c , calcule a capacitância total C . (c) Suponha que a diferença de potencial entre o meio interno e externo seja V_{memb} , calcule a carga Q_{int} e Q_{ext} em cada uma das superfícies da célula. Agora, só no final do exercício substitua valores numéricos razoáveis, e.g. $R = 1\mu m$, $V_{memb} = -70 mV$, $c = 1 \mu F/cm^2$

1.3.2 Corrente

Até agora lidamos com cargas estacionárias. Há muitas formas de gerar movimento de cargas. Por exemplo podemos ter o movimento de corpos carregados ou o movimentos de partículas carregadas dentro de um sistema em repouso.

As forças elétricas causam movimento das partículas carregadas. As cargas positivas são empurradas na direção do campo elétrico, as negativas na direção oposta. O campo elétrico causa *correntes* de cargas. Define-se corrente positiva na direção do movimento das cargas positivas ou oposta ao movimento das cargas negativas.

O movimento depende do meio em que se encontram as partículas. Os meios materiais são chamados de condutores se há cargas livres para se movimentarem quando há forças elétricas ou equivalentemente campos elétricos ou ainda diferenças de potencial. Há outros meios em que as cargas estão presas e deslocam-se relativamente pouco quando na presença de uma diferença de potencial e são chamados de isolantes. São caracterizados por uma constante dielétrica ϵ ¹⁴.

Como meio condutor, pensemos num fio de metal, e.g. cobre, ou uma solução iônica. Vamos definir uma pequena superfície de área S (m^2 ou cm^2), por exemplo a superfície de um plano que corta um fio de cobre ou um canal iônico. Suponha que por algum motivo há partículas carregadas em movimento. Contemos o número N de partículas de carga q que atravessam S durante um intervalo de tempo Δt . Para simplificar as contas suponha S perpendicular à direção do fio. A carga total que atravessa S no intervalo Δt é $\Delta Q = Nq$. O sinal de Q está embutido no sinal de q . Definimos a corrente elétrica I como a taxa de passagem de carga pela superfície S no tempo Δt :

$$I = \frac{\Delta Q}{\Delta t}. \quad (1.29)$$

A unidade de corrente é o Ampere (A), que como vemos da equação acima tem dimensões $[I] =$

¹⁴Há semicondutores, supercondutores, sistemas passivos, meios ativos ... o problema de propriedades eletrônicas dos materiais é muito complexo e interessante. Manipulando os materiais as propriedades elétricas e magnéticas dos materiais podem ser modificadas de forma limitada apenas pela imaginação (quase). As propriedades elétricas das membranas são modificadas na presença de proteínas que atravessam as membranas: canais.

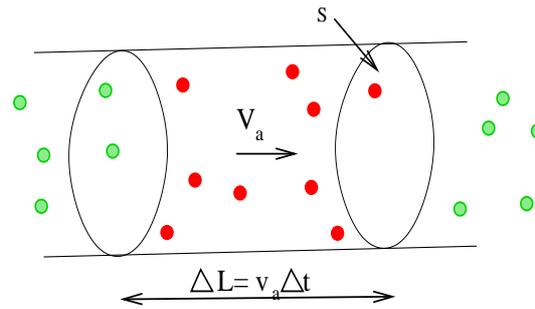


Figura 1.3: N cargas, de densidade n por m^3 , dentro do volume de comprimento $\Delta L = v_a \Delta t$ atravessam a superfície S durante o intervalo Δt . A carga total que passa por S em Δt é $Q = qnSv_a \Delta t$. Todas as cargas não tem a mesma velocidade, v_a é a velocidade média.

[carga] / [tempo]. Assim $1 \text{ A} = 1 \text{ C/s}$.

Se soubermos a velocidade de transporte das cargas ou de arrastre v_a e n a densidade volumétrica de cargas móveis no condutor, podemos reescrever a corrente. No intervalo de tempo Δt , uma partícula percorre uma distância $\Delta L = v_a \Delta t$. As cargas dentro do pequeno tubo de comprimento ΔL e volume $S\Delta L$ atravessam a superfície (veja figura). O número de tais cargas é $N = nS\Delta L$, a densidade vezes o volume. A carga que atravessou a superfície é $\Delta Q = Nq = (nS\Delta L)q = (nSv_a \Delta t)q$. A corrente é portanto

$$I = nqSv_a. \quad (1.30)$$

Para nós esta equação é interessante por relacionar propriedades de canais como área, velocidade de difusão e densidade de ions.

1.3.3 Resistência

O avanço das cargas é limitado pelas interações com o meio. Os átomos tem cargas e interagem com os elétrons ou ions em movimento. O processo individual é muito complicado. Por sorte não precisamos descrever em detalhe o movimento das cargas mas sim os efeitos médios. Assim se sujeitarmos um objeto a uma diferença de potencial entre seus extremos, teremos uma corrente, que chamaremos I . O que se verifica é que a corrente depende da diferença de potencial V . Como primeira aproximação - uma excelente aproximação para uma grande variedade de materiais- a corrente é simplesmente proporcional à diferença de potencial (dependência linear). Esta dependência recebe o nome do seu primeiro proponente: Lei de Ohm:

$$I = \frac{V}{R} \quad (1.31)$$

onde a constante de proporcionalidade foi escrita em termos de R chamada de *resistência* do objeto considerado. Também se define a *condutância* G

$$I = GV \quad (1.32)$$

que significa simplesmente que $G = 1/R$. Os circuitos elétricos são descritos usualmente em termos das resistências, mas às vezes em termos das condutâncias. É costume apresentar o modelo de HH em termos das condutâncias dos canais. A resistência se mede em Ohms Ω que é definido $1 \Omega = 1 \frac{\text{V}}{\text{A}} = 1 \text{ Volt/Ampere}$. As condutâncias eram antigamente medidas em *mos* que é equivalente ao atualmente em uso, Siemens (Si): $1 \text{ Si} = 1 \Omega^{-1} = 1 \text{ Ampere por Volt (A/V)}$.

A lei de Ohm não contém a história completa na descrição de correntes originárias de campos elétricos ou diferenças de potencial. Quando R ou equivalentemente G são constantes, o objeto é chamado de elemento passivo linear. Primeiro descreveremos circuitos com elementos passivos lineares.

Os objetos que tem resistência são chamados de resistores. Os que tem capacitância são chamados de capacitores. Um objeto real não tem só resistência ou só capacitância ou, como será definido mais

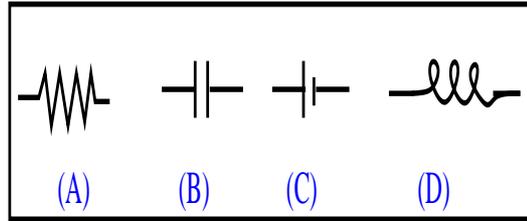


Figura 1.4: Símbolos usados para representar elementos de um circuito (a)Resistor (b) Capacitor (c) Bateria (fem) (d) Indutor. As linhas retas nos circuitos representam fios condutores de resistência, capacitância e indutância nulas. A diferença de potencial através destes condutores é nula.

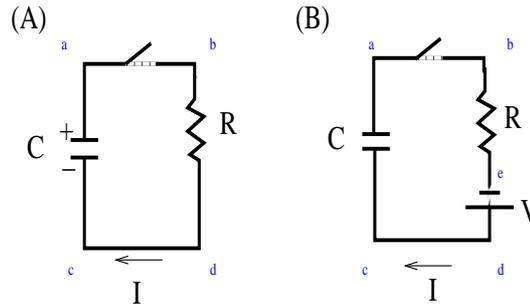


Figura 1.5: Circuitos RC (a) sem bateria (b) com bateria. Note na parte superior do circuito uma chave que pode estar aberta ou fechada.

adiante, só indutância, mas pode ser uma boa aproximação considerar circuitos que tem elementos cujas propriedades elétricas são puramente resistivas ou capacitivas, ou ainda só indutivas. Ainda teremos *chaves* que podem ser usadas para *ligar (abrir)* ou *desligar (fechar)* os circuitos.

1.3.4 Primeiro circuito RC

Chamamos circuito elétrico a um sistema onde as cargas podem se mover e voltar ao mesmo lugar: existe um caminho fechado ou circuito formado por diferentes elementos em contato. O primeiro circuito ¹⁵ que estudaremos é muito simples e talvez não muito interessante a não ser pelo fato que se não for entendido não haverá possibilidade de avanços. Considere a figura 1.5

Algumas propriedades de circuitos fechados com corrente contínua são necessárias para prosseguir. Baseadas nos princípios de que

- a carga se conserva,
- ao longo de um circuito fechado a soma das diferenças de potencial é nula,

o físico alemão do século XIX, Kirchhoff propôs duas leis de circuitos. Estas são fundamentais para estudar os circuitos que nos interessam:

- Leis dos nós: a soma algébrica de todas as correntes I_i que entram ou saem de um nó do circuito é nula: $\sum_i I_i = 0$,
- Lei das malhas ¹⁶: a soma algébrica de todas as diferenças de potencial através de uma malha é nula, $\sum_i \Delta V_i = 0$.

¹⁵Não parece ser um circuito pois não passam cargas através do capacitor, mas como veremos mais adiante, podemos ver que passam correntes que não são constantes no tempo.

¹⁶Malha: um caminho fechado no circuito

O potencial é derivado da energia potencial. A segunda propriedade está ligada à conservação de energia.

A primeira propriedade significa que no circuito da figura 1.5.a, quando a chave esta fechada, a corrente que passa por qualquer ponto é a mesma. Do ponto de vista do potencial elétrico no circuito os pontos a e b são o mesmo. $V_a = V_b$ e $V_d = V_c$ pois estão ligados por condutores perfeitos. Escrevemos a diferença de potencial entre dois pontos, por exemplo b e d como $V_{bd} = V_b - V_d$. A segunda propriedade aplicada a esse circuito significa que

$$(V_d - V_b) + (V_b - V_a) + (V_a - V_c) + (V_c - V_d) = 0 \quad (1.33)$$

é claro que se $V_a = V_b$ e $V_c = V_d$, então

$$V_{ca} + V_{bd} = 0 \quad (1.34)$$

ou ainda a soma da diferença de potencial através do capacitor mais a diferença de potencial através do resistor. Consideremos primeiro o resistor: pela lei de Ohm, quando há uma diferença de potencial através de um resistor, haverá uma corrente:

$$V_{bd} = RI \quad (1.35)$$

se a diferença de potencial não for nula, haverá uma corrente I que ainda não sabemos determinar.

Olhemos agora para o capacitor, antes para a equação 1.25. Se houver uma carga $+Q$ numa das placas (ligada ao ponto a) e uma carga $-Q$ na outra (ligada ao ponto c), então teremos uma diferença de potencial

$$V_{ac} = -V_{ca} = \frac{Q}{C}. \quad (1.36)$$

Suponhamos que a chave esteja aberta no circuito, o que interrompe o fluxo de cargas. Carregamos o capacitor de tal forma que tenha carga Q_0 e $-Q_0$ nas placas, como isto pode ser feito será discutido adiante. Fechamos a chave no instante de tempo que chamamos de $t = 0$ e agora as cargas positivas podem se mover pelo fio, passar pelo resistor e chegar até a outra placa. Cargas negativas podem fazer o trajeto inverso. Em circuitos comuns encontrados em aparelhos eletrônicos, os elétrons, carregados negativamente se movem: a corrente vai na direção oposta ao sentido de movimentados elétrons. Em soluções podemos ter ions positivos ou negativos. O capacitor se descarregará e enquanto estiver se descarregando haverá uma corrente no circuito. A carga $Q(t)$ no capacitor muda com o tempo. Durante o intervalo de tempo Δt , a variação de carga $\Delta Q = Q(t + \Delta t) - Q(t)$ no capacitor da origem a uma corrente $I = \Delta Q / \Delta t$ na resistência, usando as equações 1.34, 1.35 e 1.36, podemos escrever

$$RI + \frac{Q}{C} = 0 \quad (1.37)$$

que pode ser escrita em termos da carga ¹⁷

$$R \frac{Q(t + \Delta t) - Q(t)}{\Delta t} + \frac{Q(t)}{C} = 0 \quad (1.38)$$

$$Q(t + \Delta t) = Q(t) - \frac{\Delta t}{RC} Q(t) \quad (1.39)$$

$$= \left(1 - \frac{\Delta t}{RC}\right) Q(t) \quad (1.40)$$

$$= \mu Q(t) \quad (1.41)$$

O estudante atento terá percebido a semelhança entre esta equação e a equação do problema de crescimento de uma população com taxa de crescimento constante, que leva a um crescimento exponencial. Podemos ver da equação 1.41 que a taxa é menor que 1, portanto há uma diminuição da população ... quer dizer da carga. A solução do problema, dada a condição inicial $Q(0) = Q_0$ para $t = n\Delta t$ é a dependência exponencial:

$$Q(t) = \mu^n Q_0, \quad (1.42)$$

$$Q(t) = \mu^{\frac{t}{\Delta t}} Q_0. \quad (1.43)$$

O leitor deveria ir até o fim deste capítulo para estudar a função exponencial.

¹⁷Se usarmos cálculo diferencial podemos escrever $R \frac{dQ}{dt} = -\frac{Q}{C}$.

Pausa matemática: a função exponencial

Aqui é um bom lugar para fazer uma pausa matemática para considerar a função exponencial. Há vários motivos para fazer isto. A importância da função não pode ser exagerada. Mesmo que você não se impressione com a importância que tem no âmbito da matemática e da ciência em geral, deve saber que o modelo de HH está repleto de lugares onde é usada.

Podemos considerar o que acontece com a equação 1.43 quando se toma o limite $\Delta t \rightarrow 0$ ou de forma equivalente tomamos o limite do número de passos n para infinito.

Queremos estudar o comportamento de

$$\left(1 - \frac{\Delta t}{RC}\right)^{\frac{t}{\Delta t}} \quad (1.44)$$

quando $\Delta t \rightarrow 0$. Podemos escrever em termos de n , o número de passos da dinâmica discreta para que se atinja um valor finito do tempo t , o que significa que devemos estudar

$$\left(1 + a\frac{1}{n}\right)^n \quad (1.45)$$

quando $n \rightarrow \infty$ e $a = -t/RC$

Exercício Faça um programa no computador (e.g. em Octave) e calcule $e_n = \left(1 + \frac{1}{n}\right)^n$ para valores de $n = 1, 2, 4, 8$ até 2^{10} .

Note na figura 1.6 que efetivamente parece que é atingido um limite. De fato a figura só sugere, mas não prova, que é atingido um limite (Procure um livro de cálculo para a prova). O limite é denotado pela letra e . O valor de $e \approx 2.71828$.

Isto nos permite definir a função exponencial escrita como e^x ou $\exp(x)$, usando o limite

$$e^x = \lim_{n \rightarrow \infty} \left(1 + x\frac{1}{n}\right)^n \quad (1.46)$$

Exercício Use a função exponencial e^x (em Octave `exp(x)`) e compare com o programa do exercício anterior modificado para calcular a expressão $\left(1 + x\frac{1}{n}\right)^n$ para valores grandes de n (por exemplo $n = 1000$). diferentes

O Logaritmo natural $\ln y$ de $y > 0$ é definido como a função inversa da exponencial: Se $e^x = y$, então por definição $\ln y = x$

Exercício Note que a argumento da função exponencial é *adimensional* ou seja um número sem unidades. Se as tivesse a função dependeria das unidades usadas. Mas estamos interessados no crescimento (ou diminuição) exponencial da carga com o tempo. O tempo é medido em segundos: não é adimensional. A função terá a forma $f(t) = f_0 e^{-\frac{t}{\tau}}$, onde τ (leia *tau*, letra τ em grego) é chamado o tempo característico ou constante de tempo. τ tem dimensões de tempo e a razão t/τ é adimensional. Se fizermos um gráfico de curvas exponenciais, não em função de t , mas de t/τ as curvas serão independentes de τ : todas cairão no mesmo lugar. τ mede o tempo para que a função $f(t)$ decresça até o valor de $e^{-1} \approx 0.3679$.

Há um certo conjunto de propriedades que são muito úteis e se recomenda ao estudante que as estude mais profundamente ¹⁸.

Com tudo isto temos que a a carga, como função do tempo é

$$Q(t) = Q_0 e^{-\frac{t}{RC}} \quad (1.47)$$

¹⁸Prove que

- $e^a e^b = e^{a+b}$
- $\ln(ab) = \ln a + \ln b$
- Derivada $\frac{d(e^x)}{dx} = e^x$, a derivada ou taxa de variação da função exponencial é a própria função exponencial.
- $\frac{d \ln x}{dx} = \frac{1}{x}$,
- $\int \frac{1}{x} dx = \ln x$,

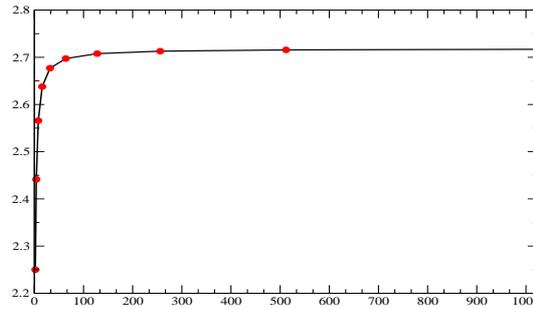
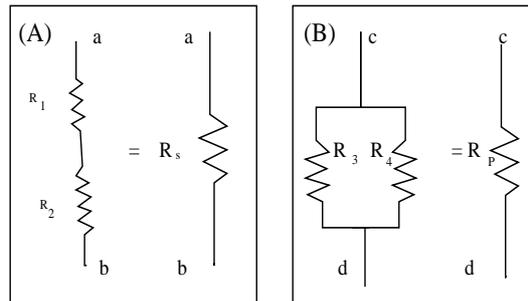
Figura 1.6: $e(n)$ para diferentes valores de n 

Figura 1.7: Valores efetivos para resistências ligadas em (a) série e (b) paralelo

Exercício Faça um gráfico da carga no capacitor $Q(t)$

Exercício Verifique que a dimensão do produto RC é tempo. O resultado deste último exercício é importante, portanto

Exercício discuta o que acontece com o tempo que demora para descarregar o capacitor quando (a) a resistência aumenta, (b) quando a capacitância diminui. Haveria alguma vantagem evolutiva em ter capacitores num circuito neural que descarregam mais rápido? As pressões evolutivas poderiam levar a que tipo de mudança? Olhe para a equação 1.27. Pense sobre o que voce sabe sobre a mielina. Mielina é um isolante, além de isolar neurônios contribui para um decréscimo da capacitância específica de um axônio. Como podemos entender isso? Ainda não é possível, veja a seção 1.3.5. Veremos como isso levará a tempos menores de transporte, entre os nodos de Ranvier, do que se não houvesse a mielina. O potencial parece *saltar* entre os nodos. Isto ainda não é uma prova, mas começamos a sentir indícios de controle de propriedades neurais a partir da manipulação de parâmetros de circuito.

Exercício Calcule a corrente como função do tempo. Use seu programa e calcule a diferença entre as cargas em instantes consecutivos do mapa. Discuta a dependência da intensidade máxima da corrente com R e com C . OU: olhe para a relação entre corrente e carga e para o nota sobre a derivada da função exponencial: mostre que se $Q(t) = Q_0 e^{-\frac{t}{RC}}$ então $I(t) = -\frac{Q_0}{RC} e^{-\frac{t}{RC}}$. Compare este resultado analítico e o resultado da corrente obtido numericamente.

1.3.5 Resistências e Capacitâncias em série e paralelo

Para entender um pouco melhor o efeito da camadas de mielina precisamos entender sobre a composição de resistências e capacitâncias ligadas em série e paralelo

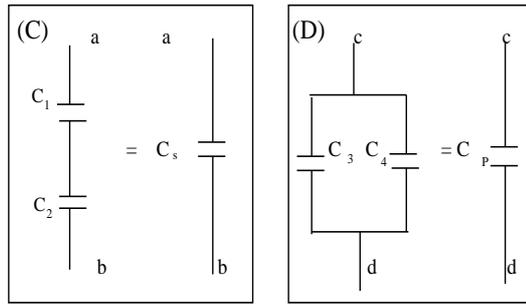


Figura 1.8: Valores efetivos para capacitores ligados em (c) série e (d) paralelo

Resistências em Série

O objetivo agora é encontrar uma maneira simples de descrever um circuito que tem mais de uma resistência em termos do que chamamos resistência efetiva. Considere a figura 1.7.A. Uma diferença de potencial V entre os pontos a e b leva a uma corrente. Mas como podemos usar a lei de Ohm para calcular a corrente? Se calcularmos a corrente I , podemos então definir a resistência efetiva para a junção de resistências em série através da lei de Ohm $R_s = V/I$. Mas ainda não sabemos a corrente. Note que cada resistência tem uma diferença de potencial que pode ser escrita como

$$V_1 = R_1 I_1 \quad (1.48)$$

$$V_2 = R_2 I_2 \quad (1.49)$$

pois para cada resistor vale a lei de Ohm. A corrente que passa por uma das resistências é necessariamente igual a que passa pela outra resistência, $I_1 = I_2$. Ainda sabemos que a diferença de potencial total entre os pontos a e b é a soma das diferenças de potencial entre as pontas de cada resistor

$$V_1 = R_1 I \quad (1.50)$$

$$V_2 = R_2 I \quad (1.51)$$

$$V = V_1 + V_2 \quad (1.52)$$

$$(1.53)$$

portanto

$$R_s = R_1 + R_2 \quad (1.54)$$

Resistências em série se somam simplesmente.

Resistências em Paralelo

Olhemos para a figura 1.7.B. As correntes que passam pelas resistências ligadas em paralelo não são necessariamente as mesmas, mas a diferença de potencial entre os seus extremos sim, logo

$$V = R_1 I_1 \quad (1.55)$$

$$V = R_2 I_2 \quad (1.56)$$

$$I = I_1 + I_2 \quad (1.57)$$

$$(1.58)$$

onde I é a corrente total que passa pelo circuito. Eliminando as correntes I_1 e I_2 temos que

$$I = I_1 + I_2 = \frac{V}{R_1} + \frac{V}{R_2} = \frac{V}{R_p} \quad (1.59)$$

onde introduzimos R_p a resistência efetiva do conjunto de resistências em paralelo

$$R_p = \frac{V}{I} \quad (1.60)$$

$$\frac{1}{R_p} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \quad (1.61)$$

$$R_p = \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \quad (1.62)$$

Exercício (a) Mostre que ao ter resistências ligadas em série a resistência efetiva do circuito aumenta. (b) Mostre que ao ter resistências ligadas em paralelo a resistência efetiva do circuito diminui. Pense nisso até que pareça óbvio. Pense nos caminhos disponíveis para a passagem de corrente.

Capacitâncias em Série

Olhemos para a figura 1.8.C. As correntes que passam pelos capacitores em série são as mesmas. A soma das diferenças de potenciais é a diferença de potencial total. De outra forma, a carga em cada capacitor é igual. Considere as duas placas centrais: a de baixo do capacitor C_1 e a de cima do capacitor C_2 . A carga total das duas placas deve ser zero. Portanto se uma delas está positiva a outra deve ser negativa. Segue que

$$V_1 = \frac{Q}{C_1} \quad (1.63)$$

$$V_2 = \frac{Q}{C_2} \quad (1.64)$$

$$V = V_1 + V_2 \quad (1.65)$$

portanto

$$V = \frac{Q}{C_1} + \frac{Q}{C_2} = Q\left(\frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2}\right) \quad (1.66)$$

$$\frac{1}{C_s} = \frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2} \quad (1.67)$$

$$C_s = \frac{C_1 C_2}{C_1 + C_2} \quad (1.68)$$

Capacitâncias em Paralelo

A figura relevante é 1.8.D. A diferença de potencial entre os terminais dos dois capacitores é a mesma. A carga total armazenada no sistema é a soma das cargas nos dois capacitores: $Q = Q_1 + Q_2$, de onde segue que

$$V = \frac{Q_1}{C_1} \quad (1.69)$$

$$V = \frac{Q_2}{C_2} \quad (1.70)$$

$$Q = Q_1 + Q_2 = VC_1 + VC_2 = V(C_1 + C_2) \quad (1.71)$$

$$Q = VC_p \quad (1.72)$$

o que permite concluir que

$$C_p = C_1 + C_2 \quad (1.73)$$

Exercício (a) Mostre que ao ter capacitores ligados em série a capacitância efetiva do circuito diminui. (b) Mostre que ao ter capacitores ligados em paralelo a capacitância efetiva do circuito aumenta. Pense nisso até que pareça óbvio. Volte ao capacitor de placas paralelas ($C = \frac{A\epsilon}{d}$) e note que ao colocar capacitores em paralelo, o que efetivamente estamos fazendo é aumentar a área A das placas.

Por outro lado ao colocá-los em série estamos efetivamente aumentando a distância entre as placas (a de cima e a de baixo) portanto as forças elétricas devem separar as cargas a distâncias maiores, o que para uma dada quantidade de energia significa uma carga menor, portanto uma capacitância menor.

Exercício Considere um axônio de neurônio mielinizado. Procure imagens de cortes transversais de axônios mielinizados na internet. Parece um corte de uma cebola: estruturas de lâminas paralelas, uma depois da outra. A capacitância das camadas se soma em série. Discuta porque estão ligadas em séries e não em paralelo. Isso é fundamental do ponto de vista evolutivo. Se cada lâmina contribuir com uma capacitância específica c e houver N lâminas paralelas, mostre que a capacitância específica será c/N . Para $N = 200$ camadas, um valor não atípico, a redução dos tempos característicos é bastante importante. A capacitância diminuída faz com que a transmissão do sinal entre um nodo de Ranvier e outro seja muito rápida, o que dá origem ao termo *condução saltatória* estudada inicialmente por Huxley e Stämpfli.

Resumo

$$R_s = R_1 + R_2 \quad (1.74)$$

$$\frac{1}{R_p} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \quad (1.75)$$

$$\frac{1}{C_s} = \frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2} \quad (1.76)$$

$$C_p = C_1 + C_2 \quad (1.77)$$

1.3.6 Força Eletromotriz (fem)

Suponha que temos um objeto sujeito a um campo externo de tal forma que entre dois extremos há uma diferença de potencial e que as cargas podem se mover livremente sob a ação do campo. Mas suponha que esse objeto esteja isolado, de forma que as cargas se acumulam nos extremos: a região de potencial mais baixo (para onde aponta o campo) ficará carregada positivamente e a região de potencial mais alto ficará carregada negativamente. Não tem para onde escapar. Lembre do capacitor. A separação de cargas gera um outro campo de direção **oposta**. O campo total resultante, pelo princípio da superposição é a soma do campo inicial, que gerou o deslocamento com o campo gerado pela separação de cargas, que será atingida após um certo tempo. As cargas se separam até que o campo total seja nulo. A corrente para de fluir. Para que haja correntes persistentes é necessário outro mecanismo que separe as cargas contra o campo que elas geram. Esse mecanismo gera uma diferença de potencial chamada *força eletromotriz* (fem medida em volts).

Num circuito simples quem fornece esse mecanismo é uma bateria. Há vários tipos e não queremos lidar com seu funcionamento. A primeira bateria foi construída por Volta, uma *pilha* de placas de um par de metais diferentes (e.g zinco e cobre), colocados de forma alternada, molhados com uma solução salina. A energia gasta para separar as cargas na bateria já está incluída, o funcionamento depende intrinsecamente do fato que os elétrons nos dois metais tem energias diferentes.

Na célula neural temos também o equivalente a uma bateria. A bomba de sódio-potássio (procurar Na^+/K^+ -ATPase na internet) troca três íons de Na^+ por dois de K^+ . Isto gera uma diferença de concentração desse íons entre o meio inter e extra celular. A energia necessária vem da transformação de ATP em ADP+P. Podemos dizer que a fonte da energia é química, mas no fundo sabemos que toda forma de energia química é devida às interações elétricas. A membrana é atravessada por proteínas que formam canais. O mecanismo destes canais ainda não está claro e certamente não é o objetivo descrever aqui seu funcionamento. Canais podem se fechar ou abrir dependendo de vários fatores e uma vez abertos são seletivos, i.e deixam passar um só tipo de íon. A diferença de concentração de um íon gera através de um canal uma corrente do íon, ou seja pode ser entendido como uma bateria. Note que para canais de potássio a bateria leva K^+ para fora. Para o sódio a bateria leva cargas positivas, Na^+ para dentro.

Falaremos mais disto na secção ?.

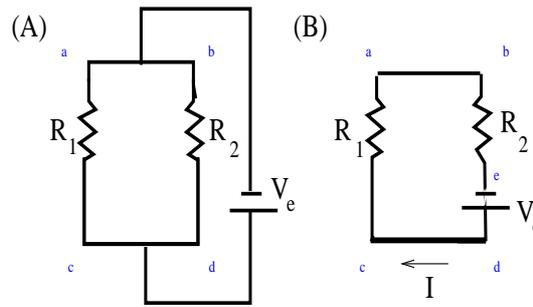


Figura 1.9: Calcule a corrente nestes circuitos em função dos valores das resistências e fem dado. Indique a direção da corrente.

1.3.7 Circuitos RC

Considere a figura 1.5.B. Como proceder para calcular a carga no capacitor ou a corrente no circuito? Usamos as duas propriedades: conservação de carga e de energia e consequentemente as leis de circuito de Kirchhoff. Neste caso significa que a corrente é a mesma em todos os pontos do circuito e que a soma das diferenças de potenciais ao atravessar o circuito é nula.

A bateria fornece uma diferença de potencial fixa V_{fem} , força eletromotriz .

Circuito resistivo

Antes de considerar o caso com capacitância estudaremos o circuito puramente resistivo: na figura 1.5.B o capacitor é substituído por um fio condutor.

A soma da força eletromotriz com a diferença de potencial, dada pela lei de Ohm através do resistor é nula. No símbolo da bateria (ver figura 1.4) o traço mais comprido é o positivo. Cargas negativas, como os elétrons, são atraídas para o traço comprido e repelidas do traço curto. Para as cargas positivas, e.g ions de potássio ou sódio, é o contrário. Assim temos

$$V_{de} + V_{eb} = 0 \quad (1.78)$$

Na ausência do capacitor do circuito da figura 1.4.B, os pontos a , b , c e d estão no mesmo potencial. $\Delta V_{de} = -V_{fem}$ a fem da bateria e $V_{eb} = V_e - V_b = IR$, logo

$$V_{fem} = IR \quad (1.79)$$

e $I = V_{fem}/R$.

Exercício Resolva o problema do circuito da figura 1.9.

Circuitos RC com bateria

Considere a figura 1.5.B novamente. Este circuito é chamado RC.. Calculemos a carga no capacitor $q(t)$ e a corrente $I(t)$ no circuito. A corrente não é constante como no caso anterior.

No instante que chamamos de $t = 0$ fechamos a chave que conecta os pontos a e b . Antes de $t = 0$ a corrente é nula porque o circuito está aberto. Consideremos o caso em que a carga no capacitor também. Queremos calcular, para tempos $t > 0$ a carga e corrente.

Pela lei das malhas, em qualquer instante $t > 0$

$$V_{eb} + V_{ac} - V_{fem} = 0 \quad (1.80)$$

que deve ser complementada, primeiro com a relação entre os potenciais e a corrente no resistor (lei de Ohm) e a carga no capacitor e em segundo lugar com as condições iniciais.

$$IR + \frac{q}{C} - V_{fem} = 0 \quad (1.81)$$

A resolução matemática é análoga à da seção anterior onde descarregamos o capacitor. Usamos primeiro

$$I(t) = \frac{q(t + \Delta t) - q(t)}{\Delta t} \quad (1.82)$$

e a equação que devemos resolver é

$$R \frac{q(t + \Delta t) - q(t)}{\Delta t} + \frac{q(t)}{C} - V_{fem} = 0 \quad (1.83)$$

A equação 1.83 é um pouco diferente da equação 1.38. A diferença matemática é o termo constante da fem. A diferença física é que enquanto a equação 1.38 descreve um capacitor que descarrega, a equação 1.83 descreve um capacitor que está sendo carregado, pelo trabalho da força eletromotriz. Podemos transformar esta equação naquela ao perceber que se fizermos a introdução de uma nova variável $Q(t) := q(t) - V_{fem}C$ as equações ficam iguais. A interpretação de Q agora será em termos da carga que falta para o capacitor estar completamente carregado.

Note que as diferenças $\Delta Q(t) := \Delta q(t)$ são iguais, pois o termo constante $V_{fem}C$, que veremos é a carga completa do capacitor, se cancela.

Exercício Mostre que a equação 1.83 é transformada na equação 1.38 quando fazemos a mudança de variável $Q(t) := q(t) - V_{fem}C$.

Com isto evitamos o trabalho de resolver este problema e reciclamos a solução anterior dado pela equação 1.43, usando o fato que a condição inicial $q(0) = 0$ significa que $Q(0) = -V_{fem}C$

$$Q(t) = \mu^n Q_0, \quad (1.84)$$

$$Q(t) = \mu^{\frac{t}{\Delta t}} Q_0 \quad (1.85)$$

$$q(t) = V_{fem}C \left(1 - \mu^{\frac{t}{\Delta t}}\right) \quad (1.86)$$

$$q(t) = V_{fem}C \left(1 - e^{-\frac{t}{RC}}\right), \quad (1.87)$$

onde a última linha é obtida tomando o limite de $t/\Delta t = n \rightarrow \infty$.

1.3.8 Além do circuito pontual: Cabo

Não faz parte das aulas ainda incompleto

Os circuitos acima servem para descrever um elemento pequeno de uma membrana. Pequeno? Suponha que estamos interessados em descrever a diferença de potencial (dp) através da membrana com uma certa precisão δV . Suponha que as variações de dp numa escala δL sejam menores que δV , então podemos aproximar regiões pequenas (da ordem de $\delta L \times \delta L$) por um circuito pontual ou localizado.

E se as dimensões da célula forem maiores que δL ? Descrevemos ainda regiões pequenas por um circuito equivalente e juntamos os circuitos como na figura 1.10. Note que agora resulta interessante descrever a membrana a partir de quantidades específicas: capacitância específica (μ farads por cm^2) e condutividade específica (μ siemens por cm^2) ou resistência específica (Ohms cm^2)

Exercício Porque a resistência específica é medida em Ohms cm^2 e não em Ohms/ cm^2 completar....

1.3.9 Indutância

Os fenômenos elétricos são acompanhados de magnéticos de forma indissolúvel.

Uma corrente elétrica produz um campo magnético (ver lei de Ampere). A mudança de fluxo de campo magnético através de uma espira de condutor produz uma força eletromotriz¹⁹. Este fenômeno,

¹⁹O fluxo Φ de campo de indução magnética \vec{B} através de uma espira é definido por $\Phi = \int_S \vec{B} \cdot \vec{n} ds$, integrada sobre uma superfície cuja borda é a espira. Se Φ muda aparece uma força eletromotriz $V_{fem} = -d\Phi/dt$, criando uma corrente que por sua vez contribui um campo \vec{B} que se opõe a mudança de fluxo. Note que se o sinal fosse ao contrário o sistema seria instável

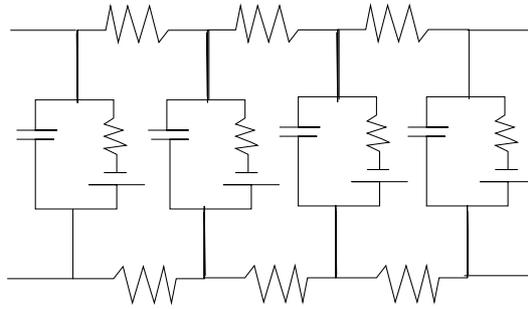


Figura 1.10: Um modelo para um sistema passivo

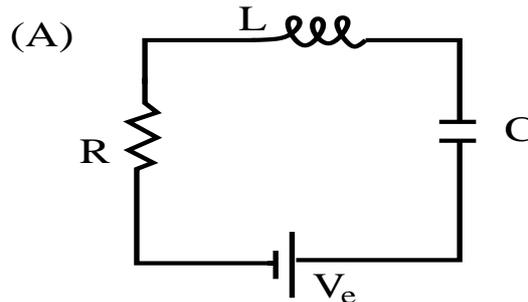


Figura 1.11: Calcule a corrente nestes circuitos em função dos valores das resistências e fem dado. Indique a direção da corrente.

a indução magnética foi descoberto por Michael Faraday e Joseph Henry de forma independente. Portanto uma corrente que varia no tempo produz um campo magnético que varia no tempo e pode produzir em alguma parte do circuito o aparecimento de diferenças de potencial, alterando as propriedades do tipo RC.

As coisas ficam mais complicadas sendo às vezes muito difícil calcular as propriedades de um circuito. Há casos porém, de grande importância prática e teórica, que podem ser facilmente calculados. Existem autoindutores, ou simplesmente indutores que são elementos de circuito por onde passa uma corrente, a mudança da corrente (gera mudança de fluxo Φ que) gera fem. para estes sistemas a fem é simplesmente proporcional à taxa de variação de corrente. A constante de proporcionalidade é chamada de *indutância*, assim temos que

$$V_{femind} = -L \frac{dI}{dt}, \quad (1.88)$$

que no nosso contexto matemático toma a forma

$$V_{femind} = -L \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t}, \quad (1.89)$$

A unidade de indutância, no sistema SI MKS é o henry (o nome de Faraday já foi usado como unidade de capacitância). Um indutor tem uma indutância de 1H se a diferença de potencial é um volt quando a corrente varia 1 ampere por segundo.

A soma de indutâncias é mais difícil que para resistências ou capacitâncias, pois a mudança da corrente de um indutor pode criar um f.e.m no outro indutor levando a problemas que dependem da geometria do problema e não só da topologia como nos circuitos que consideraremos aqui.

Circuito RLC

O circuitos indutivos são muito mais ricos e interessantes. A equação das malhas associada à figura 1.11 é

$$V_{res} + V_{cap} - V_{femind} - V_{fem} = 0 \quad (1.90)$$

substituído os termos individuais, temos a equação do circuito RLC em série

$$RI + \frac{q}{C} + L\frac{dI}{dt} = V_{fem} \quad (1.91)$$

Em termos de equações de diferenças temos

$$RI + \frac{q}{C} + L\frac{\Delta I}{\Delta t} = V_{fem} \quad (1.92)$$

Se olharmos para esta mesma equação um intervalo de tempo Δt posterior e calcularmos a diferença entre as duas equações, temos, dado que V_{fem} é constante, a equação

$$R\Delta I + \frac{\Delta q}{C} + L\Delta\left(\frac{\Delta I}{\Delta t}\right) = 0, \quad (1.93)$$

note a variação da variação: não é mais que a segunda derivada. Vemos isso ao dividir por Δt

$$R\frac{\Delta I}{\Delta t} + \frac{1}{C}\frac{\Delta q}{\Delta t} + L\frac{\Delta\left(\frac{\Delta I}{\Delta t}\right)}{\Delta t} = 0, \quad (1.94)$$

Por outro lado a variação da carga no capacitor é a corrente:

$$R\frac{dI}{dt} + \frac{I}{C} + L\frac{d^2I}{dt^2} = 0. \quad (1.95)$$

Normalmente esta equação se escreve de forma mais ordenada

$$L\frac{d^2I}{dt^2} + R\frac{dI}{dt} + \frac{I}{C} = 0. \quad (1.96)$$

Esta equação é a de um oscilador harmônico amortecido. Veremos que nossa experiência com a dinâmica de Lotka Volterra nos ajudará a resolver este problema.

Primeiro olharemos a solução para o caso não resistivo, i.e $R = 0$,

$$L\frac{d^2I}{dt^2} + \frac{I}{C} = 0. \quad (1.97)$$

Transformamos a equação em duas: $\Delta I = v$ e $I = w$

$$\Delta v = -rw \quad (1.98)$$

$$\Delta w = v \quad (1.99)$$

onde $r = \frac{1}{LC}$. Volte à secção do Lotka Volterra linearizado e note que nós já estudamos este problema matemático. A corrente oscila no tempo.

Exercício Crie um programa em Octave chamado FHNZERO.m ou algo parecido e simule o sistema acima. Criaremos programas cada vez mais complexos que servirão para modelar neurônios a partir deste programa. O prefixo FHN é FitzHugh-Nagumo que será obtido a partir de uma pequena mudança deste programa, sugerida pelo modelo mais complexo de HH. Note que as oscilações são persistentes. A corrente oscila no tempo mas não decai, como ocorreu no circuito RC.

Aprendemos da comparação do circuito RC e LC que a resistência é responsável pelo decaimento da atividade no circuito. A resistência dissipa energia. Você já deve ter notado que uma resistência dissipa calor, e.g. chuveiro elétrico

Coloquemos de novo a resistência no circuito. As equações são

$$\Delta v = -av - rw \quad (1.100)$$

$$\Delta w = v \quad (1.101)$$

onde $a = \frac{R}{L}$

Exercício Modifique o programa do último exercício e simule os sistema acima. Calcule o tempo característico que demora para que as oscilações decaiam.

Exercício Veja na seção sobre dinâmica e lembre o significado de isóclinas nulas. Verifique que as isóclinas nulas no circuito RLC são dadas por

$$\Delta v = 0 \rightarrow v = -\frac{r}{a}w \quad (1.102)$$

$$\Delta w = 0 \rightarrow v = 0. \quad (1.103)$$

Desenhe-as e faça o gráfico de v contra w que mostra a dinâmica do RLC. Entenda o que acontece quando a trajetória cruza as isóclinas. No capítulo sobre dinâmica olhamos a evolução temporal usando as isóclinas e descrevemos 4 casos que estão associados às quatro regiões determinadas pelo cruzamento destas duas retas.

Exercício Volte ao programa que simula as equações 1.101. Mude de brincadeira o sinal de a . A “resistência” é negativa....Note que na sua simulação a corrente não vai a zero, mas cresce (o sistema *explode* de forma exponencial). Suponha que a não é constante, mas oscila tomando valores ora positivos, ora negativos. O que acontece? Voce pode pensar num mecanismo para fazer resistências mudar com o tempo? Pense em canais.

Lembre da simulação do sistema de Lotka Volterra. Para evitar instabilidades numéricas nestes exercícios devemos simular

$$\Delta v(t + \Delta t) = -av(t) - rw(t) \quad (1.104)$$

$$\Delta w(t + \Delta t) = v(t + \Delta t) \quad (1.105)$$

porque este mapa se aproxima melhor das propriedades das equações diferenciais associadas.

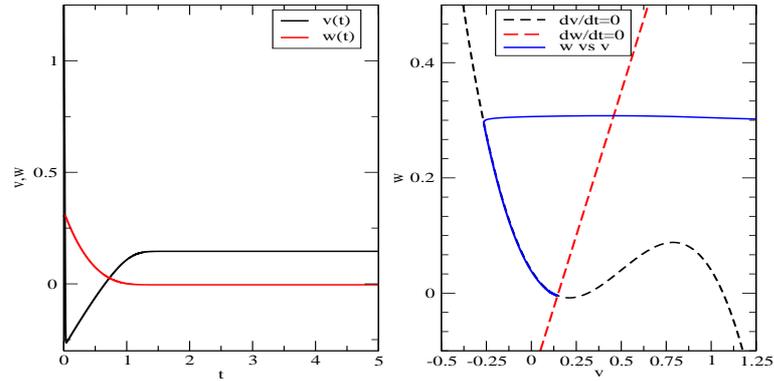


Figura 1.12: Modelo FHN. Corrente externa $I_{ext} = 0.04$ abaixo do limiar. (Esq) $v(t)$ e $w(t)$ como função do tempo. (Dir) Plano $v \times w$. As isóclinas nulas são as linhas pontilhadas

1.4 Equações de Fitzhugh-Nagumo (FHN)

O modelo de HH descrito no próximo capítulo, permitiu encontrar modelos numéricos que tem várias propriedades interessantes análogas ao HH mas muito mais simples. Um conjunto de equações diferenciais (modelo de FHN) mais simples que o de Hodgkin-Huxley foi proposto por Fitzhugh (1961) e por Nagumo *et al* (1962). Não estamos interessados em sua dedução, pois a motivação biológica não é muito convincente. Aqui estamos interessados em estudar a dinâmica de equações que são parecidas, na forma, àquelas que temos visto no Lotka-Volterra e no RCL, mas que são muito parecidas no seu comportamento com as de HH.

Novamente consideramos uma região pequena de membrana neural. A interação desta com outras regiões próximas pode ser modelada pela injeção de corrente I proveniente das regiões vizinhas. Neste problema trataremos essa corrente como um parâmetro externo. Veremos a mudança de comportamento não só quantitativa mas também qualitativa do sistema quando o parâmetro de controle é mudado além de um valor particular. O sistema, perturbado por uma corrente externa pequena não responde, ou a resposta decai até ser nula. Para correntes grandes teremos oscilações. Olharemos primeiro para o caso em que I é constante, mas depois veremos casos em que pode mudar e com isso faremos nosso primeiro modelo de interação entre neurônios. Antes veremos a mudança qualitativa de comportamento que leva à aparição de oscilações que podem ser interpretadas como potenciais de ação.

Olharemos para as isóclinas que são de fundamental importância para entender a geração de *spikes*

A diferença primordial entre este sistema e os circuitos que vimos anteriormente é que os elementos do circuito não são tão simples. Um canal iônico pode estar aberto ou fechado e sua resistência à passagem de ions pode ser diferente em diferentes instantes. Falaremos mais no próximo capítulo, agora só nos resta apresentar o modelo de FH. Temos duas variáveis e estudamos a sua evolução temporal. A primeira é a diferença de potencial através da membrana v . A segunda w descreve (mas não é) a corrente através de um de canal iônico.

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v(v - a)(1 - v) - w + I \quad (1.106)$$

$$\frac{dw}{dt} = v - pw - b \quad (1.107)$$

ε é um parâmetro que estabelece a escala temporal, que está relacionada com a capacitância da membrana

²⁰... e o estudante entenderá porque os professores insistiram tanto com esses objetos estranhos.

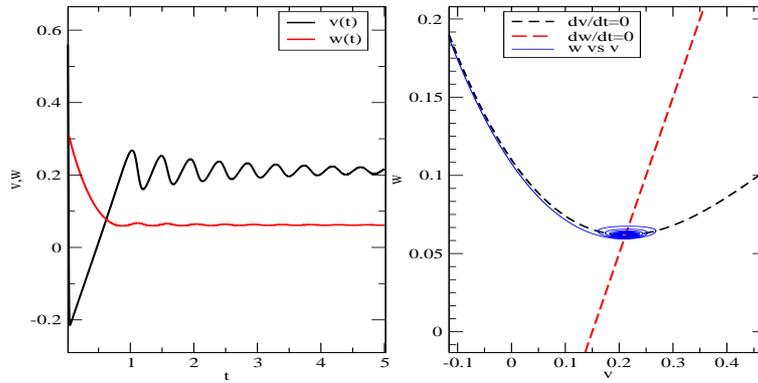


Figura 1.13: Modelo FHN, igual à figura 1.12 mas com a corrente $I_{ext} = 0.11$. Há oscilações mas não são persistentes ainda.

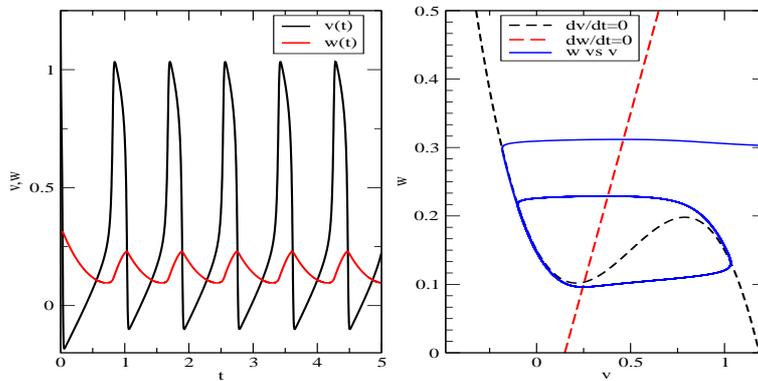


Figura 1.14: Modelo FHN, igual à figura 1.12 mas com a corrente $I_{ext} = 0.15$ acima do limiar. Estude a diferença do ponto de cruzamento das isóclinas nulas deste caso para o da figura 1.12.

Exercício Programa FHN01.m: Modifique o seu programa FHNZERO.m para poder simular o modelo FHN.

Uma boa escolha para os parâmetros é

$\varepsilon = .005, a = .5,$ (unidades de decimos de volt) $b = .15, p = 1.0, I = .04\mu A$ até $.2\mu A$

Ou se você estiver interessado em fazer um estudo um pouco mais detalhado,

Exercício- Desafio faça uma rotina de integração de Runge Kutta de quarta ordem e integre este sistema de equações.

Para qualquer um dos dois exercícios anteriores

- Comece a iterar (integrar) com $I = 0$ e itere as equações para que o sistema entre em equilíbrio. A partir desse ponto faça então a corrente diferente de zero. Estude o efeito de valores de I entre $I = .04\mu A$ e $.2\mu A$. Não faça 500 gráficos. Estude um conjunto de valores que exemplifique os diferentes comportamentos. Veja as figuras 1.12, 1.13 e 1.14. Faça um gráfico, no espaço de fases (v, w) , das isóclinas nulas (curvas $dv/dt = 0$ e $dw/dt = 0$). Nesse mesmo gráfico trace a curva $w(v)$.
- Encontre valores interessantes de I . Em particular: I_{ext-C} , abaixo da qual ainda não há oscilações persistentes, mas há o disparo de um trem finito de potenciais de ação. Aumentando ainda mais a corrente aparece outro ponto I_H , onde ocorre uma bifurcação de Hopf e o cruzamento das isóclinas nulas não é mais um ponto fixo.
- Escolha uns 4 valores interessantes de I e faça gráficos da evolução temporal de v e w para valores de $I = .04\mu A$ até $.2\mu A$.
- Discuta a estabilidade do ponto fixo no cruzamento das isóclinas nulas para os diferentes regimes.

1.5 Energia: variação do modelo FH-N

Considere a seguinte variação das equações de FH-N, sem corrente externa:

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = p(v) - w$$

$$\frac{dw}{dt} = v$$

onde $p(v) = v(v - a)(1 - v)$. Derivando com respeito ao tempo a primeira equação $\varepsilon \frac{d^2v}{dt^2} = p'(v) \frac{dv}{dt} - \frac{dw}{dt} = p'(v) \frac{dv}{dt} - v$, onde $p'(v)$ é a derivada com respeito a v e segue

$$\varepsilon \frac{d^2v}{dt^2} - p'(v) \frac{dv}{dt} + v = 0 \quad (1.108)$$

a equação de um oscilador harmônico “amortecido”, dependendo do sinal de $p'(v)$. Podemos estudar o comportamento de uma quantidade análoga à energia, $E = \frac{1}{2}\varepsilon\left(\frac{dv}{dt}\right)^2 + \frac{1}{2}v^2$, A sua variação no tempo é dada por:

$$\frac{dE}{dt} = \varepsilon \frac{dv}{dt} \frac{d^2v}{dt^2} + v \frac{dv}{dt} \quad (1.109)$$

$$\frac{dE}{dt} = \left(\varepsilon \frac{d^2v}{dt^2} + v\right) \frac{dv}{dt} \quad (1.110)$$

$$\frac{dE}{dt} = p'(v) \left(\frac{dv}{dt}\right)^2 \quad (1.111)$$

Para valores de v tal que $p'(v) > 0$ a energia aumenta enquanto que se $p'(v) < 0$ a energia diminui. Para este sistema voce pode fazer o gráfico da energia como função do tempo.

Capítulo 2

O modelo de Hodgkin-Huxley

AINDA MUITO PRELIMINAR.

Neste capítulo juntamos tudo o que vimos nos capítulos anteriores e introduzimos modelos de transmissão de informação por um cabo. (ADICIONAR)

Olharemos novamente para a integração numérica de sistemas de equações diferenciais ordinárias, que descrevem o potencial de membrana e as correntes iônicas, de um ponto de vista computacional. Note as equações que obteremos abaixo não podem, diferentemente da secção anterior, ser obtidas analiticamente. As escreveremos como mapas a tempo discreto e estudarmos sua evolução temporal no computador.

Problema físico: Axônio do neurônio gigante da lula. O Modelo de Hodgkin e Huxley (**HH**): Modelo de circuito equivalente. Modelo de FitzHugh-Nagumo (**FHN**): modelo simplificado (duas equações) caricatura do HH.

referências: Kandel, Schwartz and Jessel, *Principles of Neural Science* (1991), *The Book of Genesis*, J. Bower e D. Beeman (1997 Telos, 2nd ed.), *Biophysics of Computation* C. Koch, (1999 Oxford University Press) para a parte de eletroneurofisiologia

de Vries, Koonin para a parte de integração numérica Análise Numérica, Burden e Douglas Faires.

2.1 O Modelo de Hodgkin e Huxley muito simplificado

Aqui vai uma descrição muuuito resumida que pode ser pulada, do modelo de HH. O objetivo é mostrar-lhes que com a Física, a Matemática e os métodos numéricos que conhecem já podem começar a pensar em problemas, não só atuais, mas que dominarão áreas importantes de pesquisa ainda por muito tempo.

2.1.1 Descrição do Modelo HH

Uma célula excitável, e.g. um neurônio, tem uma membrana dielétrica que separa meios condutores - soluções iônicas. Se a superfície da membrana for dividida em pequenas regiões, cada uma poderá ser descrita por uma circuito equivalente que leva em conta a capacitância C_m e a existência de canais que permitem a condução (seletiva de ions) através da membrana. O modelo descrito a seguir é apropriado para uma grande variedade de casos, mas especificamente representa as propriedades da membrana do axônio gigante da lula estudada exaustivamente por Hodgkin, Huxley (HH) e outros por um longo período que culminou com uma série de publicações em 1952 onde foi apresentado o modelo de HH. A maior parte dos modelos matemáticos de neurônios deriva deste modelo, embora outras técnicas -além de equações diferenciais (automatas celulares e mapas acoplados) também tenham sido usadas. A equação básica de HH descreve que a soma das correntes entrando em uma região da célula deve ser nula (Kirchoff: o que entra deve sair)

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \sum_k [(E_k - V_m) G_k] + \frac{V_{dm} - V_m}{R_d} + \frac{V_{em} - V_m}{R_e} + I_{ext} \quad (2.1)$$

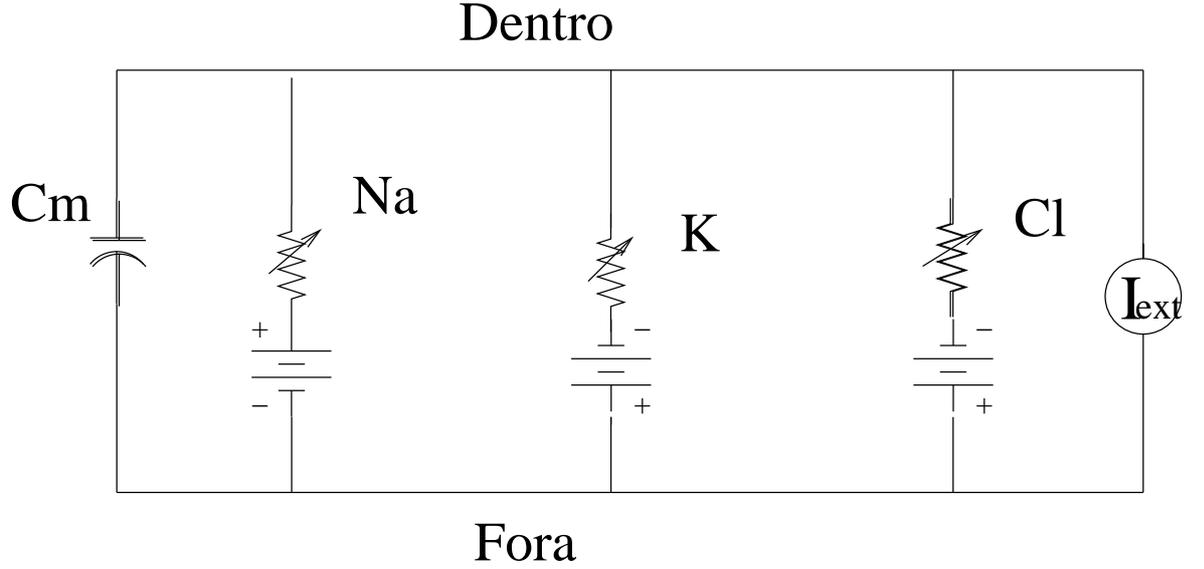


Figura 2.1: Circuito equivalente de Hodgkin-Huxley

onde V_m é o potencial de membrana na região m , e os índices d e e indicam acoplamentos com regiões do axônio à direita e à esquerda respectivamente. Para simplificar assumiremos que o neurônio tem somente um compartimento ($V_{em} - V_m = V_{dm} - V_m = 0$), ou seja o pedaço de membrana que descrevemos é o axônio inteiro: $V_m = V$, e

$$C \frac{dV}{dt} = \sum_k [(E_k - V) G_k] + I_{ext} \quad (2.2)$$

Os índices k tomam valores K , potássio, Na , sódio e Cl , cloro. A resistência efetiva da membrana para ions de cloro $R_l = G_{Cl}^{-1}$, será considerada constante. Por outro lado os canais de potássio e sódio abrem e fecham, de modo que as condutâncias G_k destes canais dependem da voltagem V_m e do tempo. O principal ingrediente colocado por HH está na escolha da dinâmica de abertura e fechamento, com consequentes mudanças na condutância dos canais. A condutância para um dado ion depende da ação de um número muito grande de canais. HH escolheram um modelo probabilístico onde o canal tem diferentes portões i . Chamaremos de forma genérica p_i à probabilidade que portões do tipo i estejam no estado permissivo que não impede a passagem do ion específico, e $(1 - p_i)$ no estado não-permissivo, ou que a impede. A influência da ação conjunta dos portões que formam os canais, na condutância, é modelada por

$$G_k(V, t) = g_k \Pi_i p_i$$

Os canais de sódio e potássio tem a característica que as transições entre os estados permissivos e não-permissivos são controladas pelo potencial através da membrana. Estes canais são ditos *voltage-gated*, (de portão controlado por voltagem). Há outros tipos de canais com portões controlados por mensageiros químicos. A equação mestra

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i$$

descreve a dinâmica dos portões que determinam a condutância.

Os parâmetros mais importantes do modelo são as funções $\alpha_i(V)$ e $\beta_i(V)$, interpretadas como a taxa de abertura de portões fechados ($\alpha_i(V)$) e a taxa de fechamento de portões abertos ($\beta_i(V)$)

do portão do tipo i . Estas funções dependem dos detalhes das moléculas de proteínas que formam o canal e dentro do model ode HH são determinadas experimentalmente. Por exemplo, se o potencial é fixo (artificialmente) num dado valor V (clamp) a equação acima tem uma solução analítica que permite determinar o seu valor assintótico

$$p_{i,t \rightarrow \infty}(V) \equiv p_{\infty} = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}$$

$$\tau = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}$$

$$p = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} + \left(p_o - \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \right) e^{-\frac{t}{\tau}} = p_{\infty} + (p_o - p_{\infty}) e^{-\frac{t}{\tau}}$$

Medindo a condutância para diferentes valores de V , H-H determinaram a forma funcional de α e β para os diferentes portões. Mas antes disso foi necessario determinar quantos portões seriam necessários. De que tipo? este tipo de pergunta também foi respondida por H-H experimentalmente. Após uma série brilhante de experiências (ver Kandel, Schwartz and Jessel , *Principles of Neural Science* (1991), *The Book of Genesis* , J. Bower e D. Beeman Telos (1997, 2nd ed.)) perceberam que a modelagem de canais de potássio precisava 4 portões iguais (que chamaram do tipo-n) e para os canais de sódio, também eram necessários 4 portões , mas de dois tipos (tipo -m e tipo -h). Veja, para avanços recentes, o artigo Y. Jiang et al Nature 423, 33 (2003) descrevendo resultados obtidos (50 anos depois) usando técnicas de cristalografia de raios X. Lá se encontram representações tridimensionais do canal de potássio mostrando a estrutura de 4 portões. Usando a notação de HH, m, n e h em lugar de p_i , as condutâncias podem ser escritas como:

$$G_{Na} = g_{Na} \Pi_i p_i = g_{Na} p_m^3 p_h = g_{Na} m^3 h$$

$$G_K = g_K \Pi_i p_i = g_K p_n^4 = g_K n^4$$

onde os g são constantes (dimensões de ohm^{-1}), portanto a corrente iônica será

$$I_{ion} = g_{Na} m^3 h (E_{Na} - V_m) + g_K n^4 (E_K - V_m) + g_L (E_l - V_m)$$

Assim as equações que devem ser integradas são :

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \quad (2.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \quad (2.4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \quad (2.5)$$

para as condutâncias e para a voltagem

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_{Cl} (E_l - V_m) + \sum_{k=K,Na} [(E_k - V_m) G_k] + I_{ext}$$

a corrente externa I_{ext} será usada como parâmetro de controle do experimental. O nosso objetivo é estudar a natureza das soluções como função deste parâmetro.

Note que estas equações podem ser escritas como

$$\dot{y} = A - By$$

e portanto o método de Euler exponencial pode ser usado para integra-las

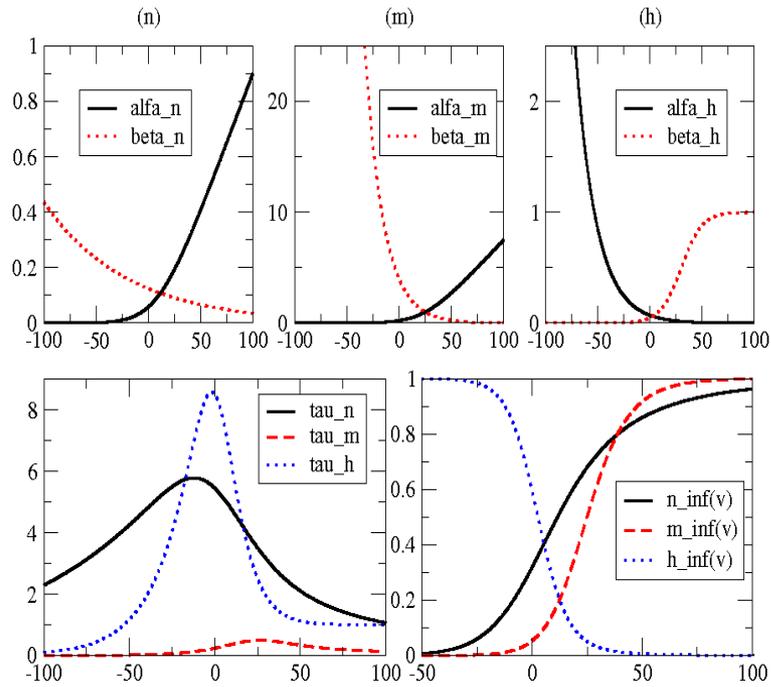


Figura 2.2:

Figuras superiores: (n) $\alpha_n(v)$ e $\beta_n(v)$ $\alpha_m(v)$ e $\beta_m(v)$ $\alpha_h(v)$ e $\beta_h(v)$. Figuras inferiores (esq) τ_n , τ_m e τ_h , (dir) n_∞ , m_∞ e h_∞ como função de v .

2.1.2 As taxas de transição como função do potencial

Uma escolha possível das funções α e β , obtida por HH experimentalmente é :

$$\alpha_n(V) = \text{alphan} = .01 * (10. - v) / (\exp(1. - 0.1 * v)) - 1.$$

$$\beta_n(V) = \text{betan} = .125 * \exp(-.0125 * v)$$

$$\alpha_m(V) = \text{alphan} = .1 * (25 - v) / (\exp(.1 * (25. - v)) - 1.)$$

$$\beta_m(V) = \text{betam} = 4 * \exp(-.05555 * v)$$

$$\alpha_h(V) = \text{alphah} = .07 * \exp(-.05 * v)$$

$$\beta_h(V) = \text{betah} = 1. / (\exp(3. - .1 * v) + 1.)$$

Os valores dos parâmetros que podem ser úteis:

E_k : para potássio $E_K = -12(mV)$, para sódio $E_{Na} = 115$, cloro $E_{Cl} = -10.6$

$g_K = 36$, $g_{Na} = 120$, $g_{Cl} = 0.3$

$C = 1$ -capacitancia

corrente externa entre 0 e 30 (μA)

2.1.3 Método de Euler exponencial

Para este tipo de equações diferenciais há um método que dá bons resultados e é muito simples e barato computacionalmente.

Equacoes do tipo $\dot{y} = A - By$, para A e B constantes, tem como solução

$$y(t_2) = y(t_1)D + A(1 - D)/B$$

onde $D = \exp(-B(t_2 - t_1))$. Se a diferença $t_2 - t_1$ for pequena podemos usar a formula acima mesmo que os coeficientes A e B sejam funções do tempo.

$$y(t + \Delta t) = y(t)D + A(1 - D)/B$$

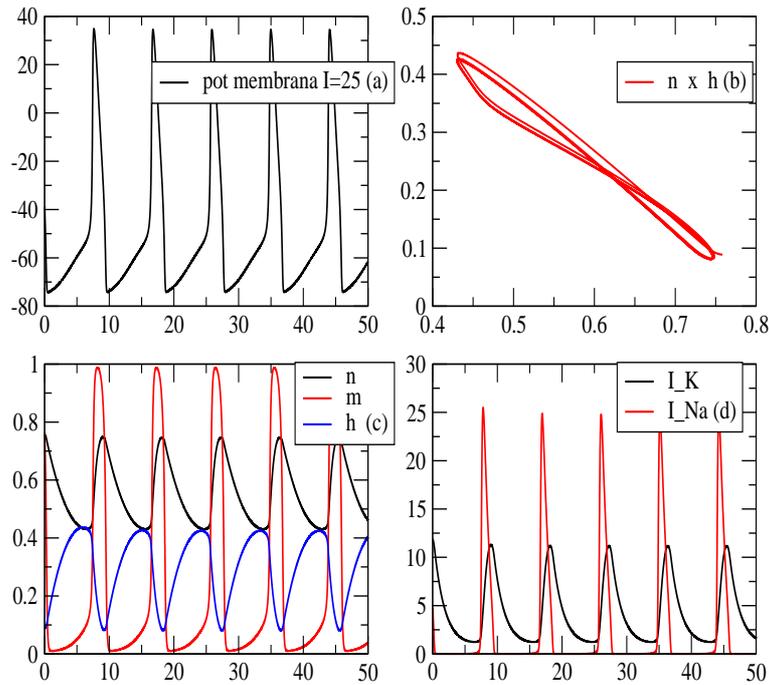


Figura 2.3: Modelo de Hodgkin-Huxley, com corrente externa $I = 25$ (ver texto para discussão sobre unidades) (a) Potencial de membrana como função do tempo. (b) As variáveis h e n são altamente correlacionadas. (c) n , m e h como função do tempo. (d) As correntes iônicas.

para $D = \exp(-B\Delta t)$.

2.1.4 Roteiro para simulação de HH

Faça programa (e apresente os códigos) para integrar as equações de HH (1) usando o método Euler exponencial. (2) Você pode fazer o de Runge Kutta mas não é necessário.

Variando a corrente externa de 0 a $30 \mu A$ (com passos de $5 \mu A$) apresente gráficos G_i para a evolução temporal do sistema. (O passo de integração Δt entre 0.01 e 0.025 ms, com tempo total de integração de 100 a 1000 ms). Não é necessário fazer todas as combinações, basta escolher parâmetros que funcionem.

- G_1) das funções α e β e os tempos característicos τ para os 3 tipos de portão como função de V . Porque o portão h é dito de inativação? Qual é o portão que reage mais rapidamente a mudanças de potencial? .
- G_2) da diferença de potencial V através da membrana e de n , m e h contra o tempo,
- G_3) das correntes nos canais de sódio e de potássio como função do tempo,
- G_4) das condutâncias dos canais de sódio e de potássio como função do tempo,

2.2 Modelo de Morris-Lecar

A figura 2.3 mostra uma simulação do modelo de HH para uma corrente externa $I = 25$. A observação atenta das figuras 2.3.b e 2.3.c permitem uma simplificação interessante do modelo de HH. Note primeiro que como funções do tempo n e h estão muito (anti-)correlacionados. A relação entre seus valores é quase linear. Isto permite eliminar uma das equações do modelo de HH. Escolhemos manter

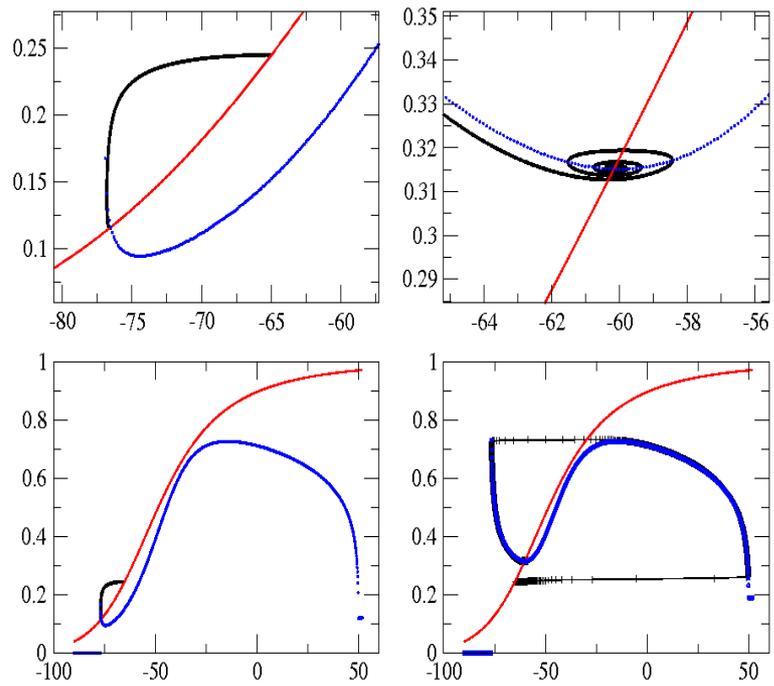


Figura 2.4: Comparação entre os modelos de HH e de Morris Lecar. Isoclinas para variante do modelo de Morris Lecar, a trajetória calculada a partir do modelo de HH. Note que a trajetória do HH segue perfeitamente as isóclinas do ML. Corrente (esquerda) $I_{ext} = 0$, (direita) $I_{ext} = 5$. Nas figuras de cima aparecem ampliações das regiões dos pontos fixos.

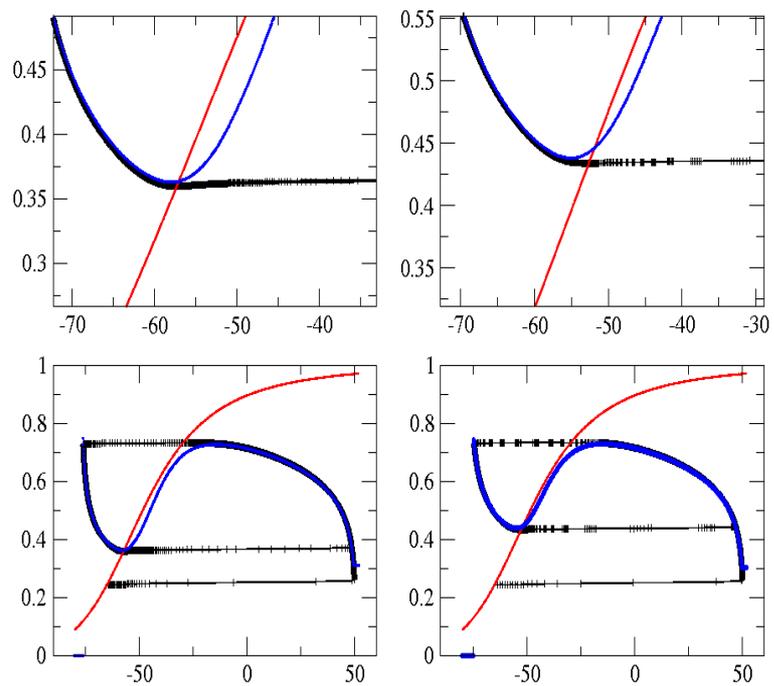


Figura 2.5: Igual à figura 2.4 mas com corrente (esquerda) $I_{ext} = 10$, (direita) $I_{ext} = 25$. Na linha de cima aparece uma ampliação da região do ponto fixo.

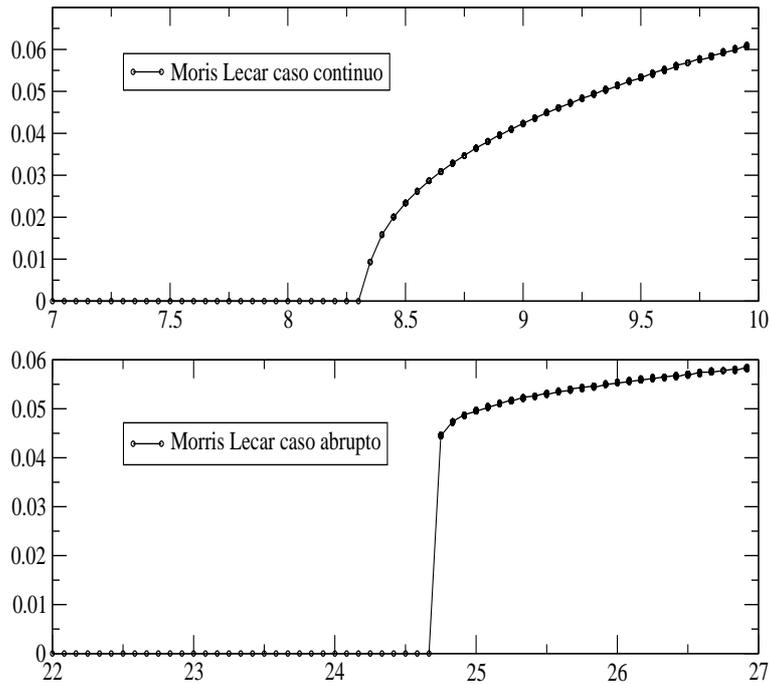


Figura 2.6:

Dependendo dos parâmetros do modelo de Morris-Lecar a frequência de oscilação pode mudar de forma contínua ou abrupta.

a equação que descreve a evolução de n e substituímos o valor de h , que seria dado pela equação diferencial, pelo valor $h = \text{const} - n$ ¹.

Outra simplificação possível vem do fato de que as taxas de abertura α_m e fechamento β_m da variável m são muito maiores que as taxas de h e n . Podemos substituir o valor instantâneo de $m(V, t)$ pelo valor assintótico (tempos grandes) que teria numa experiência de voltage clamp para esse valor do potencial. Assim m terá o valor $m_\infty = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}$

Do ponto de vista de modelagem estas aproximações são muito boas. Observe as figuras 2.4 e 2.5. As isóclinas nulas são obtidas para o modelo de ML e a trajetórias $n \times V$ do modelo de hh sem fazer as aproximações de ML.

Cabe um comentário sobre o cálculo das isóclinas. A curva n contra v onde $\frac{dn}{dt} = 0$ é fácil de calcular sendo o resultado o mesmo que o de $n_\infty = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$. Já a isóclina $\frac{dV}{dt} = 0$ é mais difícil.

Exercício Obtenha as isóclinas nulas para o modelo de ML. (a) trace a curva $n_\infty(V)$. (b) Para obter os valores de $\frac{dV}{dt} = 0$ primeiro fixamos um valor de V . Dado V , precisamos encontrar o valor de n que torna $f(n) \equiv I_{ext} - I_{ion} = 0$. Use o método da bissecção.

- 1) Fixe V
- 2) Use o método da bissecção para encontrar o valor de n que torna $f(n) = 0$ (dentro da precisão desejada)
- 3) Mude $V_{novo} = V + \Delta V \rightarrow V$. Vá para o passo (1).

Método da bissecção Encontre dois valores n_{min} e n_{max} tal que $f(n_{min}) \cdot f(n_{max}) < 0$. Isto significa que a curva $f(n)$ cruza o valor zero em algum ponto intermediário entre n_{min} e n_{max} .²

¹O valor da constante para $I = 25$ é 0.844.

²Isto não é geral, discuta as exceções possíveis

O valor da raiz está cercado entre n_{min} e n_{max} . Se este intervalo for pequeno em comparação a um valor pré-estipulado ϵ então já encontramos a solução. Senão: defina $n_{bis} = (n_{min} + n_{max})/2$, o valor médio do intervalo, isto divide região em dois. Ou a raiz está no meio exatamente e portanto já o achamos ou está num dos intervalos definidos pela bissecção. Qual? Agora devemos testar em qual. Temos duas possibilidades, ou (A) $f(n_{min}) \cdot f(n_{bis}) < 0$

e então redefina o valor extremo $n_{max} = n_{bis}$

ou (B) $f(n_{bis}) \cdot f(n_{max}) < 0$,

e então redefina o valor extremo $n_{min} = n_{bis}$.

Faça isto até que o tamanho do intervalo seja menor que ϵ ou que um número máximo de iterações seja ultrapassado. neste caso houve problemas e devemos pensar, talvez deva mudar os valores iniciais de n_{min} e/ou n_{max} .

2.2.1 Morris Lecar

A aproximação de ML para o HH nem sempre é tão boa. Este modelo tem outro tipo de interesse pois variando os parâmetros podemos ter comportamentos diferentes. A figura 2.6 mostra simulações de dois modelos de ML que diferem pelos seus parâmetros. o que se vê é a medida que a corrente é aumentada, ambos modelos passam por uma transição de um regime que não oscila para outro em que há oscilações tipo potenciais de ação. A diferença é que a mudança num dos modelos é brusca e na outra é contínua.

Comentar: A transmissão de informação em redes de neurônios em caso de mudança abrupta ou contínua.

2.3 Modelos de sinápses

2.3.1 Gap Junctions

2.3.2 Receptores

2.3.3 Sinápses químicas