



Universidade de São Paulo
B R A S I L



FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA E MATEMÁTICA PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA

Rubens Antonio Condeles Júnior

Simulações Computacionais Biologicamente Plausíveis de Neurônios do Córtex Somestésico Primário

RIBEIRÃO PRETO - SP

2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA E MATEMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A
MEDICINA E BIOLOGIA

**Simulações Computacionais Biologicamente
Plausíveis de Neurônios do Córtex
Somestésico Primário**

Rubens Antonio Condeles Júnior

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de MESTRE EM CIÊNCIAS. Área: FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA.

RIBEIRÃO PRETO - SP

2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA E MATEMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A
MEDICINA E BIOLOGIA

**Simulações Computacionais Biologicamente
Plausíveis de Neurônios do Córtex
Somestésico Primário**

Rubens Antonio Condeles Júnior

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

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de MESTRE EM CIÊNCIAS. Área: FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA.

RIBEIRÃO PRETO - SP

2006

O conhecido é finito, o desconhecido é infinito; intelectualmente, situamo-nos numa ilhota no meio de um ilimitável oceano de inexplicabilidade. Nosso negócio a cada geração é resgatar um pouco mais de terra.

Thomas H. Huxley

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por tudo.

Em especial, aos meus pais Rubens A. Condeles e Maria Cecília R. Condeles, que sempre me apoiaram e compreendem a minha ausência.

Aos meus irmãos, José Fernando Condeles, Elisabeth Condeles, André Luis Condeles, Paulo Cesar Condeles e Pedro Cesar Condeles, pelo carinho, amizade e diversão.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho pela orientação.

A Gisele Maranghetti Lourenço, por sua assistência aos pós-graduandos.

A todos os colegas de pós-graduação da FFCLRP/USP, em especial ao José Fernando Condeles, Nattan R. Caetano, Elias R. da Silva Martins, Ademar Caldeira, Jair Pereira, George Silva e Danievertton Moretti.

Ao Analista de Sistemas Ali Faiez Taha, pelo apoio à utilização de sistemas Unix.

A todos os colegas do laboratório Sisne, em especial ao Rodrigo Freire Oliveira pelo apoio à utilização do neurosimulador genesis.

Aos colegas de graduação, em especial ao Fabiano Caetano de Souza, Antonio Alleoni Corrêa de Godoy, Fabricio Gambardella de Moraes (Farol) e Humberto Meale.

À Capes pelo apoio financeiro.

Sumário

1	Introdução	1
2	Descrição Experimental dos Neurônios	4
2.1	Neurônios Piramidais	5
2.2	Neurônios Não-Piramidais	7
2.3	Neurônio de Disparos Regulares	10
2.4	Neurônio de Disparos em Rajadas	10
2.5	Neurônio de Disparos Rápidos	11
3	Detalhes sobre os neurônios modelados	13
3.1	Introdução	13
3.2	Modelos	14
4	Resultados das simulações e discussões	23
5	Conclusão	49
A	Conceitos Básicos de Neurônio	51
A.1	ESTRUTURA E PROPRIEDADES BÁSICAS DO NEURÔNIO.	51
A.1.1	ESTRUTURA DA MEMBRANA NEURONAL.	52
A.1.2	CIRCUITO EQUIVALENTE DA MEMBRANA NEURONAL	52
A.1.3	Modelo Compartimental para a Estrutura Neuronal	53
A.1.4	FORMALISMO MATEMÁTICO DAS PROPRIEDADES DOS NEURÔNIOS	54

<i>SUMÁRIO</i>	iv
B Componentes das Correntes Iônicas	60
B.1 Equações α e β para as variáveis de estado.	60
B.2 Formalismo de Borg-Graham	62
Referências Bibliográficas	63

Lista de Figuras

2.1	<i>Esta figura ilustra um neurônio do tipo piramidal. A célula piramidal possui um soma no formato de uma pirâmide ou um cone e um longo dendrito no ápice do soma, denominado "dendrito apical".</i>	6
2.2	<i>Gráfico da resistência de entrada 'Rin' versus diâmetro do soma 'Diameter', adaptado de Yasuo Kawaguchi [2]. Por meio deste gráfico as células piramidais da camada V podem ser divididas em dois grupos. Células de baixa resistência de entrada 'LR cell' e células de alta resistência de entrada 'HR cell'.</i>	7
2.3	<i>Gráfico da largura do potencial de ação 'spike-width' a meia amplitude versus resistência de entrada 'Ri', adaptado de Yasuo Kawaguchi [2]. Por meio deste gráfico as células não-piramidais neocorticais do córtex frontal de ratos podem ser divididas em dois grupos. Células de disparos rápidos 'NDRp' (menor resistência de entrada) e células de disparos de baixo limiar 'NDBL'.</i>	8
2.4	<i>Figura adaptada de Yasuo Kawaguchi [2]. Esse gráfico mostra a geração de um potencial de ação após cessado um pulso de corrente hiperpolarizante. Esta é uma resposta típica do NDBL. O potencial de repouso da membrana celular é de $-59mV$.</i>	9

- 3.1 *Figura ilustrativa do Neurônio de disparos em rajadas modelado. Os canais iônicos modelados são: Canais de sódio (Na), potássio retificador (Kd), potássio transiente (Ka), potássio após hiperpolarização (Kc), potássio ativado por cálcio ($KAHP$), potássio sensível a muscarine (Km), cálcio de baixo limiar (Cat), cálcio de alto limiar (Can) e (Cal). No dendrito 1 deste modelo foi integrado um receptor sináptico do tipo AMPA, no dendrito 2 um receptor do tipo GABA e no dendrito 3 foi implementado um receptor do tipo AMPA e um do tipo NMDA.* 15
- 3.2 *Figura ilustrativa do Neurônio de disparos regular modelado. Os canais iônicos são representados por: Canais de sódio (Na), potássio retificador (Kd), potássio transiente (Ka), potássio após hiperpolarização (Kc), potássio ativado por cálcio ($KAHP$), potássio sensível a muscarine (Km), cálcio de baixo limiar (Cat), cálcio de alto limiar (Can) e (Cal). No dendrito deste modelo foram integrados os receptores sinápticos dos tipos AMPA, NMDA e GABA. No dendrito 2 foi implementado o receptor do tipo GABA, no dendrito 3 do tipo AMPA, nos dendritos 4 e 5 foram integrados os canais do tipo AMPA e NMDA.* 18
- 3.3 *Figura ilustrativa do Neurônio de disparos rápidos modelado. Os canais iônicos são representados por: Na-canal de sódio, Kd -canal de potássio retificador, Ks -canal de sódio lento, Ka -canal de potássio transiente. No dendrito deste modelo foi integrado somente um receptor sináptico, sendo do tipo AMPA* 21
- 4.1 *Resposta do neurônio modelado de disparos em rajada (NDRj) a uma corrente de $0,5nA$ injetada no soma.* 26
- 4.2 *Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. Este gráfico mostra o resultado experimental da resposta típica do potencial de membrana de um neurônio de disparos em rajada pela injeção de uma corrente despolarizante aplicada no soma.* 27

- 4.3 A curva contínua mostra a resposta do potencial de membrana a injeção de uma corrente hiperpolarizadora de $0,4nA$ injetada no soma do NDRj modelado. A curva tracejada representa o ajuste exponencial de primeira ordem. O quadro no interior do gráfico mostra a função e suas constantes, onde, $t1$ representa a constante de decaimento temporal. 27
- 4.4 Carga relativa normalizada (QRN) que passa através dos canais iônicos durante a aplicação de uma corrente de $0,5nA$ durante $150ms$ no soma do NDRj. 28
- 4.5 Variação do potencial de membrana em resposta a uma corrente despolarizadora de $0,5nA$ injetada no soma do NDRg modelado. O quadro na parte superior direita do gráfico mostra uma ampliação dos primeiros potenciais de ação gerados durante a aplicação da corrente. 29
- 4.6 Figura adaptada de McCormick et al [3]. Esse gráfico mostra a geração de potenciais de ação, pela aplicação de um pulso de corrente despolarizante no soma de um NDRg. 30
- 4.7 Frequência de disparos em função da corrente injetada (curva f-I) do NDRg modelado. 31
- 4.8 Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. Este gráfico apresenta a frequência de disparos em Hz (Frequency (Hz)) como função da corrente injetada em nA (Injected Current(nA)), curvas (f-I) de três neurônios típicos de disparos regulares. 31
- 4.9 Gráfico do Intervalo Inter-Potencial de Ação (IIPA) versus intervalo, do NDRg. O gráfico mostra a adaptação da frequência para todas correntes injetadas no soma. 32
- 4.10 Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. O gráfico mostra o Intervalo Inter-Potencial de Ação em ms (ISI) em função do intervalo (Interval) para várias correntes injetadas no soma do NDRg. Neste gráfico fica notável a adaptação da frequência de disparos. 33

- 4.11 A curva contínua mostra a resposta do potencial de membrana a injeção de uma corrente hiperpolarizadora no soma do NDRg modelado. A curva tracejada representa o ajuste exponencial de primeira ordem. O quadro no interior do gráfico mostra a função e suas constantes, onde, t_1 representa a constante de decaimento temporal 33
- 4.12 Carga relativa normalizada (QRN) que passa através canais iônicos durante a aplicação de uma corrente de $0,5nA$ durante $150ms$ no soma do NDRg. 34
- 4.13 Variação do potencial de membrana em resposta a uma corrente despolarizadora de $0,5nA$ injetada no soma do NDRp modelado. 35
- 4.14 Figura adaptada de McCormick et al [3]. Este gráfico mostra a variação do potencial de membrana em resposta a uma corrente despolarizadora injetada no soma do NDRp. 36
- 4.15 Frequência de disparos em função da corrente injetada (curva f-I) do NDRp modelado. 36
- 4.16 Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. Este gráfico apresenta a frequência de disparos em Hz (Frequency (Hz)) como função da corrente injetada em nA (Inject Current(nA)), curvas (f-I) de três neurônios típicos de disparos rápidos. . . 37
- 4.17 Gráfico do Intervalo Inter-Potencial de Ação (IIPA) versus intervalo do NDRp modelado. O gráfico mostra a falta de adaptação de frequência nos NDRps. . . 38
- 4.18 Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. O gráfico mostra o Intervalo Inter-Potencial de Ação em ms (ISI) em função do intervalo (Interval) para várias correntes injetada no soma de um NDRp. 39
- 4.19 Carga relativa normalizada (QRN) que passa pelos canais iônicos durante a aplicação de uma corrente de $0,5nA$ durante $150ms$ no soma do NDRp. 39
- 4.20 A curva contínua mostra a resposta do potencial de membrana a injeção de uma corrente hiperpolarizadora injetada no soma do NDRp modelado. A curva tracejada representa o ajuste exponencial de primeira ordem. O quadro no interior do gráfico mostra a função e suas constates, onde, t_1 representa a constante de decaimento temporal 40

4.21	<i>Curva $f - i$ característica de neurônios classificado como Classe 1, ou modelo de Morris-Lecar</i>	41
4.22	<i>Curva $f - i$ característica de neurônios classificado como Classe 2, ou modelo de Hodgkin-Huxley</i>	41
4.23	<i>A figura mostra as alterações na dinâmica iônica neuronal quando a condutância máxima dos canais de cálcio Ca_t é variada. A coluna A mostra o modo dos potenciais de ação, a coluna B mostra o espaço de fase do potencial de membrana versus corrente de membrana, a coluna C mostra uma ampliação da região interessante do gráfico da coluna B. Analisando a coluna A temos a evolução qualitativa do comportamento do potencial de ação com a variação da condutância máxima de cálcio, saindo de um comportamento típico de disparos regulares e chegando a apresentar um comportamento típico de neurônio de disparos em rajada.</i>	44
4.24	<i>A figura mostra as alterações na dinâmica iônica neuronal quando a condutância máxima dos canais de cálcio Ca_t e a condutância máxima de potássio K_c são variadas. A coluna A mostra o modo dos potenciais de ação, a coluna B mostra o espaço de fase do potencial de membrana versus corrente de membrana, a coluna C mostra uma ampliação da região interessante do gráfico da coluna B. Os gráficos mostram uma mudança qualitativa na resposta do neurônio. Essa mudança indica a existência de uma bifurcação no espaço de fase</i>	45
4.25	<i>A imagem mostra os comportamentos distintos da excitação neuronal, devido a variações na condutância máxima dos canais de cálcio Ca_t e nos canais de Potássio K_c. A região 1 representa comportamentos de oscilação do potencial de membrana quando o neurônio é excitado. A região 2 representa comportamentos de disparos regulares e disparos em rajada quando o neurônio é excitado.</i>	46
A.1	<i>Figura ilustrativa de um neurônio.</i>	52
A.2	<i>Figura adaptada do livro de bioeletromagnetismo [15] que ilustra como é a forma estrutural da membrana celular. Ela apresenta uma dupla camada lipídica com grandes proteínas que atravessam essa camada e formam canais iônicos.</i>	53

A.3 Circuito equivalente usado para descrever as propriedades elétricas da membrana neuronal 54

Lista de Tabelas

3.1	<i>Valores das medidas dimensionais usadas na modelagem do neurônio de disparos em forma de rajadas. A medida do soma tem por base a medida experimental de McCormick et al [3] os dendritos foram baseados nas medidas usadas por Mazza [1].</i>	16
3.2	Valor da condutância máxima e potencial de Nernst utilizados em cada um dos canais iônicos do modelo do NDRj	17
3.3	<i>Valores das propriedades passivas utilizadas na modelagem do neurônio de disparos em forma de rajadas. Estes valores são conciliáveis com os dados experimentais obtidos por Connors [8], McCormick et al [3] e Kawaguchi [2].</i>	17
3.4	Valores da condutância máxima e do potencial de Nernst utilizados nos canais iônicos do modelo do NDRg.	19
3.5	<i>Valores das medidas dimensionais usadas na modelagem do neurônio de disparos regulares. A medida do soma tem por base a medida experimental de McCormick et al [3] os dendritos foram baseados nas medidas usadas por Mazza [1].</i>	20
3.6	<i>Valores das propriedades passivas utilizadas na modelagem do neurônio de disparos regulares. Estes valores são conciliáveis com os dados experimentais obtidos por Connors [8], McCormick et al [3] e Kawaguchi [2].</i>	20
3.7	<i>Valores das medidas dimensionais usadas na modelagem do neurônio de disparos rápidos. A medida do soma tem por base a medida experimental de McCormick et al [3] os dendritos foram baseados nas medidas usadas por Mazza [1].</i>	21

3.8	Valores da condutância máxima e do potencial de Nernst utilizados nos canais iônicos do modelo do NDRp	22
3.9	<i>Esta tabela mostra os valores das propriedades passivas usadas na modelagem do neurônio de disparos rápidos. Estes valores são conciliáveis com os dados experimentais obtidos por Connors [8], McCormick et al [3] e Kawaguchi [2].</i>	22
4.1	Propriedades medidas no NDRj modelado comparada com algumas medidas experimentais realizadas em neurônios reais.	28
4.2	Propriedades medidas no NDRg modelado comparada com algumas medidas experimentais realizadas em neurônios reais.	32
4.3	Propriedades medidas no NDRp modelado comparada com algumas medidas experimentais realizadas em neurônios reais.	38
B.1	Equações α e β utilizadas para formulação das correntes iônicas.	61
B.2	Valores dos parâmetros do formalismo de Borg-Graham [17].	62

Resumo

Desde que surgiu, o computador vem sendo utilizado na modelagem de fenômenos em todas as áreas do conhecimento. Em neurociências, a modelagem computacional é utilizada para descrever, reproduzir e fazer previsões sobre o comportamento dos diferentes componentes do sistema nervoso. Assim como em outras áreas das ciências, este procedimento tem-se mostrado eficiente no estudo e aprimoramento das teorias a respeito da função cerebral. Com o crescente aumento do poder computacional, maiores e mais detalhados modelos podem ser construídos com um grau de realismo biológico cada vez maior. Neste trabalho, apresentamos modelos computacionais biologicamente plausíveis de neurônios corticais do sistema somestésico primário. Os modelos foram construídos com base no formalismo de Hodgkin-Huxley para a implementação de canais iônicos e na técnica de compartimentalização de Rall para modelar sua extensão espacial. Os parâmetros foram ajustados a partir de resultados experimentais *in vivo* e *in vitro* com neurônios, retirados da literatura. Os resultados das simulações mostraram que os modelos são biologicamente aceitáveis e de qualidade superior a de outros modelos construídos anteriormente, possibilitando a construção de modelos de redes neuronais em larga escala mais precisos.

Abstract

Since its appearance, the computer has been used to model phenomena in all areas of knowledge. In neuroscience, computer modeling is used to describe, reproduce and predict behaviors of different components of the nervous system. As well as in other areas of sciences, this procedure has been shown to be efficient in the study and improvement of theories on brain function. With the increasing power of computers, larger and more detailed models can be constructed with an increasing degree of biological realism. In this work, we present biologically plausible computer models of cortical neurons from the primary somatosensory system. The models have been implemented based on the Hodgkin-Huxley formalism for ionic channels and the Rall's compartmental technique for spatial extent. The parameters have been adjusted based on *in vivo* and *in vitro* experimental results taken from the literature. Simulation results have shown that the models are biologically acceptable and of superior quality in comparison with previous models, allowing the construction of more precise large-scale neuronal network models.

Capítulo 1

Introdução

Modelos são usados na ciência desde o seu surgimento. Na Antiguidade, astrônomos se baseavam em modelos de movimentos circulares dos astros para reproduzir e explicar os comportamentos observados dos corpos celestes. Posteriormente, físicos construíram modelos tratando corpos celestes e terrestres como objetos pontuais para estudar sua interação gravitacional. Boa parte do desenvolvimento da moderna teoria atômica e molecular se deve ao uso de modelos simplificados que tratam átomos e moléculas como esferas sólidas interagindo por meio de colisões. O cientista mais importante do Século XX, Albert Einstein, usava modelos e experimentos idealizados mentalmente para estudar os limites das teorias físicas e guiar a construção de novas teorias e propor experimentos.

Atualmente, com o advento dos computadores, a construção de modelos transformou-se em atividade corriqueira para o estudo, a ilustração, o teste e a previsão de novos fenômenos em todas as áreas do conhecimento. Modelos computacionais são construídos hoje em dia para descrever fenômenos físicos, químicos, geológicos, atmosféricos, biológicos, econômicos, sociológicos etc, buscando aprofundar o entendimento humano sobre esses campos. Uma das tendências nessa construção de modelos é a busca pela formulação de modelos cada vez mais realistas, incorporando mais e mais detalhes observados e medidos experimentalmente sobre os fenômenos.

Considerando a neurociência, os trabalhos experimentais e teóricos do último século nos permitiram saber muito sobre os mecanismos biofísicos responsáveis pela geração

da atividade neuronal e esse conhecimento fornece a base para a construção de modelos de neurônios. O modelo de Hodgkin-Huxley, proposto em meados do século passado, abriu as portas para a construção de modelos de células nervosas baseados em analogias com circuitos elétricos capazes de reproduzir com fidelidade as formas dos potenciais de ação emitidos por neurônios e as suas frequências de disparos. O modelo original de Hodgkin-Huxley considerava apenas três condutâncias iônicas, de potássio, sódio e de vazamento. No entanto, os avanços nas técnicas experimentais de estudo de canais iônicos têm permitido a identificação o detalhamento das propriedades cinéticas de uma grande variedade de canais, os quais podem ser modelados segundo o formalismo de Hodgkin-Huxley permitindo a construção de modelos cada vez mais completos de células nervosas. Assim, temos atualmente uma grande quantidade de dados experimentais e de ferramentas matemáticas e computacionais para montar modelos razoavelmente realistas de neurônios.

Nosso objetivo é construir modelos computacionais biologicamente realistas de neurônios, para serem utilizados na construção de redes neuronais. A finalidade do modelo é permitir uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no aparecimento de comportamentos inerentes dos neurônios.

Neste trabalho, montamos modelos de neurônios baseados nos que são encontrados nos sistemas sensoriais. Mais especificamente, os modelos foram construídos por meio dos dados experimentais obtidos em neurônios do sistema somestésico em nível cortical. Estes modelos foram implementados com a intenção de aumentar o seu realismo biológico, em relação a outros modelos existentes [1], sustentado nos dados experimentais, modelos matemáticos e modo de propriedades inerentes a cada modelo. As propriedades eletrônicas e anatômicas dos neurônios foram baseadas nos dados experimentais de artigos da área e em modelos que também têm por base estes parâmetros. Dentre eles destacamos os trabalhos de Marcelo Mazza [1], YASUO KAWAGUCHI [2] e McCormick [3]. Estas são também as principais fontes de comparação e confirmação do modelo.

Por conveniência os modelos foram construídos de forma a ter uma maleabilidade nas suas propriedades. Para que novas características e implementações possam ser adicionadas ou alteradas sem que seja necessário recomeçar o modelo. Para atender tais

pré-requisitos, foi utilizado para a modelação, o neurosimulador GENESIS, que consiste numa linguagem de programação interpretada e orientada a objetos. Este neurosimulador é uma das principais ferramentas de modelagem neuronal utilizada pelos pesquisadores da área.

O conteúdo dos capítulos que seguem está organizado da seguinte forma: O capítulo 2 vem com a descrição experimental dos neurônios numa revisão dos trabalhos experimentais com descrição dos parâmetros anatômicos e características eletrofisiológicas de interesse para o modelo. O capítulo 3 revela os detalhes dos neurônios implementados, como: propriedades passivas, dados anatômicos, formulação da corrente iônica e canais sinápticos. O capítulo 4 vem com os resultados das simulações acompanhado das discussões e a comparação do modelo com os dados experimentais obtidos por outros e relatados nos artigos da área. No capítulo 5 temos as conclusões e as perspectivas futuras para o modelo.

Capítulo 2

Descrição Experimental dos Neurônios

Neste capítulo é apresentada uma revisão dos dados experimentais referentes aos principais neurônios encontrados no neocórtex. Diante da grande diversidade morfológica e eletrofisiológica, vamos nos concentrar naquelas propriedades que servirão de base para os modelos apresentados no capítulo seguinte.

Embora os dados experimentais sobre os neurônios não sejam obtidos em humanos podemos recorrer a eles, pois a organização estrutural do neocórtex é similar em todos os mamíferos [4] [5]. O neocórtex é uma estrutura de padrão laminar formada por seis camadas bem definidas, numeradas de *I* a *VI*, da superfície às camadas mais internas.

Os neurônios neocorticais podem ser classificados em duas categorias principais com base na estrutura do corpo celular (soma) e dos dendritos: os neurônios piramidais e os não-piramidais. Mas dentro destas duas categorias existem grandes variações e muitas subdivisões são possíveis [2, 3, 6, 7]. Estas subdivisões são principalmente determinadas pelo comportamento eletrofisiológico e pela função do neurônio dentro da rede [6, 8, 9].

Quanto ao comportamento eletrofisiológico, descrevemos as propriedades de três tipos de neurônios. São eles, (1) os neurônios de disparos regulares (NDRg) [3, 9], que geram potenciais de ação relativamente lentos sem tendência intrínseca para rajadas. (2) Neurônios de disparos rápidos (NDRp) [2, 3], geram potenciais de ação rápidos. (3) neurônios de

disparos em rajada (NDRj) [3, 9] com potenciais de ação relativamente lentos que tendem a rajadas de 3 a 5 potenciais de ação quando são estimulados por corrente elétrica.

Estudos realizados em neurônios neocorticais *in vitro*, por meio de um marcador denominado *Lucifer yellow CH* (substância que absorve luz e emite fluorescência) permitiram correlacionar características eletrofisiológicas com características morfológicas específicas dos neurônios [3]. Os neurônios de disparos em rajada e de disparos regulares foram caracterizados como neurônios piramidais. Já os neurônios de disparos rápidos foram classificados como neurônios não-piramidais.

Nas seções seguintes temos as principais características das classes de células mencionadas.

2.1 Neurônios Piramidais

O principal tipo de neurônio no neocórtex são as células piramidais, que constituem aproximadamente 2/3 de todos os neurônios em uma variedade de espécies e áreas corticais [3, 8]. Eles são considerados os principais neurônios excitatórios do córtex cerebral.

A célula piramidal possui um soma no formato de uma pirâmide ou um cone com tamanho do eixo maior entre $12\mu m$ e $60\mu m$ [1, 10] e possui um longo dendrito no ápice do soma, denominado "dendrito apical". A figura 2.1 ilustra o formato do neurônio piramidal descrito.

As células piramidais podem ser classificadas em vários grupos distintos de acordo com algumas propriedades passivas e sua resposta à aplicação de um pulso de corrente despolarizante [2, 8, 9]. Como exemplo de classificação por propriedade passiva, temos o gráfico da figura 2.2, apresentando diâmetro do soma versus resistência de entrada da célula [2]. São eles: o grupo das células piramidais de baixa resistência de entrada, legendado por *LR* no gráfico (*low input-resistance*), e o grupo das células piramidais de alta resistência de entrada, legendado por *HR* (*high input-resistance*).

As células piramidais de alta resistência de entrada possuem diâmetro somático num intervalo de $12\mu m$ a $16\mu m$ e resistência de entrada maior que $400M\Omega$ cobrindo um in-

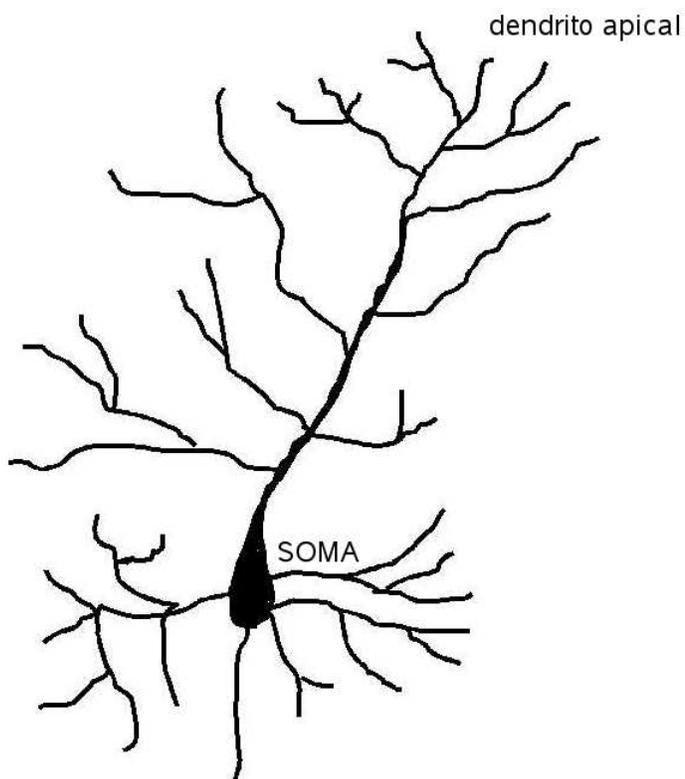


Figura 2.1: Esta figura ilustra um neurônio do tipo piramidal. A célula piramidal possui um soma no formato de uma pirâmide ou um cone e um longo dendrito no ápice do soma, denominado "dendrito apical".

tervalo de $497M\Omega$ a $1057M\Omega$. Já as células de baixa resistência de entrada possuem diâmetro somático entre $17\mu m$ e $36\mu m$ e resistência de entrada menor que $400M\Omega$ que vão de $68M\Omega$ a $400M\Omega$. A constante de tempo das células de alta resistência de entrada é aproximadamente três vezes maior que a constante de tempo das células de baixa resistência de entrada [2]. Este fato pode ser atribuído à resistência da membrana da célula, se considerarmos que a capacitância específica da membrana do soma das células piramidais é aproximadamente equivalente para todas as células.

Uma característica das células piramidais neocorticais in vivo e in vitro, é a adaptação da frequência do potencial de ação durante a aplicação de um pulso de corrente despolarizante [2,3,9]. Seu mecanismo iônico não é totalmente conhecido, artigos da área sugerem que uma condutância de potássio ativado por cálcio e uma condutância de potássio sensível

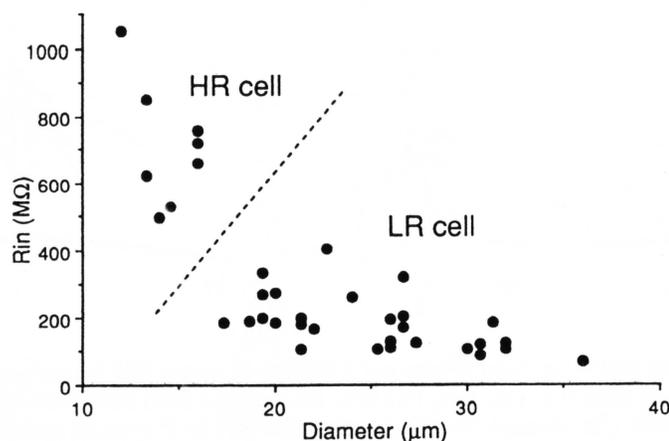


Figura 2.2: Gráfico da resistência de entrada 'Rin' versus diâmetro do soma 'Diameter', adaptado de Yasuo Kawaguchi [2]. Por meio deste gráfico as células piramidais da camada V podem ser divididas em dois grupos. Células de baixa resistência de entrada 'LR cell' e células de alta resistência de entrada 'HR cell'.

a *muscarine* estão envolvidas na adaptação de frequência de disparos exibida por células piramidais do hipocampo e condutâncias semelhantes podem estar por trás da adaptação de frequência de disparos em neurônios neocorticais [3, 8]. Pois, os dados fisiológicos e morfológicos correlativos, sugerem que a maioria das células piramidais compartilham um modo semelhante de origem elétrica do potencial de membrana [3].

Como mencionado anteriormente, podemos classificar as células piramidais também por meio do tipo de resposta eletrofisiológica a um estímulo. Nesta classificação temos os neurônios de disparos regulares (NDRg) e neurônios de disparos em rajadas (NDRj). Suas principais características estão descritas nas seções (2.3) e (2.4), respectivamente.

2.2 Neurônios Não-Piramidais

As células não-piramidais, diferentemente das piramidais, não podem ser definidas com base em características comuns ao grupo, mas sim como uma negativa às características das células piramidais. Os neurônios não-piramidais possuem soma de diversos tamanhos e formas, e uma variedade de possíveis ramificações dendríticas [11], mas nenhum deles

possui um dendrito apical dominante que seja muito maior que os dendritos oriundos do corpo celular [1]. Os maiores neurônios não-piramidais, as células em cesto, são também, as mais importantes células inibitórias corticais [1, 7, 12].

Segundo propriedades da membrana e das diferenças na característica dos potenciais de ação, Yasuo Kawaguchi [2] apresentou duas categorias de células não-piramidais neocorticais.

Estas duas classes de neurônios apresentam dimensões similares do soma. Porém, a resistência de entrada, medida por meio do decaimento exponencial do potencial da membrana em resposta a um pulso de corrente hiperpolarizante, cobre um intervalo de $124M\Omega$ a $1075M\Omega$. O gráfico da figura 2.3 da largura do potencial de ação a meia amplitude (*'spike-width'*) versus resistência de entrada (R_i) mostra os dois grupos de células não-piramidais.

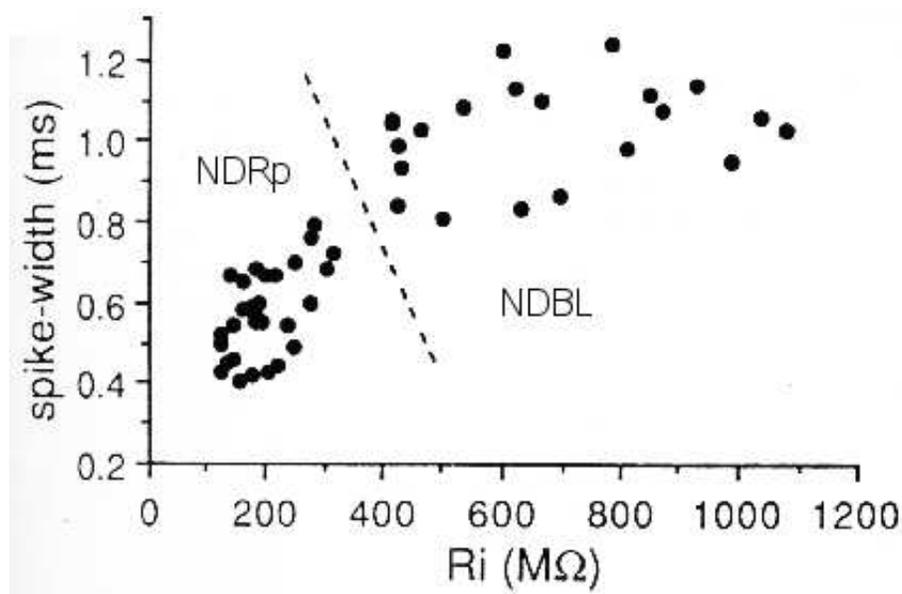


Figura 2.3: Gráfico da largura do potencial de ação *'spike-width'* a meia amplitude versus resistência de entrada *'Ri'*, adaptado de Yasuo Kawaguchi [2]. Por meio deste gráfico as células não-piramidais neocorticais do córtex frontal de ratos podem ser divididas em dois grupos. Células de disparos rápidos *'NDRp'* (menor resistência de entrada) e células de disparos de baixo limiar *'NDBL'*.

Um grupo tem resistência de entrada menor que $400M\Omega$ cobrindo um intervalo de

$124M\Omega$ a $313M\Omega$ e largura do potencial de ação a meia amplitude menor que $0.8ms$ num intervalo de $0.4ms$ a $0.74ms$. Esse grupo foi denominado de Neurônios de disparos rápido (NDRp). O outro grupo é de células que apresentam resistência de entrada maior que $400M\Omega$ cobrindo um intervalo de $411M\Omega$ a $1075M\Omega$ e largura do potencial de ação a meia amplitude maior que $0.8ms$ num intervalo de $0.81ms$ a $1.32ms$. Esse grupo foi nomeado por Yasuo Kawaguchi [2] como neurônios de disparos de baixo limiar (NDBL). O potencial de repouso dos neurônios não-piramidais NDRp é mais negativo que o das células NDBL. A constante de tempo das células NDRp ($15ms$) é cerca de quatro vezes menor que o das células NDBL. No entanto a principal característica para a distinção destes dois grupos é a presença de um disparo após a hiperpolarização nas células NDBL (figura 2.4).

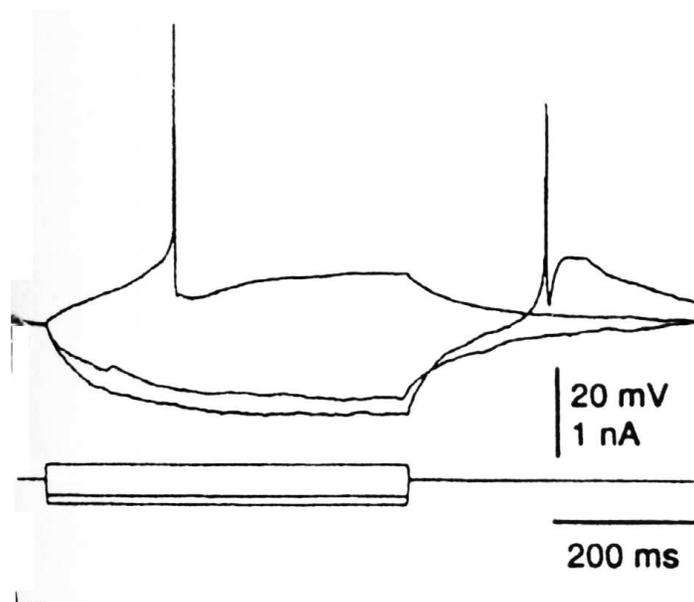


Figura 2.4: Figura adaptada de Yasuo Kawaguchi [2]. Esse gráfico mostra a geração de um potencial de ação após cessado um pulso de corrente hiperpolarizante. Esta é uma resposta típica do NDBL. O potencial de repouso da membrana celular é de $-59mV$.

2.3 Neurônio de Disparos Regulares

Neurônios com características de disparos regulares são encontrados desde a camada *II* até a *VI*. São células excitatórias e classificadas morfológicamente como neurônios piramidais. Quando uma corrente é injetada próximo ao limiar um único potencial de ação é gerado, até mesmo para correntes de várias centenas de milisegundos de duração.

Estas células apresentam uma duração prolongada do seu potencial de ação ($0.6ms - 1.0ms$ medidos a meia amplitude) e uma notável adaptação de frequência de disparos durante um prolongado pulso de corrente despolarizante [1–3]. Durante a aplicação de um longo pulso de corrente quadrado, que supera o limiar para gerar o potencial de ação, a frequência do potencial de ação decai para toda intensidade de corrente aplicada, durante sua aplicação, veja a figura (4.6) apresentada em McCormick *et al* [3]. Esta figura mostra de forma direta e bem perceptível a adaptação da frequência de geração dos potenciais de ação.

Medidas tomadas por McCormick *et al* [3] determinam as seguintes dimensões para o soma: o eixo vertical possui $24,6 \pm 7,3\mu m$ e o eixo horizontal mede $18,5 \pm 7,3\mu m$.

2.4 Neurônio de Disparos em Rajadas

Um estudo realizado por McCormick *et al* [3] revelou que alguns neurônios piramidais geravam potenciais de ação de modo mais explosivo quando estimulados por uma corrente despolarizante. Estas células foram denominadas neurônios de disparos em rajadas (NDRj). As células NDRj são neurônios piramidais com proeminente dendrito apical e dendritos basais, como mostra a figura 2.1. Estes neurônios são células excitatórias e apesar da existência de variações no tamanho e estrutura dendrítica das células piramidais de disparos em rajadas e das que não são desta categoria é difícil uma distinção entre elas por meio de critérios morfológicos.

A propriedade fisiológica primária que distingue as células NDRj dos outros dois tipos de células mencionadas (NDRg e NDRp) é essa capacidade para gerar, em um limiar distinto, um complexo de três a cinco potenciais de ação.

Estes neurônios foram observados na camada *IV* e na parte superficial da camada *V* do córtex sensoriomotor de porcos da guiné [3,8] e na camada *V* do córtex frontal de ratos [2]. Estudos anatômicos do córtex somatosensório de ratos insinuam que dendritos de todos os neurônios da camada *IV* recebem terminações talamocorticais diretas [3], fazendo destas células um importante conjunto a ser considerado nas simulações do sistema somestésico.

Da mesma forma que nas célula NDRg, os neurônios de disparos em rajadas geram um único potencial de ação, quando o estímulo está próximo do limiar, e sua frequência de disparos é uma função monotônica da corrente despolarizante injetada.

O comportamento eletrofisiológico intrínseco do NDRj está ilustrado na figura 4.2 apresentada por McCormick *et al* em [3]. Nesta célula, o complexo de potenciais de ação pode ser originado por meio de estímulos sinápticos e corrente injetada. A forma do potencial é similar em cada caso.

A amplitude do potencial de ação nas células NDRj é ligeiramente menor que a amplitude observada nas células NDRg.

As medidas do soma do NDRj obtidas por McCormick *et al* [3] são de $23,1\mu m \pm 5,1\mu m$ verticalmente e $17,0\mu m \pm 3,8\mu m$ horizontalmente. Estes tamanhos não são significativamente diferente das células piramidais que não apresentam disparos em forma de rajadas. Por meio destes dados fica evidente que o comportamento inerente destes neurônios em resposta a um estímulo, é caracterizado pelas propriedades ativas.

2.5 Neurônio de Disparos Rápidos

A terceira classe de neurônios, células de disparos rápidos (NDRp), morfologicamente, são classificadas como células não-piramidais. São células inibitórias [3, 13] e foram encontradas em todas as camadas do córtex. Os neurônios classificados como de disparos rápidos são distinguíveis das células restantes por apresentar curta duração do potencial de ação e a falta de adaptação de frequência do potencial de ação durante a aplicação de um prolongado ($100 - 200ms$) pulso de corrente despolarizante [2, 3, 13].

Segundo dados experimentais obtidos por McCormick *et al* [3], o potencial de repouso

destas células vai de $-60mV$ a $-87mV$ sendo um valor médio de $-71.6mV \pm 7.8mV$. Estas células apresentam uma amplitude do potencial de ação vão de $62mV$ a $102mV$ com um valor médio de $82.1 \pm 9.5mV$. O valor do diâmetro de seu soma é de $14,0 \pm 3.5\mu m$. Valores semelhantes foram medidos por Kawaguchi [2] para este tipo de célula. A resistência de entrada do soma do NDRp é de $198M\Omega \pm 55M\Omega$ em células do córtex frontal de ratos [2], $160M\Omega$ em interneurônios neocorticais de ratos [13] e $55,6M\Omega \pm 33.6M\Omega$ em células neocorticais de porcos da guiné [3].

Capítulo 3

Detalhes sobre os neurônios modelados

3.1 Introdução

Neste capítulo apresentamos a estrutura morfológica e o formalismo que descreve a dinâmica iônica celular, responsáveis pelas características funcionais de cada tipo de neurônio modelado. A base dos modelos são os dados experimentais das revisões bibliográficas e adaptações de outros modelos já estudados que são de importância para a construção destes. Os dados estão agrupados em dois tipos. Primeiro temos as propriedades passivas que são de comportamento fixo para cada modelo, como por exemplo, a geometria da célula, a resistência e a capacitância da membrana celular. Segundo, temos as propriedades ativas que tratam do comportamento dinâmico inerente dos neurônios, como canais iônicos e canais sinápticos, ambos de grande importância para diferenciação entre os tipos e função dos neurônios simulados.

3.2 Modelos

Foram modelados três tipos diferentes de neurônios inerentes do córtex somestésico de mamíferos. São eles: um neurônio que apresenta disparos em forma de rajadas rotulado como NDRj, um modelo de neurônio de disparos regular (NDRg) e um característico de disparos rápidos (NDRp).

A unidade básica para a modelação dos neurônios é o modelo compartimental dos componentes neuronais. O conceito fundamental deste modelo compartimental é apresentado no apêndice A, com base no formalismo descrito na literatura (Segev [14]; Malmivuo Plonsey [15]). Para os compartimentos dendríticos foi adotada a geometria cilíndrica, já o soma foi modelado com uma geometria esférica. Estas formas geométricas são as mais convenientes na aproximação da geometria real dos neurônios. Para a cinética iônica do soma dos neurônios simulados foi utilizado o formalismo de Hodgkin-Huxley (apêndice A) e a generalização de Borg-Graham (apêndice B).

Cada corrente iônica utilizada no modelo tem uma função para a determinação da característica do funcionamento neuronal. A corrente transiente de sódio (I_{Na}) gera potenciais de ação. As correntes de potássio (I_K), potássio retificador (I_{Kd}), corrente de potássio transiente (I_{Ka}) e potássio de ação lenta (I_{Ks}) são responsáveis por repolarizar os potenciais de ação. A corrente de potássio após hiperpolarização (I_{Kc}) atua intensificando a repolarização e modifica o intervalo entre os potenciais de ação. A corrente de potássio ativado por cálcio (I_{AHP}) e a corrente de potássio sensível a muscarine (I_{Km}) atua na adaptação lenta da frequência de disparos de potenciais de ação. A corrente de cálcio de baixo limiar (I_{Cat}) é responsável pelo disparo em rajada. Também foram incorporadas nos modelos as correntes de cálcio de alto limiar (I_{Can}) e (I_{Cal}). Nos modelos temos também uma corrente de vazamento (I_L) que modela o fluxo de outros íons através da membrana e contribui para o potencial de repouso. Além das correntes iônicas, os neurônios apresentam uma variação temporal na concentração de cálcio ($[Ca^{++}]$) que atua no comportamento das correntes dependentes desta concentração.

Os receptores sinápticos implementados são de três tipos, AMPA, NMDA e GABA.

O formalismo destes é apresentado no Anexo A. Eles foram adaptados do formalismo descrito no livro do GENESIS por Idan Segev [16] e os parâmetros são os utilizados por Marcelo Mazza [1].

Para os modelos de neurônios relacionados neste trabalho adotou-se a mesma estrutura dendritica utilizada por Mazza [1], salvo suas dimensões, visto que o principal objetivo é a obtenção de modelos em que suas respostas eletrofisiológicas sejam o mais semelhante possível aos dados reais obtidos por Kawaguchi [2] e McCormick [3].

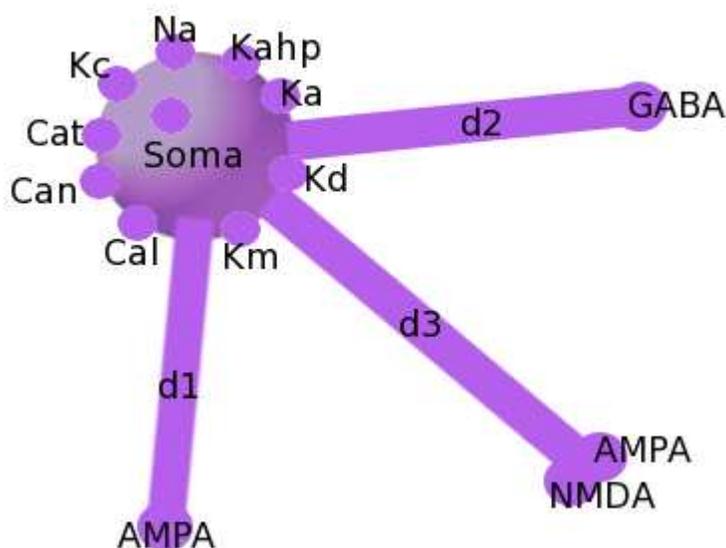


Figura 3.1: Figura ilustrativa do Neurônio de disparos em rajadas modelado. Os canais iônicos modelados são: Canais de sódio (Na), potássio retificador (Kd), potássio transiente (Ka), potássio após hiperpolarização (Kc), potássio ativado por cálcio ($KAHP$), potássio sensível a muscarine (Km), cálcio de baixo limiar (Cat), cálcio de alto limiar (Can) e (Cal). No dendrito 1 deste modelo foi integrado um receptor sináptico do tipo AMPA, no dendrito 2 um receptor do tipo GABA e no dendrito 3 foi implementado um receptor do tipo AMPA e um do tipo NMDA.

O modelo do NDRj foi implementado com quatro compartimentos, sendo um soma e três dendritos (veja a figura 3.1). As medidas dimensionais dos compartimentos são apresentadas na tabela (3.1). Para a cinética iônica do soma celular foram implementados os seguintes canais iônicos: Na , Kd , $Kahp$, Kc , Ka , Km , Cat , Cal , Can e L . Com estes

canais iônicos a corrente de membrana é dada por,

$$\begin{aligned}
 I_{NDRj} = & G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + G_{Kd}n^4(V - E_{Kd}) + G_{Ka}a^3b(V - E_{Ka}) \\
 & + G_{Km}u(V - E_{Km}) + G_{Kc}zw(V - E_{Kc}) + G_{Kahp}p(V - E_{Kahp}) \\
 & + G_{Cal}l^2(V - E_{Cal}) + G_{Can}q^3r(V - E_{Can}) + G_{Cat}t^3v(V - E_{Cat}) \\
 & + G_L(V - E_L)
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Onde as constantes G_i representam a condutância máxima dos canais i , E_i são os potenciais de Nernst e V representa a variável potencial de membrana. Os valores destas constantes estão na tabela (3.2). As equações das variáveis de estado m , h ... etc, estão descritas na tabela (B.1) e as propriedades passivas da membrana na tabela (3.3). Neste modelo os receptores sinápticos estão distribuídos da seguinte forma: No dendrito 1 foi implementado o receptor sináptico do tipo AMPA, no dendrito 2 o receptor sináptico do tipo GABA e no dendrito 3 foram implementados os receptores sináptico do tipo AMPA e NMDA.

Compartimento	Diâmetro	Comprimento
soma	20,0 μm	— — —
dendrito 1	1,0 μm	100,0 μm
dendrito 2	1,0 μm	100,0 μm
dendrito 3	1,0 μm	100,0 μm

Tabela 3.1: Valores das medidas dimensionais usadas na modelagem do neurônio de disparos em forma de rajadas. A medida do soma tem por base a medida experimental de McCormick et al [3] os dendritos foram baseados nas medidas usadas por Mazza [1].

Devido a grande semelhança anatômica e fisiológica dos neurônios NDRj e NDRg, o neurônio NDRg foi modelado com os canais iônicos presentes no modelo NDRj, porém, com uma grande redução na condutância máxima do canal de cálcio de baixo limiar (Cat), pois, este canal iônico é o principal responsável pelo aparecimento de disparos em rajada. Nestas configurações a corrente iônica do NDRg fica descrita por,

Canal iônico	Condutância máxima (S/m^2)	Potencial de Nernst (mV)
Na	$G_{Na} = 400,0$	$E_{Na} = 45,0$
Ka	$G_{Ka} = 60,0$	$E_{Ka} = -75,0$
Kc	$G_{Kc} = 220,0$	$E_{Kc} = -75,0$
Kd	$G_{Kd} = 35,0$	$E_{Kd} = -90,0$
Km	$G_{Km} = 2,0$	$E_{Km} = -77,0$
$Kahp$	$G_{Kahp} = 5,0$	$E_{Kahp} = -75,0$
Cat	$G_{Cat} = 55,0$	$E_{Cat} = 80,0$
Cal	$G_{Cal} = 0,05$	$E_{Cal} = 80,0$
Can	$G_{Can} = 1,0$	$E_{Can} = 80,0$
L	$G_L = 15,0$	$E_L = -63,0$

Tabela 3.2: Valor da condutância máxima e potencial de Nernst utilizados em cada um dos canais iônicos do modelo do NDRj

Grandeza	Representador	Valor
Potencial de Repouso	E_{rep}	$-70,0mV$
Resistência específica da membrana do soma	R_{ms}	$0,06\Omega m^2$
Resistência específica da membrana do dendrito	R_{md}	$0,8\Omega m^2$
Resistência axial específica	R_a	$0,8\Omega m$
Capacitância específica da membrana	C_m	$0,016F/m^2$

Tabela 3.3: Valores das propriedades passivas utilizadas na modelagem do neurônio de disparos em forma de rajadas. Estes valores são conciliáveis com os dados experimentais obtidos por Connors [8], McCormick et al [3] e Kawaguchi [2].

$$\begin{aligned}
I_{NDRg} = & G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + G_{Kd}n^4(V - E_{Kd}) + G_{Ka}a^3b(V - E_{Ka}) \\
& + G_{Km}u(V - E_{Km}) + G_{Kc}zw(V - E_{Kc}) + G_{Kahp}p(V - E_{Kahp}) \\
& + G_{Cal}l^2(V - E_{Cal}) + G_{Can}q^3r(V - E_{Can}) + G_{Cat}t^3v(V - E_{Cat}) \\
& + G_L(V - E_L)
\end{aligned} \tag{3.2}$$

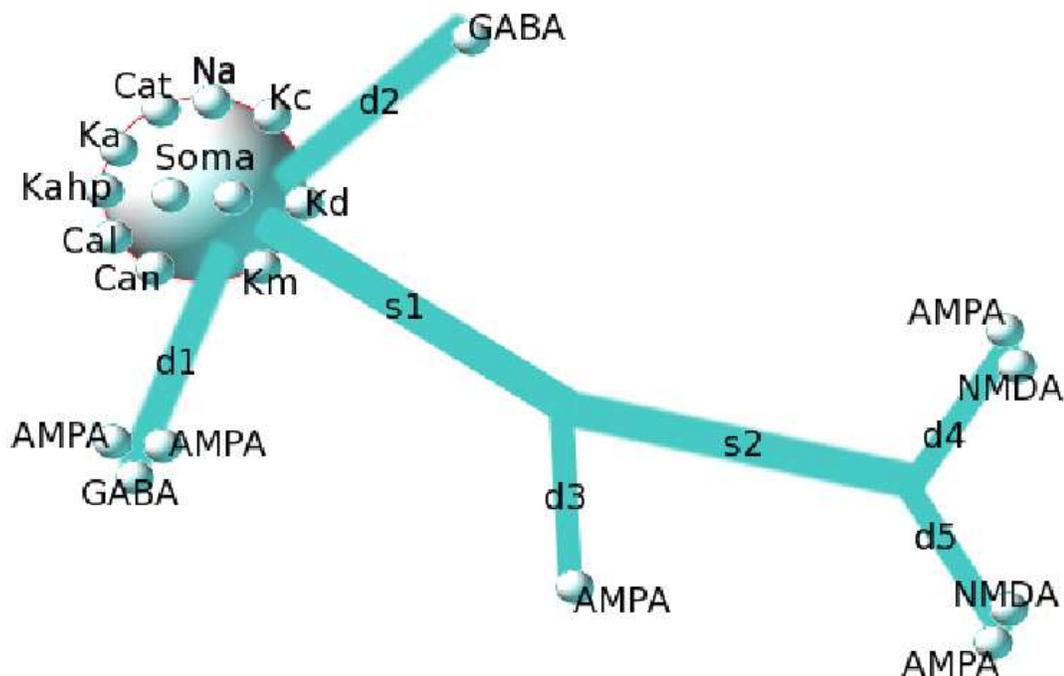


Figura 3.2: Figura ilustrativa do Neurônio de disparos regular modelado. Os canais iônicos são representados por: Canais de sódio (Na), potássio retificador (Kd), potássio transiente (Ka), potássio após hiperpolarização (Kc), potássio ativado por cálcio ($KAHP$), potássio sensível a muscarine (Km), cálcio de baixo limiar (Cat), cálcio de alto limiar (Can) e (Cal). No dendrito deste modelo foram integrados os receptores sinápticos dos tipos AMPA, NMDA e GABA. No dendrito 2 foi implementado o receptor do tipo GABA, no dendrito 3 do tipo AMPA, nos dendritos 4 e 5 foram integrados os canais do tipo AMPA e NMDA.

Os valores da condutância máxima e do potencial de Nernst referentes a cada canal iônico da equação (3.2) estão resumidos na tabela (3.4). Este modelo possui oito compartimentos, sendo, o soma, dois dendritos basais, dois segmentos para formação do dendrito apical, do qual deriva três dendritos. Dos três dendritos que formam o dendrito apical em dois deles foram implementados: um canal sinápticos NMDA e um AMPA. O outro dendrito conta com um canal sináptico do tipo AMPA. Dos dois dendritos basais, um contém apenas um canal sináptico do tipo GABA e no outro foram implementados dois

canais sinápticos do tipo AMPA e um do tipo GABA. Os valores das dimensões e das propriedades passivas do neurônio de disparos regulares estão descritos nas tabelas (3.5) e (3.6) respectivamente.

Canal iônico	Condutância máxima (S/m^2)	Potencial de Nernst (mV)
Na	$G_{Na} = 900,0$	$E_{Na} = 45,0$
Ka	$G_{Ka} = 30,0$	$E_{Ka} = -75,0$
Kc	$G_{Kc} = 400,0$	$E_{Kc} = -75,0$
Kd	$G_{Kd} = 50,0$	$E_{Kd} = -90,0$
Km	$G_{Km} = 50,0$	$E_{Km} = -77,0$
$Kahp$	$G_{Kahp} = 25,0$	$E_{Kahp} = -75,0$
Cat	$G_{Cat} = 2,0$	$E_{Cat} = 80,0$
Cal	$G_{Cal} = 0,001$	$E_{Cal} = 80,0$
Can	$G_{Can} = 2,0$	$E_{Can} = 80,0$
L	$G_L = 13,0$	$E_L = -63,0$

Tabela 3.4: Valores da condutância máxima e do potencial de Nernst utilizados nos canais iônicos do modelo do NDRg.

O NDRp foi modelado com dois compartimentos, como ilustrado na figura 3.3, um soma e um dendrito. O único dendrito recebeu o canal sináptico do tipo AMPA.

Ao soma foram integrados os canais iônicos de sódio (Na), potássio retificador (Kd), canal lento de potássio (Ks), canal de potássio transiente (Ka) e canal de vazamento iônico L . Considerando estes canais, a corrente iônica através da membrana é descrita por,

$$I_{NDRp} = G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + G_{Kd}n^4(V - E_{Kd}) + G_{Ka}a^3b(V - E_{Ka}) + G_{Ks}s^3(V - E_{Ks}) + G_L(V - E_L) \quad (3.3)$$

Compartimento	Diâmetro	Comprimento
soma	$26,0\mu m$	—
dendrito 1	$1,0\mu m$	$100,0\mu m$
dendrito 2	$1,0\mu m$	$100,0\mu m$
dendrito 3	$0,40\mu m$	$50,0\mu m$
dendrito 4	$0,40\mu m$	$50,0\mu m$
dendrito 5	$0,40\mu m$	$50,0\mu m$
segmento 1	$1,0\mu m$	$200,0\mu m$
segmento 2	$1,0\mu m$	$200,0\mu m$

Tabela 3.5: Valores das medidas dimensionais usadas na modelagem do neurônio de disparos regulares. A medida do soma tem por base a medida experimental de McCormick et al [3] os dendritos foram baseados nas medidas usadas por Mazza [1].

Grandeza	Representador	Valor
Potencial de Repouso	E_{rep}	$-75,0mV$
Resistência específica da membrana do soma	R_{ms}	$0,076\Omega m^2$
Resistência específica da membrana do dendrito	R_{md}	$0,8\Omega m^2$
Resistência axial específica	R_a	$0,8\Omega m$
Capacitância específica da membrana	C_m	$0,027F/m^2$

Tabela 3.6: Valores das propriedades passivas utilizadas na modelagem do neurônio de disparos regulares. Estes valores são conciliáveis com os dados experimentais obtidos por Connors [8], McCormick et al [3] e Kawaguchi [2].

Os valores das propriedades passivas para o NDRp, suas dimensões, as condutâncias e o potencial de Nernst estão descritas nas tabelas (3.9) (3.7) e (3.8) respectivamente.

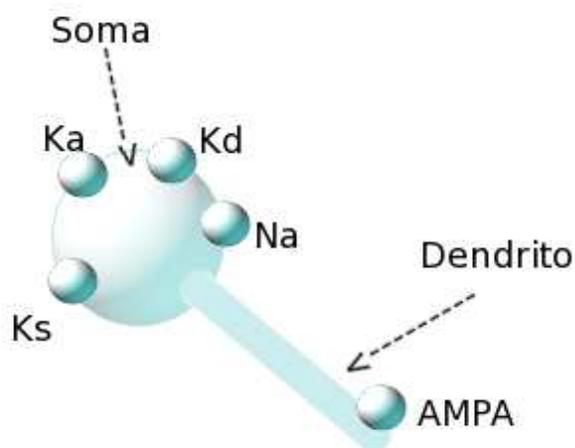


Figura 3.3: Figura ilustrativa do Neurônio de disparos rápidos modelado. Os canais iônicos são representados por: Na-canal de sódio, Kd-canal de potássio retificador, Ks-canal de sódio lento, Ka-canal de potássio transiente. No dendrito deste modelo foi integrado somente um receptor sináptico, sendo do tipo AMPA

Compartimento	Diâmetro	Comprimento
soma	$15,0\mu m$	—
dendrito	$1,0\mu m$	$100,0\mu m$

Tabela 3.7: Valores das medidas dimensionais usadas na modelagem do neurônio de disparos rápidos. A medida do soma tem por base a medida experimental de McCormick et al [3] os dendritos foram baseados nas medidas usadas por Mazza [1].

Canal iônico	Condutância máxima (S/m^2)	Potencial de Nernst (mV)
Na	$G_{Na} = 2500,0$	$E_{Na} = 45,0$
Ka	$G_{Ka} = 100,0$	$E_{Ka} = -80,0$
Kd	$G_{Kd} = 280,0$	$E_{Kd} = -90,0$
Ks	$G_{Ks} = 20,0$	$E_{Ks} = -77,0$
L	$G_L = 15,0$	$E_L = -63,0$

Tabela 3.8: Valores da condutância máxima e do potencial de Nernst utilizados nos canais iônicos do modelo do NDRp

Grandeza	Representador	Valor
Potencial de Repouso	E_{rep}	$-68mV$
Resistência específica da membrana do soma	R_{ms}	$0,018\Omega m^2$
Resistência específica da membrana do dendrito	R_{md}	$0,7\Omega m^2$
Resistência axial específica	R_a	$0,7\Omega m$
Capacitância específica da membrana	C_m	$0,015F/m^2$

Tabela 3.9: Esta tabela mostra os valores das propriedades passivas usadas na modelagem do neurônio de disparos rápidos. Estes valores são conciliáveis com os dados experimentais obtidos por Connors [8], McCormick et al [3] e Kawaguchi [2].

Capítulo 4

Resultados das simulações e discussões

Os modelos dos neurônios previamente apresentados foram implementados utilizando o neuro-simulador GENESIS 2.2.1 operando num sistema operacional GNU/LINUX (kernel 2.6.5) rodando num microcomputador (PC) com processador Intel Pentium *III*TM, com frequência interna de 750 MHz e 320 Mb de memória RAM. Os modelos foram montados, em princípio, com os dados apresentados nos capítulos 2 e 3, tornando estes modelos a base (ponto de partida) dos estudos subseqüentes. Nestes estudos, alguns parâmetros foram variados com a finalidade de analisar a sensibilidade do modelo e sua maleabilidade, para a implementação de novos modelos a partir deste.

Os experimentos foram realizados, segundo um procedimento, em que os neurônios modelados foram submetidos a testes equivalentes aos realizados em experimentos com neurônios *in vivo* ou *in vitro*.

As propriedades qualitativas e quantitativas foram verificadas de acordo com os seguintes procedimentos. Os neurônios foram submetidos a um prolongado pulso de corrente despolarizante com a finalidade de obter o modo dos potenciais de ação.

Durante a simulação foram registrados os valores de cada corrente iônica. Estas correntes foram integradas no tempo de simulação, obtendo como resultado a quantidade de carga que passa através da membrana, referente a cada canal iônico, como mostra a

equação teórica (4.1).

$$Q_k = \int I_k dt \quad (4.1)$$

onde, Q_k e I_k são respectivamente a quantidade de carga e a corrente que passa através do k -ésimo canal iônico. Os dados obtidos foram normalizados de acordo com a equação 4.2.

$$QRN_k = \frac{Q_k}{Q_{injet}} \quad (4.2)$$

Onde QRN_k é a carga relativa normalizada e Q_{injet} é a carga injetada no soma durante a simulação.

O objetivo deste tratamento dos dados das correntes iônicas é mostrar de forma plausível a influência que cada canal iônico exerce durante a injeção de corrente no soma, suficiente para desencadear um trem de potenciais de ação.

Num ensaio posterior foi aplicada um pulso de corrente hiperpolarizadora. Esta corrente provoca uma hiperpolarização do potencial de membrana. A transição entre o potencial inicial (sem corrente hiperpolarizadora) e o potencial hiperpolarizado se faz de forma exponencial. Esta curva foi aproximada por uma função exponencial de primeira ordem com o objetivo de obter a constante de tempo da função. Por meio desta constate de tempo (τ) e da capacitância da membrana (C_M) foi calculada a resistência de entrada do soma R_{Ent} , dada por:

$$R_{Ent} = \frac{\tau}{C_M} \quad (4.3)$$

Os neurônios também foram submetidos a uma corrente despolarizante, de modo que o potencial de membrana atingiu o limiar de disparo. Este limiar é definido como o valor mínimo da corrente, capaz de gerar um único potencial de ação durante um longo tempo de aplicação desta corrente. Nesta fase foram medidas a amplitude do potencial de ação e sua duração na meia amplitude.

A amplitude corresponde ao valor absoluto da diferença entre o pico do potencial de ação e o potencial de repouso. A duração corresponde ao intervalo de tempo transcorrido do momento em que o potencial de membrana atinge a metade do valor absoluto da amplitude do potencial de ação na fase de despolarização, até o instante em que o potencial de membrana atinge este mesmo valor na fase de repolarização.

Numa nova tentativa os neurônios foram submetidos a injeções de corrente constante, que, variam de $0.1nA$ a $3.6nA$. Para cada valor de corrente foi medida a frequência de disparos. Por meio destes dados foi construída a curva $f - i$ (frequência de disparos versus corrente injetada). A frequência dos disparos foi medida por meio do primeiro IIPA (Intervalo Inter-Potencial de Ação). Em seguida, foram medidos os IIPAs para algumas correntes despolarizadoras injetadas no soma.

Na apresentação dos resultados de cada modelo, é mostrada a comparação dos dados obtidos da simulação com as medidas experimentais de neurônios reais referentes a cada modelo. A base da comparação são os dados obtidos por Connors *et al* [8], McCormick *et al* [3] e Kawaguchi [2].

Os Modelos

Neurônios de disparos em rajada (NDRj)

Primeiramente foi modelado um neurônio do tipo piramidal com características de disparos em rajada. O primeiro teste realizado foi a verificação da forma dos potenciais de ação no NDRj. O processo de injeção de corrente no soma é adotado pelos experimentais em neurônios reais [2,3,8], para geração de potenciais de ação. Desse modo, foi simulada a injeção de uma corrente despolarizante no soma do neurônio modelado, com intensidade de $0,5nA$, magnitude suficiente para gerar um conjunto de potenciais de ação como mostra o gráfico da figura 4.1. A forma dos potenciais de ação do NDRj modelado segue um padrão semelhante ao obtido por McCormick *et al* [3] em células reais de disparos em rajada (figura 4.2). Este resultado também pode ser comparado com os resultados obtidos em células neocorticais estudadas por Connors *et al*, desta comparação temos a confirmação

da identidade do modelo com o NDRj real.

Por meio dos dados obtidos do gráfico da figura 4.3, das propriedades passivas apresentadas na tabela 3.3 e das medidas dimensionais contidas na tabela 3.1, foi calculado o valor da resistência de entrada do soma (R_{Ent}) pela equação 4.3. Este gráfico mostra o decaimento do potencial de membrana em resposta a injeção de corrente hiperpolarizadora aplicada no soma do NDRj. A linha contínua mostra a curva simulada e a linha tracejada mostra o ajuste exponencial de primeira ordem. A equação do ajuste e suas constantes são mostradas no quadro dentro do mesmo gráfico, onde, $t1$ representa a constante de decaimento temporal.

O valor da resistência de entrada, amplitude do potencial de ação e duração do potencial de ação em meia amplitude para o NDRj estão apresentados na tabela 4.1 (Pág. 28), juntamente com alguns dados da literatura [2, 3, 8].

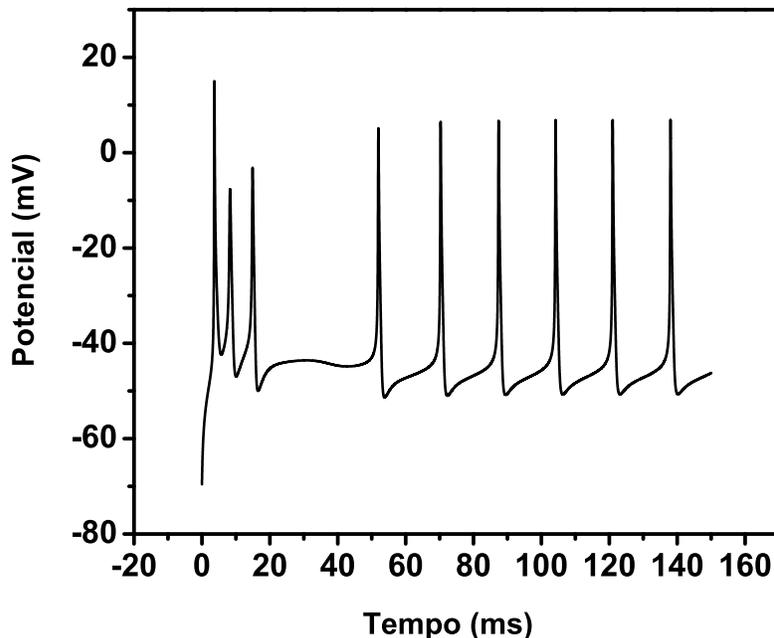


Figura 4.1: Resposta do neurônio modelado de disparos em rajada (NDRj) a uma corrente de $0,5nA$ injetada no soma.

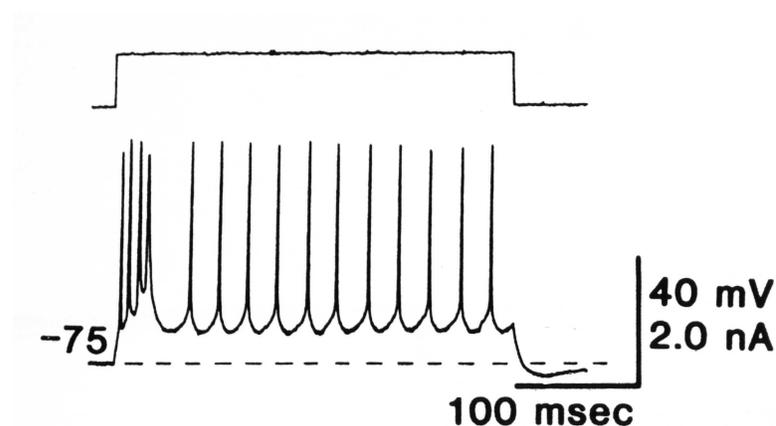


Figura 4.2: Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. Este gráfico mostra o resultado experimental da resposta típica do potencial de membrana de um neurônio de disparos em rajada pela injeção de uma corrente despolarizante aplicada no soma.

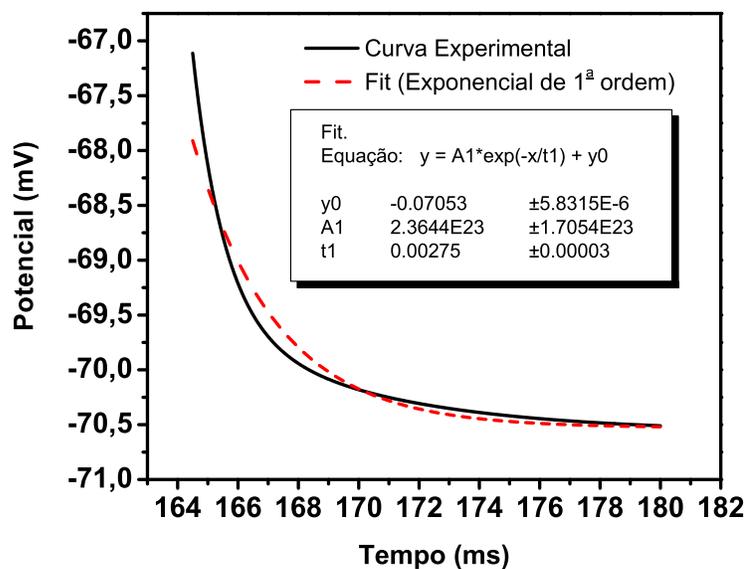


Figura 4.3: A curva contínua mostra a resposta do potencial de membrana a injeção de uma corrente hiperpolarizadora de $0,4nA$ injetada no soma do NDRj modelado. A curva tracejada representa o ajuste exponencial de primeira ordem. O quadro no interior do gráfico mostra a função e suas constantes, onde, $t1$ representa a constante de decaimento temporal.

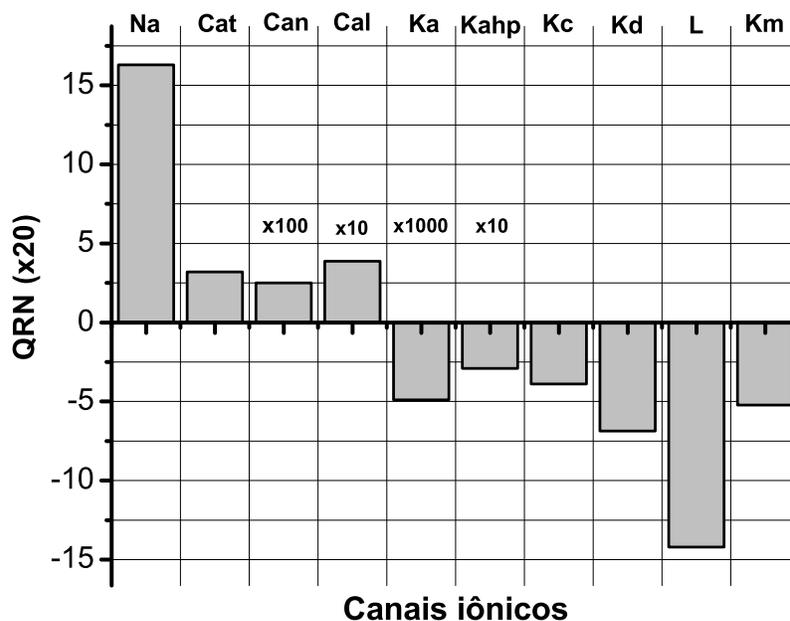


Figura 4.4: Carga relativa normalizada (QRN) que passa através dos canais iônicos durante a aplicação de uma corrente de $0,5nA$ durante $150ms$ no soma do NDRj.

<i>Grandeza</i>	<i>Valor no Modelo</i>	<i>Valor Experimental</i>
Resistência de entrada do soma (R_{Ent})	$136,8M\Omega$	$31,2 \pm 8,5M\Omega$ (McCormick et al [3])
Amplitude do potencial de ação	$80mV$	$85,5 \pm 14,0(mV)$ (McCormick et al [3])
Duração do potencial de ação em meia amplitude	$0,84ms$	$0,80 \pm 0,14(ms)$ (McCormick et al [3])

Tabela 4.1: Propriedades medidas no NDRj modelado comparada com algumas medidas experimentais realizadas em neurônios reais.

O gráfico da figura 4.4 mostra a contribuição relativa, na corrente, de cada canal iônico, durante a aplicação do pulso de corrente de $0,5nA$ no soma do NDRj. Neste, fica notável as correntes que contribuem para a despolarização e as que contribuem para a repolarização do potencial de membrana. Algumas das cargas relativas tiveram seus

valores ampliados por um fator multiplicativo para que sua representação seja melhor visualizada no gráfico.

O gráfico equivalente para o NDRg é apresentado na figura 4.12.

Neurônios de Disparos Regulares (NDRg)

O gráfico da figura (4.5) mostra a variação do potencial de membrana em resposta a injeção de uma corrente despolarizante de $0,5nA$, injetada no soma do NDRg modelado. O quadro na parte superior direita do gráfico mostra uma ampliação dos primeiros potenciais de ação gerados durante a aplicação da corrente.

O modo dos potenciais de ação obtido na simulação pode ser confrontado com o gráfico da figura (4.6), que representa os resultados experimentais obtidos por meio da injeção de corrente no soma de neurônios de disparos regulares obtido por McCormick *et al* [3].

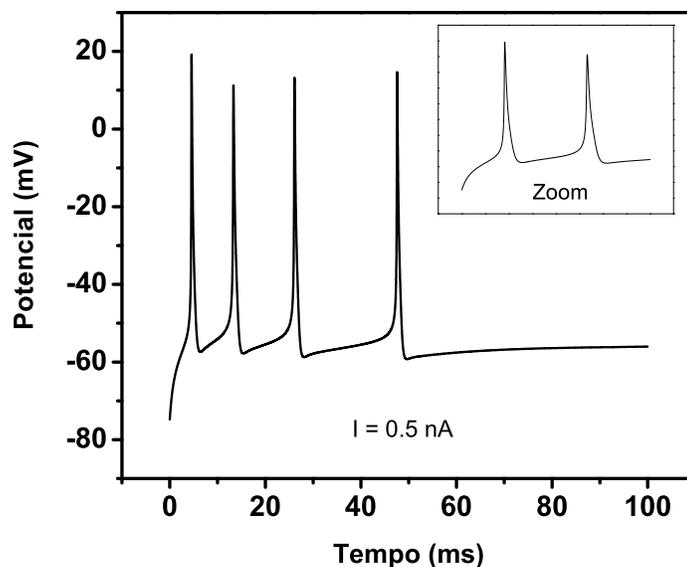


Figura 4.5: Variação do potencial de membrana em resposta a uma corrente despolarizadora de $0,5nA$ injetada no soma do NDRg modelado. O quadro na parte superior direita do gráfico mostra uma ampliação dos primeiros potenciais de ação gerados durante a aplicação da corrente.

Desta comparação pode-se afirmar que; tanto o NDRg modelado quanto o NDRg real, compartilham de um modo semelhante de geração de potenciais de ação.

As principais diferenças entre o modelo anterior (NDRj) e este (NDRg) foram, (além da expressivaredução da condutância do canal iônico (Cat)): o tamanho do soma, resistência específica da membrana, potencial de repouso e a condutância máxima aos íons dos canais implementados.

A curva $f - i$ para o modelo de NDRg é apresentada no gráfico da figura 4.7. A base de comparação desta curva com os dados de neurônios reais é o gráfico da figura 4.8. Esta curva é apresentada no gráfico C (Fig. 1) de McCormick *et al* [3]. Da comparação destes dois gráficos podemos verificar que a função de transferência do neurônio modelado é compatível com a função de transferência de neurônios reais.

O gráfico 4.9 mostra o comportamento dos IIPAs-intervalo para vários valores de corrente injetada no soma do NDRg modelado. O gráfico da figura 4.10 mostra os resultados do experimento equivalente efetuado por McCormick *et al* [3] em um neurônio real típico de disparos regulares. Nos dois casos (modelado e real) as curvas mostram uma notável adaptação na frequência de disparos. Esta adaptação de frequência será mostrado ainda neste capítulo, por meio da análise do espaço de fase, de algumas grandezas da dinâmica iônica do neurônio.

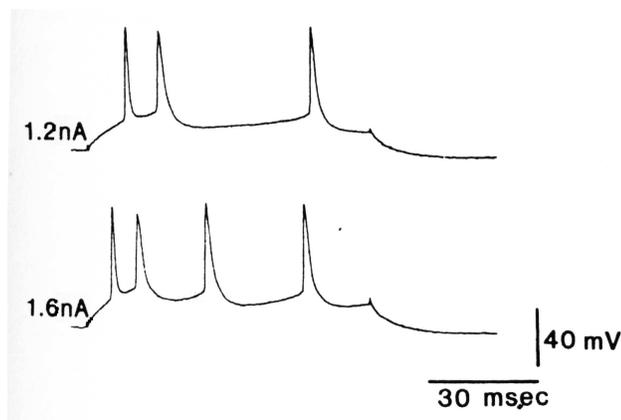


Figura 4.6: Figura adaptada de McCormick *et al* [3]. Esse gráfico mostra a geração de potenciais de ação, pela aplicação de um pulso de corrente despolarizante no soma de um NDRg.

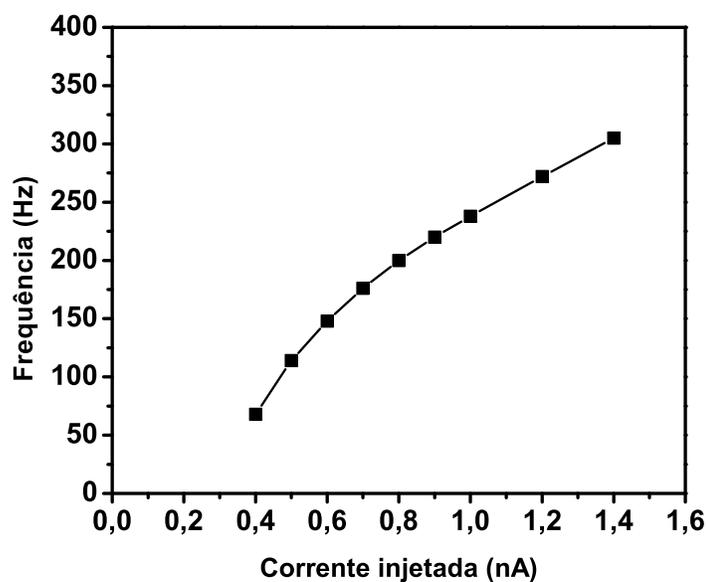


Figura 4.7: *Frequência de disparos em função da corrente injetada (curva f-I) do NDRg modelado.*

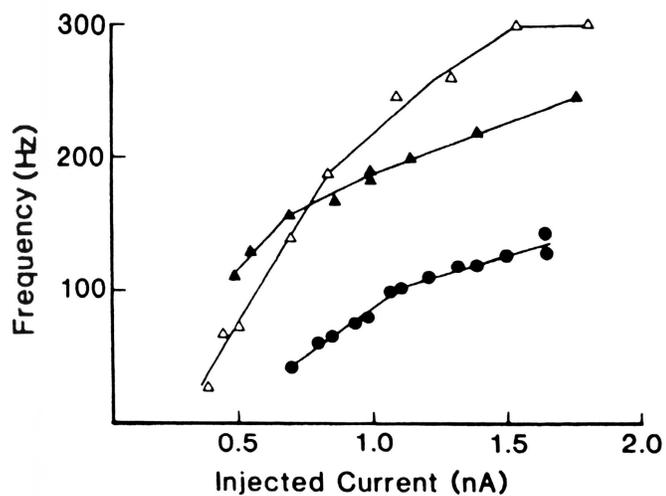


Figura 4.8: *Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. Este gráfico apresenta a frequência de disparos em Hz (Frequency (Hz)) como função da corrente injetada em nA (Injected Current(nA)), curvas (f-I) de três neurônios típicos de disparos regulares.*

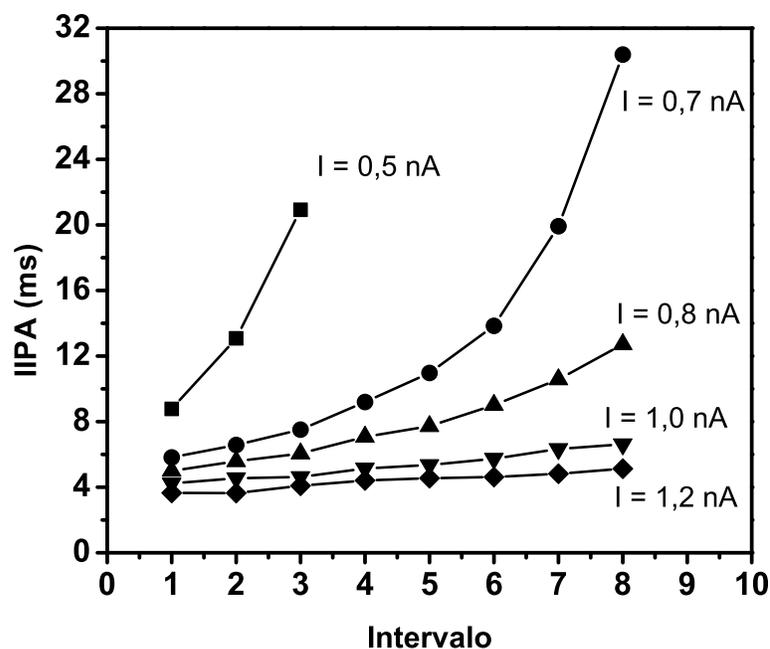


Figura 4.9: Gráfico do Intervalo Inter-Potencial de Ação (IIPA) versus intervalo, do NDRg. O gráfico mostra a adaptação da frequência para todas correntes injetadas no soma.

<i>Grandeza</i>	<i>Valor no Modelo</i>	<i>Valor Experimental</i>
Resistência de entrada do soma (R_{Ent})	27,4M Ω	39,9 \pm 21,2M Ω
Amplitude do potencial de ação	92,6mV	95,2 \pm 9,5(mV) (McCor-mick et al [3])
Duração do potencial de ação em meia amplitude	0,52ms	0,80 \pm 0,18(ms) (McCor-mick et al [3])

Tabela 4.2: Propriedades medidas no NDRg modelado comparada com algumas medidas experimentais realizadas em neurônios reais.

Para completar o conjunto de dados apresentados na tabela 4.2 temos o gráfico da figura 4.11. Este gráfico mostra o decaimento do potencial de membrana em resposta a uma corrente hiperpolarizadora injetada no soma do NDRg modelado (curva contínua).

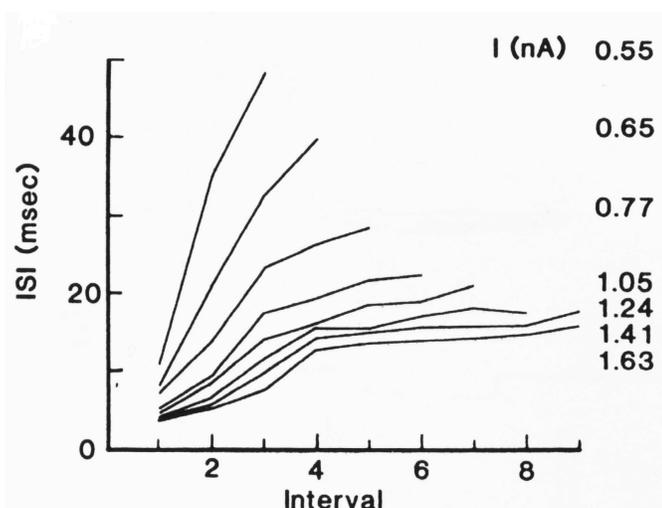


Figura 4.10: Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. O gráfico mostra o Intervalo Inter-Potencial de Ação em ms (ISI) em função do intervalo (Interval) para várias correntes injetadas no soma do NDRg. Neste gráfico fica notável a adaptação da frequência de disparos.

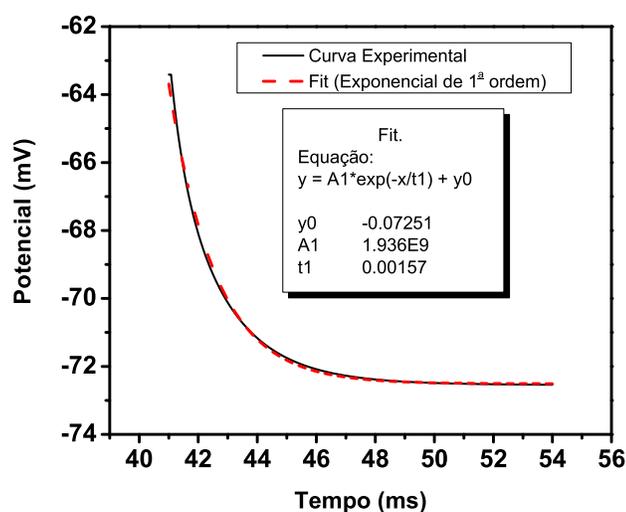


Figura 4.11: A curva contínua mostra a resposta do potencial de membrana a injeção de uma corrente hiperpolarizadora no soma do NDRg modelado. A curva tracejada representa o ajuste exponencial de primeira ordem. O quadro no interior do gráfico mostra a função e suas constantes, onde, t_1 representa a constante de decaimento temporal

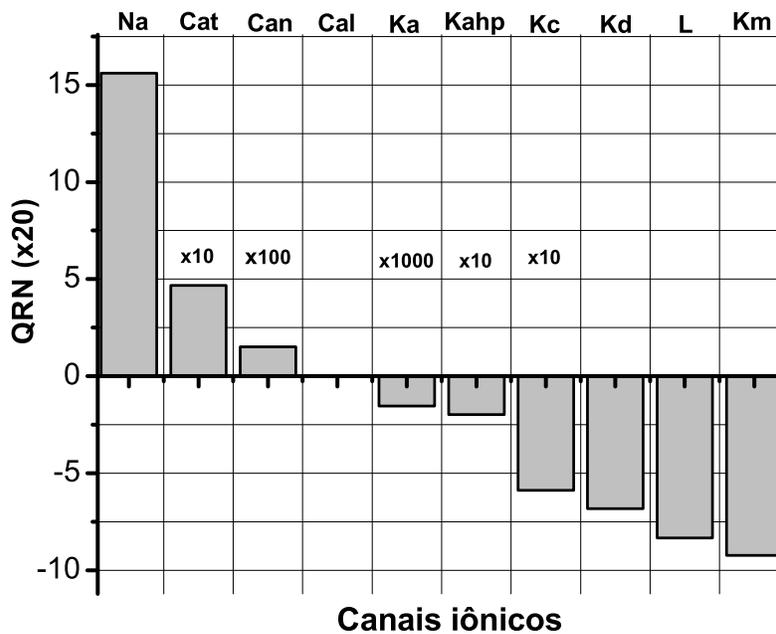


Figura 4.12: Carga relativa normalizada (QRN) que passa através canais iônicos durante a aplicação de uma corrente de $0,5nA$ durante $150ms$ no soma do $NDRg$.

Por meio de um ajuste exponencial de primeira ordem (curva tracejada) obtemos uma função, da qual, usamos sua constante de decaimento para calcular a resistência de entrada no soma por meio da equação 4.3.

Neurônios de Disparos de Rápidos (NDRp)

A resposta do potencial de membrana de um neurônio de disparos rápidos modelado (NDRp) a uma corrente despolarizadora de $0,5\text{nA}$ injetada no seu soma, é apresentada no gráfico da figura 4.13. Este gráfico mostra um conjunto uniforme de potenciais de ação sem adaptação de frequência de disparos. A figura 4.14 mostra o comportamento do potencial de membrana quando uma corrente é injetada em um NDRp real. Essa figura foi adaptada da figura 6 do trabalho de McCormick *et al* [3]. O gráfico da figura 4.17 mostra os IIPAs para várias correntes injetadas no soma do NDRp. O resultado deste gráfico confirma a falta de adaptação de frequência de disparos no NDRp. Estes resultados podem ser comparados com dados de neurônios de disparos rápidos reais por meio do gráfico da figura 4.18, apresentado por McCormick *et al* [3]. O comportamento da frequência de disparos em função da corrente injetada está apresentado no gráfico da figura 4.15. As curvas correspondente aos dados obtidos por McCormick *et al* [3] de neurônios NDRp

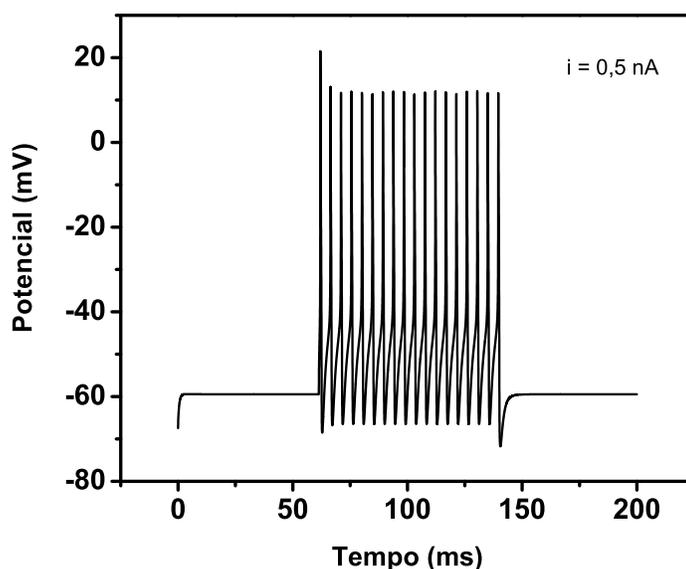


Figura 4.13: Variação do potencial de membrana em resposta a uma corrente despolarizadora de $0,5\text{nA}$ injetada no soma do NDRp modelado.

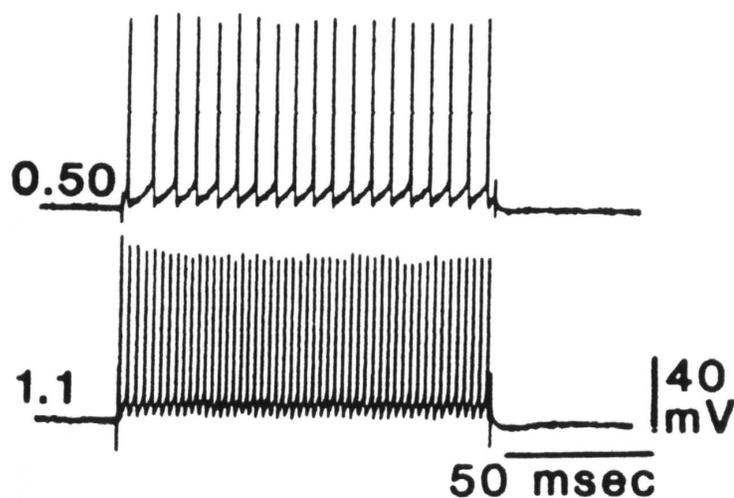


Figura 4.14: Figura adaptada de McCormick et al [3]. Este gráfico mostra a variação do potencial de membrana em resposta a uma corrente despolarizadora injetada no soma do NDRp.

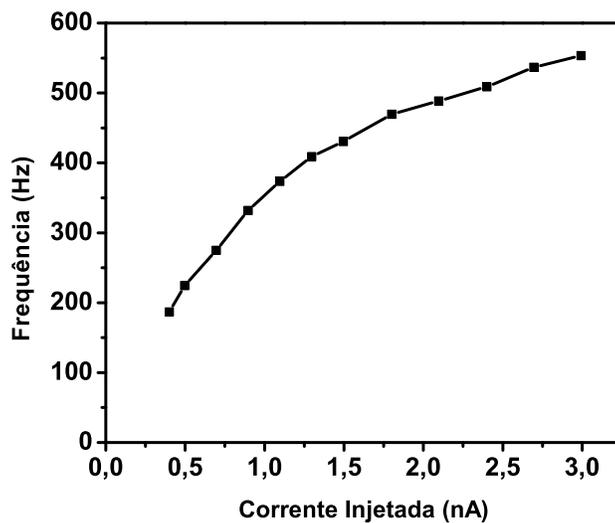


Figura 4.15: Frequência de disparos em função da corrente injetada (curva f-I) do NDRp modelado.

estão apresentadas no gráfico da figura 4.16. Na confrontação da curva $f - I$ (Fig. 4.15) do modelo, com os dados de neurônios reais (Fig. 4.16), verifica-se que a curva do modelo está embutida nas curvas obtidas de NDRp reais.

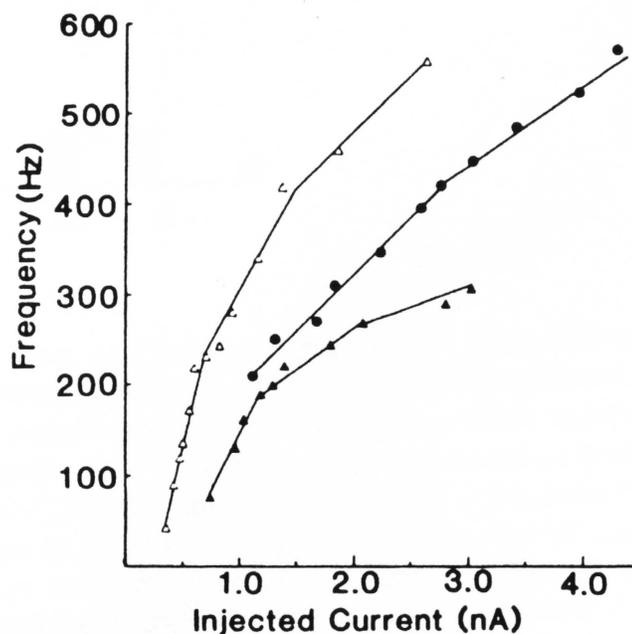


Figura 4.16: Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. Este gráfico apresenta a frequência de disparos em Hz (Frequency (Hz)) como função da corrente injetada em nA (Inject Current(nA)), curvas (f-I) de três neurônios típicos de disparos rápidos.

Por meio dos dados do gráfico da figura 4.20 calcula-se a resistência de entrada do NDRp utilizando a equação 4.3. A resistência de entrada do soma, amplitude do potencial de ação e a duração do potencial de ação em meia amplitude do NDRp são apresentadas na tabela 4.3.

O modelo NDRp foi modelado somente com canais de sódio e de potássio, por serem, estes canais, suficientes para geração de potenciais de ação rápidos e sem adaptação de frequência.

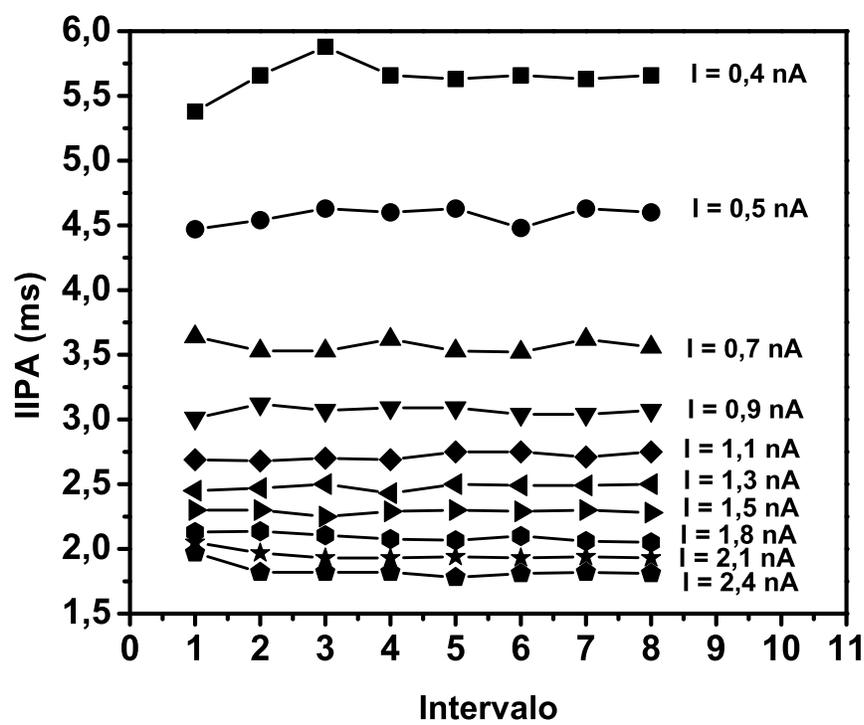


Figura 4.17: Gráfico do Intervalo Inter-Potencial de Ação (IIPA) versus intervalo do NDRp modelado. O gráfico mostra a falta de adaptação de frequência nos NDRps.

<i>Grandeza</i>	<i>Valor no Modelo</i>	<i>Valor Experimental</i>
Resistência de entrada do soma (R_{Ent})	136,9M Ω	198 \pm 55M Ω (Kawaguchi [2])
Amplitude do potencial de ação	89.5mV	83,1 \pm 9,6(mV) (Kawaguchi [2])
Duração do potencial de ação em meia amplitude	0,95ms	0,57 \pm 0,11(ms) (Kawaguchi [2])

Tabela 4.3: Propriedades medidas no NDRp modelado comparada com algumas medidas experimentais realizadas em neurônios reais.

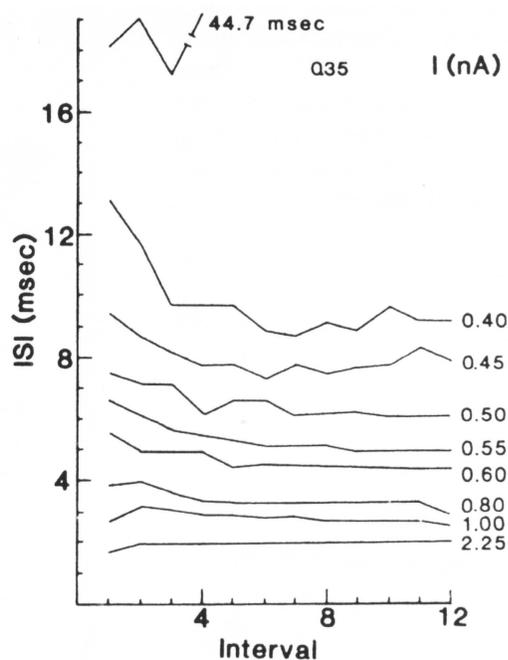


Figura 4.18: Gráfico adaptado de McCormick et al [3]. O gráfico mostra o Intervalo Interpotencial de Ação em ms (ISI) em função do intervalo (Interval) para várias correntes injetada no soma de um NDRp.

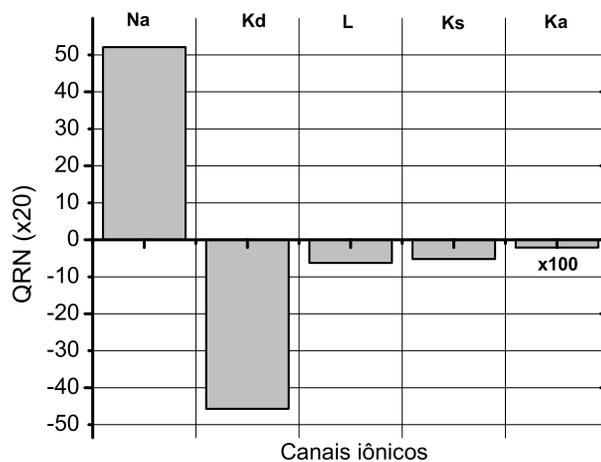


Figura 4.19: Carga relativa normalizada (QRN) que passa pelos canais iônicos durante a aplicação de uma corrente de 0,5nA durante 150ms no soma do NDRp.

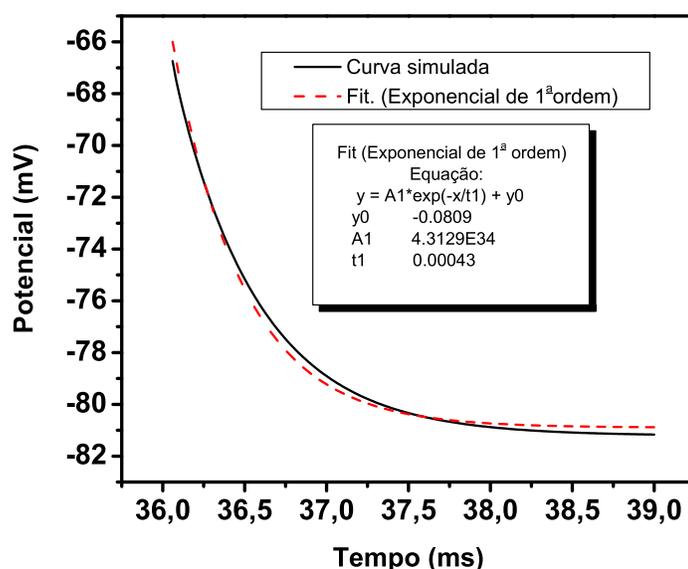


Figura 4.20: A curva contínua mostra a resposta do potencial de membrana a injeção de uma corrente hiperpolarizadora injetada no soma do NDRp modelado. A curva tracejada representa o ajuste exponencial de primeira ordem. O quadro no interior do gráfico mostra a função e suas constantes, onde, $t1$ representa a constante de decaimento temporal

Classificação dos Modelos com Relação à Excitabilidade

Quanto a excitabilidade podemos classificar os modelos neuronais em duas classes, de acordo com a frequência de disparos como função da corrente injetada [21]. A classe 1, denominada de modelo de Morris-Lecar e a classe 2, que corresponde ao modelo de Hodgkin-Huxley. A classe 1, caracteriza-se por apresentar a curva $f - i$ contínua, como ilustra o gráfico da figura 4.21. Nesta classe podemos conseguir baixas frequências dos potenciais de ação, e a frequência cresce com o crescimento da corrente injetada. A classe 2 apresenta a curva $f - i$ descontínua, como ilustra o gráfico da figura 4.22. Existe uma faixa de baixas frequências insensível à variação da corrente injetada. As células modeladas, apresentadas neste trabalho, foram classificadas como Classe 2. Obtemos frequências de

disparos a partir de $20Hz$ nos NDRp's, e $15Hz$ nos NDRg's.

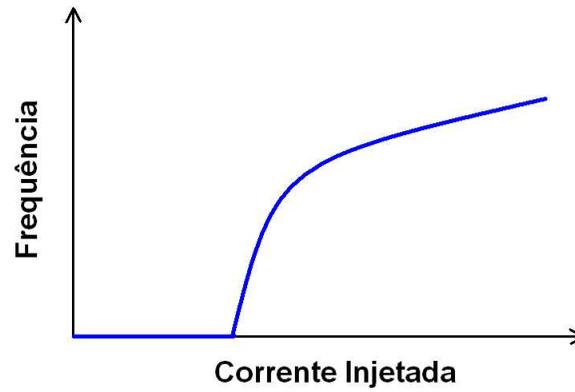


Figura 4.21: Curva $f - i$ característica de neurônios classificado como Classe 1, ou modelo de Morris-Lecar

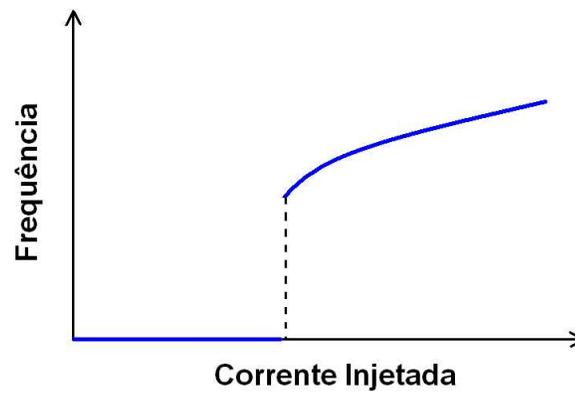


Figura 4.22: Curva $f - i$ característica de neurônios classificado como Classe 2, ou modelo de Hodgkin-Huxley

Testes de Sensibilidade dos Modelos

Num ensaio seguinte, fizemos um estudo do comportamento do modelo nos espaços de fase. Este estudo nos mostra as alterações na dinâmica do sistema, quando alguns de seus parâmetros são variados. Tomamos inicialmente um modelo com as configurações de neurônios de disparos regulares descrito no capítulo anterior. Foi injetada uma corrente de $0,7nA$ no soma deste neurônio com condutância máxima de cálcio Cat igual a zero. O mesmo procedimento foi repetido sucessivamente com as seguintes condutâncias para o canal Cat : $6,0(S/m^2)$, $15,0(S/m^2)$ e $25,0(S/m^2)$. Os resultados estão apresentados nos gráficos da figura 4.23. Nas colunas da figura analisaremos os resultados para as diferentes condutâncias adotadas nas simulações. Nas linhas temos o modo dos potenciais de ação para a primeira das colunas, o espaço de fase do potencial de membrana versus corrente total através da membrana ($V_m \times I_{total}$) na segunda coluna, e a terceira coluna mostra uma ampliação do espaço de fase apresentado na segunda coluna. Os resultados mostram a evolução do comportamento do neurônio modelado, saindo de um neurônio típico de disparos regulares e chegando a um modelo que se comporta como um neurônio de disparos em rajada, somente com a mudança da condutância máxima de um dos canais iônicos. Observando a evolução das órbitas da figura 4.23, verifica-se que, quando o potencial de ação se dá em forma de rajadas, sua órbita não visita a região de calmaria do potencial de membrana após a hiperpolarização. Num teste seguinte, variamos a condutância máxima de potássio dos canais Kc e a condutância máxima de cálcio dos canais Cat , com o objetivo de obtermos a imagem da dinâmica do sistema no espaço de fase. Os parâmetros do modelo são os utilizados no NDRg modelado, com alteração na condutância máxima dos canais de sódio, que passou a valer $1100S/m^2$. Num *range* de combinações mostradas na figura 4.25 tivemos três comportamentos para o modo dos potenciais de ação. As simulações mostraram disparos regulares e disparos em rajadas (região 2), como se esperava, porém, algumas das combinações (região 1) mostraram um comportamento particular. Após o primeiro potencial de ação, o potencial de membrana entra em oscilação formando um platô no tempo de simulação, como mostra o gráfico 4A

da figura (4.24). Por meio dos gráficos 4(A – C) da figura 4.24, podemos verificar que durante a oscilação do potencial de membrana, a amplitude da órbita tem, inicialmente um comportamento decrescente, depois a amplitude volta a crescer até retomar a órbita típica que representa os potenciais de ação, como a apresentada no gráfico 1B da figura 4.24. Pela mudança qualitativa entre as regiões 1 e 2 da imagem da figura 4.25, podemos deduzir a existência de uma bifurcação no espaço de fase estudado.

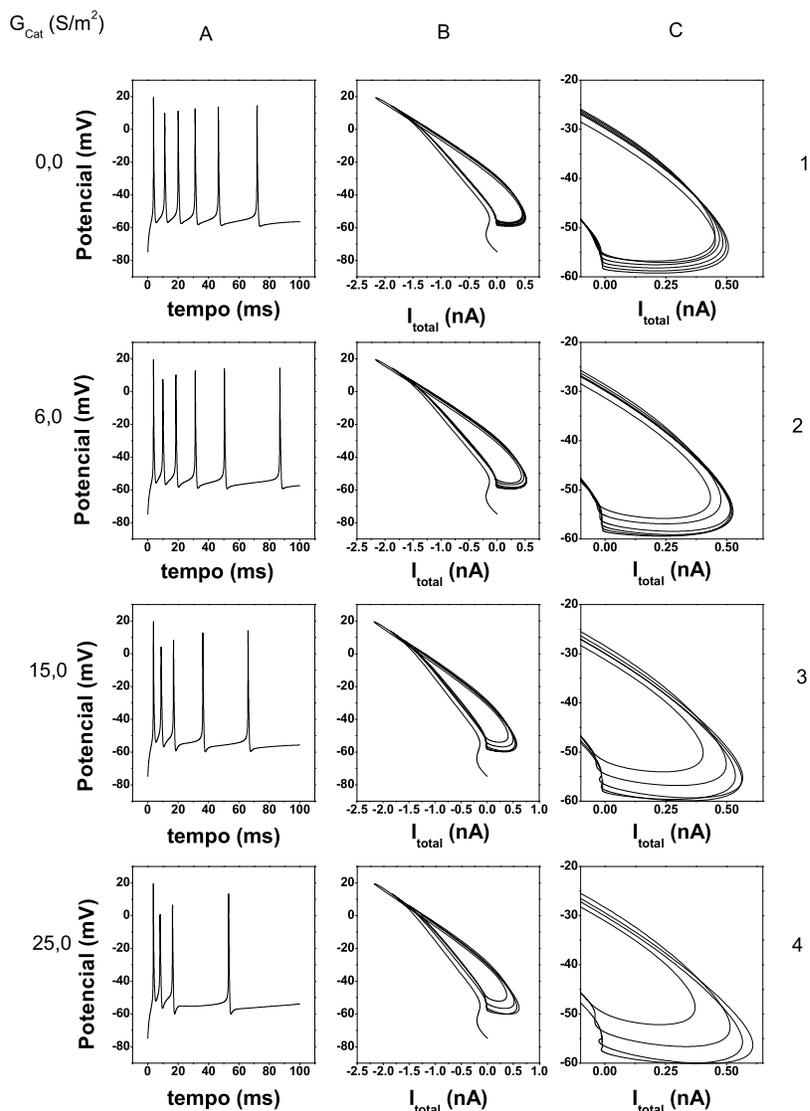


Figura 4.23: A figura mostra as alterações na dinâmica iônica neuronal quando a condutância máxima dos canais de cálcio Ca_t é variada. A coluna A mostra o modo dos potenciais de ação, a coluna B mostra o espaço de fase do potencial de membrana versus corrente de membrana, a coluna C mostra uma ampliação da região interessante do gráfico da coluna B. Analisando a coluna A temos a evolução qualitativa do comportamento do potencial de ação com a variação da condutância máxima de cálcio, saindo de um comportamento típico de disparos regulares e chegando a apresentar um comportamento típico de neurônio de disparos em rajada.

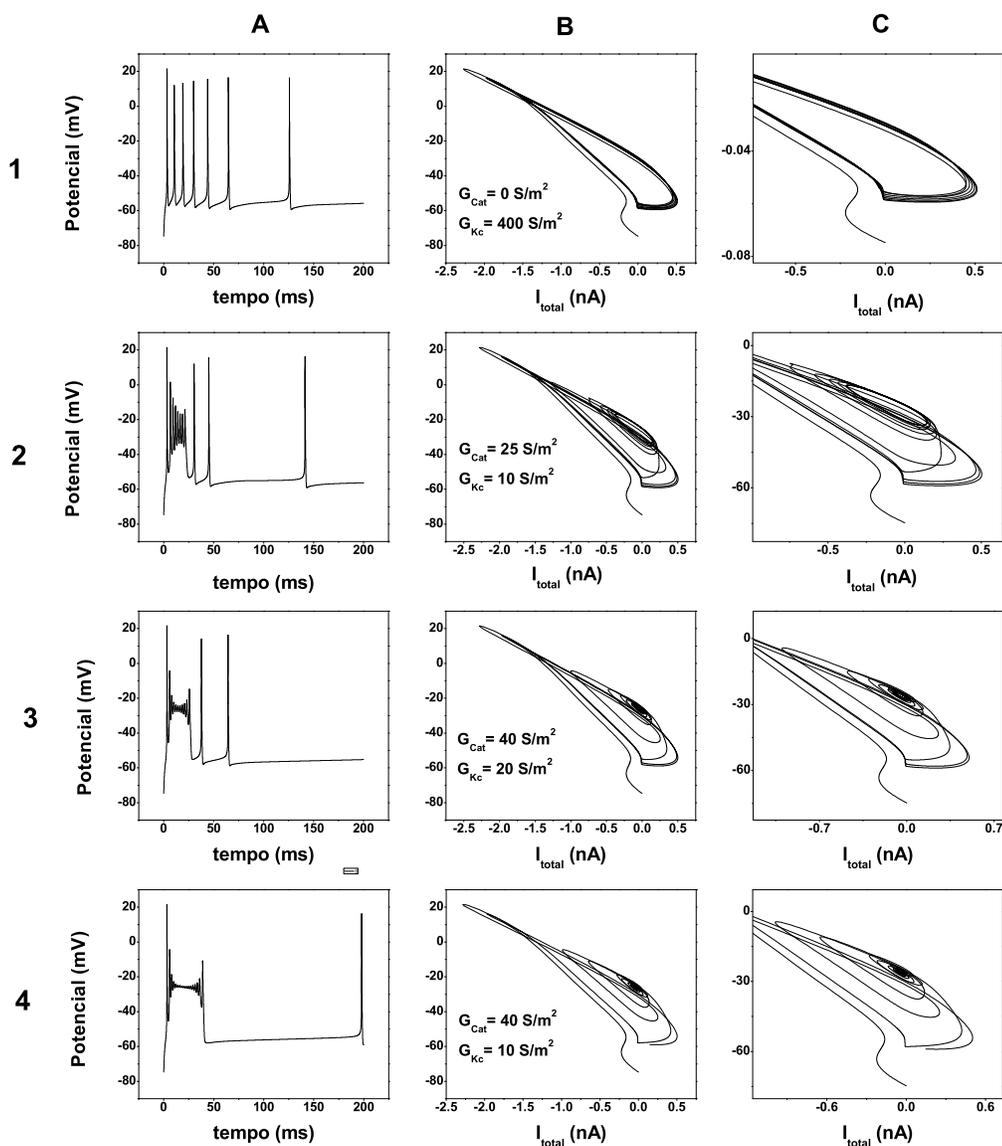


Figura 4.24: A figura mostra as alterações na dinâmica iônica neuronal quando a condutância máxima dos canais de cálcio C_{at} e a condutância máxima de potássio K_c são variadas. A coluna A mostra o modo dos potenciais de ação, a coluna B mostra o espaço de fase do potencial de membrana versus corrente de membrana, a coluna C mostra uma ampliação da região interessante do gráfico da coluna B. Os gráficos mostram uma mudança qualitativa na resposta do neurônio. Essa mudança indica a existência de uma bifurcação no espaço de fase

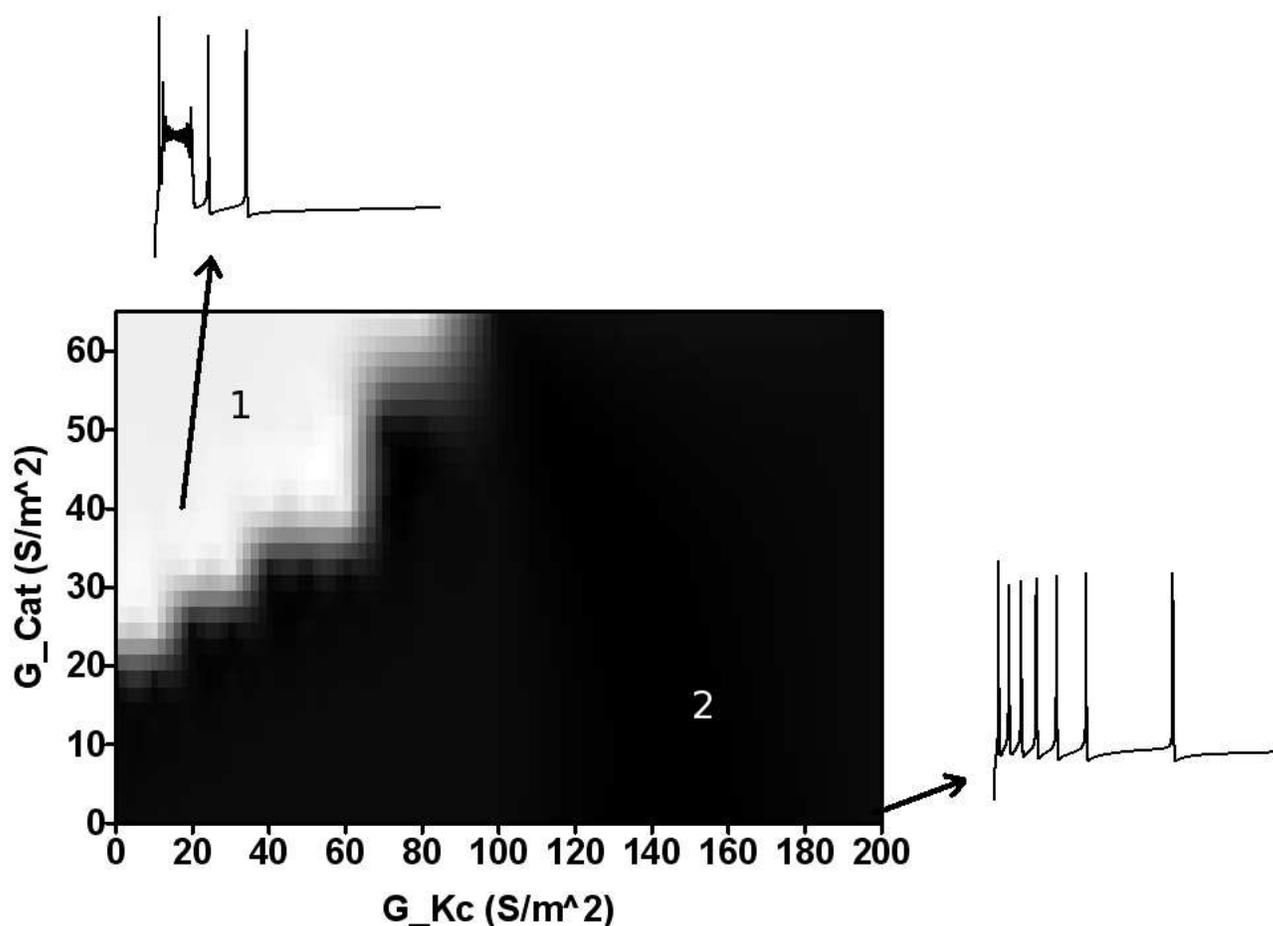


Figura 4.25: A imagem mostra os comportamentos distintos da excitação neuronal, devido a variações na condutância máxima dos canais de cálcio Ca_t e nos canais de Potássio K_c . A região 1 representa comportamentos de oscilação do potencial de membrana quando o neurônio é excitado. A região 2 representa comportamentos de disparos regulares e disparos em rajada quando o neurônio é excitado.

Discussões Finais

Os resultados mostraram que os neurônios de disparos em rajada e os de disparos regulares modelados se enquadram na categoria de neurônios piramidais de baixa resistência de entrada. A resposta elétrica do NDRj confirma o padrão de disparos encontrado nos neurônios da categoria. Embora a resistência de entrada do NDRj simulado seja consideravelmente maior que o valor médio encontrado por McCormick *et al* [3], ela ainda está

dentro do intervalo de resistências de entrada medidas por Kawaguchi [2] em neurônios piramidais. A amplitude do seu potencial de ação e a largura deste estão dentro da margem de erro dos valores médio obtidos por McCormick et al [3] em neurônios reais. Contudo, o modo dos potenciais de ação gerado pelo NDRj modelado, por si só, mostra que o modelo pode representar a categoria de célula cortical que apresentam disparos em rajada.

Os resultados do NDRg simulado confirmam com os dados experimentais de neurônios desta classificação obtidos por McCormick *et al* [3]. Ambos neurônios (modelado e real) compartilham de um modo de potenciais de ação semelhante. Há uma adaptação de frequência notável confirmados pelo gráfico IIPA-Intervalo (4.9). A curva $f - I$ do modelo está dentro de um conjunto de curvas $f - I$ obtidas por McCormick *et al* [3]. Os dados da tabela 4.2 permitem uma confrontação dos dados do modelo com os dados de neurônios reais. Desta confrontação fica evidente a validade do modelo como representante de neurônios de disparos regulares.

O modelo de neurônio de disparos rápidos representa satisfatoriamente os neurônios reais desta categoria. O padrão de disparos confirmam com os dados de McCormick *et al* [3]. Nota-se que a curva $f - I$ da figura 4.15 obtida do modelo concorda com as curvas $f - I$ da literatura (Fig. 4.16). As curvas IIPAs para várias correntes injetadas no soma representadas na figura (4.17) mostra a ausência de adaptação de frequência, comparada com as IIPAs dos NDRgs (gráfico da figura 4.9). Outras propriedades medidas, apresentadas na tabela 4.3 mostram a concordância com os dados obtidos por Kawaguchi [2]. Este modelo também representa de forma plausível os interneurônios neocorticais de disparos rápidos de ratos, relatado no trabalho de María Cecilia Angulo *et al* [13], que aborda as conexões sinápticas entre NDRps e neurônios piramidais.

Os modelos não reproduzem exatamente o comportamento dos neurônios reais, visto que esta não é a intenção proposta neste trabalho. Mas reproduz as características básicas que são utilizadas para a classificação dos diferentes tipos de neurônios.

As diferenças entre os resultados do modelo e os dados reais são inerentes da própria concepção de modelo, onde os principais fatores que contribuem para esta diferença, são:

- A formulação teórica do modelo, cuja dinâmica iônica é modelada por meio de

ajustes de curvas.

- A aproximação adotada para modelar a estrutura neuronal. Neste caso o soma do modelo é adotado como sendo de forma esférica e os dendritos têm uma forma cilíndrica. Apesar de aceitável este tipo de aproximação, ela também causa pequenos erros na integração do modelo.
- Os dados retirados dos artigos, que apresentam valores médios de medidas realizadas em neurônios, que, mesmo sendo estes neurônios classificados numa mesma categoria, eles apresentam grandes variações, como podemos observar no gráfico das figuras 4.7 e 4.15. Estes dados foram obtidos por medidas experimentais realizadas por McCormick *et al* [3] em neurônios corticais. Os dois casos apresentam uma notável diferença nas curvas $f - I$ para três neurônios de uma mesma categoria.

Dentre os modelos apresentados as principais diferenças são a estrutura morfológica, a cinética iônica e as entradas de estímulos. Estas diferenças foram determinantes para o aparecimento das funções que cada modelo exerce dentro da rede neuronal cortical. Os testes de sensibilidade, mostraram a importância da cinética iônica para com o comportamento qualitativo, e a potencialidade de novas descobertas com o estudo dos espaços de fase de outras variáveis. Da funcionalidade dos modelos pode-se dizer que eles não apresentam deficiências num regime de trabalho onde são adotados procedimentos que estão dentro dos procedimentos efetuados nas simulações para tomada dos dados apresentados neste trabalho.

Capítulo 5

Conclusão

Na neurociência, a construção de modelos computacionais biologicamente plausíveis contribui para o entendimento dos processos neurológicos podendo até mesmo extrapolar os conhecimentos prévios além de valorizar o trabalho dos cientistas experimentais. Num primeiro momento foi feito um estudo bibliográfico e foram levantados os dados experimentais interessantes dos neurônios escolhidos como base da modelagem. Numa etapa seguinte tomamos o formalismo para a modelagem estrutural dos neurônios. Seguindo os estudos, foram escolhidas as correntes iônicas com potencialidade para representar as características inerentes a cada modelo, juntamente com o formalismo matemático que representa cada uma destas correntes. Todos os modelos foram implementados por meio do neuro-simulador GENESIS, por ser este um dos pacotes mais usados para implementação de redes neuronais. Os modelos apresentados neste trabalho comportaram-se de modo semelhante ao comportamento de seus equivalentes biológico. A característica que ficou mais notável foi o modo dos potenciais de ação, esta é a propriedade primária da distinção dos modelos relacionados neste trabalho. Outros comportamentos previstos nos dados experimentais também foram identificados com clareza e uma boa aproximação, como mostra a adaptação da frequência dos potenciais de ação para os neurônios piramidais, a falta da adaptação da frequência para o neurônio de disparos rápido e a resistência de entrada do soma, que depende das propriedades passivas da membrana tanto quanto da cinética iônica dos canais modelados. Os estudos da sensibilidade dos modelos mos-

traram que eles portam de grande maleabilidade, facilitando a implementação de outros neurônios com o mesmo formalismo matemático utilizado nestes.

Os resultados dos modelos mostraram-se biologicamente plausíveis ao cumprirem os requisitos originários da classificação de cada modelo. Esta plausibilidade biológica habilita estes modelos a integrar modelos de redes neuronais biologicamente plausíveis. Os principais avanços apresentados neste trabalho são: a grande semelhança da dinâmica dos neurônios modelados com a dinâmica dos neurônios que serviram como base de dados para a construção do modelo, apresentando características perceptivelmente mais realistas, e os estudos matemáticos e qualitativos que classificaram os neurônios modelados e mostraram sua flexibilidade para a construção de outros modelos. Numa etapa futura podem ser efetuados os estudos dos espaços de fase de outras variáveis do modelo, em busca de outras mudanças qualitativas na dinâmica apresentada pelo modelo. O modelo também pode ser integrado em uma modelagem do sistema somestésico, juntamente com outros constituintes a serem modelados, como por exemplo, neurônios inerentes do tálamo e receptores periféricos, para a totalização deste modelo. Modelo este que pode objetivar até mesmo a simulação de alguma enfermidade do sistema em questão.

Apêndice A

Conceitos Básicos de Neurônio

Neste apêndice apresentamos de forma simples, as propriedades e o comportamento do neurônio, de interesse para o trabalho. Apresentamos também o princípio do modelo compartimental, o formalismo matemático básico, a equação de Hodgkin-Huxley para os canais iônicos, a equação do cabo e os canais sinápticos. Os parâmetros matemáticos específicos de cada modelo são mostrados no capítulo 2.

A.1 ESTRUTURA E PROPRIEDADES BÁSICAS DO NEURÔNIO.

O neurônio é a unidade básica da constituição do sistema nervoso, sua estrutura morfológica pode ser dividida em 3 partes principais. Dendritos, corpo celular (soma) e axônio (veja figura A.1).

Um neurônio recebe estímulos (impulso elétrico) de outros neurônios por meio dos dendritos estes impulsos são integrados e ao chegar no soma provoca uma resposta deste. A resposta também em forma de impulso elétrico se propaga pelo axônio até a sua extremidade, que está conectado a outros neurônios e assim sucessivamente o estímulo é transportado para outros neurônios da rede.

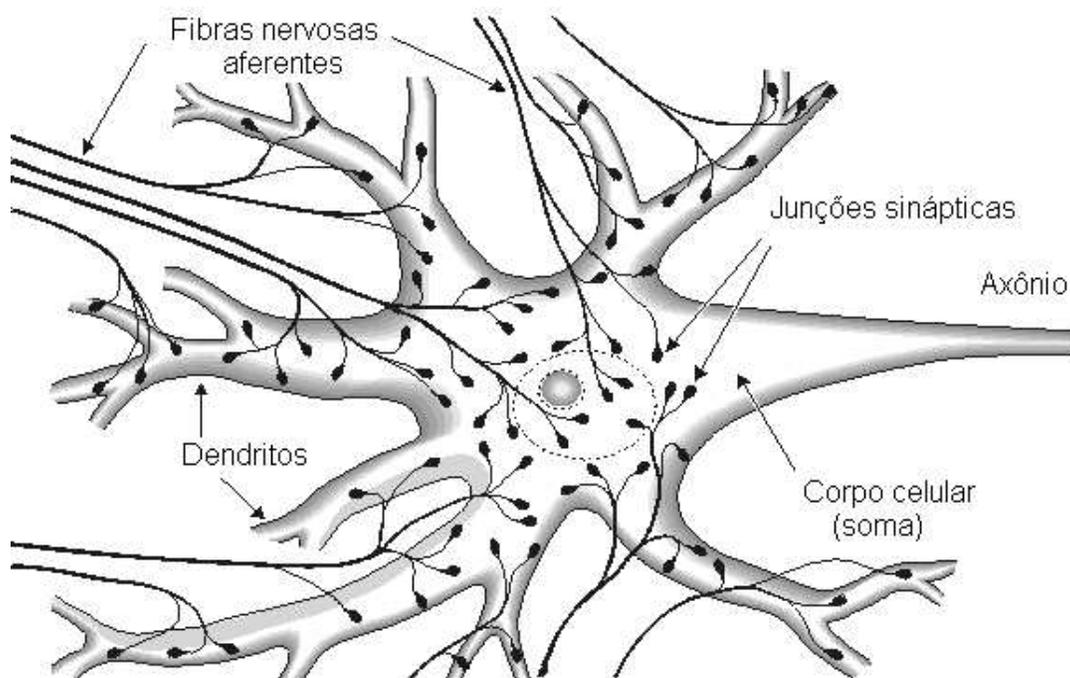


Figura A.1: *Figura ilustrativa de um neurônio.*

A.1.1 ESTRUTURA DA MEMBRANA NEURONAL.

A membrana neuronal é uma estrutura que separa os meios intra e extra-celular. Ela é formada por uma dupla camada lipídica onde estão imersas as moléculas de proteínas (veja a figura A.2). Este modelo de membrana é denominado de "mosaico fluido", pois a dupla camada de lipídios é fluida, de tal forma que as proteínas pode mudar de posição no decorrer da vida da célula. Um dos papéis das proteínas é a formação de canais de íons que atravessam a membrana. Estes canais têm participação definitiva no comportamento característico do soma celular quando estimulado por uma corrente injetada.

A.1.2 CIRCUITO EQUIVALENTE DA MEMBRANA NEURONAL

Por meio de um circuito elétrico podemos descrever as propriedades elétricas da membrana celular, como mostra a figura A.3. Devido a presença do transporte ativo de íons através da membrana, o neurônio apresenta uma diferença de potencial num equilíbrio

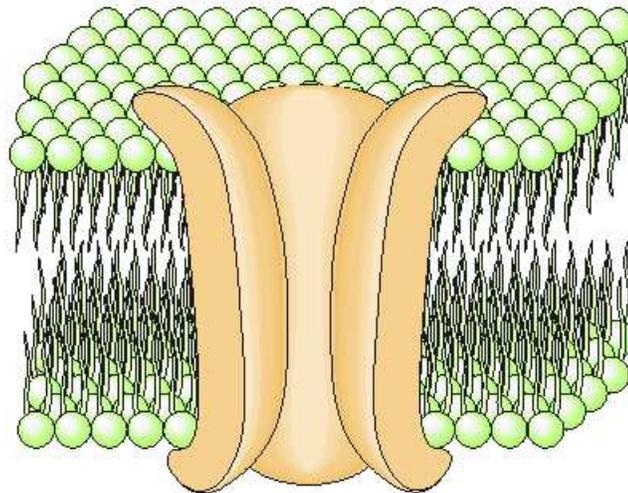


Figura A.2: *Figura adaptada do livro de bioeletromagnetismo [15] que ilustra como é a forma estrutural da membrana celular. Ela apresenta uma dupla camada lipídica com grandes proteínas que atravessam essa camada e formam canais iônicos.*

dinâmico do fluxo de íons denominado de potencial de repouso da célula. Por convenção, o potencial do meio extracelular é definido como zero, neste referencial o potencial de repouso da célula é negativo.

Devido ao excesso de cargas positivas do lado externo da membrana celular há um acúmulo de cargas negativas na face interna da membrana, fazendo aparecer um comportamento capacitivo da membrana celular visto que a dupla camada de lipídeos formam uma camada isolante entre os meios condutores intra e extra-celular.

A resistência total da membrana neuronal aparece em duas componentes. Uma é a resistência da membrana da célula de característica passiva, representada por uma resistência fixa. A outra é um conjunto de resistências variáveis (dependente do potencial de membrana) que representam os canais iônicos.

A.1.3 Modelo Compartimental para a Estrutura Neuronal

Do fato de que um pequeno segmento de membrana neuronal pode ser descrita por um circuito equivalente, adotou-se o conceito de que a estrutura do neurônio pode ser

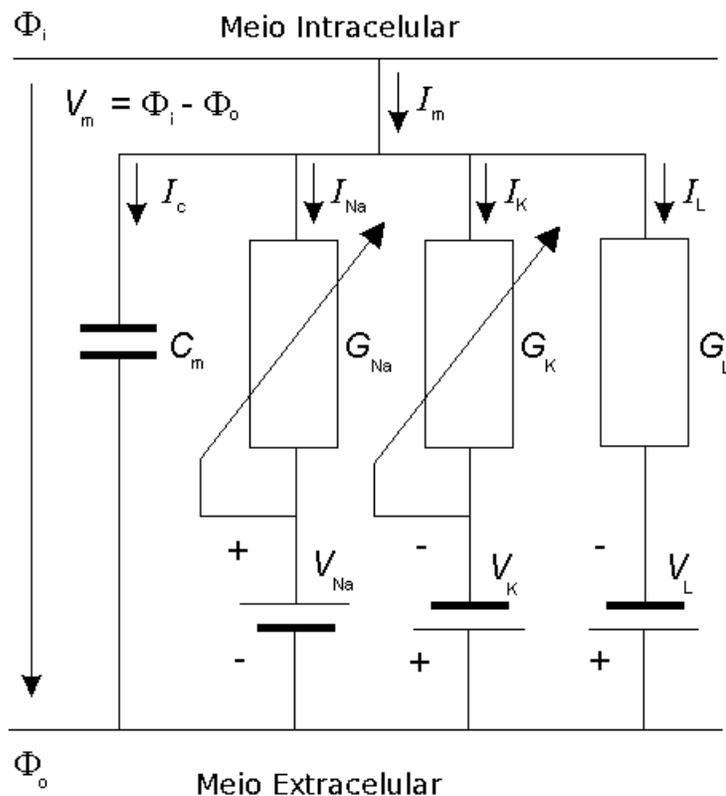


Figura A.3: Circuito equivalente usado para descrever as propriedades elétricas da membrana neuronal

composta de vários compartimentos de segmentos neuronais [14, 16]. Onde a troca de informações elétricas entre os segmentos consecutivos se faz por meio da equação do cabo. De forma que a dependência espacial da voltagem seja computada a cada mudança de compartimento.

As interações entre os meios interno e externo de cada compartimento é modelado pelo circuito equivalente da membrana neuronal.

A.1.4 FORMALISMO MATEMÁTICO DAS PROPRIEDADES DOS NEURÔNIOS

Nesta seção apresentamos a matemática que descreve o comportamento elétrico do neurônio já inserindo o formalismo de Hodgkin-Huxley para corrente iônica e a teoria do

cabo para a corrente intercompartimental.

CORRENTE PELA MEMBRANA

A corrente que atravessa um segmento da membrana do soma neuronal derivada do circuito equivalente da figura A.3, é dada por;

$$I_m(t) = C_m \frac{dV(t)}{dt} + I_{iônica} + I_{injetada} \quad (\text{A.1})$$

onde,

$I_m(t)$ é a corrente pela membrana dependente do tempo

$I_{iônica}$ é a corrente nos canais iônicos

$I_{injetada}$ é a corrente injetada através da membrana

e o primeiro termo do segundo membro equivale a componente capacitiva. A corrente iônica é a soma algébrica da contribuição individual de cada tipo de íon. O modelo de Hodgkin-Huxley (H-H) é baseado nesta analogia. Eles desenvolveram o modelo utilizando o axônio gigante da lula. Esse trabalho foi possível por dois fatores importantes. O primeiro foi a seleção do axônio gigante da lula, uma fibra nervosa com diâmetro por volta de 0.5 mm e conseqüentemente grande o bastante para permitir a inserção de dois eletrodos no interior da célula. O segundo foi o desenvolvimento de um dispositivo de controle de realimentação chamado grampo de voltagem, capaz de fixar a voltagem de membrana em qualquer valor. Por meio do grampo de voltagem pode-se medir seletivamente o fluxo de cada componente iônica da corrente total da membrana. Em seus estudos Hodgkin e Huxley conseguiram descrever o comportamento individual de algumas correntes iônicas e desenvolveram um formalismo matemático para expressar tal comportamento. O modelo não é formulado de princípios fundamentais más, mais propriamente, é uma combinação de teoria 'insight' e ajuste de curva. Segundo o formalismo de Hodgkin e Huxley a corrente iônica pode ser expressa pela seguinte equação;

$$I_{iônica} = \sum_k I_k = \sum_k G_k (V_m - E_k)$$

onde, G_k e E_k são respectivamente a condutância e o potencial de Nernst do K-ésimo íon e V_m é o potencial da membrana. As primeiras correntes iônicas a serem estudadas foram as de sódio (I_{Na}) e potássio (I_K). Elas são as responsáveis por desencadear os potenciais de ação. As correntes devido a outros íons determinam o comportamento dos potenciais de ação gerados. A condutância G_k do modelo de H-H pode ser pensado como resultado do efeito de um grande número de canais iônicos imersos na membrana. Cada canal, individualmente pode ser entendido como se tivesse um dado número de portões que regulam a passagem de íons através do canal. Um canal pode estar em um de dois estados, permissivo ou não-permissivo. Quando todos os portões de um determinado canal estão no estado permissivo, os íons podem passar pelo canal e dizemos que este está aberto. Se algum dos portões está no estado não-permissivo, os íons não podem fluir através do canal e dizemos que este está fechado. Nestes termos, a condutância pode ser expressa como uma condutância máxima g_i multiplicada por uma variável de ativação X e uma variável de inativação Y , que estão elevadas a suas respectivas potências x_p e y_p .

$$G_i = g_i X^{x_p} Y^{y_p} \quad (\text{A.2})$$

A forma matemática das transições dependentes do tempo e da voltagem entre os estados aberto e fechado das variáveis X e Y deriva de uma reação de primeira ordem dada por;



representada pela seguinte equação diferencial;

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_x(V)(1 - X) - \beta_x(V)X \quad (\text{A.4})$$

onde, α_x é o coeficiente da taxa de transferência do estado fechado para aberto. β_x é o coeficiente da taxa de transferência do estado aberto para fechado. A variável X é a fração de portões no estado aberto e $(1 - X)$ é a fração de portões no estado fechado. Os coeficientes das taxas de transferência para as correntes modeladas são mostrados no apêndice B.

Equação do Cabo

Para construção de um modelo matemático da propagação do impulso pelo dendrito, ele é modelado como sendo um tubo fino constituído pela membrana que encerra um meio condutor constituído pelo citoplasma. Nesta configuração a corrente pode fluir longitudinalmente através do citoplasma e através da membrana. A corrente longitudinal encontra a resistência citoplasmática, produzindo um decaimento na voltagem. Há também uma pequena perda de corrente através da membrana devido a canais iônicos passivos, representados por uma resistência, e perdas de carga (descarga) devido a capacitância da membrana.

Para um segmento de dendrito de comprimento l e diâmetro d , temos:

$$C_m = \pi l d C_M \quad (\text{A.5})$$

$$R_m = \frac{R_M}{\pi l d} \quad (\text{A.6})$$

$$R_a = \frac{4l R_A}{\pi d^2} \quad (\text{A.7})$$

onde,

C_M =capacitância específica da membrana

C_m =capacitância da membrana

R_M =resistência específica da membrana

R_m =resistência da membrana

R_A =resistência axial específica da membrana

R_a =resistência axial da membrana

Por meio destas considerações foi adotada a equação do cabo para o modelo matemático;

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} - V = 0 \quad (\text{A.8})$$

onde, λ é a constante de espaço, τ_m é a constante de tempo, V é o potencial, t e x são respectivamente o tempo e o deslocamento na direção longitudinal do dendrito. As constantes λ e τ_m podem ser expressas pelas propriedades passivas da célula pelas seguintes relações;

$$\lambda = \sqrt{\frac{d R_M}{4 R_A}} \quad (\text{A.9})$$

$$\tau_m = R_m C_m \quad (\text{A.10})$$

Modelo dos canais sinápticos

Uma sinapse conecta o axônio do neurônio que envia o estímulo, denominado neurônio pré-sináptico, a um dendrito do neurônio que recebe o estímulo, chamado de neurônio pós-sináptico. Quando um potencial de ação chega ao terminal do axônio do neurônio pré-sináptico, canais de cálcio na membrana do terminal pré-sináptico se abrem e íons Ca^{2+} entram no terminal. Os íons provocam a fusão de vesículas que contêm neurotransmissores com a membrana pré-sináptica, liberando os neurotransmissores na fenda sináptica. Esses neurotransmissores se difundem pela fenda sináptica e se ligam a receptores da membrana do dendrito do neurônio pós-sináptico. Dependendo do tipo de neurotransmissor, abrem-se canais iônicos na membrana do dendrito pós-sináptico que permitem a entrada de íons que provocam uma pequena despolarização ou hiperpolarização local da membrana. No caso de despolarização dizemos que o potencial é excitatório e a hiperpolarização é um potencial inibitório. Na construção dos neurônios foram usados três modelos de canais sinápticos: AMPA, GABA e NMDA. A corrente sináptica I_{sin} em cada receptor é descrito matematicamente pela equação,

$$I_{sin}(t) = g_{sin}(t)(V_m(t) - E_{sin}) \quad (\text{A.11})$$

onde, g_{sin} representa a condutância sináptica do receptor, V_m é o potencial de membrana do neurônio e E_{sin} é o potencial sináptico. Para descrever matematicamente a condutância sináptica, foi utilizada a função alfa adaptada de Bower e Beeman [16].

$$g_{sin}(t) = g_{max}(t) \frac{t}{\tau_p} e^{1 - \frac{t}{\tau_p}} \quad (\text{A.12})$$

Esta função aumenta rapidamente até t atingir o valor de τ_p . Neste ponto a condutância tem seu valor máximo. Em seguida ela decai mais suavemente para zero. Neste caso a condutância é determinada por dois parâmetros, g_{max} e τ_p , de tal forma que o comportamento da sinapse (rapidez e amplitude) é controlado por estes parâmetros. O neurosimulador GENESIS utiliza uma função mais geral, uma exponencial dupla dada por;

$$g_{sin}(t) = \frac{Ag_{max}(t)}{\tau_1 - \tau_2} (e^{\frac{-t}{\tau_1}} - e^{-t\tau_2}), \text{ para } \tau_1 > \tau_2 \quad (\text{A.13})$$

Porém, quando $\tau_1 = \tau_2$ o GENESIS usa a equação A.12. O receptor do tipo AMPA foi modelado utilizando a equação A.12, o receptor GABA foi modelado utilizando a equação A.13. Visto o fato de que o receptor do tipo NMDA é dependente da voltagem, a expressão utilizada foi;

$$g_{sin}(V, t) = g_{max} \frac{e^{\frac{-t}{\tau_1}} - e^{\frac{-t}{\tau_2}}}{1 + \eta [Mg^{2+}] e^{-\gamma V}} \quad (\text{A.14})$$

onde, $g_{max} = 0.2nS$ $\tau_1 = 80ms$ $\tau_2 = 0.67ms$ $\eta = 0.33mM^{-1}$ $\gamma = 0.06mV^{-1}$ $[Mg^{2+}] = 2mM$ Todos os parâmetros foram retirados do livro do GENESIS [16].

Apêndice B

Componentes das Correntes Iônicas

B.1 Equações α e β para as variáveis de estado.

A tabela (B.1) descreve os coeficientes das taxas de transferência utilizadas na modelação dos canais iônicos. Todas as equações desta tabela estão no Sistema Internacional de Unidades (SI). As equações para as correntes iônicas I_{Na} , I_{Kd} , I_{Ka} , I_{Km} , I_{Cat} , I_{Can} e I_{Cal} foram adaptadas do modelo de Lytton Sejnowski [17]. Para as correntes dependentes da concentração de cálcio I_{AHP} e I_{Kc} , e a corrente de vazamento foi utilizado o formalismo adotado por Traub et al [18]. Para as correntes I_{Cat} , I_{Can} e I_{Cal} foi adotado o modelo de Borg-Graham para as variáveis de estado α e β . Este modelo está descrito na seção B.2 desse apêndice. Além das correntes iônicas, os neurônios apresentam uma variação temporal na concentração de cálcio ($[Ca^{2+}]$) que atua no comportamento das correntes dependentes desta concentração. A equação que descreve esta concentração é dada por,

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = BI_{Ca} - \frac{[Ca^{2+}]}{\tau_d} \quad (B.1)$$

Esta equação calcula a concentração de cálcio a partir da corrente total de cálcio (I_{Ca}) que flui através da membrana da célula. A constante de ajuste B é calculada por,

$$B = \frac{5,2 \times 10^{-6}}{Ad_m} \quad (B.2)$$

onde A é a área do soma e d_m é a espessura da membrana do soma, com estes valores expressos em metros. A constante de decaimento τ_d é expressa em segundos e o valor da concentração de cálcio em *moles*. A constante de decaimento τ_d adotado para o modelo é de 0,01333 segundos.

α	β
$\alpha_m = \frac{4200}{e^{\left(\frac{V+0,0345}{-0,0116}\right)}}$	$\beta_m = \frac{4200}{e^{\left(\frac{V+0,0345}{0,027}\right)}}$
$\alpha_h = \frac{90}{e^{\left(\frac{V+0,045}{0,033}\right)}}$	$\beta_h = \frac{90}{e^{\left(\frac{V+0,045}{-0,0122}\right)}}$
$\alpha_n = \frac{300}{e^{\left(\frac{V+0,035}{-0,0107}\right)}}$	$\beta_n = \frac{300}{e^{\left(\frac{V+0,035}{0,0427}\right)}}$
$\alpha_a = \frac{200}{e^{\left(\frac{V+0,035}{-0,007}\right)}}$	$\beta_a = \frac{200}{e^{\left(\frac{V+0,035}{0,028}\right)}}$
$\alpha_b = \frac{10}{e^{\left(\frac{V+0,068}{0,00915}\right)}}$	$\beta_b = \frac{10}{e^{\left(\frac{V+0,068}{-0,0061}\right)}}$
$\alpha_u = \frac{0,8}{e^{\left(\frac{V+0,044}{-0,0103}\right)}}$	$\beta_u = \frac{0,8}{e^{\left(\frac{V+0,044}{0,0103}\right)}}$
$\alpha_l = \frac{1,6 \times 10^4}{e^{\left(\frac{V+0,05}{-0,0139}\right)} + 1}$	$\beta_l = \frac{1738 + 20000V}{e^{\left(\frac{V+0,0087}{0,0054}\right)} - 1}$
$\alpha_q = \frac{100}{e^{\left(\frac{V+0,03}{-0,0178}\right)}}$	$\beta_q = \frac{100}{e^{\left(\frac{V+0,03}{0,0178}\right)}}$
$\alpha_r = \frac{25}{e^{\left(\frac{V+0,05}{0,0096}\right)}}$	$\beta_r = \frac{25}{e^{\left(\frac{V+0,05}{-0,0223}\right)}}$
$\alpha_t = \frac{60}{e^{\left(\frac{V+0,063}{-0,0156}\right)}}$	$\beta_t = \frac{60}{e^{\left(\frac{V+0,063}{0,0156}\right)}}$
$\alpha_v = \frac{8,0}{e^{\left(\frac{V+0,0835}{0,008}\right)}}$	$\beta_v = \frac{8,0}{e^{\left(\frac{V+0,0835}{-0,0241}\right)}}$
$\alpha_p = \min(0,02[Ca^{2+}], 10)$	$\beta_p = 1,0$
$\alpha_z = \frac{e^{(53,872(V-E_m)-0,66835)}}{0,018975} \text{ se } (V \leq E_m - 0,05)$ $\alpha_z = 2000e^{\left(\frac{E_m+0,065-V}{0,027}\right)} \text{ se } (V > E_m - 0,05)$	$\beta_z = 2000e^{\left(\frac{E_m+0,065-V}{0,027}\right)} - \alpha_z \text{ se } (V \leq E_m - 0,05)$ $\beta_z = 0,0 \text{ se } (V > E_m - 0,05)$

Tabela B.1: Equações α e β utilizadas para formulação das correntes iônicas.

B.2 Formalismo de Borg-Graham

Originalmente Hodgkin e Huxley definiram as formulas somente para dois tipos de canais iônicos (sódio e potássio). O formalismo de Borg-Graham consiste numa única definição para as variáveis de estado que pode ser usado para muitos canais diferentes. As definições de α e β são:

$$\alpha = \alpha_0 \exp\left[\frac{z\gamma(V-V_{1/2})F}{RT}\right] \quad (\text{B.3})$$

$$\beta = \beta_0 \exp\left[\frac{-z(1-\gamma)(V-V_{1/2})F}{RT}\right] \quad (\text{B.4})$$

onde, F é a constante de Faraday, R é a constante dos gases e T é a temperatura. A escolha dos parâmetros α_0 , β_0 , γ , z e $V_{1/2}$ determina a cinética dos canais individuais. A tabela seguinte mostra os valores dos parâmetros de Borg-Graham utilizados na modelagem dos canais de cálcio Ca_t e Ca_n .

<i>Canal/Variável</i>	<i>z</i>	<i>γ</i>	<i>α₀, β₀</i>	<i>V_{1/2}(mV)</i>	<i>T(oC)</i>
Ca_t/t	3,43	0,5	0,06	-63	23
Ca_t/v	-4,24	0,75	0,008	-83,5	23
Ca_n/q	3,0	0,5	0,1	-30	37
Ca_n/r	-4,0	0,7	0,025	-50	37

Tabela B.2: Valores dos parâmetros do formalismo de Borg-Graham [17].

Referências Bibliográficas

- [1] M.B. MAZZA, *Simulação computacional dos processos de formação e reorganização de mapas somatotópicos*, Tese de doutorado FFCLRP-USP.
- [2] Y. KAWAGUCHI, *Groupings of Nonpyramidal and Pyramidal Cells With Specific Physiological and Morphological Characteristics in Rat Frontal Cortex*, Journal of Neurophysiology, Vol. 69, 416-431, 1993.
- [3] DAVID A. McCORMICK, BARRY W. CONNORS, JAMES W. LIGHTHALL and DAVID A. PRINCE, *Comparative Electrophysiology of Pyramidal and Sparsely Spiny Stellate Neurons of the Neocortex*, Journal of Neurophysiology, Vol. 54, 782-806, 1985.
- [4] A.J. ROCHEK, R.W. HIORN, T.P.S. POWELL, *The Basic uniformity in structure of the neocortex*, Brain, Vol. 103, 221-244, 1980.
- [5] S. GROSSBERG, *The complementary brain: unifying brain dynamics and modularity*. Trends Cognit. Sci., Vol. 4, 233-246, 2000.
- [6] ALAN LARKMAN and ADRIAN MASON, *Correlations Between Morphology and Electrophysiology of Pyramidal Neurons in Slices of Rat Visual Cortex. I. Establishment of Cell Classes*, The Journal of Neuroscience, Vol. 10, 1407-1414, 1990.
- [7] PETERS, A.; JONES, E.G., *Cerebral Cortex: cellular components of the cerebral cortex*. Plenum Press. New York, Vol. 1, 1984.
- [8] B.W. CONNORS, M. J. GUTNICK, and D. A. PRINCE, *Electrophysiological Properties of Neocortical Neurons in Vitro*, Journal of Neurophysiology, Vol. 48, 1302-1320, 1982.

- [9] ERIC DÉGENÈTAIS, ANNE-MARIE THIERRY, JACQUES GLOWINSKI and YVES GIOANNI, *Electrophysiological Properties of Pyramidal Neurons in the Rat Prefrontal Cortex: An In Vivo Intracellular Recording Study*, Cerebral Cortex, Jan 2002; 12:1-16.
- [10] M.L. FELDMAN, *Morphology of the neocortical pyramidal neuron*. Em: E.G. JONES, A. PETERS, *Cerebral cortex: cellular components of the cerebral cortex*, Plenum Press, New York, Vol. 1, cap. 5, 123-200, 1984.
- [11] YUN WANG, ANIRUDH GUPTA, MARIA TOLEDO-RODRIGUEZ, CAI ZHI WU and HENRY MARKRAN, *Anatomical, Physiological, Molecular and Circuit Properties of Nest Basket Cells in the Developing Somatosensory Cortex*, Cerebral Cortex, Apr 2002; 12:395-410.
- [12] J.C. ECCLES, *The cerebral neocortex - a theory of its operation*. Em: E.G. JONES, A. PETERS, *Cerebral cortex: cellular components of the cerebral cortex*, Plenum Press, New York, Vol. 1, cap. 5, 1984.
- [13] M. C. ANGULO, J. F. STAIGER, J. ROSSIER, and E. AUDINAT, *Distinct Local Circuits Between Neocortical Pyramidal Cells and Fast-Spiking Interneurons in Young Adult Rats*, J. Neurophysiol 89: 943-953, Feb 2003.
- [14] IDAN SEGEV, *Single neurone models: oversimple, complex and reduced*, TINS, Vol. 15, 414-421, 1992.
- [15] JAAKKO MALMIVUO and ROBERT PLONSEY, *Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford University Press, New York, 1995.
- [16] J.M. BOWER, D. BEEMAN, *The Book of GENESIS: exploring realistic neural models with the general neural simulation system*, Telos, Santa Clara, 1998.
- [17] WILLIAM W. LYTTON and TERRENCE J. SEJNOWSKI, *Simulations of Cortical Pyramidal Neurons Synchronized by Inhibitory Interneurons*, Journal of Neurophysiology, Vol. 66, 1059-1079, 1991.

- [18] ROGER D. TRAUB, ROBERT K. S. WONG, RICHARD MILES and HILLARY MICHELSON, *A Model of a CA3 Hippocampal Pyramidal Neuron Incorporating Voltage-Clamp Data on Intrinsic Conductances*, Journal of Neurophysiology, Vol. 66, 635-650, 1991.
- [19] DOMINIQUE DURAND and PETER CARLEN, *Electronic Parameters of Neurons Following Chronic Ethanol Consumption*, Journal of Neurophysiology, Vol. 54, 807-817, 1985.
- [20] XIAO-JING WANG, JOHN RINZEL and MICHAEL A. ROGAWSKI, *A Model of the T-Type Calcium Current and the Low-Threshold Spike in Thalamic Neurons*, Journal of Neurophysiology, Vol. 66, 839-850, 1991.
- [21] EUGENE M. IZHIKEVICH *Neural Excitability, Spiking and Bursting*, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 10, 1171-1266, 2000.