

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS – FÍSICA

LUCAS EDUARDO BENTIVOGLIO

ESTUDO DA DINÂMICA DE DISPAROS NEURONAIS

PONTA GROSSA

2024

LUCAS EDUARDO BENTIVOGLIO

ESTUDO DA DINÂMICA DE DISPAROS NEURONAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

PONTA GROSSA

2024

Bentivoglio, Lucas Eduardo
B476 Estudo da dinâmica de disparos neuronais / Lucas Eduardo Bentivoglio.
Ponta Grossa, 2024.
55 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências - Área de Concentração: Física),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

1. Comportamento-dinâmico. 2. Neurônio. 3. Rede-neuronal. 4.
Sincronização. I. Batista, Antonio Marcos. II. Universidade Estadual de Ponta
Grossa. Física. III.T.

CDD: 530.1

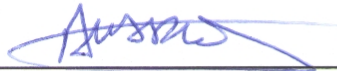
TERMO DE APROVAÇÃO

LUCAS EDUARDO BENTIVOGLIO

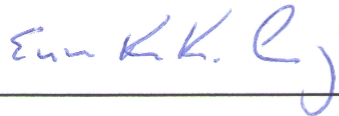
ESTUDO DA DINÂMICA DE DISPAROS NEURONAIS

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora:


Orientador



Dr. Antonio Marcos Batista – UEPG – Presidente



Dr. Ervin Kaminski Lenz – UEPG - Titular



Dr. Matheus Rolim Sales – UNESP – Titular

Ponta Grossa, 20 de março de 2024

À minha mãe Márcia Aparecida Bentivoglio.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Márcia Aparecida Bentivoglio, pelo amor incondicional dedicado a mim durante toda a minha vida, e a Gabrielli Wisniewski Pietralla pelo amor, carinho e companhia ao longo dos anos.

Ao Meu orientador, Prof. Dr. Antonio Marcos Batista pela orientação e, principalmente, por sua amizade.

Ao meus amigos, Dr. Fernando da Silva Borges e Bch Diogo Leonai Marques de Souza, pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos do grupo 105 pela amizade e acolhimento.

A todos os amigos feitos durante meu período de mestrado.

À Prof^a. Dra. Kelly Cristiane Iarosz e a Dra Michele Mugnaine por suas valiosas sugestões e por sua amizade.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Antonio Sérgio Magalhães de Castro e Prof. Dr. José Trobia.

Aos membros da banca de defesa, Prof. Dr. Ervin Kaminski Lenzi e Dr. Matheus Rolim Sales.

A todos que direta ou indiretamente me auxiliaram durante a conclusão deste trabalho.

A Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) pela estrutura.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências/Física (PPGFIS).

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado.

“A felicidade é uma pretensão ilusória de converter um instante de alegria em eternidade.

A felicidade é aquele instante que você gostaria que durasse um pouco mais pelo menos.

A felicidade é aquele instante que você gostaria que não acabasse tão cedo.

A felicidade é aquele instante que você gostaria de repetir.

Eu não lembro de ter sofrido antes de nascer e tenho a nítida impressão de que não sofrerei depois de morrer.”

Prof. Dr. Clóvis de Barros Filho em entrevista ao programa Provocações, TV Cultura.

RESUMO

O cérebro humano exibe uma ampla variedade de padrões dinâmicos, desde oscilações sincronizadas durante o sono ou no processo de aprendizagem, até padrões dinâmicos de disparos dessincronizados durante a execução de uma atividade física. No entanto, essas atividades fisiológicas podem coexistir com atividades altamente sincronizadas que levam a patologias neurológicas. Neste trabalho, utilizamos o modelo Hodgkin-Huxley para simular o potencial de um ou mais neurônios e assim estudar possíveis comportamentos dinâmicos sob o efeito do fluxo dos íons de potássio lento e cálcio. Em nossa primeira abordagem observamos que, em um neurônio, a condutância de potássio lento atua como um adaptador da frequência de disparos do potencial de ação da célula nervosa. Em contrapartida, nossos resultados apontam que as condutâncias de cálcio de alto limiar e cálcio de baixo limiar não produzem efeito na frequência de disparos. No entanto, ao analisar o coeficiente de variação, percebemos como certas combinações de valores de potássio lento e cálcio de alto e baixo limiar podem promover uma transição de comportamento dinâmico de disparos assíncronos para atividades sincronizadas de "bursts". Em seguida, abordamos o comportamento de uma rede neuronal composta por mil neurônios. Através do parâmetro de ordem de Kuramoto, estudamos como a intensidade de acoplamento é responsável por influenciar diretamente no comportamento dinâmico da rede neuronal, promovendo a transição de atividades assíncronas de disparos para comportamentos dinâmicos sincronizados de "bursts" para o mesmo valor de corrente externa. Em uma última análise, estudamos o papel do fluxo iônico de potássio lento no comportamento dinâmico da rede. Observamos que, a presença de potássio lento na rede, com a variação da intensidade de acoplamento, promove a ocorrência de regiões de biestabilidade na rede, ou seja, regiões onde atividades assíncronas de disparos coexistem com atividades sincronizadas de "burst". Os resultados obtidos neste trabalho ampliam o conhecimento sobre as complexas interações iônicas presentes em uma rede neuronal. Além de estabelecer uma conexão direta com a neurobiologia, sendo útil a medida que propõe possíveis intervenções experimentais que podem ser empiricamente testadas.

Palavras-chave: Comportamento dinâmico, Neurônio, Rede Neuronal, Sincronização.

ABSTRACT

The human brain displays a wide variety of firing patterns, from synchronized oscillations during sleep or the learning process to asynchronous dynamic behaviour during physical activity. However, physiological activity can coexist with highly synchronous activities that can promote neurological disorders. In this work, we use the Hodgkin-Huxley model to simulate the potential of one or more neurons to study the possible dynamic behaviours under the effect of slow potassium and calcium ions flux. In our first approach, we conclude that, in one neuron, the slow potassium conductance can promote an adaptation in the firing rate of the membrane potential. However, the high-threshold calcium and the low-threshold calcium have no effect on the firing rate. On the other hand, when we analyze the coefficient of variation, we observe how certain combinations of slow potassium and calcium ion values can promote a transition in the neuron dynamics, from asynchronous firing patterns to synchronous burst activities. Subsequently, we evaluated the behavior of a neuronal network composed of a thousand neurons. Through the Kuramoto order parameter, we studied how the coupling intensity can influence directly the neuronal network dynamic behavior, promoting a transition between firing asynchronous activities to synchronous burst. Lastly, we studied the role of slow potassium ion in the dynamic behavior transition of the neuronal network. We show that the presence of slow potassium conductance in the neuronal network, along with the variation in the value of couple intensity, promotes a bistable regime in some regions of the network. In that, asynchronous firing dynamics coexist with synchronous burst activities. Our results extend our understanding of the intricate ionic interactions present in a neuronal network. Furthermore, it can establish a direct connection with neurobiology, providing potential experimental interventions that can be tested empirically.

Keywords: Dynamic Behavior, Neuron, Neuronal network, Synchronization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema simplificado da estrutura do sistema nervoso e suas principais divisões.	20
Figura 2 –	Morfologia básica de um neurônio	21
Figura 3 –	Dinâmica do potencial da membrana plasmática de um neurônio.	22
Figura 4 –	Representação esquemática de sinapses elétrica e químicas entre neurônios.	23
Figura 5 –	Circuito capacitivo representando a membrana neuronal e seus canais iônicos.	24
Figura 6 –	Dinâmica do potencial na membrana neuronal a partir do modelo de Hodgkin-Huxley. Em (a) A intensidade da corrente externa $I = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ é insuficiente para produzir um disparo. Em (b), para $I = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ um padrão periódico de disparos surge. Na Figura (c), para $I = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, a dinâmica de disparos continua periódica, porém o período de quiescência entre os picos é menor.	26
Figura 7 –	Dinâmica do potencial da membrana para valores variáveis de I ao longo do tempo. Em (a) tem-se o potencial da membrana. Em (b) correntes I aplicadas com duração de 1 ms com amplitudes de $I = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $I = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $I = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$	27
Figura 8 –	Circuito elétrico proposto por Nagumo e colaboradores.	28
Figura 9 –	Dinâmica do potencial na membrana neuronal a partir do modelo FitzHugh-Nagumo para os parâmetros de ajuste $a = 0,7$, $b = 0,8$ e $c = 12,5$. O sinal elétrico I que estimula a membrana neuronal variou. Em (a) seu valor é de 0,32, para (b) é igual a 0,52 e em (c) seu valor é de 1,32.	29

- Figura 10 – Comportamento do potencial da membrana neuronal a partir do modelo HR. Em (a), onde $I = 2,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, é possível observar a regularidade dos disparos neuronais que são separados por períodos de quiescência. Em (b), o aumento de I para $3,2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ resulta em falta de periodicidade, evidenciando a existência de caos para o sistema nesta condição de estímulo externo. Já em (c), para I igual a $3,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, observamos um aumento na intensidade dos disparos. Os disparos se tornam regulares e com um menor período de quiescência entre eles. 31
- Figura 11 – Comparação do comportamento dinâmico da membrana neuronal. Em (a) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal promovido pelo clássico modelo HH. Em (b) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal com a adição da condutância de potássio lento $g_M = 0,03 \text{ mS}/\text{cm}^2$. Não foram incluídos os efeitos das condutâncias relacionadas aos íons de cálcio. 35
- Figura 12 – Comparação do comportamento dinâmico da membrana neuronal. Em (a) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal promovido pelo clássico modelo HH. Em (b) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal com a adição da condutância de cálcio de baixo limiar $g_T = 0,04 \text{ mS}/\text{cm}^2$. As demais condutâncias são iguais a: $g_M = 0,03 \text{ mS}/\text{cm}^2$ e $g_L = 0,0$. Em (c) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal com a adição da condutância de cálcio de alto limiar $g_L = 0,3 \text{ mS}/\text{cm}^2$. As demais condutâncias são iguais a: $g_M = 0,03 \text{ mS}/\text{cm}^2$ e $g_T = 0,0$. . . 38
- Figura 13 – O intervalo ente disparos (ISI - do inglês *Inter-Spike Intervals*) é calculado como a diferença entre dois tempos consecutivos de disparos t_{i+1} e t_i , ou seja, $ISI = t_{i+1} - t_i > 0$ 39

Figura 14 –	Modelo de disparos regulares de um neurônio, com as correntes iônica de sódio (I_{Na}) e potássio (I_k) do modelo HH responsáveis por gerar o disparo com a adição da corrente de potássio lenta (I_M) para a adaptação da frequência de disparos.	40
Figura 15 –	(a) Tempo para o primeiro disparo (t_1) em função da intensidade da corrente externa aplicada. (b) F em função de I , [onde a taxa de disparo instantâneo (inverso do intervalo entre disparos) é representada em função de I . As curvas indicadas por diferentes cores correspondem ao 1°, ao 2°, ao 3° e ao 10° trens de disparo.]	41
Figura 16 –	(a) Frequência de disparos F , considerando uma janela de disparos de 5,0 segundos, em função da corrente iônica I e da condutância do potássio lento g_M . Para a região colorida do gráfico tem-se $F > 0$ para $g_T = 0$ e $g_L = 0$. (b) Linhas de transição para $g_T = 0$ e $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$ (linha azul), e $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$ e $g_L = 0$ (linha amarela). Outros parâmetros são: $L = d = 96 \mu\text{m}$, $g_{leak} = 0,01 \text{ mS/cm}^2$, $E_{leak} = -85 \text{ mV}$, $g_{Na} = 50 \text{ mS/cm}^2$, $V_T = -55 \text{ mS/cm}^2$, $g_K = 5 \text{ mS/cm}^2$, $\tau_{max} = 1000 \text{ ms}$, e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$	42
Figura 17 –	Padrões de disparos para diferentes valores de I_M , I_T e I_L . Em (a) tem-se a frequência de disparos no diagrama (g_M, g_L) para $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$. Em (b) tem-se o coeficiente de variação (g_M, g_L para $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$. Em (c) tem-se frequência de disparos no diagrama (g_T, g_L) para $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$. Em (d) tem-se o coeficiente de variação (g_T, g_L) para $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$	43
Figura 18 –	Exemplos de padrões de disparos considerando diferentes valores de g_M , g_L e g_T . Os valores dos parâmetros são mostrados acima de cada padrão. Consideramos $I = 200 \text{ pA}$	43
Figura 19 –	Representação de redes com $N = 8$. Em (a) uma rede com topologia global, e em (b) uma rede com topologia aleatória.	44

- Figura 20 – (a) *Raster plot* marcando a ocorrência de disparos de cada neurônio ao longo do tempo. (b) Potenciais de ação de neurônios pertencentes a rede. A baixa intensidade de acoplamento (g_{sin}) entre os neurônios faz com que os neurônios trabalhem individualmente o que produz a dinâmica de disparos assíncronos para os parâmetros $I = 175 \text{ pA}$, $g_{sin} = 6 \text{ mS/cm}^2$, $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$, $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$ e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$ 47
- Figura 21 – (a) *Raster plot* marcando a ocorrência de disparos de cada neurônio ao longo do tempo. (b) Potenciais de ação de neurônios pertencentes a rede. A maior intensidade de acoplamento (g_{sin}) entre os neurônios faz com que padrões dinâmicos sincronizados de *bursts* surjam na rede para os parâmetros $I = 175 \text{ pA}$, $g_{sin} = 11 \text{ mS/cm}^2$, $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$, $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$ e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$ 47
- Figura 22 – Gráfico de CV para valores crescentes de g_{sin} (triângulos laranjas) e para valores decrescente de g_{sin} (triângulos azuis). Nota-se que na região entre $g_{sin} = 1,09 \mu\text{S/cm}^2$ e $g_{sin} = 1,18 \mu\text{S/cm}^2$ existe uma região de coexistência entre disparos com comportamento dinâmico assíncrono e *bursts* com comportamento dinâmico sincronizado. 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- HH Hodgkin-Huxley.
FN Fitzhug-Nagumo.
HR Hindmarsh-Rose.
CV Coeficiente de Variação.

LISTA DE SÍMBOLOS

C_m	Capacitância da membrana neuronal.
V	Diferença de potencial da membrana neuronal.
I	Corrente externa ou estímulo externo
I_{inica}	Somatório das correntes iônicas que permeiam o neurônio.
I_l	Corrente de fuga.
I_{Na}	Corrente iônica associando ao íon de sódio.
I_K	Corrente iônica associando ao íon de potássio.
I_M	Corrente iônica associando ao íon de potássio lento.
I_L	Corrente iônica associando ao íon de cálcio de alto limiar.
I_T	Corrente iônica associando ao íon de cálcio de baixo limiar.
g_l	Condutância de associada aos íons da corrente de fuga.
g_{Na}	Condutância associada ao íon de sódio.
g_k	Condutância associada ao íon de potássio.
g_M	Condutância associada ao íon de potássio lento.
g_L	Condutância associada ao íon de cálcio de alto limiar.
g_T	Condutância associada ao íon de cálcio de baixo limiar.
g_{sin}	Intensidade de acoplamento.
E_l	Potencial reverso associado aos íons da corrente de fuga.
E_{Na}	Potencial reverso associado ao canal iônico de sódio.
E_K	Potencial reverso associado ao canal iônico de potássio.
E_M	Potencial reverso associando ao canal iônico de potássio lento.
E_{Ca}	Potencial reverso associado aos canais iônicos de cálcio.
τ_{max}	Tempo de análise.
$\rho(t)$	Parâmetro de ordem de Kuramoto.
Ψ	Fase de cada neurônio.
R	Parâmetro de ordem médio de Kuramoto.
F	Frequência de disparos.

ISI Intervalo entre os disparos.

N Número de neurônios.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	MODELOS DE NEURÔNIOS	19
2.1	SISTEMA NERVOSO	19
2.2	NEURÔNIOS.....	20
2.3	SINAPSES	22
2.4	HODGKIN-HUXLEY	23
2.5	FITZHUGH-NAGUMO	27
2.6	HINDMARSH-ROSE.....	30
3	MODELO HODGKIN HUXLEY ADAPTADO	32
3.1	COMPORTAMENTO DINÂMICO DA MEMBRANA NEURONAL.....	32
3.2	DESCRIÇÃO DAS CORRENTES IÔNICAS.....	33
3.3	CORRENTES DE SÓDIO E DE POTÁSSIO	33
3.4	CORRENTE DE POTÁSSIO LENTA.....	34
3.5	CORRENTES DE CÁLCIO	35
4	EFEITOS DOS CANAIS DE POTÁSSIO E CÁLCIO.....	39
4.1	FREQUÊNCIA DE DISPAROS E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO	39
4.2	NEURÔNIO ISOLADO	40
4.3	NEURÔNIOS ACOPLADOS.....	44
4.3.1	Redes Aleatórias	44
4.3.2	Sincronização	45
4.4	BIESTABILIDADE EM REDES NEURONAIS.....	48
5	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

O cérebro humano é o centro do sistema nervoso sendo constituído por bilhões de neurônios e trilhões de sinapses (1). Ele é responsável por controlar todas as atividades do corpo, recebendo, interpretando e transmitindo informações. Os neurônios, como todas as células, possuem uma membrana plasmática que separa o meio intracelular do meio extracelular. O que diferencia os neurônios de outras células é sua estrutura ramificada, projetada para o processamento de informações (2). Apesar das diferenças anatômicas entre eles, os neurônios compartilham três partes em comum, o corpo celular (ou soma), os dendritos e os axônios. A soma é responsável pela integração dos sinais recebidos, os dendritos pela recepção de sinais e os axônios pelo envio de informações (2).

A comunicação entre os neurônios ocorre por meio da transmissão de sinais elétricos, os quais se manifestam através dos disparos neuronais, também conhecidos como potenciais de ação (3). As sinapses constituem as regiões de contato entre os neurônios (7). Essas sinapses são classificadas em sinapses elétricas e químicas. Nas sinapses elétricas, o sinal é conduzido diretamente de um neurônio para outro por meio de canais denominados junções comunicantes, ao passo que nas sinapses químicas, a informação é transmitida através da liberação de neurotransmissores em uma área específica denominada fenda sináptica (7, 8).

Dependendo dos tipos de neurotransmissores liberados, as sinapses químicas ainda podem ser classificadas em excitatórias ou inibitórias (9). As sinapses químicas excitatórias promovem um aumento do potencial da membrana, ao passo que as sinapses químicas inibitórias podem inibir os efeitos das sinapses excitatórias, levando o potencial da membrana de volta ao seu valor de repouso ou causando a hiperpolarização da membrana neuronal (10).

Em um neurônio, um disparo ocorre quando o potencial da membrana neuronal atinge um valor limiar, ocasionando uma variação abrupta do seu potencial, esse processo é chamado de despolarização (11, 12). O retorno do potencial ao valor limiar ocorre em seguida e é chamado de repolarização. Por fim, o potencial atinge valores abaixo do potencial de repouso e, lentamente, retorna ao valor inicial. Esse período é chamado de período refratário (7). Diferentes fatores podem levar a diferentes padrões de disparos (13–15). Quando interessados nos diferentes tipos de disparos, nos referimos a estes como *spikes* (16).

As mudanças na dinâmica do potencial da membrana neuronal estão principalmente associadas a propriedades como a densidade e o tipo de canais iônicos (17), bem como às correntes sinápticas de entrada, o ruído, entre outros aspectos fisiológicos que os neurônios podem estar sujeitos (18). Assim, um padrão importante, cuja dinâmica é afetada pelos canais iônicos, é a sincronização neuronal. Atividades sincronizadas são essenciais para o funcionamento cerebral adequado, como por exemplo durante a execução de atividades físicas (19). Entretanto, altos níveis de sincronização e padrões de grupos de disparos (*bursts*) estão associados a convulsões epiléticas (19, 20).

O estudo do impacto do fluxo de íons através da membrana neuronal, como um fator de

influência nos padrões de atividade neuronal, é um tópico relevante há pelo menos um século (21). Um dos primeiros modelos matemáticos é o modelo Hodgkin-Huxley (HH) (22), proposto em 1952. Com um novo ponto de vista sobre as propriedades elétricas da dinâmica neuronal, o modelo considera a mecânica biofísica da troca de cargas pelos canais de íons sódio e potássio. Ao estudar um axônio gigante de lula, Hodgkin e Huxley propuseram um conjunto de quatro equações diferenciais capazes de descrever a dinâmica do potencial de ação do neurônio. A partir do modelo HH, surgiram outros modelos como o modelo FitzHugh-Nagumo (FN), proposto início da década de 1960 como uma simplificação do modelo HH para reproduzir a dinâmica da atividade neuronal (23). O modelo de Hindmarsh-Rose (HR), elaborado a partir do modelo FN, acrescenta a possibilidade de modelar padrões dinâmicos caóticos, ou seja, comportamentos dinâmicos com sensibilidade às condições iniciais. O modelo HR é descrito por um conjunto de três equações diferenciais, sendo um dos mais utilizados para descrever o comportamento dinâmico da membrana neuronal (24).

Nesta dissertação, utilizamos o modelo HH para compreender a influência das correntes e das condutâncias de potássio lento (I_M e g_m) e de cálcio, de alto limiar (I_L e g_L) e de baixo limiar (I_T e g_T) na frequência dos disparos neuronais (F) e no seu coeficiente de variação (CV). Observamos que F sofre grande influência da condutância g_M , pois esta altera o valor mínimo do estímulo externo I necessário para disparar o potencial de ação da membrana neuronal. Também observamos a fraca influência das correntes de cálcio na adaptação do disparo neural, onde, por exemplo, g_T tem influência nula. Por outro lado, CV mostra forte dependência da condutância g_T , pois esta é responsável por reduzir o tempo necessário para o primeiro disparo da membrana neuronal e também por gerar um padrão de *bursts* nos tempos iniciais de simulação. Observamos que uma combinação de valores de g_L e g_M ocasionam uma dinâmica de *bursts* regulares.

Em um segundo momento, nos concentramos em investigar o impacto das correntes I_M , I_L e I_T , e das condutâncias g_M , g_L e g_T como mecanismos que habilitam a sincronização e a transição de padrões nos disparos neuronais considerando uma rede aleatória. Neste trabalho, consideramos uma rede de Erdős-Rényi sem autoconexões composta por neurônios HH com 80% destes neurônios sendo excitatórios, ou seja, neurônios capazes de provocar a despolarização da membrana pós-sináptica, enquanto os 20% restantes são neurônios inibitórios, responsáveis pela hiperpolarização da membrana neuronal.

Nossos resultados demonstram que, os padrões de sincronização em *bursts* dependem da intensidade da corrente externa I e da força de acoplamento g_{sin} , ou seja, da força das conexões sinápticas entre os neurônios. Verificamos que as correntes de potássio lento promovem o surgimento de atividades altamente sincronizadas e transições de padrões de *spikes* para *bursts*, sendo que essas duas dinâmicas, *spikes* assíncronos e *bursts* síncronos, coexistem em regiões de biestabilidade. Além disso, para altos valores de I_L , *bursts* sincronizados ocorrem para baixos valores de g_{sin} , porém necessitam de maior intensidade de I para disparar. Em contrapartida, quando a intensidade da corrente I_T aumenta, o oposto é observado.

Este trabalho segue a seguinte estrutura: O capítulo 2 descrevemos o funcionamento e as características biológicas do sistema nervoso e discutimos os conceitos básicos de sistema nervoso central e periférico, neurônios e sinapses. Também são apresentados os principais modelos matemáticos responsáveis por descrever a dinâmica da atividade neuronal. No capítulo 3 explicamos a adaptação feita no modelo HH considerando os efeitos das correntes I_M , I_L e I_T e das respectivas condutâncias g_M , g_L e g_T , e apresentamos uma descrição matemática de cada corrente, incluindo a corrente $I_{\text{iônica}}$. No capítulo 4 estudamos os efeitos das correntes e das condutâncias em um único neurônio, bem como seus efeitos em uma rede aleatória. Por fim, o capítulo 5 contém as conclusões desta dissertação.

2 MODELOS DE NEURÔNIOS

2.1 SISTEMA NERVOSO

No último século, os avanços na neurociência foram significativos, contribuindo para o conhecimento acerca da estrutura e do funcionamento do sistema nervoso (3). Ao analisá-lo mais de perto, percebe-se que suas partes estão localizadas tanto dentro do crânio quanto na coluna vertebral, além de outras distribuídas pelas demais regiões do corpo.

Dessa forma, é possível caracterizar o sistema nervoso em duas partes: o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central. O sistema nervoso periférico é constituído por uma ampla ramificação de fibras nervosas que estão espalhadas pelo corpo. Essas fibras podem ser categorizadas como aferentes, responsáveis por transmitir informações sensoriais para a medula espinhal, e como eferentes, responsáveis pela transmissão de sinais emitidos pelo sistema nervoso central para órgãos externos (2). Quando agrupadas, essas fibras nervosas formam o que é conhecido como nervos. A origem dessas fibras pode ocorrer nos gânglios, que são células nervosas (neurônios ganglionares) agrupadas nas proximidades do sistema nervoso central ou até mesmo dentro das paredes viscerais (1).

Além disso, o sistema nervoso periférico pode ser dividido em duas categorias. O sistema nervoso periférico somático é constituído por nervos que envolvem a pele, as articulações e os músculos (2). Ele é responsável por controlar ações voluntárias como caminhar, falar, escrever, entre outros. Por outro lado, o sistema nervoso periférico visceral, também conhecido como autônomo ou simpático/parassimpático, é constituído por neurônios que inervam os órgãos internos, as artérias, os vasos sanguíneos e as glândulas (2). Esse sistema é responsável por controlar as ações involuntárias do corpo, mas necessárias para a manutenção da vida, como manter a frequência de batimentos cardíacos e respirar, além de regular respostas emocionais, como a sensação de frio no estômago e o rubor da face (2).

Por sua vez, o sistema nervoso central, é uma estrutura complexa, bilateral e simétrica (7) e consiste em duas partes principais: o encefálo e a medula espinhal. O encefálo está localizado no interior da caixa craniana e possui três partes comuns a todos os mamíferos: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (2). O cérebro é dividido em dois hemisférios separados por um sulco, o hemisfério cerebral direito está sujeito a receber sensações e controla o movimento do lado esquerdo do corpo e, de forma similar, o hemisfério esquerdo é responsável pelas sensações e movimentos do lado direito do corpo (2). Ambos os hemisférios cerebrais possuem uma superfície rugosa e com diversas fendas, denominada de córtex cerebral. É no córtex que as funções neurais e psíquicas mais complexas ocorrem (1).

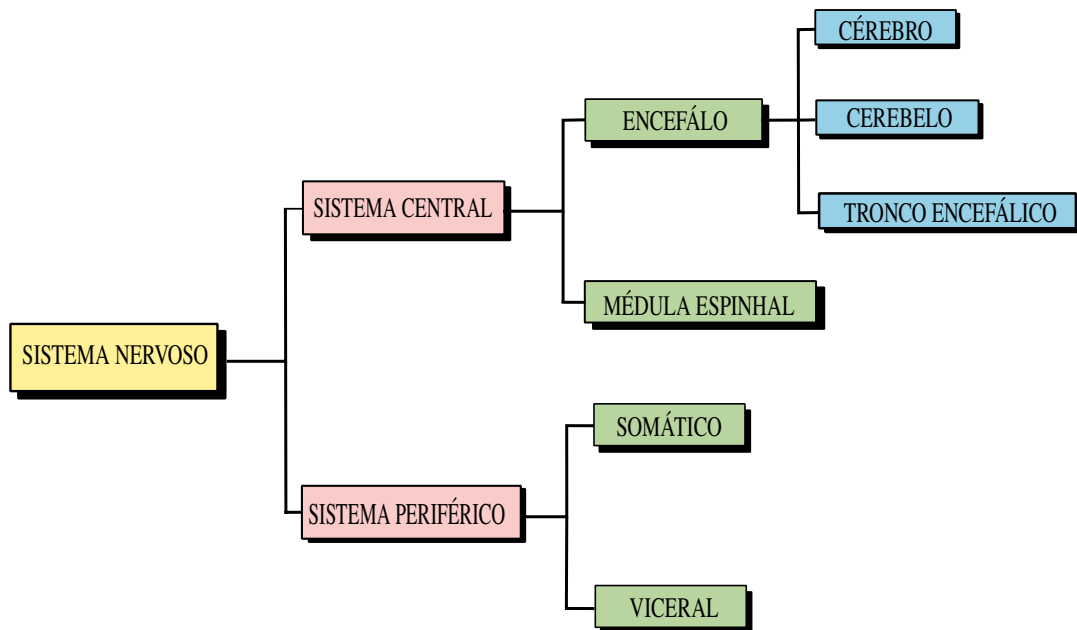
O cerebelo, que vem do latim *cerebellum* e significa pequeno cérebro, é realmente menor que o cérebro, porém contém tantos neurônios quanto os dois hemisférios cerebrais juntos (2). O cerebelo é o centro de comando dos movimentos, é responsável por regular a força e a amplitude dos movimentos, assim como aprende e desenvolve novas habilidades motoras (7).

A parte mais primitiva e importante do encéfalo dos mamíferos é o tronco encefálico (2). Ele é responsável por transmitir informações do cérebro ao cerebelo e à medula espinhal, além de ser a região do encéfalo que regula funções essenciais para a vida, como a temperatura corporal, a respiração e a consciência (2).

Conectado ao tronco encefálico, está a medula espinhal. Envoltos pela coluna vertebral, a medula espinhal conduz informações dos extremos do corpo para o encéfalo e do encéfalo para os extremos do corpo (2). A comunicação entre medula espinhal e corpo ocorre através dos nervos espinais, os quais emergem da medula espinhal através de pequenos espaços presentes entre as vértebras da coluna vertebral (2). Na Figura 1 temos uma representação simplificada da estrutura do sistema nervoso, destacando suas principais divisões.

O sistema nervoso, como um todo, é um sistema de coleta, transmissão e processamento de informações. Até aqui, abordamos algumas de suas características biológicas e como o sistema atua para obter e transmitir informações. Para compreender o processamento de informação, torna-se necessário aprofundar-se nas células que compõem o sistema, ou seja, os neurônios.

Figura 1 – Esquema simplificado da estrutura do sistema nervoso e suas principais divisões.



O autor.

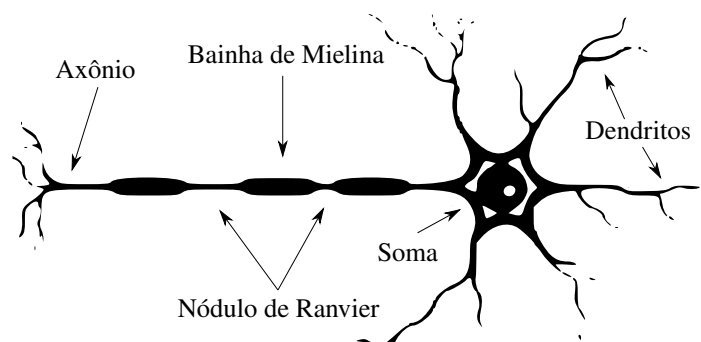
2.2 NEURÔNIOS

Cerca de 85 bilhões de neurônios estão distribuídos por todo o sistema nervoso (2). Como toda célula, o neurônio possui uma membrana plasmática que separa o citoplasma, contendo diferentes tipos de organelas necessárias para a manutenção da vida celular, do meio externo. O que diferencia o neurônio de outras células é sua estrutura ramificada, preparada para o processamento de informações (1). Entre si, os neurônios possuem diferenças anatômicas,

porém sua estrutura é formada por três partes em comum à todos os neurônios: a soma (ou corpo celular), os dendritos e os axônios.

A soma é responsável pela integração do sinal recebido. Os dendritos são responsáveis pela recepção de sinais e os axônios pelo envio de informação (4). A Figura 2 apresenta uma representação da estrutura biológica de um neurônio.

Figura 2 – Morfologia básica de um neurônio



Fonte: adaptado de (29).

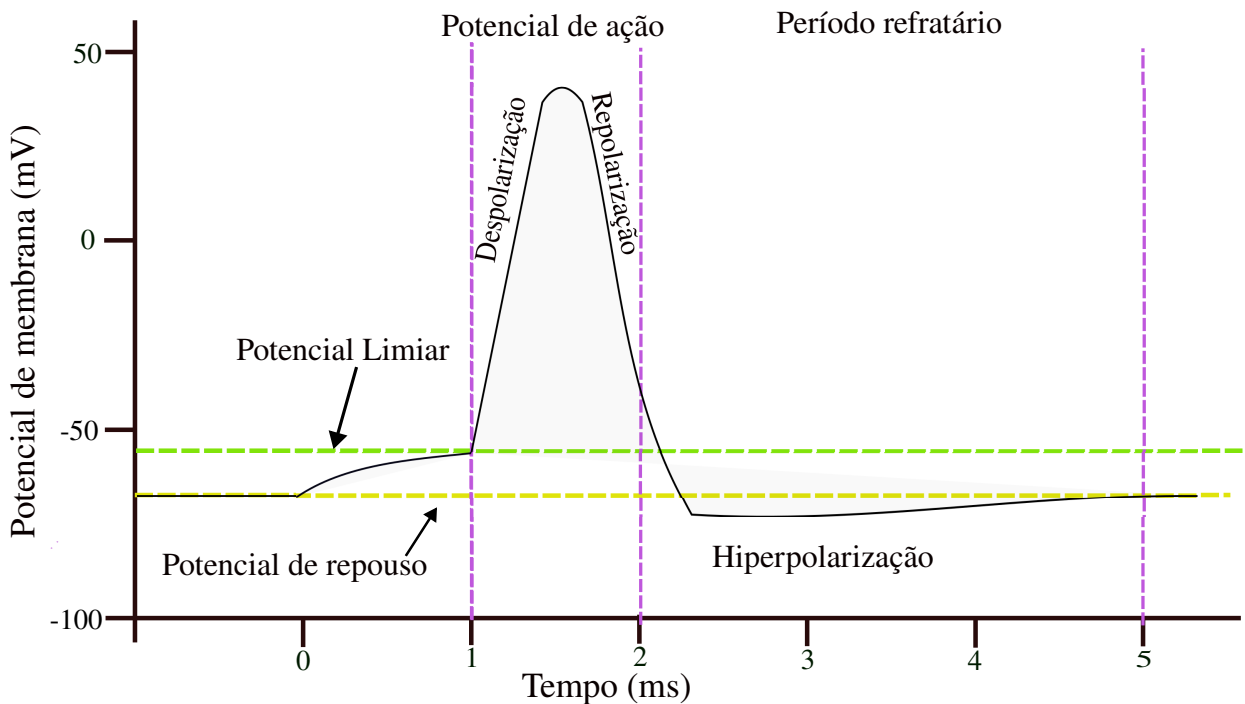
Além dos componentes já citados que formam o neurônio, destacam-se estruturas como a bainha de mielina e o nódulo de Ranvier. As bainhas de mielina são mais espessas que o axônio e o envolvem. Funcionando como um isolante elétrico, a bainha impede o fluxo de corrente através da membrana axonal (4). Além disso, a bainha de mielina exerce uma função importantíssima, sendo responsável por aumentar a propagação do potencial de ação que percorre o axônio (4). A condução do sinal elétrico pelo axônio aumenta de acordo com a espessura da bainha, ou seja, quanto mais espessa ela for, mais rápida será a condução do sinal elétrico pelo axônio.

O nódulo de Ranvier está localizado entre as bainhas de mielina. Esses nódulos são responsáveis pela propagação do potencial de ação através do fluxo iônico pelo axônio (5). Os nódulos de Ranvier possuem uma alta concentração de canais de Na^+ e de K^+ . Um sinal despolarizante que transita rapidamente pelo axônio sofre uma redução de velocidade ao passar pelo nódulo de Ranvier, de forma que a propagação do sinal parece saltar rapidamente de um nódulo para outro (5).

A membrana plasmática que envolve o neurônio permite a ocorrência de troca iônica entre o meio intracelular e extracelular através dos canais iônicos. Essa propriedade possibilita a transmissão de informações de um neurônio para o outro por meio de impulsos elétricos. Os canais iônicos são canais protéicos presentes na membrana plasmática, responsáveis por controlar a passagem de íons de um meio para o outro. A passagem desses íons pode ocorrer de forma contínua ou variar, dependendo da resposta do neurônio a algum estímulo, que pode ser elétrico, mecânico ou químico. A membrana plasmática do neurônio possui diferentes canais iônicos, alguns específicos para cátions como o sódio (Na^+), o potássio (K^+) e o cálcio (Ca^{++}), assim como canais específicos para ânions como o cloreto (Cl^-) (1).

A diferença de concentração iônica entre o meio intracelular e extracelular gera o potencial de repouso do neurônio. Esse potencial, quando medido, apresenta um valor aproximadamente constante e não-nulo. Ao receber um estímulo, o fluxo de íons através da membrana plasmática do neurônio sofre alterações, causando uma variação do potencial elétrico. Neste estado ativo, o neurônio alcança o potencial de ação, que é um sinal elétrico resultante da variação abrupta do potencial da membrana. É nesse momento que ocorre o disparo neuronal (6). A Figura 3 (6) mostra a dinâmica do potencial da membrana plasmática neuronal durante um disparo. A princípio, o neurônio está em seu estado de repouso, ou seja, o potencial da membrana é constante. Ao receber um estímulo externo, o potencial começa a variar até atingir um valor chamado de potencial limiar. Ao superar esse valor, o potencial aumenta rapidamente alcançando um valor máximo. Esse processo é chamado de despolarização. O retorno do potencial ao valor limiar é chamado de repolarização. Por fim, o potencial atinge valores abaixo do potencial de repouso e, lentamente, retorna ao valor inicial. Esse período é chamado de hiperpolarização. O período refratário ocorre durante a repolarização e hiperpolarização. Neste período o neurônio está em um estado de quiescência até poder disparar novamente (6).

Figura 3 – Dinâmica do potencial da membrana plasmática de um neurônio.



Fonte: adaptado de (6).

2.3 SINAPSES

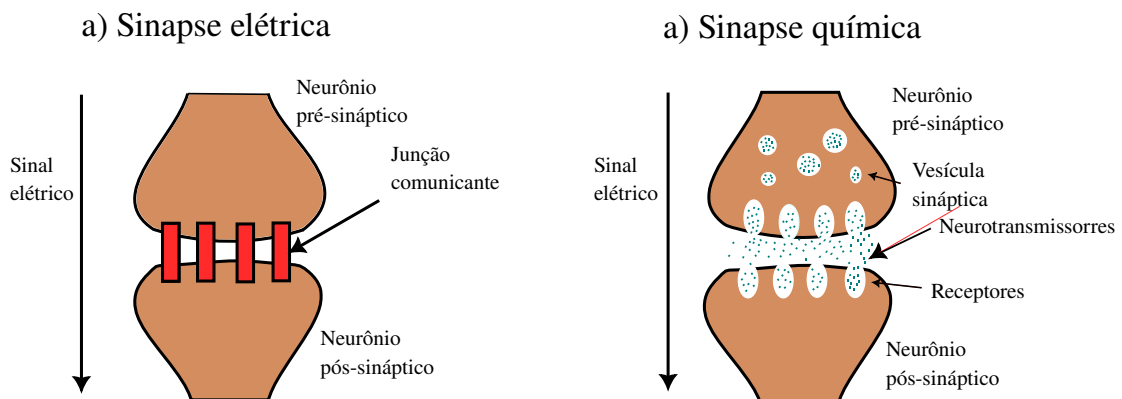
Os neurônios compartilham informações uns com os outros através de sinais elétricos (2) e os axônios são responsáveis pela transmissão desse sinal, enquanto que os dendritos o recebem. A sinapse é a região na qual ocorre o contato entre o neurônio pré-sináptico (que

envia informações) e o neurônio pós-sináptico (que recebe informações) (7).

As sinapses podem ser separadas em duas categorias: sinapses elétricas e sinapses químicas. Nas sinapses elétricas, o sinal elétrico passa diretamente do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico por meio de canais chamados de junções comunicantes (30). Por outro lado, nas sinapses químicas, a transferência de sinal ocorre a partir de neurotransmissores que são liberados do neurônio pré-sináptico na fenda sináptica e alcançam o neurônio pós-sináptico (30), este processo bioquímico faz com que o tempo de latência, entre o potencial de ação pré-sináptico e o potencial de ação pós-sináptico, seja maior que na sinapse elétrica (7). Quando os neurotransmissores se ligam aos receptores presentes nos dendritos do neurônio pós-sináptico, ativam a passagem de íons pela membrana plásmática deste neurônio, transformando o sinal químico novamente em elétrico. Isso pode excitar ou inibir um disparo de potencial de ação (7).

Portanto, as sinapses químicas podem ser categorizadas como excitatórias ou inibitórias, dependendo se facilitam a geração de um potencial de ação (excitatória) ou dificultam (inibitória). Na transmissão de informações por sinapse química excitatória, os canais iônicos dependem da diferença de potencial da membrana do neurônio pré-sináptico para gerar uma corrente que despolariza o neurônio pós-sináptico acima do potencial limiar. Além disso, a corrente elétrica gerada é suficientemente forte para produzir uma mudança no potencial da membrana neuronal da célula pós-sináptica (7). A Figura 4 (6) ilustra uma sinapse elétrica e uma sinapse química.

Figura 4 – Representação esquemática de sinapses elétrica e químicas entre neurônios.



Fonte: adaptado de (6).

2.4 HODGKIN-HUXLEY

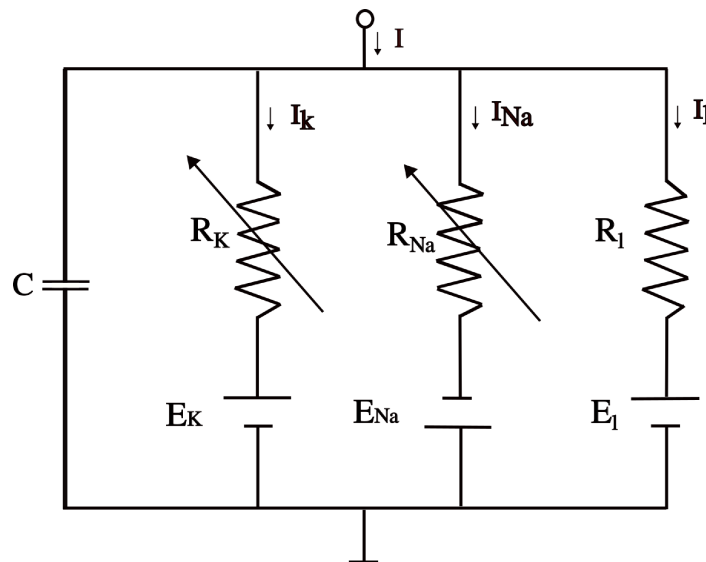
O modelo matemático de Hodgkin e Huxley (1952) contribuiu para a compreensão do funcionamento dos neurônios. Utilizando um longo axônio de uma lula, Hodgkin e Huxley mostram que o movimento de íons através de pequenos canais presentes na membrana neuronal é responsável por gerar o potencial de ação do neurônio (31).

Em seu trabalho, os autores observaram que os axônios do neurônio estudado apresentam três correntes principais: a corrente associada ao íon K^+ que é dependente da voltagem e possui

quatro canais de ativação. A corrente transitória relacionada ao Na^+ que possui três canais de ativação e também depende da voltagem, e a corrente de fuga I_l que é carregada por diversos íons, mas principalmente por íons Cl^- (32).

A Figura 5 (22) apresenta um circuito capacitivo que reproduz a membrana neuronal e seus canais iônicos. No esquema, temos uma capacitância (C), representando a capacitância da membrana, e em paralelo estão três componentes que representam os canais iônicos. Os canais de sódio (Na) e de potássio (K) são representados por dois potenciômetros que variam com a diferença de potencial da membrana V , e pelas fontes elétricas E_{Na} e E_{K} , que são o potencial reverso dado pela equação de Nerst (32). O canal que representa os demais íons que transitam pela membrana é representado por um resistor R_l alimentado por uma fonte E_l . O circuito tem uma corrente de entrada (estímulo externo) I que, no caso de um neurônio, seria o efeito das sinapses ou de efeitos externos.

Figura 5 – Circuito capacitivo representando a membrana neuronal e seus canais iônicos.



Fonte: adaptado de (22).

A partir da primeira lei de Kirchhoff é possível escrever:

$$I = I_{\text{capacitor}} + I_l + I_{\text{Na}} + I_{\text{K}}, \quad (2.1)$$

onde $I_{\text{capacitor}} = C_m dV/dt$.

Da Lei de Ohm sabe-se que $V = RI$, onde R é a resistência dada em ohms (Ω). Logo, as correntes iônicas podem ser escritas da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
I_l &= \frac{1}{R_l}(V - E_l), \\
I_K &\propto \frac{1}{R_K}(V - E_K), \\
I_{Na} &\propto \frac{1}{R_{Na}}(V - E_{Na}).
\end{aligned} \tag{2.2}$$

Os canais iônicos de sódio, potássio e demais íons apresentam uma certa resistência (ou condutância). Essa resistência está relacionada ao fato desses canais permitirem ou não a passagem de íons. Partindo de resultados experimentais, Hodgkin e Huxley (22) definiram as funções de ativação e inativação, $m(V)$, $n(V)$ e $h(V)$, que estão associadas a probabilidade dos canais iônicos estarem abertos ou fechados. Portanto, o modelo matemático HH é definido pelo seguinte conjunto de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
C_m \frac{dV}{dt} &= I - G_K(V - E_K) - G_{Na}(V - E_{Na}) - G_L(V - E_L), \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \\
\frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h,
\end{aligned} \tag{2.3}$$

onde V é o potencial da membrana neuronal, $C_m = 1 \mu\text{F cm}^{-2}$ é a capacitância da membrana e I é a corrente externa aplicada. As condutâncias para o sódio, potássio e outros íons são dadas por: $G_K = \bar{g}_K n^4$, $G_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$ e $G_L = \bar{g}_l = 0.3$.

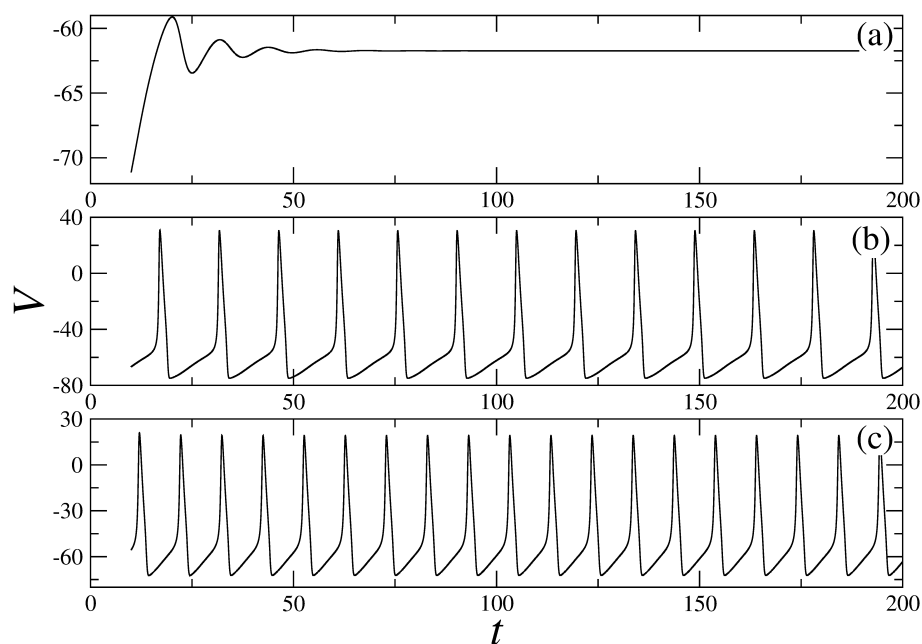
Hodgkin e Huxley definem as funções α e β a partir de ajustes entre as equações do modelo e os seus dados experimentais. Assim, as funções ficam descritas da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
\alpha_m(V) &= \frac{0,1V + 4}{1 - \exp(-0,1V - 4)}, \\
\beta_m(V) &= 4 \exp\left(\frac{-V - 65}{18}\right), \\
\alpha_n(V) &= \frac{0,01V + 0,55}{1 - \exp(-0,1V - 5,5)}, \\
\beta_n(V) &= 4 \exp\left(\frac{-V - 65}{18}\right), \\
\alpha_h(V) &= 0,07 \exp\left(\frac{-V - 65}{20}\right), \\
\beta_h(V) &= \frac{1}{1 + \exp(-0,1V - 3,5)}.
\end{aligned} \tag{2.4}$$

Cada canal iônico apresenta valores específicos de condutância máxima e de potenciais de Nerst. Tais valores são determinados experimentalmente e para neurônios humanos são: $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$, $\bar{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, $\bar{g}_l = 0,3 \text{ mS/cm}^2$, $E_K = -77 \text{ mV}$, $V_{Na} = 50 \text{ mV}$ e $V_l = -54,4 \text{ mV}$ (3).

O potencial de ação da membrana neuronal é disparado a partir da ação de uma corrente externa I . A Figura 6 apresenta a dinâmica de potencial de ação na membrana para diferentes intensidades de corrente. Na Figura 6(a), o estímulo externo $I = 5 \mu\text{A/cm}^2$, dado em densidade de corrente, não é suficiente para disparar o neurônio. Quando a intensidade da corrente I aumenta para $10 \mu\text{A/cm}^2$, como ilustra a Figura 6(b), uma dinâmica periódica de disparos surge. Ao elevar ainda mais a corrente externa até $I = 30 \mu\text{A/cm}^2$ figura 6(c), a dinâmica de disparos continua periódica, porém o período de quiescência, também chamado de período refratário, que separa cada pico é menor.

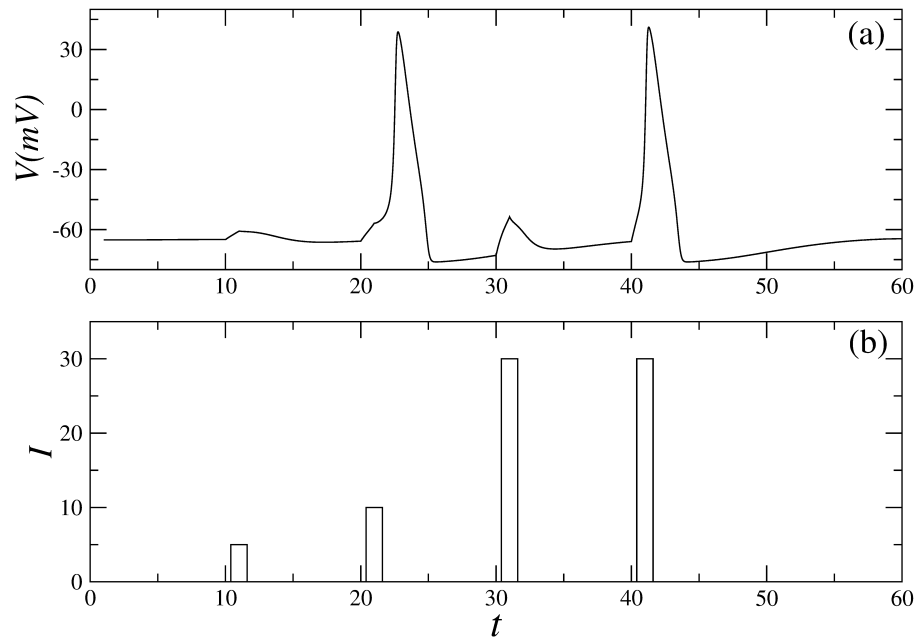
Figura 6 – Dinâmica do potencial na membrana neuronal a partir do modelo de Hodgkin-Huxley. Em (a) A intensidade da corrente externa $I = 5 \mu\text{A/cm}^2$ é insuficiente para produzir um disparo. Em (b), para $I = 10 \mu\text{A/cm}^2$ um padrão periódico de disparos surge. Na Figura (c), para $I = 30 \mu\text{A/cm}^2$, a dinâmica de disparos continua periódica, porém o período de quiescência entre os picos é menor.



Fonte: O autor

A Figura 7 é uma segunda representação do disparo neuronal a partir de um estímulo externo. Ao aplicar uma corrente I com duração de 10 ms e amplitude $I = 5 \mu\text{A/cm}^2$ o neurônio não dispara. Após 20 ms e $I = 10 \mu\text{A/cm}^2$, o disparo ocorre e em seguida o neurônio entra no período de quiescência. No instante $t = 30 \text{ ms}$, uma corrente de amplitude $I = 30 \mu\text{A/cm}^2$ é aplicada, porém o disparo não ocorre, justamente pelo neurônio estar no período de quiescência. Para um disparo ocorrer nessa região se faz necessário um estímulo externo de maior intensidade. Um pico volta a ocorrer em $t = 40 \text{ ms}$ para uma amplitude de corrente $I = 30 \mu\text{A/cm}^2$.

Figura 7 – Dinâmica do potencial da membrana para valores variáveis de I ao longo do tempo. Em (a) tem-se o potencial da membrana. Em (b) correntes I aplicadas com duração de 1 ms com amplitudes de $I = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $I = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $I = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.



Fonte: adaptado de (6).

2.5 FITZHUGH-NAGUMO

O modelo chamado de FitzHugh-Nagumo (FN) foi construído por Richard FitzHugh e, em paralelo, por Nagumo, Arimoto e Yoshizawa no início da década de 60. A principal característica do modelo FN é a capacidade de reproduzir a dinâmica da atividade neuronal a partir de uma simplificação do modelo de Hodgkin-Huxley (33).

Em seu trabalho, FitzHugh (23) mostra que o sistema de equações diferenciais que hoje descreve o modelo HH, pertence a uma classe de sistemas chamada *Equações de Liénard* a qual também faz parte a *Equação de van der Pol* que é um caso particular adotado por FitzHugh em seu sistema (34).

O sistema de equações empregado pelo autor para descrever os processos de excitabilidade e recuperação do sistema é dado pelas equações:

$$c \frac{dv}{dt} = p(v) - w + I(t), \quad (2.5)$$

$$\frac{1}{c} \frac{dw}{dt} = v - bw + a, \quad (2.6)$$

onde

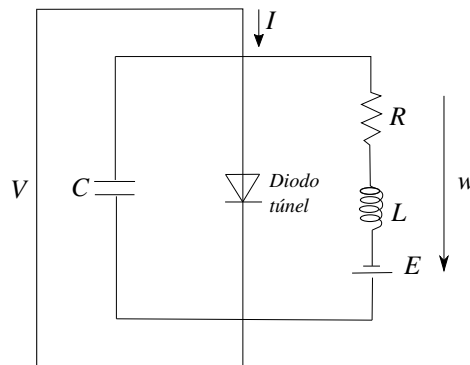
$$p(v) = v - \frac{v^3}{3} = -\frac{1}{3}v(v + \sqrt{3})(v - \sqrt{3}). \quad (2.7)$$

A variável v representa a excitabilidade do sistema e pode ser relacionada ao potencial

da membrana neuronal, enquanto a variável w é a variável de recuperação do sistema (23, 34). Nessas equações, I é o sinal elétrico externo que estimula a célula, enquanto a , b e c são parâmetros do sistema.

No início da década de 60, Nagumo *et al.* (35) construíram um circuito elétrico, cuja a modelagem matemática é a mesma das equações propostas por FitzHugh (34). A Figura 8 (36) representa o esquema do circuito elétrico construído pelos autores. O ponto central do circuito é o componente chamado diodo túnel.

Figura 8 – Circuito elétrico proposto por Nagumo e colaboradores.



Fonte: adaptado de (36).

Aplicando as leis de Kirchhoff, as equações que descrevem o comportamento desse circuito são equivalentes para o comportamento da membrana neuronal, e são escritas da seguinte forma:

$$i + F(V) + C \frac{dV}{dt} + I_0 = 0, \quad (2.8)$$

$$Ri + L \frac{di}{dt} + V_0 = V. \quad (2.9)$$

Os sistemas descritos por FitzHugh e por Nagumo são quase equivalentes. Atualmente, o modelo que recebe o nome dos dois pesquisadores (FitzHugh-Nagumo) é descrito pelas seguintes equações:

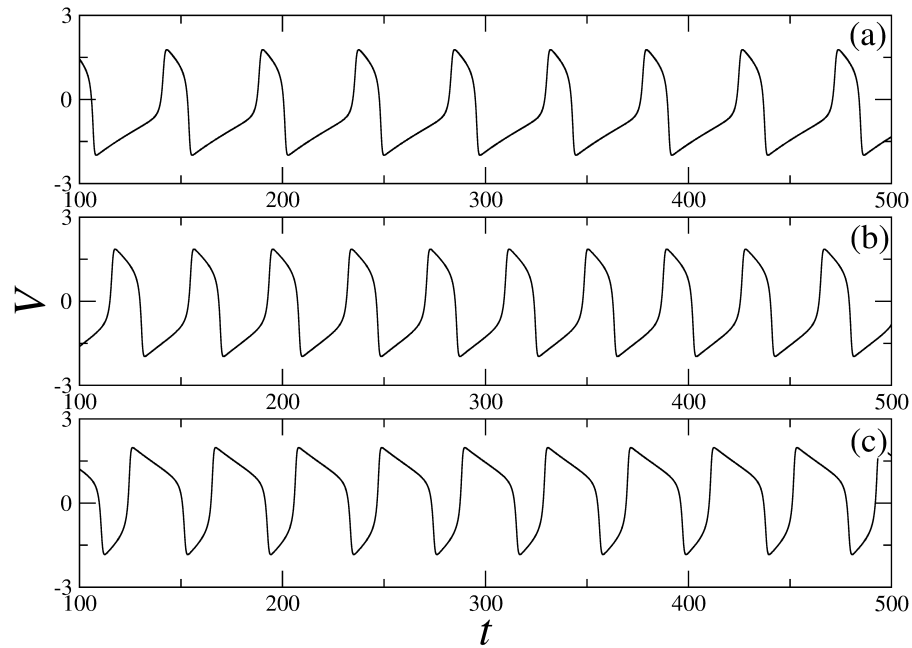
$$\frac{dv}{dt} = c \left(v - \frac{v^3}{3} - w + I \right), \quad (2.10)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{c} (v + a - bw). \quad (2.11)$$

A Figura 9 mostra o comportamento dinâmico do potencial na membrana neuronal a partir do modelo FN para diferentes estímulos externos. Os parâmetros do sistema a , b e c permaneceram constantes com os seguintes valores: $a = 0,7$; $b = 0,8$ e $c = 12,5$ (36). Em (a) tem-se $I = 0,32 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, em (b) $I = 0,52 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ e em (c) $I = 1,32 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. O aumento de I no sistema promove uma variação abrupta do potencial de ação da membrana neuronal no período de despolarização. Por outro lado, o período de repolarização da membrana ocorre de

forma gradual até variar abruptamente para valores negativos do potencial. Por consequência, diminui o período de quiescência entre os disparos conforme a intensidade de I aumenta.

Figura 9 – Dinâmica do potencial na membrana neuronal a partir do modelo FitzHugh-Nagumo para os parâmetros de ajuste $a = 0,7$, $b = 0,8$ e $c = 12,5$. O sinal elétrico I que estimula a membrana neuronal variou. Em (a) seu valor é de $0,32$, para (b) é igual a $0,52$ e em (c) seu valor é de $1,32$.



Fonte: O autor

2.6 HINDMARSH-ROSE

O modelo de Hindmarsh-Rose (HR) é elaborado a partir do trabalho de FitzHugh-Nagumo (23, 35). Tem como propriedade a geração de *bursts* (24, 38) e pode ser visto como uma simplificação do modelo HH(22). O modelo HR é um dos mais utilizados para descrever o comportamento do potencial da membrana neuronal, sendo capaz de reproduzir os principais fenômenos relacionados a dinâmica do potencial de ação de um neurônio (37).

Hindmarsh e Rose propuseram alguns modelos para descrever a dinâmica do potencial na membrana neuronal. Modelos bidimensionais não podem exibir comportamento caótico devido ao teorema de Poincaré-Bendixon(42). Todavia, o sistema tridimensional proposto por Hindmarsh e Rose possui dimensões suficientes para o surgimento do comportamento caótico (38).

O modelo HR de duas variáveis é descrito pelas seguintes equações:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y - ax^3 + bx^2 + I, \\ \frac{dy}{dt} &= c - dx^2 - y,\end{aligned}\tag{2.12}$$

onde a , b e c são parâmetros de controle do sistema e I é a corrente externa que estimula a membrana. A variável x está relacionada ao potencial da membrana neuronal e a variável y descreve as correntes iônicas que surgem do fluxo de íons pelos canais da membrana (24, 38).

Ao utilizar como referência o trabalho de Thompson (41), Hindmarsh e Rose perceberam que o neurônio do caracol da espécie *Lymanea* não dispara indefinitivamente ao sofrer o estímulo de uma corrente externa, mas sofre de um efeito de relaxamento, ou seja, após um certo período de disparos, os pulsos terminam com uma lenta onda hiperpolarizante (38). Para reproduzir esse efeito, Hindmarsh e Rose introduziram um corrente de adaptação z no sistema de equações (2.12). Dessa forma, o modelo HR fica descrito da seguinte forma:

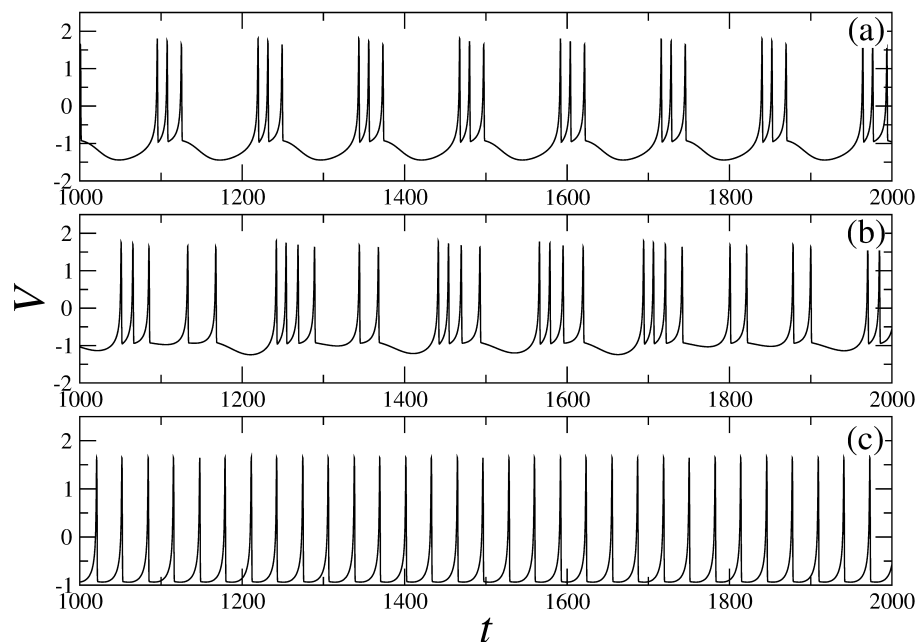
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y - ax^3 + bx^2 + I - z, \\ \frac{dy}{dt} &= c - dx^2 - y, \\ \frac{dz}{dt} &= rz - rs(x - x_r).\end{aligned}\tag{2.13}$$

Além dos parâmetros a , b , c e I , os parâmetros r , s e x_r foram adicionados e também são parâmetros de controle do sistema.

A Figura 10 exibe o comportamento dinâmico do potencial na membrana neuronal pelo modelo HR a partir do sistema de equações (2.13) para diferentes valores de estímulo externo. Seguindo o trabalho de Dhamala (43) os parâmetros de controle permanecem constantes com valores iguais a : $a = 1,0$, $b = 3,0$, $c = 1,0$, $d = 5,0$, $r = 0,006$, $s = 4,0$ e $x_r = -1,6$.

Na Figura 10(a), podemos observar uma regularidade nos disparos e os picos são separados por um período de quiescência. Já na Figura 10(b), o aumento da corrente de estímulo externo causa a falta de periodicidade no potencial da membrana neuronal, resultando em diferentes intensidades de picos e caracterizando um comportamento caótico dos disparos neuronais. Na Figura 10(c), onde $I = 3,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, percebe-se que o aumento de corrente leva a uma sequência rápida de disparos. Os picos são separados por um período de quiescência menor, gerando disparos regulares e periódicos.

Figura 10 – Comportamento do potencial da membrana neuronal a partir do modelo HR. Em (a), onde $I = 2,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, é possível observar a regularidade dos disparos neuronais que são separados por períodos de quiescência. Em (b), o aumento de I para $3,2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ resulta em falta de periodicidade, evidenciando a existência de caos para o sistema nesta condição de estímulo externo. Já em (c), para I igual a $3,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, observamos um aumento na intensidade dos disparos. Os disparos se tornam regulares e com um menor período de quiescência entre eles.



Fonte: O autor

3 MODELO HODGKIN HUXLEY ADAPTADO

3.1 COMPORTAMENTO DINÂMICO DA MEMBRANA NEURONAL

O fluxo de íons pela membrana neuronal influencia o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal (V) (8). Em um modelo de compartimento único, a equação básica capaz de expressar essa relação é dada por:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt}. \quad (3.1)$$

A equação 3.1 afirma que a taxa de mudança da diferença de potencial da membrana (dV/dt) é proporcional à taxa com que as cargas iônicas se acumulam dentro da célula. Por sua vez, a taxa com que as cargas iônicas se acumulam dentro da célula é proporcional à corrente total que entra no neurônio (8, 39). Essas correntes são provenientes de todas as condutâncias dos canais iônicos da membrana, assim como as condutâncias sinápticas. Em certos casos, assumindo uma configuração experimental, pode ser qualquer corrente externa, por exemplo, uma corrente injetada na célula por meio de um eletrodo (40).

Portanto, se dQ/dt é proporcional as correntes que entram no neurônio, então a soma dessas correntes deve ser igual capacitância total da célula neuronal multiplicada pela taxa de variação do potencial de membrana. Então, podemos descrever a relação do fluxo iônico pela membrana com o seu potencial por meio da seguinte equação:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_l(V - E_l) - I_{\text{iônica}}, \quad (3.2)$$

onde C_m é a capacitância específica da membrana e é igual a $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, g_l é a condutância dos canais iônicos independentes da voltagem, E_l é o potencial reverso destes canais e $I_{\text{iônica}}$ é a soma das correntes iônicas parciais, ou seja, é a soma das correntes iônicas.

De modo geral, toda corrente iônica pode ser escrita em função de V (equação 3.3), onde a j -ésima corrente iônica é escrita como o produto da máxima condutância de cada íon j com a condutância g_j do respectivo íon. As variáveis m e n estão relacionadas com os processos de ativação e desativação dos canais iônicos e h é uma variável relacionada a inativação do canal iônico de sódio (22), enquanto $(V - E_j)$ é a diferença entre o potencial V da membrana neuronal e o potencial reverso E_j de cada íon em específico (8). Assim, a corrente iônica associada a cada íon j (I_j) pode ser descrita por:

$$I_j = g_j m^3 h^n (V - E_j). \quad (3.3)$$

Pela equação (3.3) se nota que, para simular o efeito de diferentes correntes iônicas na dinâmica do potencial de ação da membrana neuronal, precisamos apenas variar os valores de condutância. Portanto, quando desejamos analisar o efeito de cada corrente iônica na dinâmica do potencial da membrana neuronal, variamos apenas o valor das condutâncias.

3.2 DESCRIÇÃO DAS CORRENTES IÔNICAS

A corrente iônica $I_{iônica}$ apresentada na equação 3.2 é a soma das correntes iônicas que transitam pela membrana neuronal. Neste trabalho, estamos interessados em compreender o efeito dos canais iônicos de potássio lento e cálcio de baixo e alto limiar, no comportamento dinâmico da membrana neuronal, por isso utilizamos apenas as correntes associadas aos canais de interesse. Assim, $I_{iônica}$ é considerada a corrente total que circula no neurônio, sendo escrita da seguinte forma:

$$I_{iônica} = I_{Na} + I_K + I_M + I_L + I_T, \quad (3.4)$$

onde I_{Na} e I_K são as correntes de sódio e potássio descritas pelo modelo de Hodgkin-Huxley (22). I_M é a corrente de potássio lento, I_L representa uma corrente de cálcio de alto limiar (44) e I_T é a corrente de cálcio de baixo limiar (46).

3.3 CORRENTES DE SÓDIO E DE POTÁSSIO

No ano de 1939, Hodgkin e Huxley inseriram um eletrodo capilar em um axônio gigante de lula. Desta forma, perceberam que o fluxo de íons pela membrana, principalmente de sódio e potássio, ocasiona uma diferença de potencial, o que torna possível quantificar a capacitância da membrana neuronal (45). Em 1952, os autores propuseram um modelo baseado em um circuito capacitivo capaz de descrever com precisão as correntes de sódio e potássio, assim como sua influência no comportamento dinâmico do potencial de ação de um neurônio (22). Composto por um conjunto de quatro equações diferenciais (equação 2.3), o modelo foi ajustado pelos autores por meio das funções α e β (equações 2.4). Inicialmente ajustadas para o neurônio de lula, a adaptação desse modelo para o neurônio de um mamífero foi realizada anos mais tarde por Traub e Miles (47), com a contribuição dos trabalhos de Yamada (49) e Destexhe (48). O modelo adaptado é definido pelas seguintes equações:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\ \alpha_m &= \frac{-0,32(V - V_T - 13)}{\exp[-(V - V_T - 40)/5] - 1}, \\ \beta_m &= \frac{0,28(V - V_T - 40)}{\exp[(V - V_T - 40)/5] - 1}, \\ \alpha_h &= 0,128 \exp[-(V - V_T - 17)/18], \\ \beta_h &= \frac{4}{1 + \exp[-(V - V_T - 40)/5]}, \end{aligned} \quad (3.5)$$

e as correntes de potássio são descritas por:

$$\begin{aligned}
 I_K &= g_K n^4 (V - E_K), \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\
 \alpha_n &= \frac{-0,032(V - V_T - 15)}{\exp[-(V - V_T - 15)/5] - 1}, \\
 \beta_n &= 0,5 \exp[-(V - V_T - 10)/40].
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

Os valores de condutância para o sódio e o potássio são: $g_{Na} = 50 \text{ mS/cm}^2$ e $g_K = 5 \text{ mS/cm}^2$. E os valores de potencial reverso do sódio e do potássio são: $E_{Na} = 50 \text{ mV}$ e $E_K = -90 \text{ mV}$. A variável V_T é utilizada para ajustar o valor de limiar máximo.

3.4 CORRENTE DE POTÁSSIO LENTA

A corrente lenta de potássio (I_M) recebe esse nome porque opera em uma escala de tempo mais lenta do que a corrente de potássio comum ao modelo HH (50). Seu papel é fundamental na dinâmica neuronal, atuando tanto como um adaptador da frequência dos disparos neurais quanto como uma corrente de inativação. Em outras palavras, ela age como um inibidor do disparo neuronal (49). Sabemos que quando um neurônio começa a disparar, o potencial da membrana aumenta, tornando o interior do neurônio mais positivo. Neste momento, os canais iônicos de potássio lento se abrem e íons de potássio (K^+) começam a fluir para o meio extracelular como resposta ao aumento do potencial da membrana neuronal (51). O movimento dessas cargas positivas para fora do meio intracelular ajuda a redefinir o potencial da membrana neuronal para seu valor de repouso, evitando que o neurônio dispare com muita frequência, permitindo que o neurônio mantenha uma taxa estável de disparos, o que é essencial para o processamento adequado de informações. Para descrever essas correntes, utilizamos as equações descritas por Yamada *et al.* (49):

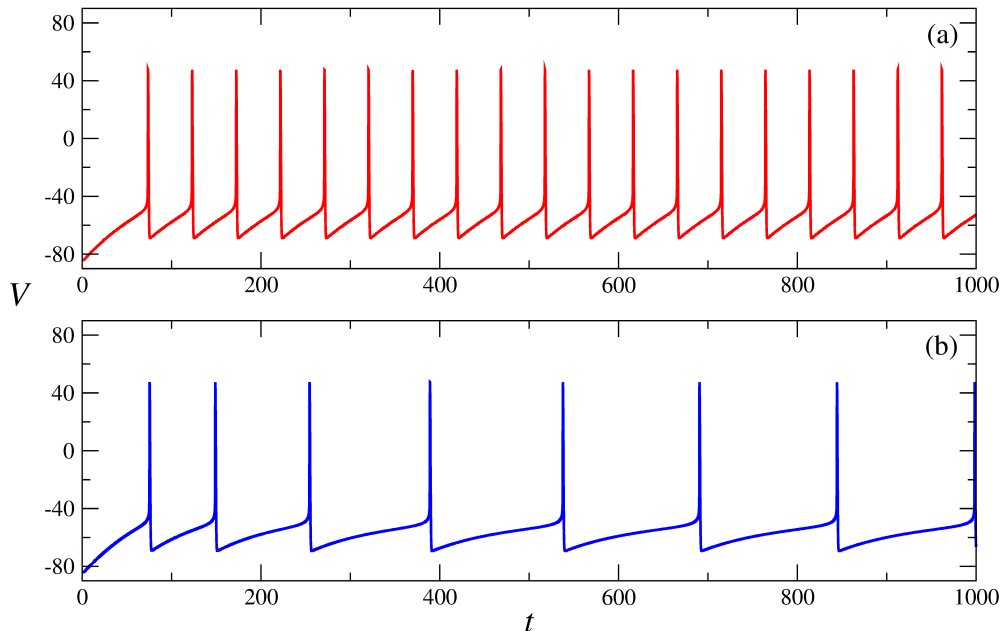
$$\begin{aligned}
 I_M &= g_M p (V - E_K), \\
 \frac{dp}{dt} &= (p_\infty(V) - p) / \tau_p(V), \\
 p_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[-(v + 35)/10]}, \\
 \tau_p(V) &= \frac{\tau_{max}}{3,3 \exp[(V + 35)/20] + \exp[-(V + 35)/20]},
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

onde a função $p_\infty(V)$ indica a probabilidade do canal iônico estar ou não aberto. Se o canal iônico estiver aberto, a função $\tau_p(v)$ indica o tempo ele permaneceu neste estado, sendo que $\tau_{max} = 4 \text{ s}$ é o tempo máximo que o canal iônico de potássio lento pode ficar aberto (49).

A Figura 11(a) apresenta a dinâmica de disparos da membrana neuronal para o modelo HH original, ou seja, apenas com as correntes iônicas I_{Na} e I_K descritas pelas equações (3.5) e (3.6).

Em (b) vemos o modelo HH com a adição da corrente iônica de potássio lento I_M .

Figura 11 – Comparação do comportamento dinâmico da membrana neuronal. Em (a) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal promovido pelo clássico modelo HH. Em (b) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal com a adição da condutância de potássio lento $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$. Não foram incluídos os efeitos das condutâncias relacionadas aos íons de cálcio.



Fonte: O autor

3.5 CORRENTES DE CÁLCIO

Os íons de cálcio (Ca^{2+}), embora em menor concentração se comparados a outros íons como sódio e potássio, têm um impacto profundo na dinâmica neuronal. Reuveni e colaboradores observaram que as correntes iônicas de cálcio estão relacionadas a regulação e aos padrões de disparos neuronais (44). Outro ponto a se destacar é a relação das correntes de cálcio com os canais iônicos de potássio. Reuveni e colaboradores apontam que as correntes de cálcio podem ativar canais de potássio, que podem então contribuir para a fase de repolarização do potencial de ação. Em seu trabalho, os autores concluem que dois tipos de correntes de cálcio influenciam no comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal, sendo a corrente de cálcio de alto limiar responsável por promover a dinâmica de *bursts*.

O conjunto de equações que descrevem a corrente de cálcio de alto limiar são escritas da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
I_L &= g_L q^2 r (V - E_{Ca}), \\
\frac{dq}{dt} &= \alpha_q(V)(1 - q) - \beta_q(V)q, \\
\frac{dr}{dt} &= \alpha_r(V)(1 - r)\beta_r(V)r, \\
\alpha_q &= \frac{0,055(-27 - V)}{\exp[(-27 - V)/3,8] - 1}, \\
\beta_q &= 0,94 \exp[(-75 - b)/17], \\
\alpha_r &= 0,000457 \exp[(-13 - V)/50], \\
\beta_r &= \frac{0,0065}{\exp[(-15 - V)/28] + 1},
\end{aligned} \tag{3.8}$$

onde o máximo valor de condutância para I_L é $g_L = 0,3 \text{ mS/cm}^2$ e $E_{Ca} = 120 \text{ mV}$ é o valor do potencial reverso do cálcio.

Um segundo comportamento dinâmico da membrana neuronal que é promovido pela corrente de cálcio é o comportamento de *bursts* iniciais. Nesse caso, logo no início do disparo do potencial de ação da membrana, ocorre o padrão de *bursts*. Em seguida, os disparos voltam a ocorrer normalmente, ou seja, o potencial da membrana dispara, em seguida repolariza, passa pelo período refratário e volta a disparar. Esse resultado foi observado em estudos sobre neurônios talâmicos (52) e o conjunto de equações que descrevem a corrente de cálcio de baixo limiar é dado por:

$$\begin{aligned}
I_T &= g_T s_\infty^2 u (V - E_{Ca}), \\
\frac{du}{dt} &= (u_\infty(V) - u) / \tau_u(V), \\
s_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[-(V + V_x + 57)/62]}, \\
u_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[-(V + V_x + 81)/4]}, \\
\tau_u(V) &= 30,8 + \frac{211,4 + \exp[(V + V_x + 113,2)/5]}{1 + \exp[(V + V_x + 84)/3,2]},
\end{aligned}$$

onde $g_T = 20 \text{ mS/cm}^2$ é a condutância máxima da corrente de cálcio de baixo limiar. $V_x = 2 \text{ mV}$ é a voltagem da qual a corrente é dependente, as funções $s_\infty(V)$ e $u_\infty(V)$ estão relacionadas com a probabilidade dos canais iônicos estarem abertos ou fechados. Se os canais iônicos estiverem abertos, a função $\tau_u(V)$ indica por quanto tempo os canais permaneceram neste estado.

A Figura 12 exibe uma comparação dos comportamentos dinâmicos da membrana neuronal. Em (a) temos os potenciais de ação da membrana para o modelo HH. Em (b) acrescentamos o efeito da condutância de cálcio de baixo limiar g_T . Observamos o surgimento de *bursts* logo no início da simulação. Para este caso utilizamos $g_L = 0,0$ e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$, onde o valor

da condutância g_M é responsável pela adaptação dos disparos neuronais que pode ser observada durante a simulação. Em (c) acrescentamos o efeito da condutância de cálcio de alto limiar g_L . O comportamento dinâmico de *bursts* periódicos fica evidente durante toda a simulação. Neste caso, mantivemos $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$, enquanto não consideramos a presença da condutância g_T .

Com a difusão dos íons de cálcio pela membrana neuronal, surge uma diferença de concentração entre o meio intracelular e extracelular. Como consequência, surge um campo elétrico com direção contrária ao gradiente de difusão, ocasionando em um potencial reverso que impede que íons de cálcio continuem passando pela membrana. Esse potencial reverso (E_{Ca}) é igual a:

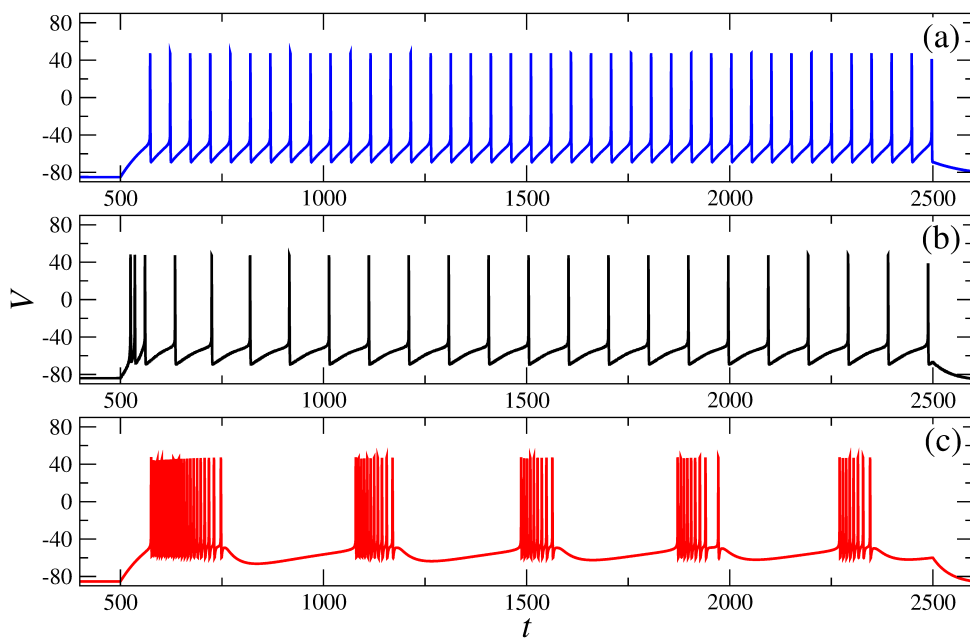
$$E_{Ca} = \frac{RT}{2F} \times \log \left(\frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i} \right), \quad (3.9)$$

onde a constante universal dos gases é dada por $R = 8,31 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, a temperatura, em Kelvin é dada por $T = 309,15 \text{ K}$, a constante de Faraday é dada por $F = 96485 \text{ Cmol}^{-1}$, $[Ca^{2+}]_o = 2,0 \text{ nM}$ é a concentração extracelular de íons de cálcio. A dinâmica da concentração de cálcio é dada por:

$$\frac{[Ca^{2+}]_i}{dt} = \frac{-5,0(I_L + I_T)}{Fd} + \frac{[Ca^{2+}]_\infty - [Ca^{2+}]_i}{\tau_r}, \quad (3.10)$$

onde $[Ca^{2+}]_i$ é a concentração intracelular de íons de cálcio, $[Ca^{2+}]_\infty$ é a concentração máxima de íons de cálcio no interior da célula, $d = 1 \mu\text{m}$ e $\tau_r = 5 \text{ ms}$.

Figura 12 – Comparação do comportamento dinâmico da membrana neuronal. Em (a) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal promovido pelo clássico modelo HH. Em (b) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal com a adição da condutância de cálcio de baixo limiar $g_T = 0,04 \text{ mS/cm}^2$. As demais condutâncias são iguais a: $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$ e $g_L = 0,0$. Em (c) o comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal com a adição da condutância de cálcio de alto limiar $g_L = 0,3 \text{ mS/cm}^2$. As demais condutâncias são iguais a: $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$ e $g_T = 0,0$.



Fonte: O autor

4 EFEITOS DOS CANAIS DE POTÁSSIO E CÁLCIO

4.1 FREQUÊNCIA DE DISPAROS E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO

A análise da frequência de disparos (F) e do coeficiente de variação (CV) é importante para a compreensão da dinâmica do potencial de ação neuronal. Para calcular F , utiliza-se a frequência média dos *spikes* gerados por um neurônio, ou pelos neurônios pertencentes a uma rede, ao longo de um intervalo de tempo. Desta forma, F pode ser descrito como:

$$F = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{1}{T} \int_0^T \delta(t - t_i) dt \right), \quad (4.1)$$

onde t_i é o tempo do primeiro disparo, $T = 5\text{ s}$ é o intervalo de tempo considerado para essa análise e N é o número de neurônios.

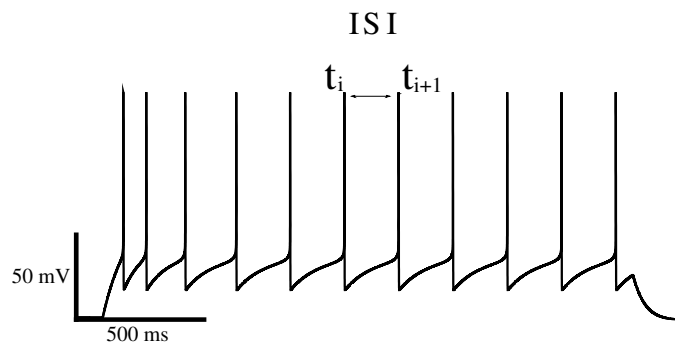
De forma complementar, o CV é calculado utilizando os intervalos entre disparos (ISI - do inglês *Inter-Spike Intervals*)(Figura 13), em que o i -ésimo intervalo é definido como a diferença entre dois tempos consecutivos de disparos t_{i+1} e t_i , ou seja, $ISI = t_{i+1} - t_i > 0$. Assim, definimos que o CV é a razão do desvio padrão do intervalo de tempo entre os disparos pela média de tempo entre os disparos. Logo, podemos descrever o CV da seguinte forma:

$$CV_i = \frac{\sqrt{\langle (ISI_i - \langle ISI_i \rangle)^2 \rangle}}{\langle ISI_i \rangle}, \quad (4.2)$$

onde o índice i indica o número do neurônio, ou seja, para $i = 1$ temos CV para o neurônio isolado. Por outro lado, em uma rede neuronal onde $i = 1, 2, 3, \dots, N$ o CV médio pode ser calculado a partir da equação:

$$CV = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N CV_i. \quad (4.3)$$

Figura 13 – O intervalo ente disparos (ISI - do inglês *Inter-Spike Intervals*) é calculado como a diferença entre dois tempos consecutivos de disparos t_{i+1} e t_i , ou seja, $ISI = t_{i+1} - t_i > 0$.

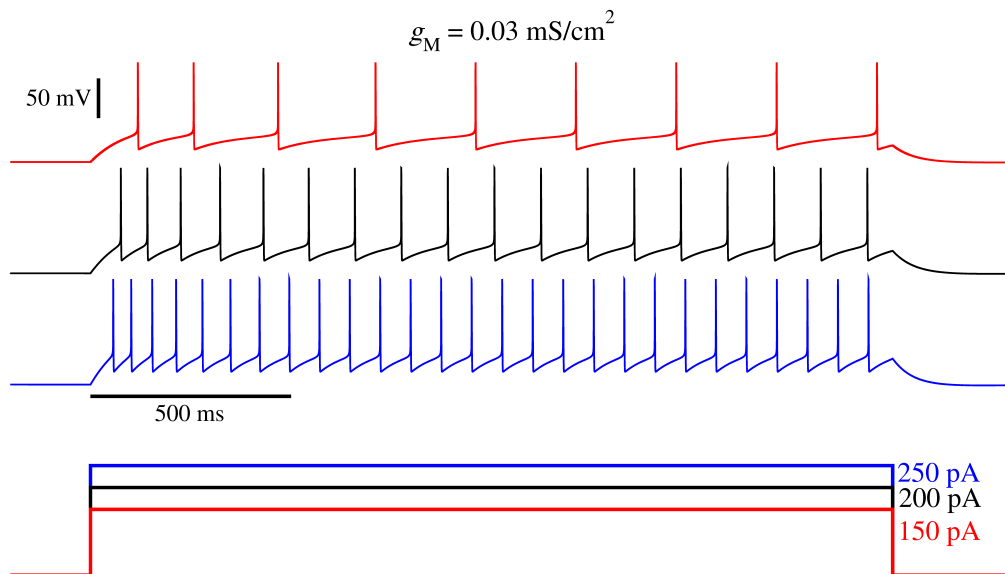


4.2 NEURÔNIO ISOLADO

Iniciamos esta seção apresentando os resultados que descrevem as principais características do comportamento dinâmico do potencial da membrana neuronal de um único neurônio. Os resultados obtidos demonstram a dependência que as propriedades biofísicas do neurônio têm da corrente iônica lenta de potássio e da presença das correntes iônicas de cálcio.

A Figura 14 descreve uma frequência regular de disparos de um neurônio para diferentes intensidades de (I). O modelo inclui as correntes iônicas de sódio (I_{Na}) e potássio (I_K), responsáveis por gerar o disparo, e a corrente iônica de potássio lento (I_M) para a adaptação da frequência de disparos. Além disso, a frequência de disparos da membrana neuronal aumenta conforme a intensidade de I também aumenta.

Figura 14 – Modelo de disparos regulares de um neurônio, com as correntes iônica de sódio (I_{Na}) e potássio (I_k) do modelo HH responsáveis por gerar o disparo com a adição da corrente de potássio lenta (I_M) para a adaptação da frequência de disparos.

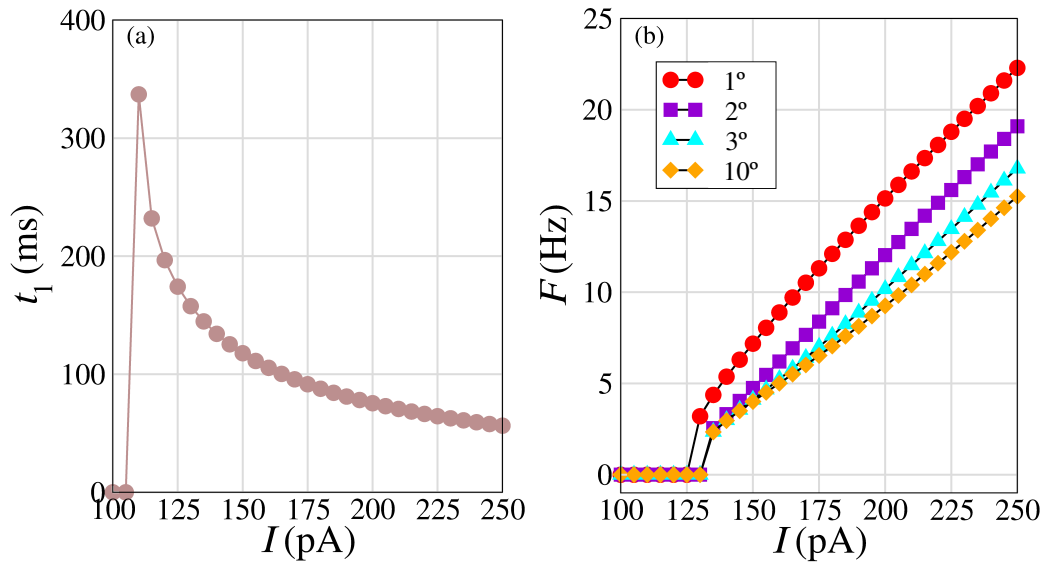


Fonte: O autor

A Figura 15(a) apresenta uma relação do tempo para o primeiro disparo em função da intensidade do estímulo externo. Foi possível observar que para intensidades de I iguais a 110 pA, o neurônio exibe um único disparo após, aproximadamente, 350 ms. O segundo disparo ocorre para $I = 130$ pA, onde a primeira frequência F é obtida a partir de $1/\text{ISI}$. A partir de $I > 135$ pA (Figura 15(b)), disparos regulares podem ser observados e, conforme a intensidade de I aumenta, não ocorrem *bursting*, mas ocorre um aumento linear na frequência de disparos, apresentando frequências progressivamente mais baixas para cada disparo no trem de disparo, como consequência do mecanismo de adaptação do neurônio.

Para compreender os efeitos da condutância do potássio lento g_M e de I na frequência de disparos do potencial de ação da membrana neuronal F , desenvolvemos o diagram de cor apresentado na Figura 16. Na Figura 16(a), temos a frequência F (em cor) como função da

Figura 15 – (a) Tempo para o primeiro disparo (t_1) em função da intensidade da corrente externa aplicada. (b) F em função de I , [onde a taxa de disparo instantâneo (inverso do intervalo entre disparos) é representada em função de I . As curvas indicadas por diferentes cores correspondem ao 1°, ao 2°, ao 3° e ao 10° trens de disparo.]

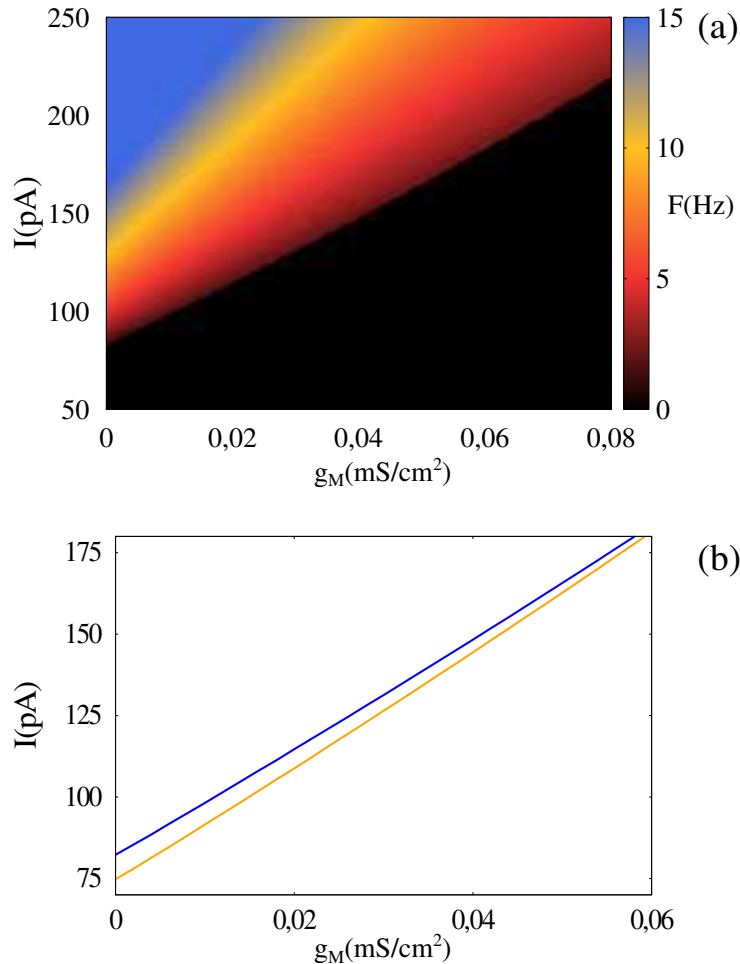


Fonte: O autor

condutância do potássio lento g_M e de I , onde F é calculado considerando um intervalo de tempo de 5 segundos. A condutância g_M tem uma grande influência na forma como o neurônio dispara. Pode-se notar como g_M altera o valor mínimo de I necessário para disparar o potencial de ação do neurônio. Além disso, para maiores valores de g_M o valor da frequência F de disparos diminui para o mesmo valor de I . Assim, observamos que a corrente lenta de K^+ (I_M) que está relacionada com a adaptação da frequência dos disparos, exerce uma forte influência na resposta do disparo neural a estímulos externos. A Figura 16 (b) evidencia o comportamento da corrente de cálcio de baixo limiar (I_T) (linha amarela) e o comportamento das correntes de cálcio de alto limiar (I_L) (linha azul). Assim, observamos que as correntes de cálcio de baixo limiar apresentam pequenas alterações nos valores de F , enquanto que as correntes de cálcio de alto limiar têm um efeito quase nulo sobre os valores de F .

Com o intuito de compreender o papel das correntes de cálcio no modelo de neurônio, desenvolvemos alguns diagramas que exibem o efeito da variação das condutâncias de cálcio de baixo limiar (g_T) e de alto limiar (g_L) (Figura 17). Para isso, delimitamos o intervalo de parâmetros com base em valores de frequência de disparos inferior a 20 Hz. A Figura 17 exibe diagramas de cores (g_T , g_L) e (g_M , g_L) para F e CV. Observamos que, a frequência observada permanece inferior a 12 Hz para $g_M > 0,03 \text{ mS/cm}^2$ e $g_L < 0,025 \text{ mS/cm}^2$ (Figura 17 (a)), o que é comumente encontrado em neurônios do córtex somatossensorial de ratos (53). Observamos que o coeficiente de variação (CV) passa por uma transição de 0,3 para 1,0, dependendo do valor de g_L e g_M . Essa transição de CV ocorre de forma abrupta em, aproximadamente, $g_L = 0,25 \text{ mS/cm}^2$ (Figura 17 (b)). Na Figura 17 (c) vemos que a explosão

Figura 16 – (a) Frequência de disparos F , considerando uma janela de disparos de 5,0 segundos, em função da corrente iônica I e da condutância do potássio lento g_M . Para a região colorida do gráfico tem-se $F > 0$ para $g_T = 0$ e $g_L = 0$. (b) Linhas de transição para $g_T = 0$ e $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$ (linha azul), e $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$ e $g_L = 0$ (linha amarela). Outros parâmetros são: $L = d = 96 \mu\text{m}$, $g_{leak} = 0,01 \text{ mS/cm}^2$, $E_{leak} = -85 \text{ mV}$, $g_{Na} = 50 \text{ mS/cm}^2$, $V_T = -55 \text{ mS/cm}^2$, $g_K = 5 \text{ mS/cm}^2$, $\tau_{max} = 1000 \text{ ms}$, e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$.

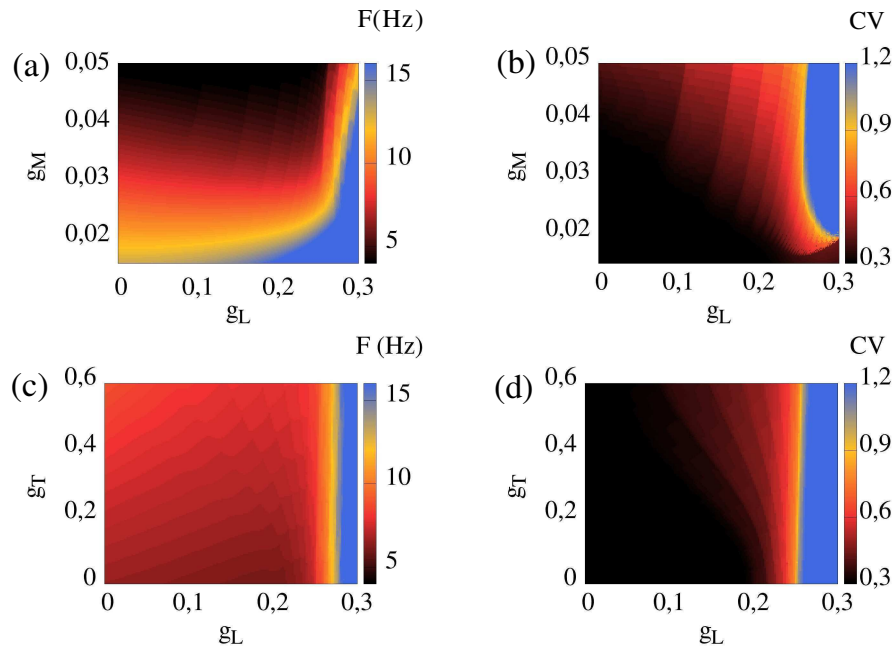


Fonte: o autor

inicial se estende para um padrão de *bursts* sustentados pela influência do Ca^{2+} de alto limiar, é possível, esse fenômeno fica evidente para $g_L > 0,026 \text{ mS/cm}^2$ (Figura 17 (d)).

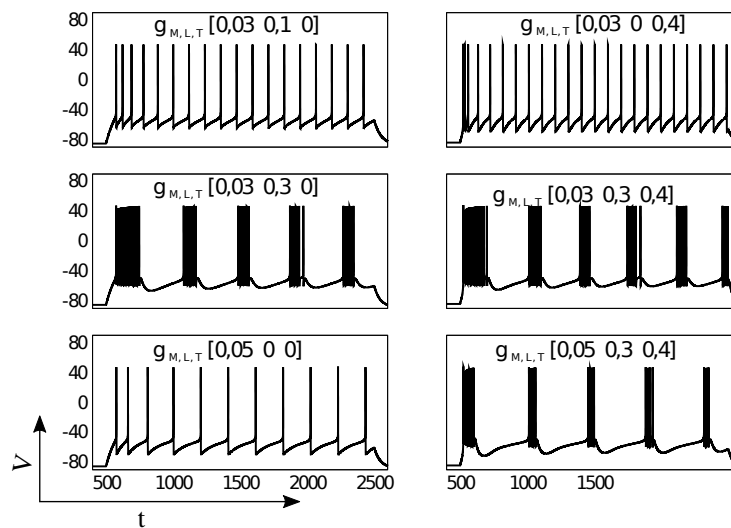
Na Figura 18 temos os resultados de algumas simulações selecionadas. Podemos observar que os dois principais efeitos do aumento de g_T são reduzir o tempo até o primeiro disparo e gerar o padrão de disparos em *bursts* iniciais. Para alguns valores de g_L e g_M combinados, surgem padrões de *bursts* regulares. Além disso, a amplitude de I também é responsável pela alteração na área em que a atividade de *bursts* regulares ($CV > 1,0$) é observada nos diagramas. Outro ponto a se destacar é que, para valores maiores de I , ocorre um aumento nos valores mínimos de g_M necessários para produzir *bursts*. Para $I = 200 \text{ pA}$ o valor mínimo de g_m é de $0,022 \text{ mS/cm}^2$, enquanto que para $I = 250 \text{ pA}$ é necessário $g_M > 0,038 \text{ mS/cm}^2$.

Figura 17 – Padrões de disparos para diferentes valores de I_M , I_T e I_L . Em (a) tem-se a frequência de disparos no diagrama (g_M, g_L) para $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$. Em (b) tem-se o coeficiente de variação (g_M, g_L) para $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$. Em (c) tem-se frequência de disparos no diagrama (g_T, g_L) para $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$. Em (d) tem-se o coeficiente de variação (g_T, g_L) para $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$.



Fonte: O autor

Figura 18 – Exemplos de padrões de disparos considerando diferentes valores de g_M , g_L e g_T . Os valores dos parâmetros são mostrados acima de cada padrão. Consideramos $I = 200 \text{ pA}$.



Fonte: O autor

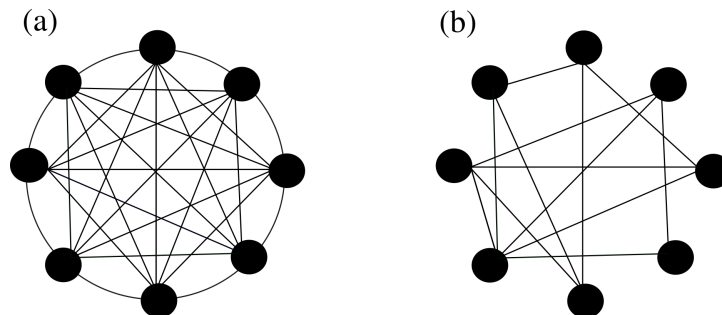
4.3 NEURÔNIOS ACOPLADOS

4.3.1 REDES ALEATÓRIAS

Inúmeros sistemas reais podem ser modelados através de redes complexas. Tais redes podem ser tratadas matematicamente como um grafo (54), sendo formadas por nós e arestas. O sistema nervoso é um bom exemplo de rede complexa, onde os neurônios, assim como regiões do cérebro, podem ser vistos como nós, enquanto as sinapses fazem o papel de arestas (54).

Para modelar o sistema nervoso algumas topologias vêm sendo utilizadas. Uma aproximação é a rede neuronal como uma rede regular global, onde todos os neurônios (nós) estão interligados uns com os outros (55) (Figura 19 (a)). No entanto, em certos contextos, uma topologia que aproxima a modelagem de uma rede neural da realidade é a rede aleatória (56) (Figura 19(b)). Em um cérebro, a conexão entre neurônios podem ser locais (neurônios conectados com seus vizinhos mais próximos) e não locais (conexões de longa distância) (57). São as conexões de longa distância que produzem uma rede com baixa densidade de conexão, o que produz uma rede esparsa que pode ser modelada a partir de uma rede aleatória.

Figura 19 – Representação de redes com $N = 8$. Em (a) uma rede com topologia global, e em (b) uma rede com topologia aleatória.



Fonte: O autor

Nesta dissertação, consideramos uma rede neuronal aleatória composta por mil neurônios de Hodgkin-Huxley. A rede é composta por 80% de neurônios excitatórios, ou seja, neurônios que provocam a despolarização da membrana pós-sináptica, enquanto os 20% restantes são neurônios inibitórios, responsáveis pela hiperpolarização da membrana pós-sináptica. Implementamos uma rede de Erdős-Rényi sem autoconexões, com probabilidade de conexão de $p = 1$. Para representar cada um dos neurônios i pertencentes a rede utilizamos a equação 3.1, com adição das conexões sinápticas.

$$C_m A \frac{dV_i}{dt} = A(-g_l(V_i - E_l) - I_{i\text{ônica}} + I_{\text{sin}}) + I, \quad (4.4)$$

onde V_i representa o potencial da membrana de cada neurônio, $I_{i\text{ônica}}$ corresponde as correntes iônicas, I é a corrente externa de mesma intensidade para todos os neurônios e $A = 0,2895 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$ representa a área da membrana. Para a área do neurônio consideramos a área de um

cilindro igual a $A = \pi dL$, com $d = L = 0,0096 \text{ cm}$ (58). A capacitância específica da membrana é $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, entretanto, a capacitância total é $0,2895 \times 10^{-3} \mu\text{F}$. Ressaltamos que todos os termos da equação 4.4 possuem unidade de corrente μA . Os parâmetros g_l , f_{Na} , g_K , g_M , g_L , g_T e g_{sin} possuem a unidade mS/cm^2 .

A corrente sináptica que chega a cada um dos neurônios i é dada por:

$$I_{sin}^i = \sum_{k=1}^N (V_{rev}^k - V_i) M_{ik} g_K, \quad (4.5)$$

onde V_{rev}^i representa o potencial reverso sináptico, M é a matriz adjacência das conexões e g_k é a condutância sináptica do neurônio k . V_{rev}^i assume valor igual a $V_{rev}^i = V_{rev}^{exc} = 0 \text{ mV}$ para a sinapse excitatória e $V_{rev}^i = V_{rev}^{inh} = -80 \text{ mV}$ para a sinapse inibitória do neurônio k . A matrix adjacência é composta pelo elemento M_{ij} . Quando M_{ij} igual a 1, a matriz representa as conexões do neurônio k ao neurônio i . M_{ij} igual a 0 representa à ausência de conexões. O parâmetro g_k é atualizado no momento em que o neurônio k ultrapassa $V = 0$ com $dV/dt > 0$. O tempo dos disparos de um determinado neurônio k é denotado como tk , e também é definido por essas duas condições no potencial da membrana. Dessa forma, a atualização nas condutâncias sinápticas é representada por $g_k \rightarrow g_k + g_{sin}$, onde g_{sin} é a intensidade química das atualizações sinápticas, e é a mesma para as conexões excitatórias e inibitórias. Além da regra de atualização devido ao disparo, cada condutância sináptica g_k evolui por um decaimento exponencial descrito por $dg_k/dt = -g_k/\tau_{sin}$, onde $\tau_{sin} = 0,5 \text{ ms}$.

4.3.2 SINCRONIZAÇÃO

A sincronização é um processo no qual diversos sistemas ajustam uma propriedade do seu movimento devido a um acoplamento adequado ou a uma força externa (59). Historicamente, o fenômeno da sincronização é estudado desde os primórdios da Física (59). Ainda no século XVII, Cristian Huygens descobriu que os pêndulos de dois relógios movimentam-se da mesma maneira quando suas fases de oscilação são sincronizadas (59, 60). Após Huygens, diversos pesquisadores investigaram o fenômeno de sincronização, constando que sua presença ocorre desde sistemas envolvendo células cardíacas ao piscar de luzes de comunidades de vaga-lumes (61).

A sincronização também ocorre em uma rede neuronal. Nesse caso, cada elemento da rede, ou seja, cada neurônio é descrito em termos de uma variável que evolui no tempo. Dessa forma, cada neurônio se comporta como um oscilador, pois quando sua variável associada atinge um valor limiar, este emite um pulso (potencial de ação) e retorna para seu estado de repouso (62).

A sincronização de disparos neuronais é uma importante propriedade para compreender algumas doenças cerebrais, como o mal de Parkinson e a epilepsia (63). Tais enfermidades estão intimamente relacionadas com comportamentos dinâmicos de "bursts" sincronizados. Por outro lado, atividades neuronais sincronizadas em determinadas áreas do cérebro

são fundamentais para o funcionamento motor do corpo humano, para o processamento de informações sensoriais e para processo de aprendizagem (64). Neste trabalho, estudamos o efeito da intensidade de acoplamento g_{sin} em padrões de sincronização de disparos de neurônios pertencentes a uma rede neuronal (Figuras 20 e 21).

Para medir o nível de sincronização exibido pela rede neuronal, consideramos o parâmetro de ordem de Kuramoto (65), que é descrito por

$$\rho(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp[i\Psi_j(t)] \right|, \quad (4.6)$$

onde a fase de cada neurônio j é representada por

$$\Psi_j(t) = 2\pi \frac{t - t_{j,m}}{t_{j,m+1} - t_{j,m}}, \quad (4.7)$$

com $t_{j,m}$ representando o m -ésimo *spike* do neurônio j . O tempo t é um parâmetro definido no intervalo $t_{j,m} < t < t_{j,m+1}$. O parâmetro de ordem médio de Kuramoto é calculado por

$$R = \frac{1}{t_{fin} - t_{ini}} \int_{t_{ini}}^{t_{fin}} \rho(t) dt, \quad (4.8)$$

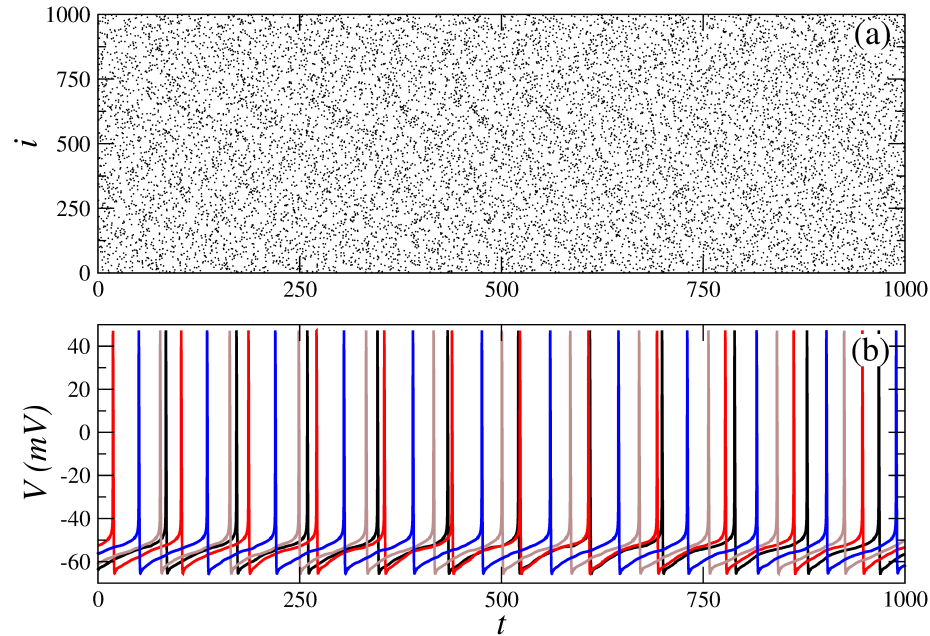
onde t_{ini} e t_{fin} representam o tempo inicial e final de análise de sincronização na rede neuronal.

Para compreender o efeito da intensidade de g_{sin} na dinâmica da rede neuronal, plotamos o gráfico conhecido como *raster plot*. Este gráfico é uma representação de ocorrências de eventos ao longo do tempo (3). Neste trabalho, os *raster plot* marcam o momento em que ocorre o disparo de cada neurônio da rede.

Como consequência da medida do parâmetro de ordem de Kuramoto, observamos que, para baixas intensidades de g_{sin} (Figura 20), os neurônios que compõe a rede disparam de forma assíncrona. No entanto, para maiores intensidade de g_{sin} (Figura 21), os neurônios disparam sincronizadamente, formando padrões de *bursts* periódicos.

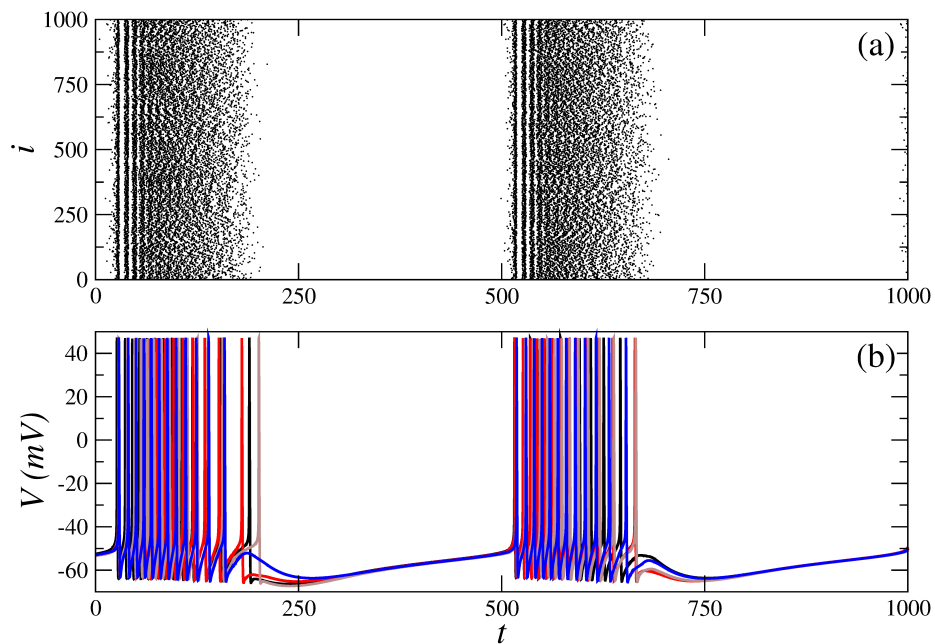
Em seu trabalho de 2017, Borges e colaboradores (66) mostram que a intensidade de g_{sin} afeta diretamente o comportamento dinâmico da rede neuronal. Isso ocorre porque a rede é formada por duas componentes, os neurônios e suas conexões. Quando a intensidade de g_{sin} é fraca, os neurônios trabalham individualmente. À medida que a intensidade de g_{sin} aumenta, correntes extras provenientes dos demais neurônios acoplados atuam de forma a adaptar o comportamento dinâmico do neurônio. Os resultados obtidos neste trabalho corroboram a afirmação feita por Borges e colaboradores.

Figura 20 – (a) *Raster plot* marcando a ocorrência de disparos de cada neurônio ao longo do tempo. (b) Potenciais de ação de neurônios pertencentes a rede. A baixa intensidade de acoplamento (g_{sin}) entre os neurônios faz com que os neurônios trabalhem individualmente o que produz a dinâmica de disparos assíncronos para os parâmetros $I = 175 \text{ pA}$, $g_{sin} = 6 \text{ mS/cm}^2$, $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$, $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$ e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$.



Fonte: O autor

Figura 21 – (a) *Raster plot* marcando a ocorrência de disparos de cada neurônio ao longo do tempo. (b) Potenciais de ação de neurônios pertencentes a rede. A maior intensidade de acoplamento (g_{sin}) entre os neurônios faz com que padrões dinâmicos sincronizados de *bursts* surjam na rede para os parâmetros $I = 175 \text{ pA}$, $g_{sin} = 11 \text{ mS/cm}^2$, $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$, $g_T = 0,4 \text{ mS/cm}^2$ e $g_M = 0,03 \text{ mS/cm}^2$.



Fonte: O autor

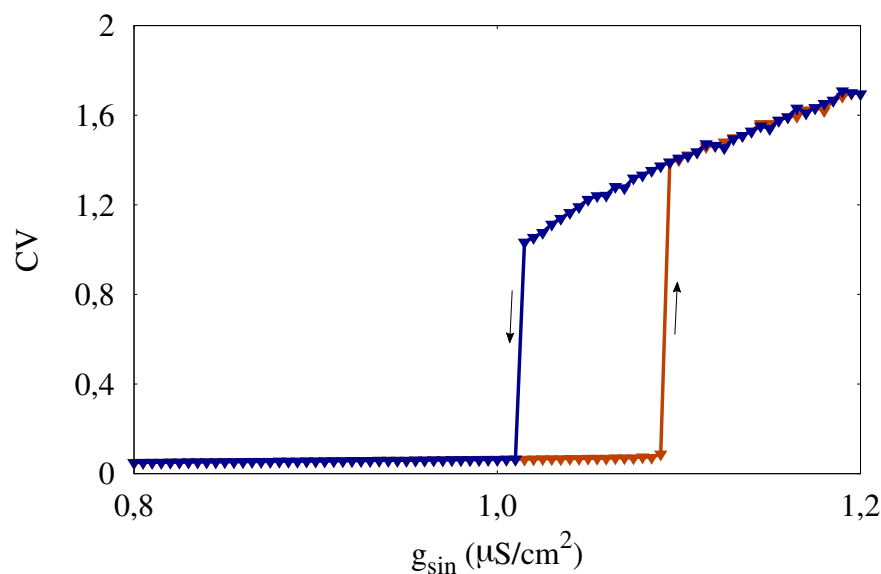
4.4 BIESTABILIDADE EM REDES NEURONAIS

O surgimento de padrões sincronizados de *bursts* na rede, como consequência do aumento da intensidade de g_{sin} , tem um efeito marcante na medida de CV. Considerando uma rede estável, podemos utilizar o CV como medida para caracterizar a presença de *bursts* na rede. Assim, se $CV < 0,5$ a rede não apresenta *bursts* e se $CV > 0,5$ a rede apresenta a dinâmica de *bursts* (67).

A Figura 22 expõe uma curva de histerese para o CV, onde observamos a região de transição da dinâmica de disparos desincronizados para *bursts*. Para I constante e igual a $175,0\text{pA}$, percebe-se que a transição começa de *spikes* ocorre aproximadamente em $g_{sin} = 1,09\mu\text{S}/\text{cm}^2$, enquanto a transição de *bursts* para para *spikes* ocorre aproximadamente em $g_{sin} = 1,0\mu\text{S}/\text{cm}^2$. Considerando os valores de CV na região delimitada, infere-se que disparos com comportamento dinâmico assíncronos coexistem com comportamento dinâmicos de *bursts* sincronizados, o que indicada a presença de um comportamento biestável da rede.

Como utilizamos o modelo sem a presença das correntes de cálcio, ou seja, $g_L = 0$ e $g_T = 0$, os resultados demonstram que a corrente de potássio lenta (aqui considerada como $g_M = 0,03\text{mS}/\text{cm}^2$) pode promover dinâmicas bistáveis em redes neurais. Esse tipo de observação relacionada a um parâmetro biofisiologicamente fundamentado é um fator-chave para compreender como a bistabilidade se relaciona a outros fenômenos cerebrais, como tomada de decisões ou patologias como a epilepsia. A transição de *spike* para *burst* em rede foi observada em (14) para o modelo de neurônio *Integrate and fire* e, posteriormente, a bistabilidade em redes neurais usando esse modelo simples de neurônio foi relacionada a crises epiléticas (68, 69).

Figura 22 – Gráfico de CV para valores crescentes de g_{sin} (triângulos laranjas) e para valores decrescente de g_{sin} (triângulos azuis). Nota-se que na região entre $g_{sin} = 1,09\mu\text{S}/\text{cm}^2$ e $g_{sin} = 1,18\mu\text{S}/\text{cm}^2$ existe uma região de coexistência entre disparos com comportamento dinâmico assíncrono e *bursts* com comportamento dinâmico sincronizado.



Fonte: O autor

5 CONCLUSÃO

Nesta dissertação, estudamos o comportamento dinâmico do potencial de ação de um único neurônio e de uma rede neuronal sob a influência dos canais iônicos de potássio lento e de cálcio de baixo e alto limiar. Através de medidas usuais, como frequência de disparos e coeficiente de variação, inferimos que, para um único neurônio, modelado a partir das equações do clássico modelo Hodgkin-Huxley, a condutância g_M altera o valor mínimo de I necessário para disparar o potencial de ação do neurônio, além de diminuir a frequência de disparos para os mesmos valores de I . Evidenciado o papel do íon de potássio lento como adaptador da frequência de disparos.

Ao incluir o efeito das condutâncias g_L e g_T , notamos a fraca influência das correntes de cálcio na frequência de disparos neuronais. Em contrapartida, observamos que outros efeitos na dinâmica da membrana neuronal são resultados da variação das condutâncias associadas aos íons de cálcio. O aumento de g_T reduz o tempo necessário para que o primeiro disparo do neurônio ocorra, além de promover o padrão dinâmico de *bursts* no início da simulação, sendo que, com o decorrer da simulação este comportamento transita para um padrão de *spikes* com adaptação devido a influência da condutância g_M .

Ao estudar a influência do íon de cálcio de alto limiar, notamos que, para valores específicos de g_L combinados com valores de g_M , o cálcio de alto limiar promove a ocorrência de padrões de *bursts* regulares. Ademais, ressaltamos o efeito de I como um modificador do padrão dinâmico de *bursts*. Os nossos resultados apontam que, ao aumentar a intensidade de I se faz necessários maiores valores de g_M para surgir o padrão de *burst*, sendo este o responsável por alterar a região de atividade em *bursts*.

Em um segundo momento, avaliamos uma rede neuronal modelada como uma rede de Erdős-Renyi considerando mil neurônios HH. Implementamos a rede sem autoconexões, considerando uma probabilidade de conexão $p = 1$. Assim, representamos cada um dos neurônios i com a adição das conexões sinápticas g_{sin} .

A primeira abordagem foi compreender o efeito da intensidade g_{sin} no comportamento dinâmico da rede. Os resultados obtidos neste trabalho, apontam que uma baixa intensidade de acoplamento, ou seja, para baixos valores de g_{sin} , os neurônios que compõe a rede trabalham individualmente, ocasionando em um comportamento dinâmico assíncrono de *spikes*. Ao aumentar a intensidade de g_{sin} observamos que o comportamento dinâmico da rede transita de *spikes* assíncronos para o comportamento dinâmico sincronizado de *bursts* regulares.

Com o surgimento de padrões sincronizados na rede, como consequência do aumento de g_{sin} , notamos a influência da intensidade de acoplamento no coeficiente de variação. Fixando $I = 175,0 pA$, percebemos que a transição da dinâmica de *spikes* para *burst* começa aproximadamente em $g_{sin} = 1,09 mS/cm^2$, enquanto a transição de padrões dinâmicos de *bursts* para *spikes* ocorre em aproximadamente $g_{sin} = 1,18 mS/cm^2$. Como não consideramos o efeito dos canais iônicos de cálcio, nossos resultados demonstraram como os íons de potássio lento possuem a

característica de promover dinâmicas de biestabilidade na rede neuronal.

Os resultados obtidos nesta dissertação, oferecem uma visão mais clara das complexas interações iônicas subjacentes a atividade neuronal. A análise do comportamento dinâmico do potencial de um único neurônio fornece *insights* importantes para a compreensão da transição de padrões assíncronos de disparos para padrões sincronizados de *bursts*. Assim, os nossos resultados indicam como o controle do fluxo de íons de cálcio pode evitar o surgimento de atividades altamente sincronizadas que podem levar a patologias como a epilepsia.

Ao estudar uma rede neuronal, fomos capazes de exibir o efeito da intensidade de acoplamento combinada com diferentes intensidades de estímulo e como tais valores podem levar a atividades altamente sincronizadas. Também observamos que ao inserir as correntes I_M , I_L e I_T , a rede apresenta regiões onde disparos assíncronos coexistem com padrões dinâmicos de *bursts* sincronizados.

REFERÊNCIAS

- 1 LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais da Neurociência**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003.
- 2 BEAR, M. F.; CONNOR, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o sistema nervoso**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN 978-85-8271-433-1.
- 3 GERSTNER, W.; KISTLER, W. **Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity**. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- 4 PROTACHEVICZ, Paulo R. **Padrões de disparos em redes neuronais**. 2020. Tese (Doutorado em Ciências/Física) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2020.
- 5 LUNDY-EKMAN, L. **Neurociência Fundamentos para Reabilitação**. Elsevier Health Sciences Brazil, 2011.
- 6 BORGES, Fernando S. **Faixa dinâmica em redes neuronais modeladas por autômatos celulares** 2016. Tese (Doutorado em Ciências/Física) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2016.
- 7 KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**. 5th ed. ed. New York: Elsevier, 2013.
- 8 DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. **Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural**; MIT press, 2005; pp. 160–162.
- 9 HALL, J. E. **Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2015.
- 10 TRAPPENBERG, T. P. A Brief Introduction to Probabilistic Machine Learning and Its Relation to Neuroscience. *Studies in computational intelligence*, p. 61–108, 2014.
- 11 KECSKES, M.; PEIGNEUR, S.; HELD, K. Contribution of ion channels to neuropathologies. **Front. cell and developmental biology**, 2023.
- 12 PODLASKI, W. F.; SEEHOLZER, A.; GROSCHNER, L. N.; MIESENBOCK, G.; RANJAN, R.; VOGELS, T. P. Mapping the function of neuronal ion channels in model and experiment. **eLife**. 2017.
- 13 CANNON, R. C.; D’ALESSANDRO, G. The ion channel inverse problem: neuroinformatics meets biophysics. **PLoS Computational Biology** 2006.
- 14 PROTACHEVICZ, P. R.; BORGES, R. R.; REIS, A. S.; BORGES, F. S.; IAROSZ, K. C. CALDAS, I. L.; LAMEUS, E. L.; MACAUS, E. E. N.; VIANA, R. L.; SOKOLOV, I. M.; FERRARI, F. A. S.; KUTHS, J.; BATISTA, A. M. LO, C. Y.; HE, Y.; LIND, C. P. Synchronous behaviour in network model based on human cortico-cortical connections. **Physiological Measurement**, v. 39, n. 7, p. 074006–074006, 2018

- 15 HUANG, S.; ZHANG, J.; WANG, M.; HU, C. Firing patterns transition and desynchronization induced by time delay in neural networks. **Physica D: Nonlinear Phenomena**, v. 499, p. 88–97, 2018.
- 16 BORGES, R. R.; BORGES, F. S.; LAMEU, E. L.; BATISTA, A. M.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; VIANA, R. L.; SANJUÁN, M. A. F. Effects of the spike timing-dependent plasticity on the synchronisation in a random Hodgkin–Huxley neuronal network. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**. v. 34, p. 12–22, 2016.
- 17 BERGER, S. D.; CROOK, S. M. Modeling the Influence of Ion Channels on Neuron Dynamics in Drosophila. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 9, 2015.
- 18 BORGES, F. S.; MOREIRA, J. V. S.; TAKARABE, L. M.; LYTTON, W. W.; DURABERNAL, S. Large-scale biophysically detailed model of somatosensory thalamocortical circuits in NetPyNE. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 16, 2022.
- 19 LADENBAUER, J.; AUGUSTIN, M.; SHIAU, L.; OBERMAYER, K. Impact of Adaptation Currents on Synchronization of Coupled Exponential Integrate-and-Fire Neurons. **PLOS Computational Biology**, v. 8, n. 4, p. e1002478–e1002478, 2012.
- 20 TRAUB, R.; WONG, R. Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy. **Science**, v. 216, n. 4547, p. 745–747, 1982.
- 21 HÜBNER, C. A.; JENTSCH, T. J. Ion channel diseases. **Human Molecular Genetics**, v. 11, ed. 20, p. 2435–2445, 2002.
- 22 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **J. Physiol**, v. 117, n. 4, p. 500 - 544, 1952.
- 23 FITZHUGH. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. **Biophysics Journal**, 1:445–465, 1961.
- 24 HINDMARSH, J. L.; ROSE, R. M. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. **Proc. R. Soc. Lond. B**, London, v. 221, p. 87 - 102, 1984.
- 25 BURKE JR. K. J.; BENDER, K. J. Modulation of ion channels in the axon: Mechanism and function. *Front. Cell. Neuroscience.*, 2019.
- 26 SMITH, R. S.; WALSH, C. A. Ion Channel Functions in Early Brain Development. **Trends Neuroscience**, ed. 43, p. 103 - 114, 2020.
- 27 BANDO, Y.; ISHIBASHI, M.; YAMAGISHI, S.; FUKUDA, A.; SATO, K.; Orchestration of ion channels and transporters in neocortical development and neurological disorders. **Front. Neuroscience.**, 2022, 16.
- 28 HOU, P.; DU, X.; AN, H. Editorial: Ion channels: Therapeutic targets for neurological disease. **Front. Molecular Neuroscience**. 2021, 14 797327.
- 29 BORGES, R. R.; IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; CALDAS, I. L.; BORGES, F. S.; LAMEUS, E. L. Sincronização de disparos em redes neurônais com plasticidade sináptica. **Revista Brasileira de Ensino de Física** v. 89, 2015.

- 30 LAMEU, Ewandson L. **Sincronização de Disparos Neurônais no Córtex**. 2026. Tese (Doutorado em Ciências/Física) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2026.
- 31 GIANNARI, A. G.; ASTOLFI, A. Model design for networks of heterogeneous Hodgkin–Huxley neurons. **Neurocomputing**, p. 147-157, 2022.
- 32 IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting**. Massachusetts: MIT Press, 2007.
- 33 ASSIS, T.A.; MIRANDA, J.G.V.; CAVALCANTE, S.L.P. A dinâmica de condução nervosa via modelo de FitzHugh-Nagumo. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, Brasil, v. 32, ed. 1, 2010.
- 34 BARBOSA, P. T. C. **A Fisiologia do Neurônio e os Modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo**. 2007. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- 35 NAGUMO, J.; ARIMOTO, S.; YOSHIZAWA, S. An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon. **PROCEEDINGS OF THE IRE**, ed. 50, p. 2061-2070, 1962.
- 36 ARA, Iffat. Parameters estimation of Fitzhugh-Nagumo model. **Biomedical Research**, v. 5, ed. 30, p. 713-715, 2019.
- 37 USHUA, K.; SUBHA, P. A. Hindmarsh-Rose neuron model with memristors. **BioSystems**, v. 178, p. 1 - 9, 2019.
- 38 MAINIERI, M. S. **Sincronização em Neurônios de Hindmarsh-Rose**. 2006. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto alegre, 2006.
- 39 HOEKSTRA, J. Single and multiple compartment models in neural networks. **AIP Conference Proceedings**, 1998.
- 40 CHIZHOV, A. V.; AMAKHIN, D. V.; SAGTEKIN, A. E.; DESROCHES, M. Single-compartment model of a pyramidal neuron, fitted to recordings with current and conductance injection. **Biological Cybernetics**, 2023.
- 41 THOMPSON, S. H.; SMITH, S. J. Depolarizing Afterpotentials and Burst Production in Molluscan Pacemaker Neurons. **J. Neurophysiol**, New york, v. 39, p. 153 - 161, 1976.
- 42 OTT, E. **Chaos in dynamical systems**. Cambridge University, 1993. 395 p. ISBN 0-521-43799-7.
- 43 DHAMALA, M. Transitions to Synchrony in Coupled Bursting Neurons. **Physical Review Letters**, v. 32, n. 2, 2004.
- 44 REUVENI, I.; FRIEDMAN, A.; AMITAI, Y.; GUTNICK, M. J. Stepwise repolarization from Ca²⁺ plateaus in neocortical pyramidal cells: evidence for nonhomogeneous distribution of HVA Ca²⁺ channels in dendrites. **The journal of Neuroscience**. 1993, 13, 4609–4621.
- 45 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre. **Nature**, v. 144, n. 3651, p. 710–711, 1939.

- 46 DESTEXHE, A.; NEUBIG, M.; ULRICH, D.; HUGUENARD, J. Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells. **The Journal of Neuroscience**. 1998, 18, 3574–3588.
- 47 TRAUB, R. D.; MILES, R. **Neuronal networks of the hippocampus**; Cambridge University Press, 1991.
- 48 DESTEXHE, A.; NEUBIG, M.; ULRICH, D.; HUGUENARD, J. Dendritic Low-Threshold Calcium Currents in Thalamic Relay Cells. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 3574–3588, 1998.
- 49 YAMADA, W.M.; KOCH, C.; ADAMS, P.R. **Multiple channels and calcium dynamics, Methods in neuronal modeling: From synapses to networks**; MIT press, Cambridge, 1989; pp. 97–134.
- 50 SOLNTSEVA, E. I. **Properties of Slow Early Potassium Current in Neurons of Snail Helix pomatia**. Gen. Pharmac, Great Britain, v. 26, n. 8, p. 1719-1726, 1995.
- 51 SZENTE, M. B.; BARANYI, A.; WOODY, C. D. **Intracellular injection of apamin reduces a slow potassium current mediating afterhyperpolarizations and IPSPs in neocortical neurons of cats**. Brain Research, California, 1988
- 52 DESTEXHE, A.; BAL, T.; MCCORMICK, D. A.; SEJNOWSKI, T.J. **Ionic Mechanisms Underlying Synchronized Oscillations and Propagating Waves in a Model of Ferret Thalamic Slices**. Journal of Neurophysiology, v. 76, n. 3, 1996.
- 53 VIJAYAN, S.; HALE, G. J.; MOORE, C. I.; BROWN, E. N.; WILSON, M. Activity in the barrel cortex during active behavior and sleep. **J.Neurophysiol.** 2010, 103, 2074–2084
- 54 SPORNS, O.; CHIALVO, D. R.; KAISER, M.; HILGETAG, C. C. Organization, development and function of complex brain networks. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 9, p. 418–425, 2004.
- 55 TOMM, C.; AVERMANN, M.; PETERSEN, C.; GERSTNER, W.; VOGELS, T. P. Connection-type-specific biases make uniform random network models consistent with cortical recordings. **Journal of Neurophysiology**, v. 112, n. 8, p. 1801–1814, 2014.
- 56 ALBERT, R.; BARABÁSI, A.-L. Statistical mechanics of complex networks. **Reviews of Modern Physics**, v. 74, n. 1, p. 47–97, 2002.
- 57 SAYARI, E.; GABRICK, E. C.; BORGES, F. S.; CRUZINIANI, F. E.; PROTACHEVICZ, P. R.; IAROSZ, K. C.; SZEZECH JR, J. D.; BATISTA, A. M. Analyzing bursting synchronization in structural connectivity matrix of a human brain under external pulsed currents. **Chaos**, v. 33, n. 3, 2023.
- 58 POSPISCHIL, M.; TOLEDO-RODRIGUEZ, M.; MONIER, C.; PIWKOWSKA, Z.; BAL, T.; FRÉGNAC, Y.; MARKRAM, H.; DESTEXHE, A. Minimal Hodgkin–Huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons. **Biological cybernetics**, v. 99, n. 4–5, p. 427–441, 2008.
- 59 BOCCALETTI, S.; LATORA, V.; MORENO, Y.; CHAVEZ, M.; HWANG, D. U. Complex networks: Structure and dynamics. **Physics Reports**, v. 424, n. 4-5, p. 175–308, 2006.

- 60 HUYGENS, C.; BLACKWELL, R. J. Christiaan Huygens' the pendulum clock, or, Geometrical demonstrations concerning the motion of pendula as applied to clocks. Ames: **Iowa State University Press**, 1986.
- 61 ARENAS, A.; DÍAZ-GUILERA, A.; KUTHS, J.; MORENO, Y.; ZHOU, C. Synchronization in complex networks. **Physics Reports**, v. 469, n. 3, p. 93–153, 2008.
- 62 ACEBRÓN, J. A.; BONILLA, L. L.; VICENTE, C. J. P.; RITORT, F.; SPIGLER, R. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. **Reviews of Modern Physics**, v. 77, n. 1, p. 137–185, 2005.
- 63 HANSEN, M.; PROTACHEVICZ, P. R.; IAROSZ, K.C.; CALDAS, I. L.; BATISTA, A. M.; MACAU, E. E. N. The effect of time delay for synchronisation suppression in neuronal networks. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 164, p. 112690–112690, 2022.
- 64 SILVEIRA, J. A. P.; PROTACHEVICZ, P. R.; VIANA, R. L.; BATISTA, A. M. Effects of burst-timing-dependent plasticity on synchronous behaviour in neuronal network. **Neurocomputing**, v. 436, p. 126–135, 2021.
- 65 KURAMOTO, Y. **Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence**. Springer Science & Business Media, 2012.
- 66 BORGES, F. S.; PROTACHEVICZ, P. R.; LAMEU, E. L.; BONETTI, R. C.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; BAPTISTA, M. S.; BATISTA, A. M. Synchronised firing patterns in a random net work of adaptive exponential integrate-and-fire neuron model. **Neural Networks**, v. 90, p. 1–7, 2017.
- 67 BORGES, F. S.; PROTACHEVICZ, P. R.; SOUZA, D. L. M.; BITTENCOURT, C. F.; GABRICK, E. C.; BENTIVOLGIO, L. E.; SZEZECH JR, J. D.; BATISTA, A. M.; CALDAS, I. L.; DURA-BERNAL, S.; PENA, R. F. O. The Roles of Potassium and Calcium Currents in the Bistable Firing Transition. **Brain Sciences**, v. 13, n. 9, p. 1347–1347, 2023.
- 68 PROTACHEVICZ, P. R., BORGES, F. S.; LAMEUS, E. L.; PENG JI.; IAROSZ, K. C.; KIHARA, A. H.; CALDAS, I. L.; SZEZECH JR, J. D.; BAPTISTA, M. S.; MACAU, E. E. N.; ANTONOPOULOS, C. G.; BATISTA, A. M.; KURTHS, J. Bistable Firing Pattern in a Neural Network Model. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 13, 2019.
- 69 BORGES, F. S.; GABROCK, E. C.; PROTACHEVICZ, P. R.; HIGA, G. S. V.; LAMEUS, E. L.; RODRIGUEZ, P. X. R.; FERRAZ, M. S. A.; SZEZECH JR, J. D.; BATISTA, A. M.; KIHARA, A.H. Intermittency properties in a temporal lobe epilepsy model. **Epilepsy & Behavior**, v. 139, p. 109072–109072, 2023.