



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE FÍSICA – CCEN
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CIRCUITO ELETRÔNICO EXCITÁVEL COMO MODELO DE
NEURÔNIO SENSORIAL**

por

Bruno Nogueira de Souza Medeiros

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Física.

Banca Examinadora:

Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva (Orientador-UFPE)
Prof. José Roberto Rios Leite (DF - UFPE)
Prof. Reynaldo Daniel Pinto (IFSC-USP)

Recife - PE, Brasil
Fevereiro - 2010

Medeiros, Bruno Nogueira de Souza.

Circuito eletrônico excitável como modelo de neurônio sensorial / Bruno Nogueira de Souza

Medeiros. - Recife: O Autor, 2010.

xi, 74 folhas. il. fig. tab.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Física, 2010.

Inclui bibliografia e apêndice.

1. Sistemas dinâmicos diferenciais. 2. Neurônios. 3. Circuitos eletrônicos. I. Título.

519.39

(22.ed.)

FQ 2010-030



Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Física – CCEN
Programa de Pós-Graduação em Física
Cidade Universitária - 50670-901 Recife PE Brasil
Fone (+ 55 81) 2126-8449/2126-8450 - Fax (+ 55 81) 3271-0359
<http://www.df.ufpe.br/pg> e-mail: posgrad@df.ufpe.br

Parecer da Banca Examinadora de Defesa de Dissertação de Mestrado

Bruno Nogueira de Souza Medeiros

CIRCUITO ELETRÔNICO EXCITÁVEL COMO MODELO DE NEURÔNIO SENSORIAL

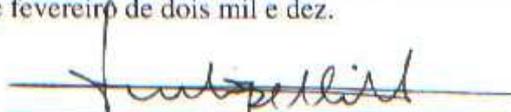
A Banca Examinadora composta pelos Professores Mauro Copelli Lopes da Silva (Presidente e Orientador), José Roberto Rios Leite, ambos do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco e Reynaldo Daniel Pinto, do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, consideram o candidato:

Aprovado

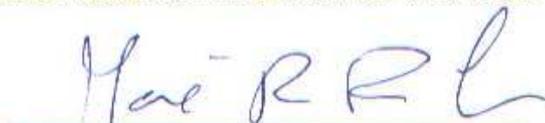
Reprovado

Em exigência

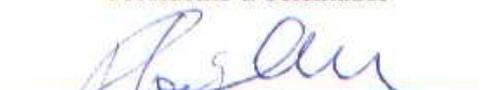
Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Física do Departamento de Física do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco em vinte e seis de fevereiro de dois mil e dez.



Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva
Presidente e Orientador



Prof. José Roberto Rios Leite



Prof. Reynaldo Daniel Pinto

Dedico este trabalho à minha família e aos meus amigos.

Agradecimentos

A conclusão deste trabalho foi possível graças a ajuda providencial de várias pessoas. Entre elas estão o Professor José Rios Leite, que contribuiu com conversas esclarecedoras no laboratório, Marcos Aurélio do Nascimento, que deu suporte na montagem dos circuitos utilizados e ajudou a resolver vários problemas de eletrônica, Hugo Leonardo, por ter começado a por a “mão-na-massa” e iniciado o trabalho que resultou nesta dissertação e pela ajuda com aspectos computacionais do trabalho, o Professor Gabriel Mindlin, que deu um novo rumo ao trabalho quando estávamos passando por dificuldades com a linha de pesquisa inicialmente proposta e Vladimir Assis, por ter cedido gentilmente alguns programas em C e pela eventual ajuda com o Gnuplot. Agradecimentos especiais a todos estes e também ao orientador Mauro Copelli pela dedicação, competência e suporte.

Agradeço ao CNPq pelo fomento.

Agradeço aos professores Reynaldo D. Pinto (IFSC-USP) e José Rios Leite (DF-UFPE) por terem aceitado o convite para participar da banca de defesa desta dissertação.

Agradeço também aos meus pais, Ladjane Nogueira Lins e Fernando Antônio de Souza Medeiros, pelo carinho e por terem proporcionado os meios para que eu conseguisse estudar e chegar à universidade e à minha irmã, Fernanda Nogueira de Souza Medeiros, pela companhia que me faz em casa e pela sobrinha linda que agora eu tenho.

Agradeço aos meus amigos de longa data, que só por estarem por perto tornam a minha vida mais fácil: Raony, Gêssica, Hercílio (Spell), Ludmila, Diego (Klaus), Victor (Redman), Anderson (Brow), João (J), Ney, Christian (BurnedWater), Ivannoska, Leticia, o compadre Fábio, a comadre Denise, Kirlian, Virgínia e por último, mas não menos importante, Carolina (Xarol).

Agradeço aos amigos feitos no Departamento de Física da UFPE, pelos muitos dias de estudo, pelos poucos de diversão e pelo encorajamento que cada um proporcionou e proporciona (cada um da sua maneira): Fernanda, Sérgio, André (Cerde), Milena, Karlla, Eglânio, Alan, Eduardo e Rafael.

Men of learning suspect it little, and ignore it mostly.

—H.P. LOVECRAFT (Hypnos)

Resumo

Sistemas sensoriais biológicos usualmente são formados por redes complexas de milhares de neurônios e podem atingir altos níveis de sensibilidade. O ser humano, por exemplo, consegue perceber objetos em uma noite sem luar, apenas sob o brilho das estrelas assim como sob incidência direta da luz do Sol. A diferença entre estas intensidades luminosas chega a 100 dB, o que corresponde a uma razão de 10^9 entre seus valores. Esta sensibilidade elevada se traduz em uma faixa dinâmica larga. Estudos recentes em física estatística sugerem que faixas dinâmicas largas emergem de sistemas excitáveis como um fenômeno coletivo de vários elementos excitáveis, cujas faixas dinâmicas são pequenas. Este efeito tem possíveis aplicações práticas na construção de sensores de alta sensibilidade a partir de vários elementos iguais de baixa sensibilidade. Este trabalho propõe um circuito eletrônico excitável simples como o elemento básico na construção de um sensor eletrônico de alta sensibilidade.

O circuito, composto apenas de um amplificador operacional, um capacitor e resistores, apresenta dinâmica semelhante àquela do modelo neuronal de FitzHugh-Nagumo. Propriedades deste modelo, como a bifurcação de Hopf que leva o sistema a oscilar em um ciclo limite estável, podem ser observadas experimentalmente. Dois modelos dinâmicos bidimensionais são propostos para descrever o circuito a partir dos quais ajustamos os dados experimentais. A não-linearidade do circuito tem origem no amplificador operacional, que se comporta como um circuito comparador e cuja dinâmica é governada por uma função similar à função de Heaviside ou degrau.

Em sistemas neuronais, a resposta a um estímulo pode variar de amostra para amostra mesmo que a intensidade do estímulo se mantenha constante. Como fontes dessa variabilidade podemos citar a aleatoriedade dos vários processos biofísicos que governam a geração de potenciais de ação (*spikes*) além da própria natureza estocástica dos estímulos (flutuações na concentração de odorante, tomando como exemplo o sistema sensorial olfatório). Procuramos reproduzir estes efeitos no estímulo aplicado ao circuito eletrônico excitável através de um gerador de ruído analógico, cujo princípio de operação é baseado na amplificação do ruído térmico de um diodo Zener na região de *breakdown*. A intensidade do estímulo é controlada através de uma tensão DC constante, que é adicionada ao ruído. A estatística dos *spikes* gerados pelo circuito excitável sob este estímulo pode ser modelada por um processo de Poisson homogêneo. Temos, então, um conversor DC-Poisson, ou seja, a intensidade de um sinal constante é convertido em uma taxa de Poisson. Medimos a resposta do circuito excitável ao estímulo DC adicionado de ruído e obtivemos a relação entre a tensão DC e a taxa de Poisson, a partir da qual a faixa dinâmica do circuito excitável é calculada.

Palavras-chave: Elementos excitáveis, Neurônios, Faixa dinâmica, Circuito eletrônico, Processo de Poisson.

Abstract

Biological sensory systems usually are made of complex networks of thousands of neurons and may achieve high sensibility. The human being, for example, is able to see objects in a night without moon, only under starlight, as well as under direct sunlight. The difference between these light intensities reaches 100 dB, corresponding to a 10^9 ratio between its values. This high sensibility leads to a large dynamical range. Recent studies in statistical physics, suggest that large dynamical range emerge from excitable systems as a collective phenomena of excitable elements with small dynamical range. This effect has possible practical applications in the construction of high sensibility sensors made of simple elements of low sensibility. This work proposes a simple excitable electronic circuit as a basic element in the construction of a high sensibility electronic sensor.

The circuit, composed only of a operational amplifier, a capacitor and resistors, has dynamics equivalent to the dynamics of the FitzHugh-Nagumo model for neuronal excitability. Properties of this model, like the Hopf bifurcation that leads the system to oscillate on a limit cycle, can be verified experimentally. Two bidimensional dynamical models are proposed to describe the circuit and are compared to experimental data. The circuit non-linearity has its origins in the operational amplifier, whose dynamics is controlled by a function similar to the Heaviside function.

In neuronal systems, the stimulus response may change between samples, even though the stimulus intensity remains constant. As sources to this variability we cite the randomness of the many biophysical process that controls the generation of action potentials, or spikes, and the stochastic nature of the stimulus (fluctuations in the concentration of odorant molecules that stimulates the olfactory sensory system, for example). To reproduce this effect on the excitable electronic circuit, we introduce noise generated from an analogical noise generator circuit, whose principle of operation is based in the amplification of thermal noise from a Zener diode working in its breakdown region. The intensity of the stimulus is controlled through a DC voltage, added to the noise. The statistics of the spikes generated by the excitable circuit corresponds to that of a homogeneous Poisson process. We have, then, a DC-Poisson converter, in other words, the intensity of a constant stimulus is converted to a Poisson rate. We measured the excitable circuit response to the DC voltage added to noise and obtained a relation between the DC voltage and the Poisson rate, from which the dynamical range of the excitable circuit could be calculated.

Keywords: Excitable elements, Neurons, Dynamical range, Electronic circuit, Poisson process.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Meios excitáveis e elementos excitáveis	1
1.2	Rápida introdução à biofísica de neurônios	5
1.3	Neurônios como sistemas dinâmicos	11
1.3.1	O modelo de Hodgkin-Huxley	13
1.3.2	O modelo de FitzHugh-Nagumo	20
1.4	Neurônios modelados por circuitos	26
2	Um circuito eletrônico excitável simples	32
2.1	Modelo linear	33
2.1.1	Isóclinas, pontos fixos e estabilidade	35
2.2	Modelo não-linear	40
2.3	Sistema de Liénard	42
3	Conversor DC-Poisson	48
3.1	Circuito eletrônico gerador de ruído	48
3.2	Estatística de séries de spikes	51
3.3	Determinando a faixa dinâmica	58
4	Conclusão	62
A	Circuitos eletrônicos simples com amplificadores operacionais	63
A.1	Circuito comparador	63
A.2	Circuito amplificador inversor	64
A.3	Buffer	64
A.4	Circuito subtrator	65
A.5	Circuito somador	66
B	Instrumentos e valores dos componentes eletrônicos utilizados	67
C	Processo de Poisson	69
C.1	Equação mestra e função geratriz para o processo de Poisson	69

Lista de Figuras

1.1	Comparação entre a lei de Stevens e a função de Hill	2
1.2	Dinâmica de um elemento excitável	3
1.3	Curva de reposta e faixa dinâmica para um meio excitável	4
1.4	Curvas de resposta de células ganglionares centrais da retina de ratos	5
1.5	Diagramas de três tipos de neurônios	6
1.6	Modelo de circuito equivalente para neurônios	9
1.7	Relação entre corrente e potencial de membrana	11
1.8	Diversos potenciais de ação em preparações de vertebrados e invertebrados	13
1.9	Circuito equivalente para o modelo de Hodgkin-Huxley	14
1.10	Dependência das variáveis de ativação e inativação n , m e h com o potencial de membrana	16
1.11	Condutâncias dos íons K^+ e Na^+	17
1.12	Potencial de ação no modelo de Hodgkin-Huxley	18
1.13	Potencial de membrana e frequência de disparos em resposta à correntes constantes	19
1.14	Comparação entre as escalas de tempo das variáveis do modelo de Hodgkin-Huxley e variáveis do modelo de FitzHugh-Nagumo.	21
1.15	Plano de fase e isóclinas do modelo de FitzHugh-Nagumo	23
1.16	Resposta do modelo de FitzHugh-Nagumo a pulsos de corrente	24
1.17	Resposta do modelo de FitzHugh-Nagumo à injeção de corrente constante	25
1.18	Frequência de oscilação do modelo de FitzHugh-Nagumo em função da corrente I	26
1.19	Circuito proposto por Nagumo <i>et al.</i> e curva de resposta do diodo túnel	27
1.20	Circuito apresentado no trabalho de Lancaster e Hellen	28
1.21	Circuito proposto por Binzak <i>et al.</i> para reproduzir o comportamento do modelo de FitzHugh-Nagumo modificado.	29
1.22	Circuito excitável de três transistores proposto por Lancaster e Hellen	30
1.23	“Neurônio de silício” proposto por Mahowald e Douglas	31
2.1	Circuito eletrônico excitável	32
2.2	Resposta de um circuito comparador	33
2.3	Isóclinas e algumas trajetórias no plano de fase do modelo linear	36
2.4	Autovalores da matriz jacobiana para o modelo linear	37
2.5	Comparação entre o modelo linear e os dados obtidos do circuito	38
2.6	Resultado da equação (2.2) para um circuito comparador	39

2.7	Ciclo limite experimental em comparação à integração numérica dos modelos linear e não linear	40
2.8	Resultado da equação (2.17) para um circuito comparador	41
2.9	Isóclinas e trajetórias do modelo não-linear	42
2.10	Comparação entre o modelo não-linear e os dados obtidos do circuito	43
2.11	Superfície teórica e curva integrada $\dot{z}(z, w)$ para o sistema (2.25)	44
2.12	Resultado de médias sucessivas aplicadas a uma série temporal $w(t)$	45
2.13	Comparação entre integração numérica e dados experimentais para o sistema de Liénard (2.25)	46
2.14	Mais uma comparação entre integração numérica e dados experimentais para o sistema de Liénard (2.25)	47
3.1	Circuito eletrônico gerador de ruído	49
3.2	Ruído gerado pelo circuito da figura 3.1 e sua transformada de Fourier	50
3.3	Diagrama de blocos do circuito utilizado para medir a resposta do circuito eletrônico excitável	51
3.4	Resposta às variações de campo elétrico do lobo da linha lateral do peixe elétrico <i>Eigenmania</i>	52
3.5	Distribuição de Poisson	54
3.6	Comparação entre a distribuição de Poisson e a resposta de neurônios MT de macacos	55
3.7	Série de <i>spikes</i> obtida do circuito eletrônico excitável na montagem da figura 3.3	56
3.8	Estatística de uma série de <i>spikes</i> obtida do circuito eletrônico excitável	57
3.9	Gráfico da variância em função do número médio de <i>spikes</i> para algumas séries temporais de <i>spikes</i> com diferentes taxas médias de disparo	58
3.10	Resposta F do circuito eletrônico excitável como função da intensidade estímulo externo V	59
3.11	Faixa dinâmica Δ do circuito eletrônico excitável	60
3.12	Comparação entre os regimes de excitabilidade e de oscilações sustentadas do circuito eletrônico excitável	61
A.1	Circuito comparador	63
A.2	Circuito amplificador inversor	64
A.3	Buffer	65
A.4	Circuito subtrator	65
A.5	Circuito somador	66

Lista de Tabelas

1.1	Distribuição dos principais íons através da membrana em repouso para o axônio gigante da lula	7
B.1	Valores dos componentes eletrônicos utilizados no circuito eletrônico excitável	67
B.2	Valores dos componentes eletrônicos utilizados nos blocos da figura 3.3	68

CAPÍTULO 1

Introdução

A sensibilidade de seres humanos a estímulos externos é objeto de estudo de cientistas desde o século XIX. A área da psicologia que estuda a percepção de indivíduos a estímulos físicos, como calor, brilho, pressão, etc., é chamada de psicofísica. Ernst Heinrich Weber foi um dos primeiros a estudar a resposta humana a um estímulo de maneira quantitativa. Mais tarde, Gustav Theodor Fechner realizou um estudo teórico dos achados de Weber, o que ficou conhecido como lei de Weber-Fechner. Os resultados de Weber e Fechner sugerem que a resposta psicofísica F , uma medida da percepção de um estímulo físico, seja uma função logarítmica do estímulo externo S : $F(S) = C \log(S)$. Se o estímulo varia como uma progressão geométrica, ou seja, multiplicado por um fator constante, a resposta correspondente varia como uma progressão aritmética, ou seja, adicionada de uma constante. Mais tarde, por volta de 1960, o psicofísico Stanley Smith Stevens [1] publicou uma série de dados psicofísicos que sugere que a relação entre resposta e estímulo é uma lei de potência $F(S) = CS^m$, o que ficou conhecido como lei de Stevens. O expoente m é chamado expoente de Stevens. Outras funções foram propostas para ajustar dados com um alcance maior de intensidade de estímulos a fim de levar em conta a saturação da resposta, em particular, a função de Hill $F(S) = F_{max}S^m / (S^m + S_0^m)$, onde F_{max} é o valor de saturação da resposta e S_0 é o valor do estímulo correspondente à resposta $F_{max}/2$. A figura 1.1 mostra uma comparação entre a lei de Stevens e a função de Hill. Na região de estímulos fracos, a função de Hill e a lei de Stevens coincidem.

Em geral, as leis psicofísicas mostram que indivíduos percebem com clareza várias ordens de magnitude de estímulos resultando em grandes faixas dinâmicas. Estudos recentes em física estatística [2] sugerem que faixas dinâmicas grandes surgem como um fenômeno coletivo de elementos excitáveis de faixa dinâmica pequena ligados em rede. Este trabalho tem por objetivo descrever um circuito eletrônico excitável cuja dinâmica é semelhante à dinâmica do modelo de neurônio de FitzHugh-Nagumo. A partir deste circuito, podemos construir um sensor eletrônico constituído de vários destes elementos excitáveis. Esperamos que o sensor opere com grande sensibilidade baseado no efeito de alargamento da faixa dinâmica, quando elementos de faixas dinâmicas pequenas são ligados em uma rede com conectividade crítica [2].

1.1 Meios excitáveis e elementos excitáveis

Excitabilidade é um fenômeno comum na natureza, ocorrendo, por exemplo, em incêndios florestais, reações químicas, lasers, sistemas neuronais, tecidos cardíacos, dinâmica climática, entre outros. Propriedades comuns a todos os elementos excitáveis são a existência de um estado estacionário, um estado excitado e um estado refratário. A figura 1.2 mostra os diversos

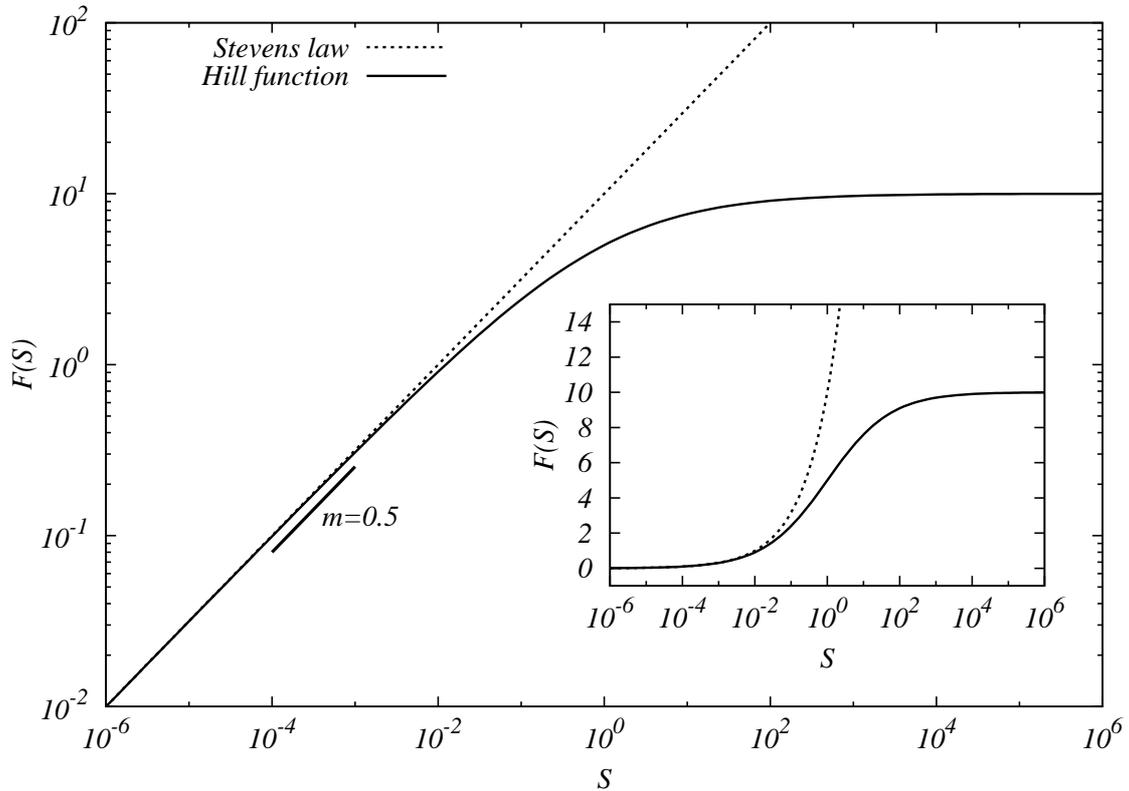


Figura 1.1 Comparação entre a lei de Stevens $F(S) = CS^m$ e a função de Hill $F(S) = F_{max}S^m / (S^m + S_0^m)$, com parâmetros $m = 0.5$, $C = 10$, $F_{max} = 10$ e $S_0 = 1$ em escala log-log. O expoente m em ambas as curvas pode ser obtido através da inclinação das retas. O inset mostra o mesmo gráfico em escala log-linear

comportamentos do elemento excitável quando sujeito a diferentes formas de estímulo. O elemento excitável permanece no estado estacionário caso não ocorra nenhuma perturbação. Se um estímulo externo o perturbar, duas situações podem ocorrer: se a intensidade do estímulo for pequena o elemento excitável produz uma resposta linear de baixa amplitude (figura 1.2a); se o estímulo for mais intenso do que um certo limiar (*threshold*), o elemento deixa o estado estacionário, passando pelos estados excitado e refratário. As respostas a estímulos de intensidade maior que o limiar do sistema são fortemente não-lineares e correspondem a uma grande volta das variáveis dinâmicas do sistema no espaço de fase. Um disparo, ou *spike* ocorre neste caso (figura 1.2b). A resposta do elemento excitável é do tipo tudo ou nada, ou seja, a forma do *spike* é aproximadamente independente da intensidade do estímulo se ela estiver acima do limiar de excitação (figura 1.2c). Após um *spike* o elemento excitável entra no estado refratário, durante o qual mesmo estímulos acima do limiar de excitação não induzem novos *spikes* no sistema (figura 1.2e). Após o período refratário, o elemento excitável retorna ao estado estacionário podendo dar origem a novos *spikes* (figura 1.2d).

Em geral, elementos excitáveis não se apresentam na natureza de forma isolada; ao contrário, eles formam redes complexas de onde fenômenos coletivos interessantes surgem. Uma rede de elementos excitáveis é usualmente chamada de meio excitável. Uma das principais

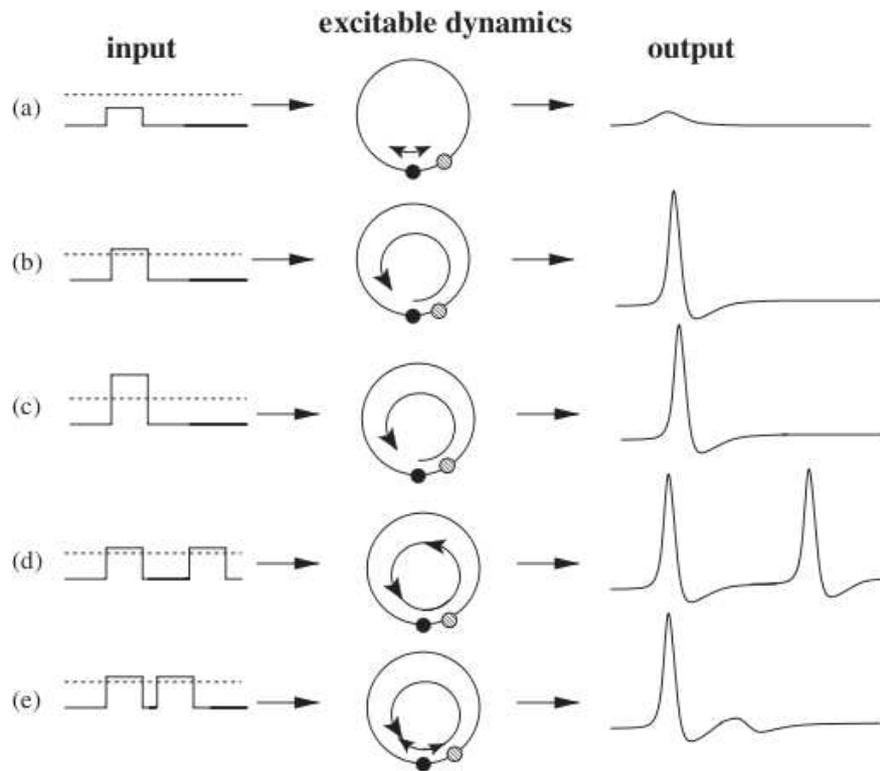


Figura 1.2 Propriedades de elementos excitáveis: diferentes tipo de estímulo (coluna esquerda) resultam diferentes tipos de resposta (coluna direita) da dinâmica do sistema (coluna do meio). a) Um estímulo abaixo do limiar de excitação resulta em um movimento de baixa amplitude ao redor do estado estacionário do sistema (círculo cheio na coluna do meio). b) Um estímulo acima do limiar de excitação faz o sistema escapar para longe do estado estacionário através de uma quase-separatriz ou um ponto fixo instável (círculo vazio na coluna do meio), resultando em um movimento de grande amplitude das variáveis do sistema (*spike*). c) Um aumento subsequente na intensidade do estímulo não altera a forma do *spike* significativamente. d) Dois estímulos com separação temporal grande resultam em dois *spikes*. e) Se os estímulos ocorrem em tempos próximos, o elemento excitável não responde com um *spike* ao segundo estímulo devido ao efeito do período refratário. (Extraído de B. Lindner *et al.* (2004) [3])

propriedades de um meio excitável é a sua habilidade de propagar sinais ativamente, ou seja, sem perda de amplitude. Por exemplo, um incêndio florestal viaja pela floresta como uma onda a partir do ponto inicial e se regenera a cada árvore que é incendiada. A propagação ativa de sinais difere da propagação passiva, que é caracterizada por uma perda gradual do sinal devido ao amortecimento do meio de propagação. Ondas sonoras propagadas no ar são um exemplo de propagação passiva.

A sensibilidade de meios e elementos excitáveis a diversas intensidades do estímulo S pode ser analisada em termos da faixa dinâmica Δ , que corresponde a um intervalo em que variações na intensidade do estímulo (medidos em dB) são codificadas de forma robusta em variações na

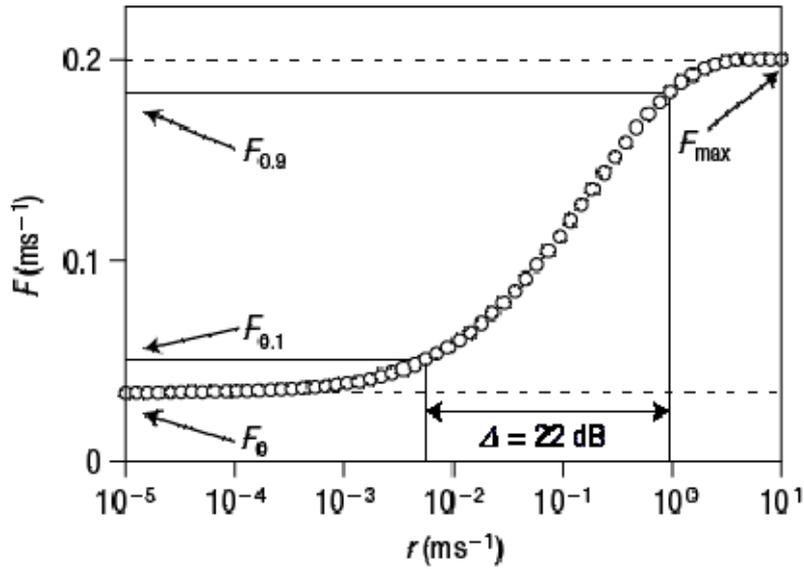


Figura 1.3 Curva de resposta para um meio excitável. A faixa dinâmica Δ é calculada excluindo respostas muito fracas ($F < F_{0.1}$) e respostas muito próximas da saturação ($F > F_{0.9}$). (Adaptado de O. Kinouchi e M. Copelli (2006) [2])

resposta do elemento excitável. A faixa dinâmica é definida como:

$$\Delta = 10 \log_{10} \left(\frac{S_{0.9}}{S_{0.1}} \right), \quad (1.1)$$

onde S_x satisfaz

$$F(S_x) = F_0 + xF_{max} = F_0 + F_x. \quad (1.2)$$

No cálculo da faixa dinâmica são excluídas as regiões em que a intensidade do estímulo S é muito fraca para que a resposta do circuito possa ser distinguida da resposta mínima F_0 ou muito forte a ponto da resposta não poder ser distinguida do nível de saturação F_{max} . A figura 1.3 mostra um exemplo de curva de resposta para um meio excitável. Os parâmetros relevantes para o cálculo da faixa dinâmica são mostrados na figura 1.3.

Faixas dinâmicas grandes em sistemas neuronais sensoriais são comuns e, presumivelmente, são fator importante na sobrevivência das espécies. Os neurônios em tais sistemas compõem um meio excitável de grande sensibilidade, mas nota-se que, em geral, a faixa dinâmica dos neurônios como elementos excitáveis isolados do meio é menor do que a do sistema completo. Deans *et al.* [4] mediram a resposta (taxa de disparos) de células ganglionares do tipo *on center* da retina a variações de intensidade luminosa (medida em moléculas isomerizadas de rodopsina por bastonete por segundo, ou $Rh^*/rod/s$). A curva de resposta $F(r)$, onde r é a intensidade do estímulo, foi obtida para ratos selvagens (*wild type* WT) e para ratos cuja expressão da proteína connexin36 (responsável pelos canais intercelulares, chamadas junções comunicantes ou sinapses elétricas, entre os neurônios) foi inibida (Cx36-KO). A figura 1.4 mostra que a faixa dinâmica para ratos Cx36-KO (círculos brancos), ou seja, aqueles em que o

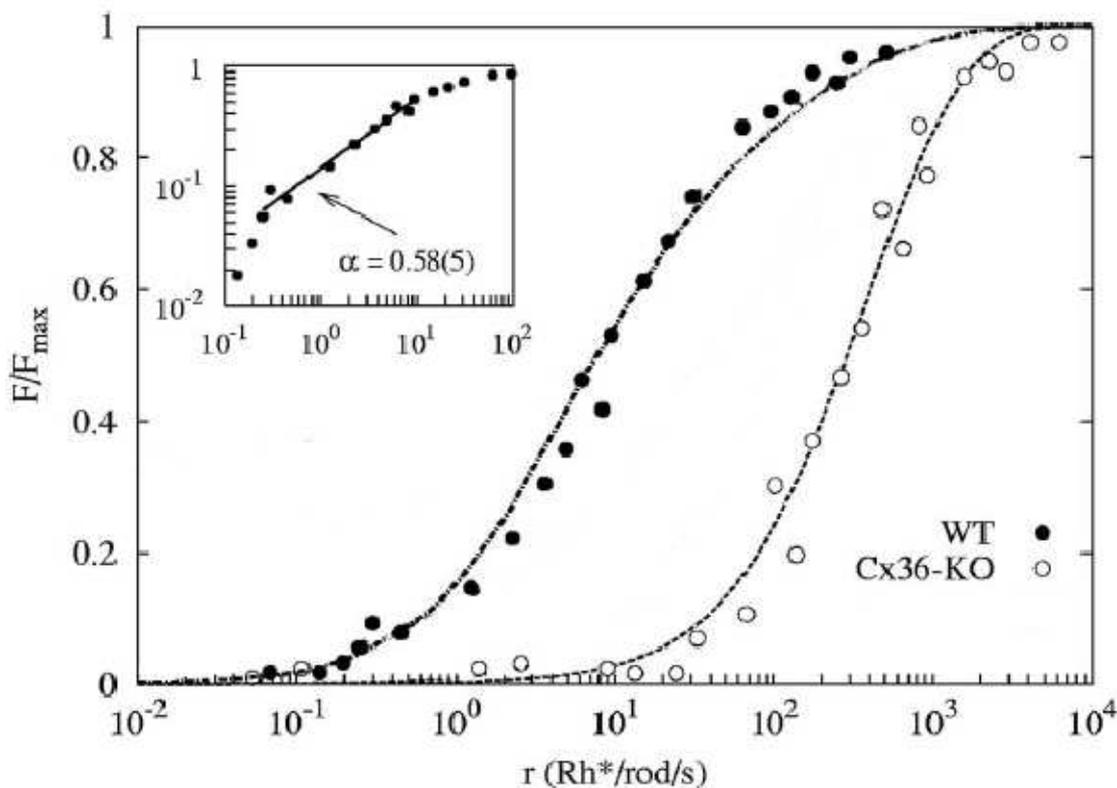


Figura 1.4 Curvas de resposta experimentais (taxa de disparo normalizada vs. intensidade luminosa) de células ganglionares centrais da retina em escala log-linear (gráfico principal) e log-log (inset). Dados extraídos da Fig. 6 da referência [4]. Círculos pretos (brancos) são dados de ratos tipo WT (Cx36-KO). As linhas correspondem a simulações numéricas. (Adaptado de L.S. Furtado e M. Copelli (2006) [5])

acoplamento através de sinapses elétricas está ausente, é menor (14dB) do que a a faixa dinâmica dos ratos do tipo WT (26dB) (círculos pretos), cujos neurônios conectam-se normalmente.

No restante deste capítulo, consideraremos apenas elementos excitáveis isolados, dando ênfase a neurônios, cuja descrição como um sistema dinâmico bidimensional no modelo de FitzHugh-Nagumo inspirou o modelo do circuito eletrônico excitável descrito no capítulo 2.

1.2 Rápida introdução à biofísica de neurônios

Neurônios são notáveis entre outras células pela capacidade de transmitir sinais a longas distâncias rapidamente. Embora ocorram em grande variedade morfológica, um neurônio típico pode ser dividido em três regiões principais: corpo celular, também conhecido como soma, dendritos e axônio. Dendritos são filamentos de protoplasma que se estendem do corpo celular bifurcando-se múltiplas vezes, dando origem a uma “árvore dendrítica” complexa. O axônio é um filamento protoplasmático especial que se origina do soma a partir de uma região chamada cone axonal e se estende através do organismo, usualmente por grandes distâncias. O corpo celular frequentemente origina vários dendritos, mas, em geral, não mais de um axônio, no

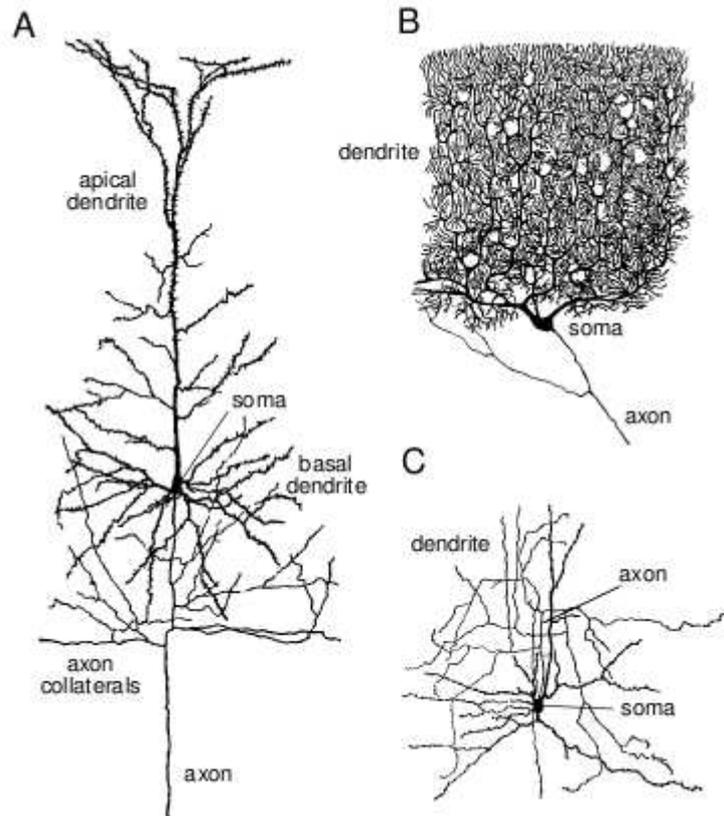


Figura 1.5 Diagramas de três tipos de neurônios. A) Célula piramidal do córtex. Estes são os principais neurônios excitatórios do córtex cerebral. O axônio de células piramidais bifurca-se localmente, criando sinapses com neurônios próximos e, além disso, se projeta a distâncias maiores para enviar sinais a partes mais distantes do cérebro e do sistema nervoso. B) Uma célula de Purkinje do cerebelo. Os axônios destas células transmitem sinais do córtex cerebelar. C) Célula *stellate* do córtex cerebral. Estas células pertencem a uma grande classe de células responsáveis por enviar sinais inibitórios para neurônios do córtex cerebral. Para dar uma idéia de escala, estas figuras foram amplificadas cerca de 150 vezes (o corpo celular de um neurônio tem, tipicamente, diâmetros da ordem de $15\mu\text{m}$). (Extraído de Peter Dayan e L.F. Abott (2001) [6])

entanto o axônio pode se ramificar várias vezes antes de terminar. Os diagramas da figura 1.5 ilustram a disposição de dendritos, soma e axônio em três tipos de neurônios.

Neurônios conectam-se entre si através de junções especializadas chamadas sinapses. Sinais sinápticos vindos de outros neurônios são recebidos pelo soma e pelos dendritos; sinais para outros neurônios são transmitidos tipicamente pelo axônio. Embora esta seja a configuração mais comum, podem ocorrer sinapses em que dendritos enviam sinais e axônios de outros neurônios os recebem.

Como todas as células animais, os neurônios possuem membrana plasmática, uma camada bilipídica com várias estruturas proteicas incorporadas. A camada bilipídica funciona como forte isolante elétrico devido à sua propriedade hidrofóbica: os vários íons presentes nos meios intra e extra celular atraem moléculas de água impedindo a sua passagem pela membrana. Em

Íon	Concentração no cito-plasma (mM)	Concentração no meio extra celular (mM)	Potencial de equilíbrio (mV)
K ⁺	400	20	-75
Na ⁺	50	440	+55
Cl ⁻	52	560	-60
A ⁻	385	-	-

Tabela 1.1 Distribuição dos principais íons através da membrana em repouso para o axônio gigante da lula. (Dados extraídos de E.R. Kandel (2000) [7])

neurônios, entretanto, muitas das proteínas incorporadas à membrana plasmática são eletricamente ativas. Entre elas estão inclusos os canais iônicos, que permitem o fluxo de íons através da membrana sob certas condições, e as bombas iônicas, que transportam ativamente íons de um lado a outro da membrana.

O sinal elétrico relevante para o sistema nervoso é a diferença de potencial elétrico entre os meios intra celular e extra celular dos neurônios. No estado estacionário, um neurônio tem excesso de cargas positivas no seu exterior e um excesso de cargas negativas no interior. A separação de cargas é mantida pela camada bilipídica da membrana plasmática e dá origem a uma diferença de potencial elétrico, ou voltagem, através da membrana chamada de potencial de membrana, definido como:

$$V_m = V_{in} - V_{out}, \quad (1.3)$$

onde V_{in} é o potencial dentro da célula e V_{out} o potencial no exterior. Convencionou-se definir o potencial no exterior da célula como zero. Em neurônios comuns, o potencial de membrana assume valores entre -60mV e -70mV . Todas as formas de sinalização elétrica no neurônio são resultado de mudanças rápidas no potencial de membrana devido a alterações no fluxo de corrente através da membrana a partir da abertura e fechamento de canais iônicos. Essas mudanças podem reduzir a separação de cargas através da membrana, como resultado de uma corrente de íons positivos (negativos) para dentro (fora) do neurônio, tornando o potencial de membrana menos negativo ou até positivo, o que é chamado de despolarização, ou então aumentar a separação de cargas, como resultado de uma corrente de íons positivos (negativos) para fora (dentro) da célula, o que é chamado de hiperpolarização. Respostas a estímulos hiperpolarizantes, ou pequenas despolarizações são quase sempre passivas (veja a figura 1.2a). No entanto, se a despolarização atingir um certo limiar, o neurônio responde ativamente com a abertura de canais iônicos dependentes do potencial de membrana, o que resulta em uma resposta do tipo tudo ou nada chamada de potencial de ação, também conhecida como *spike* ou disparo (veja a figura 1.2b). O potencial de repouso da membrana de um neurônio é determinado pela concentração dos íons ao redor da membrana e pelo fluxo destes através de canais iônicos passivos, que, ao contrário dos canais iônicos dependentes de voltagem estão sempre abertos. A Tabela 1.1 mostra a distribuição dos íons Na⁺ e Cl⁻, mais concentrados no exterior da célula, K⁺ e ânions orgânicos (A⁻), mais concentrados no interior, no axônio gigante da lula, cujo sangue tem concentração de sais similar a da água do mar.

Para determinar o potencial de repouso da membrana plasmática, consideraremos primeiramente o caso simples de células da glia, que, entre outras funções, dão suporte aos neurônios.

Os canais iônicos passivos destas células são permeáveis ao íon K^+ . Como a concentração deste íon é maior no interior da célula do que no exterior, ele tende a difundir para o meio extra-celular. Como resultado, a membrana acumula cargas positivas no exterior e cargas negativas no interior, causando um potencial elétrico através da membrana que se opõe à difusão. A membrana atinge um potencial de equilíbrio quando este potencial é suficiente para balancear a difusão devido ao gradiente de concentração dos íons K^+ . Este potencial é chamado de potencial de equilíbrio do potássio, que, para a maioria das células da glia, fica em torno de -75mV .

O potencial de equilíbrio para qualquer íon X pode ser calculado a partir de uma equação obtida de princípios termodinâmicos pelo físico-químico alemão Walter Nernst em 1888:

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[X_o]}{[X_i]} \right), \quad (1.4)$$

onde R é a constante dos gases, T é a temperatura absoluta (em Kelvin), z é a valência do íon, F é a constante de Faraday e $[X_o]$ e $[X_i]$ são as concentrações dos íons fora e dentro da célula. A equação (1.4) é conhecida como equação de Nernst. Os potenciais de equilíbrio para os íons do axônio gigante da lula são mostrados na tabela 1.1.

Ao contrário das células da glia, a membrana plasmática de neurônios no estado estacionário possui canais iônicos passivos permeáveis aos íons Na^+ e Cl^- , além daqueles permeáveis ao íon K^+ . Como visto acima, se a membrana for permeável apenas a íons K^+ , o potencial de repouso da membrana é determinado apenas pelo gradiente de concentração do íon K^+ e será igual ao potencial de equilíbrio do potássio E_K (-75mV). Considere agora o que acontece se, além dos canais iônicos passivos do íon K^+ , forem adicionados à membrana alguns poucos canais iônicos passivos permeáveis ao íon Na^+ . Como a concentração de Na^+ é maior fora da célula, os íons tenderão a fluir para o meio intra-celular. Além disso, o fluxo de íons Na^+ para o interior do neurônio também é favorecido pelo potencial de equilíbrio do potássio, que é negativo. A entrada de íons Na^+ no neurônio o despolariza, levando o potencial da membrana para valores menos negativos, e se afastando do potencial de equilíbrio do potássio, resultando em fluxo de íons K^+ do interior para o exterior da célula para contrapor a entrada de Na^+ . Eventualmente, a membrana plasmática atinge um novo potencial de equilíbrio quando o fluxo de K^+ para o exterior contrabalança o fluxo de Na^+ para o interior. Este valor (usualmente -60mV) está longe do potencial de equilíbrio do sódio ($+55\text{mV}$) e é apenas um pouco mais positivo do que o potencial de equilíbrio do potássio (-75mV).

Para o potencial de membrana atingir um valor de repouso é necessário que o gradiente de concentração dos íons K^+ e Na^+ seja mantido constante, o que não aconteceria se o único mecanismo de fluxo de íons através da membrana fosse causado pelo movimento passivo discutido até agora. A dissipação dos gradientes de concentração é evitada pela bomba de Na^+-K^+ , uma estrutura proteica incorporada à membrana que desloca os íons Na^+ e K^+ contra os seus gradientes eletroquímicos utilizando energia da hidrólise do ATP: ela retira Na^+ da célula enquanto adiciona K^+ .

Até agora desconsideramos os canais de Cl^- para o cálculo do potencial de repouso da membrana, apesar de muitos neurônios possuírem canais iônicos passivos permeáveis a este íon. Esta aproximação é aceitável se o neurônio não possuir mecanismos para mover os íons

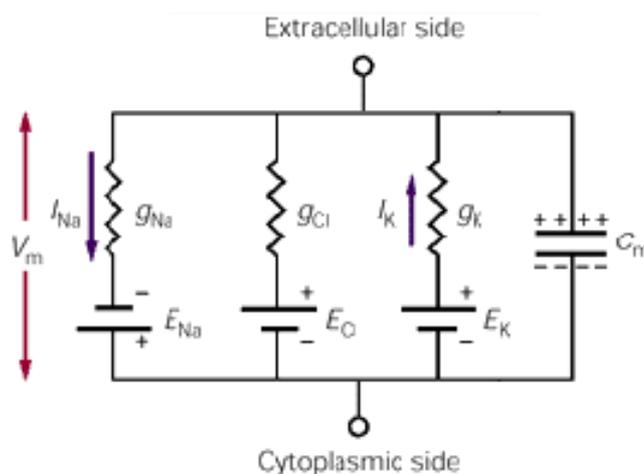


Figura 1.6 Modelo de circuito equivalente para neurônios. Os canais iônicos passivos dos íons K^+ , Na^+ e Cl^- são representados como condutores (g) e baterias (E) em série, que reproduzem o potencial de equilíbrio dos íons em questão. O capacitor C_m representa a habilidade da membrana de armazenar carga. As correntes de sódio I_{Na} e potássio I_K são mostradas na situação em que o potencial da membrana V_m é o potencial de repouso. Assumimos que não há transporte ativo de íons Cl^- através da membrana, portanto não há corrente resultante neste canal iônico. (Adaptado de E.R. Kandel (2000) [7])

Cl^- contra o seu gradiente eletroquímico. Nesse tipo de neurônio o potencial de repouso é determinado apenas pelos fluxos de K^+ e Na^+ pois a concentração intracelular destes íons é mantida constante pela bomba de Na^+-K^+ , enquanto que a concentração de íon Cl^- é determinada apenas por forças passivas. Portanto, o fluxo de íons Cl^- tende ao equilíbrio, de forma que E_{Cl} , o potencial de equilíbrio do íon Cl^- , é igual ao potencial de repouso da membrana e não há fluxo resultante de íons Cl^- .

As propriedades funcionais de um neurônio discutidas até agora podem ser representadas por um modelo de circuito equivalente, onde resistores ou condutores representam canais iônicos, baterias representam os potenciais de Nernst dos íons relevantes e capacitores representam a habilidade da membrana de armazenar carga. O circuito equivalente é mostrado na figura 1.6.

Considere, por exemplo, os canais iônicos passivos permeáveis aos íons K^+ . A membrana possui uma condutância total g_K devido a esses canais. Se não houvesse gradiente de concentração, a corrente pelos canais seria dada pela lei de Ohm $I_K = g_K V_m$, onde V_m é o potencial da membrana. Como normalmente existe o gradiente de concentração, haverá uma força química que desloca os íons K^+ através da membrana. No circuito equivalente, esta força é representada por uma bateria, cuja força eletromotriz é dada pelo potencial de equilíbrio do potássio (equação (1.4)). A corrente pelos canais de K^+ é dada então por:

$$I_K = g_K (V_m - E_K). \quad (1.5)$$

Da forma análoga, encontramos as correntes para os outros íons nos canais iônicos passivos. Como há muito mais canais iônicos de K^+ do que de Na^+ , g_K é cerca de 20 vezes maior do que g_{Na} ($10 \times 10^{-6}S$ comparado com $0.5 \times 10^{-6}S$).

A membrana plasmática dos neurônios funciona como um capacitor, separando dois meios condutores, o citoplasma e o meio extracelular. A corrente que flui em um capacitor depende da variação do seu potencial:

$$I_C = C_m \frac{dV_m}{dt}. \quad (1.6)$$

Valores típicos das capacitâncias de membranas chegam a $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ de área da membrana.

Podemos utilizar o modelo de circuito equivalente para calcular o potencial de repouso da membrana plasmática. Neste caso $V_m = V_{rest}$ é constante e, portanto $I_C = 0$. Além disso, a corrente resultante circulando pela membrana deve ser nula, de onde temos:

$$I_{Na} + I_K = 0. \quad (1.7)$$

Substituindo as correntes iônicas calculadas de acordo com a equação (1.5) na equação (1.7) obtemos, após um pouco de álgebra, o valor do potencial de repouso da membrana:

$$V_{rest} = \frac{(E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K)}{g_{Na} + g_K}. \quad (1.8)$$

Substituindo os valores dos potenciais de equilíbrio (Tabela 1.1) e condutâncias $g_K = 10 \times 10^{-6}$ S e $g_{Na} = 0.5 \times 10^{-6}$ S, encontramos para o potencial de repouso da membrana o valor $V_{rest} = -69$ mV.

Podemos substituir as condutâncias e baterias dos canais iônicos passivos no modelo de circuito equivalente por uma única condutância g_m , que é igual a soma das condutâncias de todos os canais iônicos passivos:

$$g_m = g_K + g_{Na} + g_{Cl}, \quad (1.9)$$

e uma única bateria V_{rest} , cuja força eletromotriz é igual ao potencial de repouso da membrana. Esta simplificação será útil quando tratarmos potenciais de ação no neurônio.

Podemos analisar o que acontece quando o circuito equivalente é submetido a um estímulo despolarizante abaixo do limiar de excitação, ou um estímulo hiperpolarizante. Nestes casos, a capacitância da membrana C_m tem um papel mais importante. A figura 1.7a mostra vários estímulos que consistem em correntes constantes injetadas no neurônio. As mudanças correspondentes no potencial de membrana são mostradas na figura 1.7b. Neste caso, o circuito equivalente é um circuito RC, onde a resistência (ou condutância) é a resistência total devido aos canais iônicos passivos da membrana. A equação diferencial que descreve a evolução temporal do potencial de membrana é:

$$R_m C_m \frac{dV_m}{dt} = V_{rest} + R_m I_m - V_m, \quad (1.10)$$

onde $C_m(dV_m/dt)$ é a corrente no capacitor e I_m é corrente (constante) injetada no circuito. É fácil ver que a solução da equação (1.10) é dada por:

$$V_m(t) = V_{rest} + I_m R_m (1 - e^{-t/R_m C_m}). \quad (1.11)$$

Antes de prosseguirmos para a descrição de potenciais de ação e dos mecanismos que os originam, vamos introduzir conceitos de dinâmica não-linear e tratar o neurônio como um sistema dinâmico.

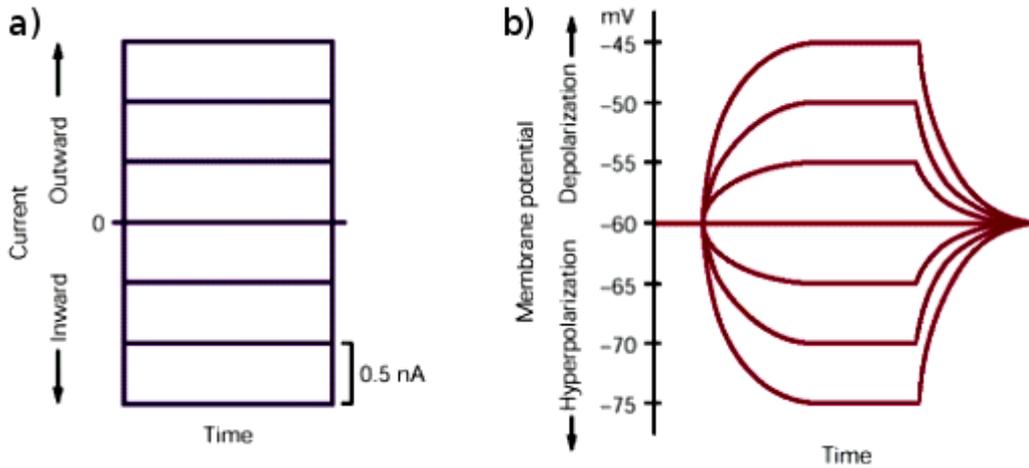


Figura 1.7 Relação entre corrente e potencial de membrana. a) Pulsos de corrente no circuito equivalente RC. Os pulsos são injetados tanto para o interior (*inward*) como para o exterior (*outward*) da membrana. b) Potenciais de membrana correspondentes. Note que devido à capacitância C_m da membrana o potencial muda mais lentamente do que os pulsos de corrente. (Adaptado de E.R. Kandel (2000) [7])

1.3 Neurônios como sistemas dinâmicos

O formalismo de dinâmica não-linear pode ser usado para descrever inúmeros fenômenos da natureza, desde crescimento de populações a sincronização de vaga-lumes [8]. No contexto de neurociência, vários modelos descrevem o funcionamento de neurônios, mas concentraremos atenções em dois deles: o célebre trabalho de Alan Hodgkin e Andrew Huxley [9, 10, 11, 12] que descreve o axônio gigante da lula, e uma simplificação deste modelo por Richard FitzHugh [13] e J. Nagumo [14]. Inicialmente vamos introduzir conceitos básicos de dinâmica não-linear.

Um sistema dinâmico de n dimensões pode ser escrito como:

$$\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x}), \quad (1.12)$$

onde $\vec{x} = (x_1, \dots, x_n)$ é o conjunto de variáveis dinâmicas, $\vec{f} = (f_1, \dots, f_n)$ é o conjunto de funções, normalmente não-lineares, que determina o sistema e o ponto ($\dot{}$) corresponde a uma derivada em relação ao tempo. O espaço das variáveis \vec{x} é chamado de espaço de fase do sistema. A evolução temporal do sistema corresponde à trajetória de um ponto no espaço de fase. A equação

$$\dot{\vec{x}} = 0 \quad (1.13)$$

define n curvas no espaço de fase denominadas isóclinas. Em cada isóclina, o fluxo em uma das direções do espaço de fase é nulo. Se houver um ponto no espaço de fase onde todas as isóclinas se encontram, ele é chamado de ponto fixo do sistema e nele não há fluxo, ou seja, se o sistema estiver em um ponto fixo ele permanecerá nele se não for perturbado. Podemos determinar a estabilidade do ponto fixo, ou seja, se as trajetórias nas suas proximidades tendem

a se aproximar ou se afastar, linearizando o sistema. O ponto fixo é dito estável se as trajetórias tendem a se aproximar, e é dito instável caso contrário.

Seja \vec{x}^* um ponto fixo deste sistema. Podemos expandir o sistema (1.12) em série de Taylor até primeira ordem torno de \vec{x}^* da seguinte forma:

$$\dot{\vec{x}} = \vec{f}(\vec{x}^*) + \sum_i^n \left. \frac{\partial \vec{f}}{\partial x_i} \right|_{\vec{x}^*} (x_i - x_i^*) + \dots \quad (1.14)$$

Pela definição de ponto fixo, $\vec{f}(\vec{x}^*) = 0$. Definindo $x_i - x_i^* = y_i$ como novas variáveis do sistema, correspondentes a uma perturbação em relação à posição de equilíbrio \vec{x}^* , notamos que $\dot{x}_i = \dot{y}_i$. Além disso, notamos também que $\left. \frac{\partial}{\partial x_i} \right|_{\vec{x}^*} = \left. \frac{\partial}{\partial y_i} \right|_{\vec{x}^*}$, portanto, a partir da equação (1.14), temos, desprezando termos de $O(y_i^2)$:

$$\dot{\vec{y}} \cong \sum_i^n \left. \frac{\partial \vec{f}}{\partial y_i} \right|_{\vec{x}^*} y_i. \quad (1.15)$$

A equação (1.15) é a forma linearizada do sistema (1.12) e descreve como uma perturbação $\vec{y} = (y_1, \dots, y_n)$ evolui nas proximidades do ponto fixo. A equação (1.15) pode ser escrita na forma $\dot{\vec{y}} = A\vec{y}$ onde A é a matriz jacobiana do sistema:

$$A_{ij} = \left. \frac{\partial f_i}{\partial y_j} \right|_{\vec{x}^*}. \quad (1.16)$$

Sejam \vec{v}_α e λ_α os autovetores e autovalores, respectivamente, da matriz jacobiana. Temos então:

$$A\vec{v}_\alpha = \lambda_\alpha \vec{v}_\alpha. \quad (1.17)$$

A solução geral da equação (1.15) é, portanto:

$$\vec{y}(t) = \sum_\alpha c_\alpha \vec{v}_\alpha e^{\lambda_\alpha t}. \quad (1.18)$$

A estabilidade do ponto fixo \vec{x}^* depende do sinal da parte real dos autovalores. Se todos os autovalores tiverem partes reais positivas, as perturbações crescerão exponencialmente e as trajetórias se afastarão do ponto fixo. Neste caso, o ponto fixo é um nó instável. Se todos os autovalores tiverem partes reais negativas, as perturbações decairão exponencialmente e as trajetórias se aproximarão do ponto fixo. Neste caso, o ponto fixo é um nó estável. No caso de haver autovalores com partes positivas e outros com negativas, dizemos que o ponto fixo é um sela.

Se a parte imaginária dos autovalores for não nula, as trajetórias oscilarão ao redor do ponto fixo. Neste caso, um nó estável (instável) se torna uma espiral estável (instável).

Se, em um sistema dinâmico bidimensional, ao variarmos um parâmetro de controle as partes reais dos autovalores mudarem de sinal enquanto as partes imaginárias são não nulas dizemos que ocorreu uma bifurcação de Hopf (veja a figura 2.4).

A análise de estabilidade de pontos fixos será importante para a descrição do modelo de FitzHugh-Nagumo na seção 1.3.2 e do circuito eletrônico excitável no Capítulo 2.



Figura 1.8 Potenciais de ação em diferentes preparações de vertebrados e invertebrados. A) Axônio gigante da lula a 16°C. B) *Spike* de um axônio de um nódulo de Ranvier em uma fibra mielinada de sapo a 22°C. C) Cortex visual do gato a 37°C. (Adaptado de Christof Koch (1999) [15])

1.3.1 O modelo de Hodgkin-Huxley

A figura 1.8 mostra a forma de vários potenciais de ação em neurônios de animais vertebrados e invertebrados. Comum a todos eles é a existência de um limiar de excitação e a não dependência do formato do disparo com o tipo ou a duração do estímulo. Em particular, a figura 1.8A mostra o potencial de ação no axônio gigante da lula.

Os mecanismos iônicos responsáveis pela produção de potenciais de ação em tecidos nervosos foram elucidados por vários autores através do estudo do axônio gigante da lula. Entre eles, de forma mais notável, estão Alan Hodgkin e Andrew Huxley, que descreveram tais mecanismos em uma série de artigos [9, 10, 11, 12] e que, em conjunto com Eccles, dividiram o prêmio Nobel de Fisiologia em 1963.

O axônio gigante da lula, com diâmetro de cerca de meio milímetro, é realmente um gigante entre axônios, que normalmente possuem diâmetros 1000 vezes menores. Para evitar a complexidade da distribuição espacial da estrutura do neurônio em suas análises, Hodgkin e Huxley introduziram em seu interior um cabo de material altamente condutor, deixando o potencial igual ao longo de todo o axônio, de forma semelhante ao que ocorre em partes reduzidas da membrana plasmática. Esta técnica é chamada *space clamp*. Juntamente com outras técnicas, como *voltage clamp* e uso de agentes farmacológicos bloqueadores de canais iônicos específicos, Hodgkin e Huxley conseguiram separar a corrente I_m através da membrana em cada uma de suas componentes: as correntes iônicas e a corrente capacitiva:

$$I_m(t) = I_{\text{ionic}}(t) + C_m \frac{dV}{dt}. \quad (1.19)$$

Com ajuda destas ferramentas, Hodgkin e Huxley [9, 10, 11] realizaram uma grande quantidade de experimentos que levou a um modelo fenomenológico [12] para a geração de potenciais de ação no axônio gigante da lula.

Hodgkin e Huxley detectaram que a geração de potenciais de ação envolve dois canais iônicos dependentes de voltagem, sendo um deles referente ao íon Na^+ e o outro ao íon K^+ . Estes canais iônicos, da mesma forma que os canais iônicos passivos, também podem ser representados por uma bateria em série com uma condutância, entretanto diferindo no fato de que as condutâncias são dependentes do potencial da membrana e do tempo. Para evitar confusão entre as nomenclaturas dos canais iônicos passivos de sódio g_{Na} e potássio g_{K} chamaremos as condutâncias dos canais dependentes de voltagem de G_{Na} para o sódio e G_{K} para o potássio. As forças eletromotrizes das baterias associadas aos canais dependentes de voltagem, como no

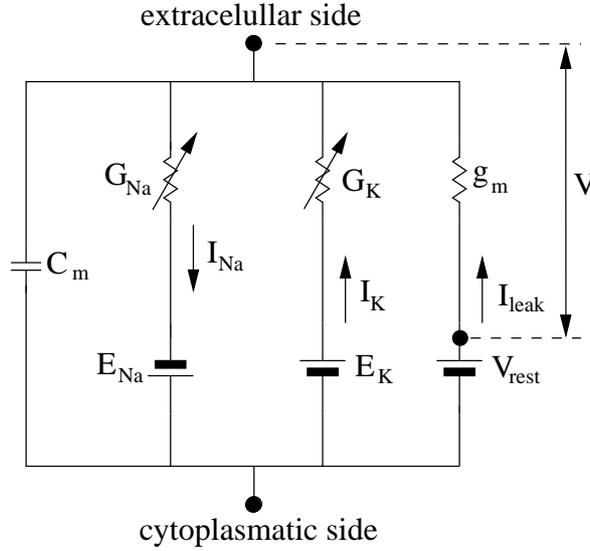


Figura 1.9 Circuito equivalente para o modelo de Hodgkin-Huxley. As condutâncias G_{Na} e G_K correspondem aos canais iônicos dependentes de voltagem de sódio e potássio, respectivamente. g_m é a condutância dos canais iônicos passivos.

caso dos canais passivos, também são dadas pelo potencial de equilíbrio do íon correspondente, calculadas através da equação de Nernst (1.4).

Além dos canais iônicos dependentes de voltagem, os canais iônicos passivos também contribuem para a corrente iônica através da membrana. Eles são considerados como uma única condutância g_m (equação (1.9)) em série com uma bateria cuja força eletromotriz é igual ao potencial de repouso da membrana V_{rest} . A corrente iônica total pela membrana então é (veja a figura 1.9):

$$I_{ionic} = I_{Na} + I_K + I_{leak}, \quad (1.20)$$

onde I_{leak} é a corrente através dos canais iônicos passivos da membrana.

As correntes iônicas estão relacionadas com os potenciais resultantes de acordo com a lei de Ohm:

$$I_i = G_i(V(t), t)(V(t) - E_i), \quad (1.21)$$

onde o potencial de membrana V é medido em relação ao potencial de repouso da membrana e o potencial de equilíbrio do íon “i” é dado pela equação Nernst para o íon apropriado, também medido em relação ao potencial de repouso. Vamos analisar a dependência das condutâncias dos canais iônicos dependentes de voltagem com o potencial da membrana V a fim de calcular as correntes iônicas I_{Na} e I_K .

Hodgkin e Huxley [12] modelaram a corrente do íon potássio nos canais dependentes de voltagem como:

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V - E_K), \quad (1.22)$$

onde \bar{G}_K é o valor máximo atingido pela condutância G_K (36 mS/cm²) e $E_K = -12$ mV é o potencial de equilíbrio do potássio relativo ao potencial de repouso. n descreve o estado de uma partícula fictícia de ativação e é um número entre 0 e 1. As partículas de ativação existem

apenas em dois estados: um estado permissivo ou aberto e um não-permissivo ou fechado. Para que um canal iônico dependente de voltagem esteja aberto é necessário que todas as partículas de ativação estejam nos estados permissivos. Para o canal de potássio existem quatro partículas de ativação. Vamos assumir que uma das partícula de ativação esteja em seu estado permissivo com probabilidade n (e está no estado não-permissivo com probabilidade $1 - n$). As partículas de ativação podem transitar entre seus estados permissivos e não-permissivos através de uma reação de 1ª ordem:

$$n \xrightleftharpoons[\alpha_n]{\beta_n} 1 - n, \quad (1.23)$$

onde α_n é a taxa de transição entre os estados fechado e aberto e β_n é a taxa de transição entre os estados aberto e fechado. Ambas as taxas são expressas em unidades de 1/s e são dependentes do potencial de membrana. Podemos descrever a reação em termos de uma equação diferencial:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (1.24)$$

que é equivalente à equação

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}, \quad (1.25)$$

onde

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n} \quad (1.26)$$

e

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (1.27)$$

Na equação (1.25), n_∞ representa o valor do estado estacionário da partícula n (quando $t \rightarrow \infty$) e τ_n é uma constante de tempo dependente do potencial da membrana.

Hodgkin e Huxley propuseram uma dependência de n_∞ e τ_n com o potencial da membrana, conforme mostrado na figura 1.10. Enquanto τ_n atinge um máximo e depois decresce, n_∞ é uma função crescente do potencial da membrana. A condutância dos canais iônicos dependentes de voltagem do potássio é mostrado na figura 1.11 quando aplicado um degrau de tensão despolarizante mantida constante (*voltage clamp*) à membrana. Podemos ver que a despolarização da membrana resulta em um aumento na condutância do íon K^+ .

A dinâmica da condutância do íon Na^+ difere da do íon K^+ , como pode ser visto na figura 1.11. Ao ajustar o comportamento da corrente de sódio, Hodgkin e Huxley postularam a existência de uma partícula de inativação h , além de três partículas de ativação m :

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}), \quad (1.28)$$

onde \bar{G}_{Na} é o valor máximo alcançado pela condutância de sódio ($\bar{G}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$) e E_{Na} é o potencial de equilíbrio do sódio ($E_{Na} = 115 \text{ mV}$ relativo ao potencial de repouso). m e h são números entre 0 e 1. Hodgkin e Huxley assumiram que as partículas m e h são independentes e por isso seguem dinâmicas de transição entre os estados aberto e fechado independentemente:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \quad (1.29a)$$

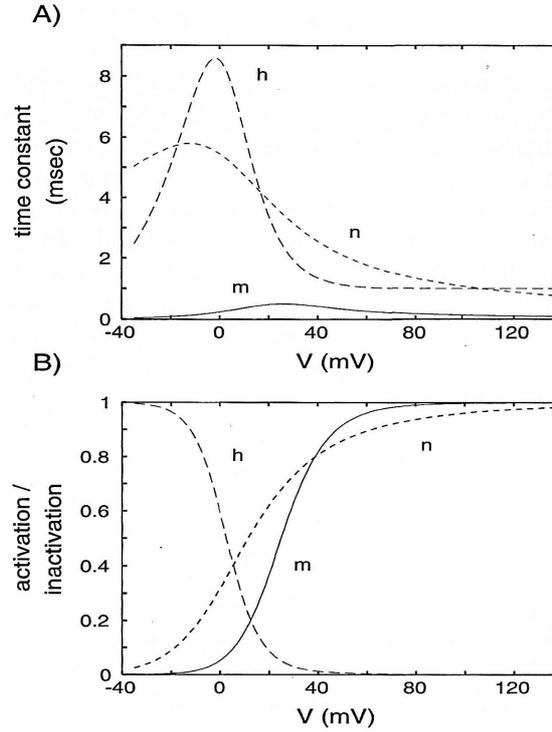


Figura 1.10 Constantes de tempo (A) e estados estacionários (B) como funções do potencial de membrana V para a partícula de ativação m (linha sólida) e inativação h do sódio (linha tracejada longa) e para ativação do potássio n (linha tracejada curta) do modelo de Hodgkin-Huxley. (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h}. \quad (1.29b)$$

As equações (1.29) foram obtidas da mesma forma que a equação (1.25). Note que h é a probabilidade de que a partícula de inativação não esteja no seu estado fechado (ou de inativação). Para que os canais iônicos dependentes de voltagem do íon Na^+ estejam abertos, é necessário que as três partículas de ativação estejam em seu estado aberto e a partícula de inativação não esteja no seu estado fechado. A figura 1.10 mostra as constantes de tempo e os estados estacionários das variáveis m e h . Como no caso da partícula n do potássio, tanto τ_m como τ_h são funções que atingem um máximo, mas τ_h é cerca de 10 vezes maior que τ_m . Enquanto que m_{∞} é uma função monotonicamente crescente de V , como esperado da variável de ativação, h_{∞} decresce com o aumento da despolarização da membrana.

A fração da condutância de sódio aberta quando a membrana está no seu potencial de repouso é menos de 1% da sua condutância máxima. Na figura 1.10B notamos a razão: para tensões abaixo ou perto do potencial de repouso do axônio, a variável de ativação m tem valores perto de zero, enquanto que a variável de inativação h , para potenciais positivos (despolarização) é próxima de zero. Portanto, a corrente iônica do estado estacionário do íon sódio $\bar{G}_{\text{Na}} m_{\infty}^3 h_{\infty} (V - E_{\text{Na}})$ é sempre pequena. Para obter grandes valores de condutância nos canais iônicos de sódio dependentes de voltagem, é necessário que ocorra uma rápida despolarização

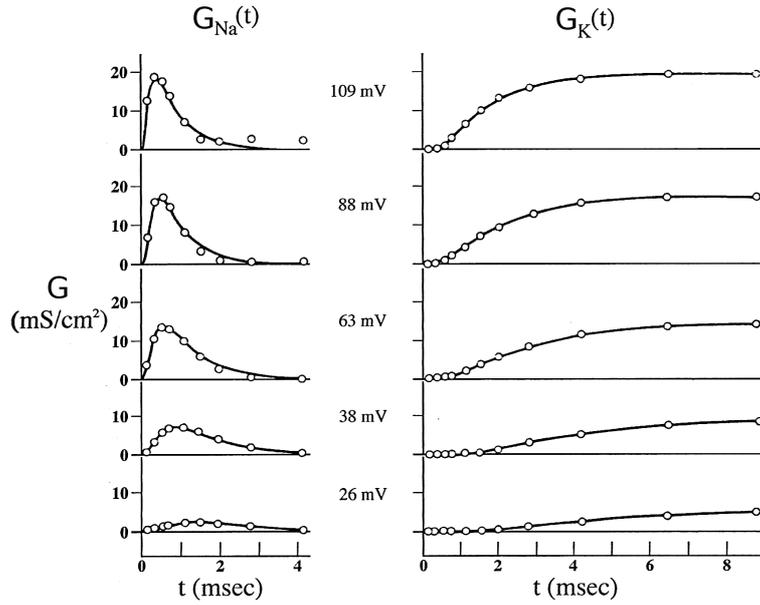


Figura 1.11 Mudanças nas condutâncias dos íons K^+ e Na^+ durante aplicação de uma tensão constante despolarizadora à membrana do axônio gigante da lula a $6.3^\circ C$. Círculos para dados experimentais e linhas para cálculos teóricos. Para tensões maiores, G_{Na} cresce rapidamente antes de decair para zero (devido à inativação), enquanto que G_K permanece ativado. (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

da membrana: a constante de tempo τ_m é muito menor do que τ_h , por isso m atinge o valor 1 muito rapidamente (cerca de 1 ms), aumentando a condutância do canal iônico de sódio, enquanto h decai lentamente para o valor 0 (cerca de 5 ms) proporcionando uma redução lenta da condutância. A figura 1.11 mostra como varia a condutância do íon Na^+ em resposta a uma tensão despolarizante. Percebemos o rápido crescimento seguido de uma lenta diminuição.

Podemos agora escrever uma única equação para todas as corrente que fluem através da membrana plasmática:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V) - g_m V + I_{inj}, \quad (1.30)$$

onde I_{inj} é a corrente injetada na membrana e.g. através de um eletrodo intracelular ou através de uma sinapse. A equação (1.30) em conjunto com as equações (1.25) e (1.29), que descrevem a evolução das variáveis n , m e h , compõem um sistema dinâmico não-linear de quatro dimensões. A geração de potenciais de ação na membrana do axônio pode ser explicada a partir deste conjunto de equações diferenciais.

Considere um pulso curto de corrente sendo injetada na membrana (figura 1.12). Se a intensidade do pulso for abaixo do limiar de excitação da membrana, a pequena despolarização resultante causará um pequeno aumento no valor das variáveis n e m , além de uma pequena redução na variável h . Haverá uma aumento nas condutâncias de sódio e potássio, no entanto, a corrente de potássio supera a de sódio, de forma que o potencial da membrana, após uma breve hiperpolarização devido ao lento decaimento da variável n , retorna ao seu valor de repouso. Se

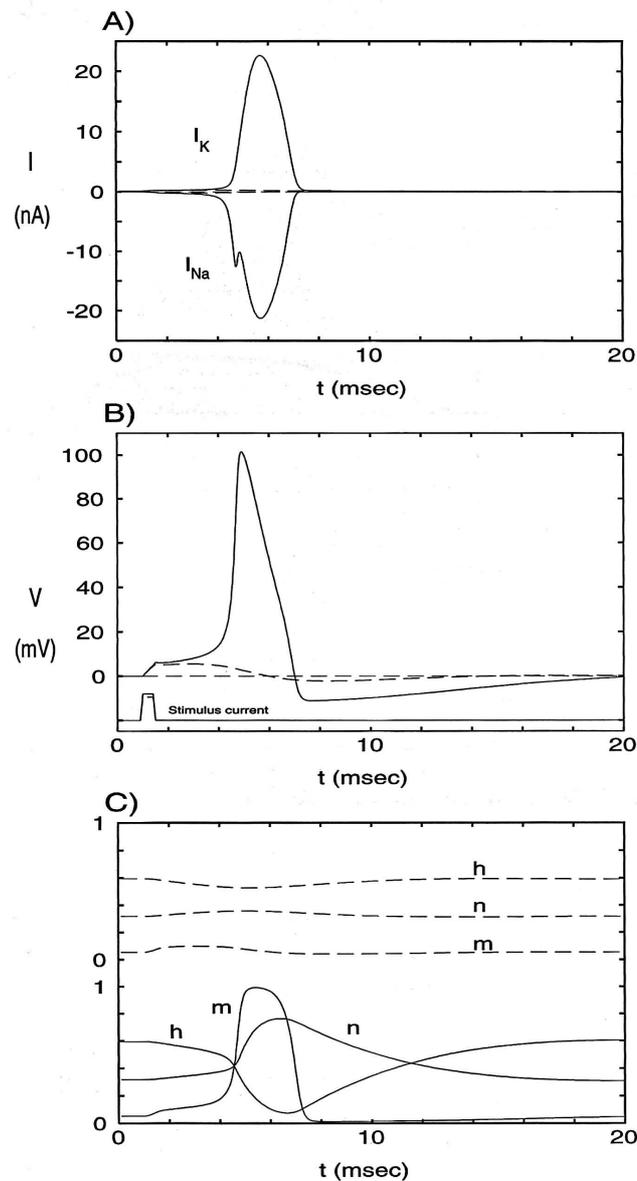


Figura 1.12 Potencial de ação no modelo de Hodgkin-Huxley calculado em resposta a um pulso de corrente de duração 0.5 ms e intensidade 0.4 mA (linha sólida) em comparação com a resposta a um pulso abaixo do limiar de excitação de intensidade 0.36 mA de mesma duração (linha tracejada). A) Correntes iônicas de sódio I_{Na} e potássio I_K . B) Potencial da membrana em resposta aos estímulos acima e abaixo do limiar. A corrente injetada carrega a capacitância da membrana tornando a corrente I_{Na} grande o suficiente para superar a corrente I_K . O pulso de corrente menor não causa um potencial de ação, mas cria uma despolarização, seguida de uma pequena hiperpolarização devido à ativação dos canais de potássio. C) Dinâmica das variáveis de ativação e inativação. A ativação do sódio m muda muito mais rapidamente do que h ou n . A lenta recuperação de h e n após o pico do potencial explica porque a membrana se hiperpolariza e passa pelo período refratário. (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

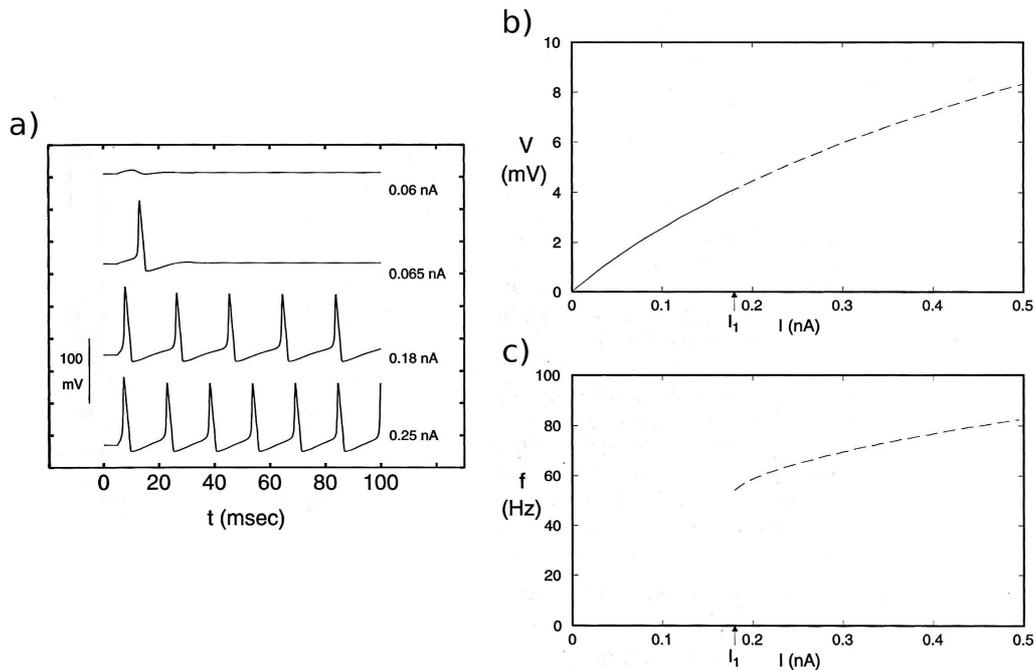


Figura 1.13 A) Resposta do potencial de membrana à injeção de correntes constantes na membrana. A membrana gera um potencial de ação se a corrente ultrapassar o limiar de excitação. Um aumento subsequente da corrente acaba por induzir um trem infinito de disparos na membrana. B) Potencial da membrana no estado estacionário em função da corrente injetada. C) Frequência de disparos em função da corrente injetada. Até a corrente I_1 a membrana responde com uma despolarização sustentada (linha sólida). Após esta corrente, o sistema perde estabilidade e passa a oscilar em um ciclo limite (linha tracejada). (Adaptado de Christof Koch (1999) [15])

a amplitude do pulso de corrente for aumentada acima do limiar de excitação, a despolarização causada chegará ao ponto em que a corrente de sódio supera a de potássio. Um processo de realimentação positiva acontece: a corrente I_{Na} despolariza a membrana, causando um aumento do valor da variável de ativação m , o que contribui para o aumento da corrente I_{Na} , novamente aumentando o valor de m . Este processo ocorre rapidamente devido ao pequeno valor de τ_m (0.1 a 0.2 ms), levando o potencial da membrana para valores positivos. Após um certo tempo, a inativação do sódio h é reduzida para valores próximos de zero, contribuindo para a redução da condutância de sódio. A ativação do potássio também entra em ação com atraso em relação à variável m , aumentando a condutância dos canais de potássio. Estes dois processos contribuem para a redução do potencial da membrana. Como a corrente de sódio cai para zero em aproximadamente 1 ms e a corrente de potássio persiste por um tempo maior, o potencial da membrana acaba caindo abaixo do seu potencial de repouso, ou seja, a membrana hiperpolariza, passando pelo período refratário. Nestes potenciais baixos, a ativação do potássio acaba por “desligar” e o potencial da membrana retorna ao seu valor de repouso.

Uma propriedade interessante do modelo de Hodgkin-Huxley pode ser observada quando a membrana é submetida a uma injeção de corrente constante. Se a corrente estiver abaixo do limiar de excitação, a membrana ajusta o seu potencial para um valor levemente despolarizado,

mas não ocorrem potenciais de ação. Se a corrente estiver imediatamente acima do limiar de excitação, um potencial de ação ocorre e a membrana volta a um estado estacionário com potencial acima do potencial de repouso. Um aumento subsequente na corrente pode levar a membrana a gerar um trem infinito de potenciais de ação, ou disparos, igualmente espaçados. É dito que o sistema perdeu a estabilidade e agora se move em um ciclo limite no espaço de fase conforme será visto em detalhe na seção 1.3.2. Trens de disparos, assim como a relação entre a frequência de disparos e a intensidade da corrente injetada, são mostrados na figura 1.13.

1.3.2 O modelo de FitzHugh-Nagumo

Apesar do modelo de Hodgkin-Huxley descrever várias propriedades da membrana do axônio gigante da lula com grande precisão quantitativa, a sua construção requer conhecimento detalhado da dinâmica das correntes iônicas. Modelos qualitativos da excitabilidade neuronal que retêm algumas das propriedades principais da dinâmica neuronal mas com complexidade reduzida são boas saídas para evitar a necessidade de conhecimentos precisos sobre a estrutura de neurônios. Estes modelos simplificados pode ser utilizados para realizar simulações computacionais, por exemplo.

O modelo de FitzHugh-Nagumo é uma simplificação do modelo de Hodgkin-Huxley justificada pela observação de que, neste modelo, tanto o potencial da membrana $V(t)$ quanto a variável de ativação do canal iônico sódio m têm escalas de tempos similares durante o potencial de ação. Da mesma forma, as variáveis de inativação do sódio e ativação do potássio também possuem escalas de tempo similares, entretanto mais lentas do que as anteriores. Isto pode ser observado quando plotamos V e m , representando a excitabilidade do sistema, usando coordenadas normalizadas em resposta a um pulso de corrente (figura 1.14A). Dada a similaridade entre essas duas variáveis, faz sentido agrupá-las em uma única variável de ativação V (figura 1.14C). A mesma observação pode ser feita com as variáveis n e $1 - h$ (figura 1.14B), resultando em uma única variável W que representa o grau de acomodação ou refratoriedade do sistema (figura 1.14D). O comportamento deste sistema bidimensional é qualitativamente equivalente ao modelo de quatro dimensões de Hodgkin-Huxley.

FitzHugh [13] e, independentemente, Nagumo, Arimoto e Yoshizawa [14], obtiveram o seguinte conjunto de equações que descrevem qualitativamente o que ocorre em um neurônio excitável:

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W - I \quad (1.31a)$$

$$\dot{W} = \phi(V + a - bW), \quad (1.31b)$$

onde os parâmetros

$$a = 0.7, b = 0.8, \phi = 0.08, \quad (1.32)$$

são adimensionais, assim como as variáveis V e W . A amplitude da constante ϕ , correspondente ao inverso de uma constante de tempo, determina o quão rápido a variável V muda em relação à variável W . Com $\phi = 0.08$, V muda substancialmente mais rápido que W , pois \dot{V} é tipicamente $1/0.08 = 12.5$ vezes maior que \dot{W} . A dinâmica do sistema, como consequência, consiste em rápidos segmentos, onde V evolui tão rapidamente que W pode ser considerado

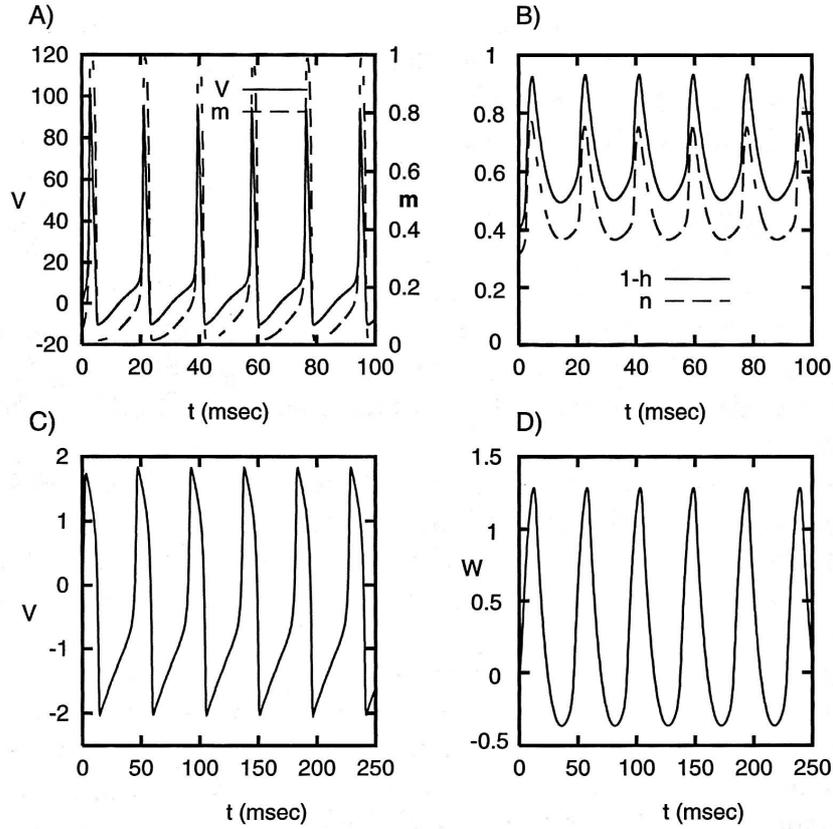


Figura 1.14 Comparação entre as escalas de tempo das variáveis do modelo de Hodgkin-Huxley e variáveis do modelo de FitzHugh-Nagumo. A) Potencial de membrana V e a variável de ativação do sódio m . B) Inativação do sódio $1-h$ e ativação do potássio n . C) Variável de excitabilidade V do modelo de FitzHugh-Nagumo. D) Variável de acomodação W também do modelo de FitzHugh-Nagumo. (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

aproximadamente constante, conectados com segmentos lentos, onde a variável W não permanece constante.

Devido à não-linearidade das equações (1.31), a obtenção de soluções analíticas é difícil, no entanto podemos usar o método de análise de estabilidade linear (página 11) para deduzir aspectos qualitativos do sistema. Primeiramente, consideraremos as isóclinas do sistema. De acordo com a equação 1.13, as isóclinas são obtidas fazendo $\dot{V} = 0$ e $\dot{W} = 0$ nas equações (1.31):

$$\dot{V} = 0 \Rightarrow W = V - \frac{V^3}{3} + I \quad (1.33a)$$

$$\dot{W} = 0 \Rightarrow W = (V + a)/b. \quad (1.33b)$$

O plano de fase do modelo de FitzHugh-Nagumo com as suas isóclinas é mostrado na figura 1.15. Se o sistema está localizado na isóclina $\dot{V} = 0$, sua trajetória é vertical, apontando para cima (se $\dot{W} > 0$) ou para baixo (se $\dot{W} < 0$). Além disso, para todos os pontos acima (abaixo)

da isóclina $\dot{V} = 0$, $\dot{V} < 0$ ($\dot{V} > 0$). De forma similar, se sistema estiver na isóclina $\dot{W} = 0$ sua trajetória é horizontal. Para pontos à esquerda (direita) desta isóclina, $\dot{W} < 0$ ($\dot{W} > 0$).

Devido à escolha dos parâmetros do sistema ($b < 1$), as isóclinas se encontram em apenas um ponto fixo (V^*, W^*) e, se $I = 0$, $(V^*, W^*) = (-1.2, -0.625)$. Da linearização das equações (1.31) (consulte a equação (1.15)) obtemos:

$$\begin{aligned}\dot{V}' &= (1 - (V^*)^2)V' - W' \\ \dot{W}' &= \phi(V' - bW'),\end{aligned}\tag{1.34}$$

onde $V - V^* = V'$ e $W - W^* = W'$. O sistema (1.34) pode ser escrito em uma forma matricial $\dot{\vec{r}} = A\vec{r}$, onde:

$$\vec{r} = \begin{pmatrix} V' \\ W' \end{pmatrix}\tag{1.35}$$

e A é a matriz jacobiana do sistema:

$$A = \begin{pmatrix} (1 - (V^*)^2) & -1 \\ \phi & b\phi \end{pmatrix}.\tag{1.36}$$

Por ser linear, o sistema (1.34) admite soluções do tipo:

$$\vec{r} = c_1\vec{r}_1e^{\lambda_1 t} + c_2\vec{r}_2e^{\lambda_2 t},\tag{1.37}$$

onde c_i são constantes que dependem das condições iniciais do sistema, \vec{r}_i são os autovetores da matriz jacobiana e λ_i são os autovalores, que são determinados pelas raízes da equação característica da matriz A :

$$\lambda_{1,2} = \frac{-((V^*)^2 - 1 + b\phi) \pm \sqrt{((V^*)^2 - 1 - b\phi)^2 - 4\phi}}{2}.\tag{1.38}$$

Quando $I = 0$ os autovalores são complexos conjugados com valores $\lambda_{1,2} = -0.5 \pm 0.42i$. Como a parte real dos autovalores é negativa e as partes imaginárias são não-nulas, isto resulta que o ponto fixo é estável e as trajetórias na suas proximidades são espirais, ou seja, as trajetórias oscilam com amplitudes cada vez menores ao redor do ponto fixo.

O modelo de FitzHugh-Nagumo, quando submetido a pulsos de corrente, se comporta de maneira similar ao modelo de Hodgkin-Huxley. A figura 1.16 mostra a resposta do modelo a diversas intensidades de pulsos de corrente instantâneos do tipo $I(t) = q\delta(t)$. O pulsos de corrente deslocam a variável V do valor $V^* = -1.2$ do estado estacionário por um valor Q . Se a intensidade do pulso for pequena, o sistema retorna quase imediatamente ao estado de equilíbrio V^* , mas antes atingindo valores menores que V^* , devido às trajetórias espirais nas proximidades do ponto fixo. Se a amplitude do pulso for aumentada de forma a alterar o valor de V além de -0.64 o sistema se afasta da isóclina $\dot{V} = 0$, com V crescendo rapidamente e W permanecendo aproximadamente constante até o ramo direito da isóclina $\dot{V} = 0$ ser encontrado, definindo o valor máximo V . Este comportamento tem origem no valor pequeno de ϕ . Em seguida, a trajetória no espaço de fase sobe lentamente próxima a isóclina $\dot{V} = 0$ até o máximo local desta isóclina. O sistema, então, passa por uma nova fase rápida, atingindo valores de V

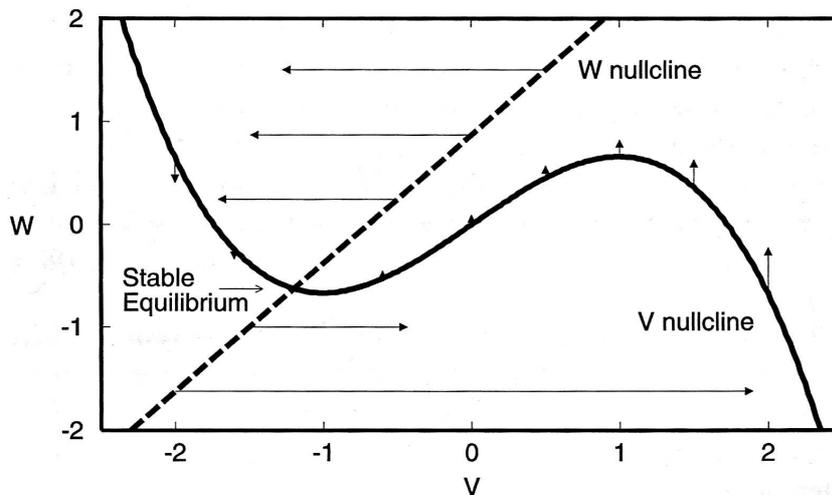


Figura 1.15 Plano de fase e isóclinas do modelo de FitzHugh-Nagumo para $I = 0$. As setas são proporcionais a (\dot{V}, \dot{W}) e indicam a direção e a taxa com que as variáveis dinâmicas mudam: normalmente, V muda muito mais rápido do que W . (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

abaixo do valor estacionário, para finalmente entrar em outra fase lenta, retornando próximo ao ramo esquerdo da isóclina $\dot{V} = 0$ ao seu estado estacionário (figura 1.16A). Enquanto o sistema está hiperpolarizado, ou seja, nas proximidades do ramo esquerdo na isóclina $\dot{V} = 0$, é necessário que a variável de inativação W seja trazida de volta ao seu valor de estado estacionário $W^* = -0.625$ para que o sistema possa novamente executar a trajetória descrita acima. As figuras 1.16B e C mostram, respectivamente, o disparo do sistema de FitzHugh-Nagumo, cujo formato básico independe da intensidade do pulso de corrente injetado e a variável de inativação W .

Mesmo apresentando uma resposta do tipo tudo ou nada, o modelo de FitzHugh-Nagumo não apresenta limiar de excitação bem definido. De um ponto de vista numérico, a intensidade do pulso pode ser variada quase continuamente de -0.65 até -0.64 , dando origem a todas as trajetórias intermediárias entre disparos e respostas a pequenos pulsos despolarizantes. De fato, é conhecido tanto computacionalmente quanto experimentalmente que o axônio gigante da lula não apresenta limiar de excitação bem definido. Em ambos os casos, existe apenas uma região separatriz a partir da qual trajetórias divergem rapidamente para respostas do tipo potencial de ação ou para pequenas despolarizações. No entanto, o tamanho desta região em situações fisiológicas normais é tão pequena que um comportamento tudo ou nada é observado. No caso do modelo de FitzHugh-Nagumo, a constante ϕ controla o tamanho da região separatriz, sendo ela menor quanto menor for ϕ .

Se o sistema de FitzHugh-Nagumo for estimulado com uma corrente constante positiva (despolarizante), a isóclina $\dot{V} = 0$ será deslocada para cima no plano de fase, enquanto a isóclina $\dot{W} = 0$ permanece inalterada. Isto muda a posição do ponto fixo do sistema, podendo alterar a sua estabilidade. Assim que as partes reais dos autovalores da matriz jacobiana se tornarem positivos, pequenas perturbações ao redor do ponto fixo tendem a se afastar do ponto

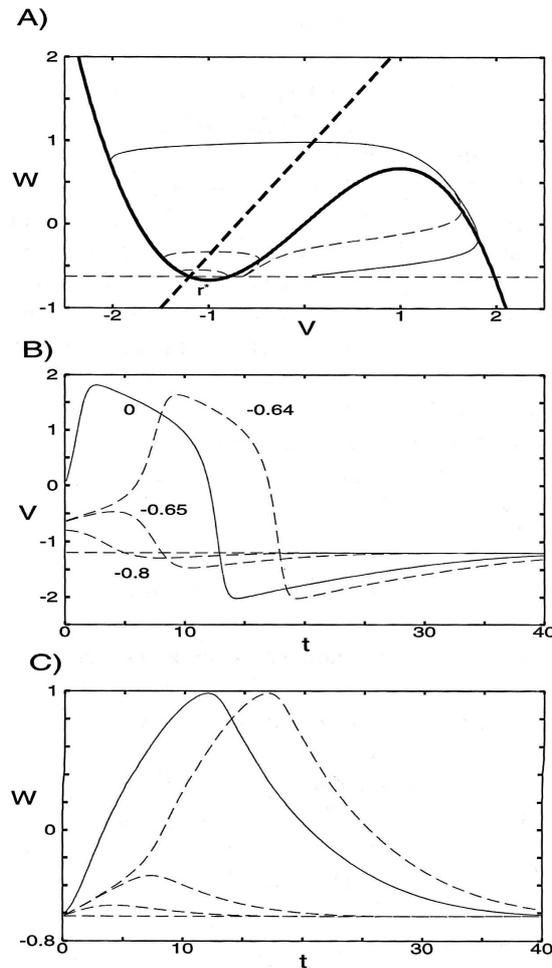


Figura 1.16 A) Um pulso de corrente de amplitude $I = Q\delta(t)$ estimula o sistema de FitzHugh-Nagumo, deslocando-o do seu estado estacionário ao longo da linha horizontal tracejada aumentando V . B) e C) mostram a evolução das variáveis V e W . Uma mudança em V do seu valor inicial -1.2 para -0.8 ou -0.65 só causa uma pequena despolarização e o sistema retorna rapidamente ao estado estacionário. Se a intensidade do pulso de corrente for grande o suficiente de forma que V ultrapasse -0.64 , um potencial de ação é gerado. (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

de equilíbrio. De acordo com a equação (1.38), parte real dos autovalores muda de sinal em dois valores de V^* :

$$V_{\pm}^* = \pm \sqrt{1 - b\phi}, \quad (1.39)$$

portanto, o ponto fixo é estável quando o encontro das isóclinas se dá nos ramos direito e esquerdo da isóclina $\dot{V} = 0$. Na parte central da isóclina $\dot{V} = 0$, $|V^*| < \sqrt{1 - b\phi}$, portanto os autovalores têm parte real positiva, ou seja, o ponto fixo é instável.

Se o sistema estiver no seu estado estacionário \vec{r}^* e for estimulado com uma corrente constante positiva de baixa amplitude, a parte real dos autovalores permanece negativa e o novo ponto de equilíbrio $\vec{r}^{*'}$ é estável. Se a corrente estiver entre dois valores críticos, $I_- = 0.33$ e $I_+ = 1.42$, as isóclinas se intersectam na parte central da isóclina $\dot{V} = 0$ e o ponto fixo se torna

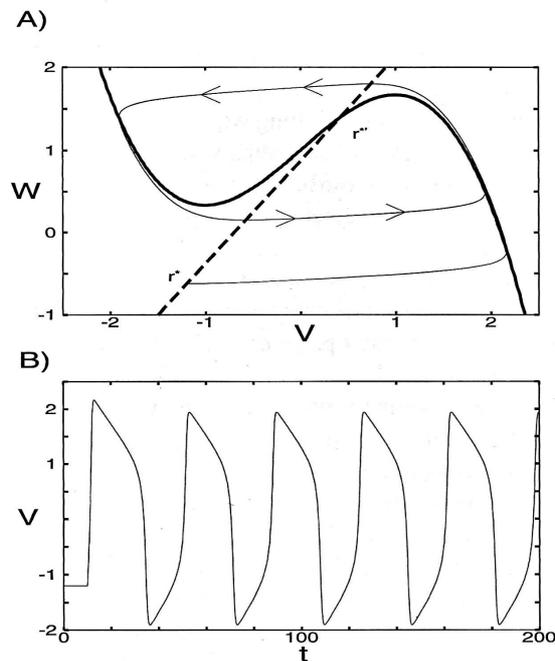


Figura 1.17 Resposta do modelo de FitzHugh-Nagumo à injeção de corrente constante. A) O sistema é submetido a uma corrente constante de amplitude I . Para $I < 0.32$ o novo ponto fixo é estável e o sistema permanece abaixo do limiar de excitação. Para valores maiores (aqui $I = 1$) o novo ponto fixo está localizado na parte central da isóclina $\dot{V} = 0$ e é instável. Como o sistema possui um ciclo limite, um trem de disparos é gerado (B). (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

instável. Como mostra a figura 1.17A, o sistema segue rapidamente para a direita no plano de fase até atingir a isóclina $\dot{V} = 0$, sobe lentamente nas suas proximidades, segue rapidamente para esquerda e depois lentamente para baixo próximo à isóclina $\dot{V} = 0$. Este comportamento é semelhante à resposta a um pulso de corrente, mas, diferentemente do caso anterior, o sistema não retorna ao novo ponto de equilíbrio $\vec{r}^{*'}$, pois ele é instável. O sistema segue novamente de forma rápida para direita e encontra a sua trajetória anterior, que agora se repete produzindo um trem infinito de potenciais de ação (figura 1.17B). Como as oscilações são estáveis, mas o termo estado-estacionário normalmente se refere a estados que não mudam ao longo do tempo, o sistema é dito que oscila em um ciclo limite estável. Trajetórias começando em qualquer ponto no plano de fase (exceto pelo ponto fixo instável) tenderão ao ciclo limite.

A frequência das oscilações no ciclo limite é determinada pela parte imaginária dos autovalores da matriz jacobiana. A perda de estabilidade do ponto fixo para os valores de corrente $I_- = 0.33$ e $I_+ = 1.42$ faz o sistema oscilar a partir de um valor de frequência não-nula, pois a parte imaginária dos autovalores é não-nula. Este tipo de fenômeno dinâmico, onde oscilações de grande amplitude surgem abruptamente como resultado da mudança contínua de um parâmetro, chamado parâmetro de bifurcação (neste caso I), é chamado de bifurcação de Hopf subcrítica. Este fenômeno é uma propriedade conhecida do modelo de Hodgkin-Huxley, cuja frequência mínima de disparos em resposta à injeção de corrente constante é cerca de 50 Hz.

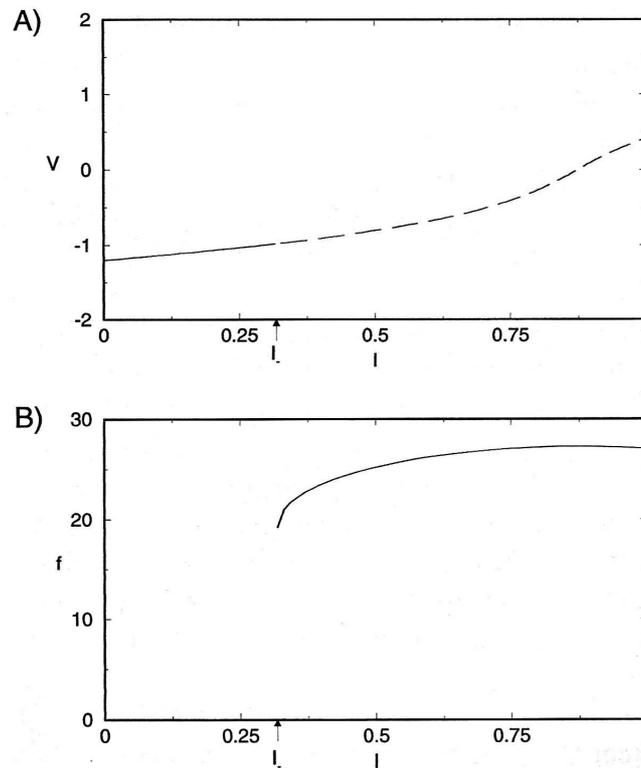


Figura 1.18 A) Estado estacionário da variável de ativação V em função da corrente I . Para $I < I_+$ o ponto fixo do sistema é estável e V se ajusta a um novo estado estacionário. Se $I > I_+$, o ponto fixo perde a estabilidade e o sistema passa a oscilar no ciclo limite estável. B) Frequência de oscilação em função da corrente I . Note que a frequência mínima de oscilação é não-nula, uma característica da bifurcação de Hopf que ocorre durante a perda de estabilidade do ponto fixo. (Extraído de Christof Koch (1999) [15])

Esperimentalmente, isto é verdade para a maioria das membranas axonais assim como para a geração de trens de *spikes* no soma de certos tipos de neurônios. No modelo de FitzHug-Nagumo, a frequência mínima de disparos é cerca de 23 Hz para $I = I_+$. Se continuarmos a aumentar I a frequência atinge um máximo e depois volta ao valor de 23 Hz quando $I = I_+$. A figura 1.18A mostra o valor de estado estacionário da variável de excitação V em função do parâmetro de bifurcação I . Na figura 1.18B é mostrada a frequência de oscilação no ciclo limite em função da corrente I . Os resultados são similares àqueles do modelo de Hodgkin-Huxley (figura 1.13).

1.4 Neurônios modelados por circuitos

Para concluir este capítulo, mostraremos exemplos de circuitos eletrônicos simples que apresentam comportamento excitável e reproduzem qualitativamente a dinâmica de neurônios. Citaremos também um exemplo mais complexo onde muitas das propriedades fisiológicas observadas experimentalmente em neurônios, como ativação e inativação de canais iônicos depen-

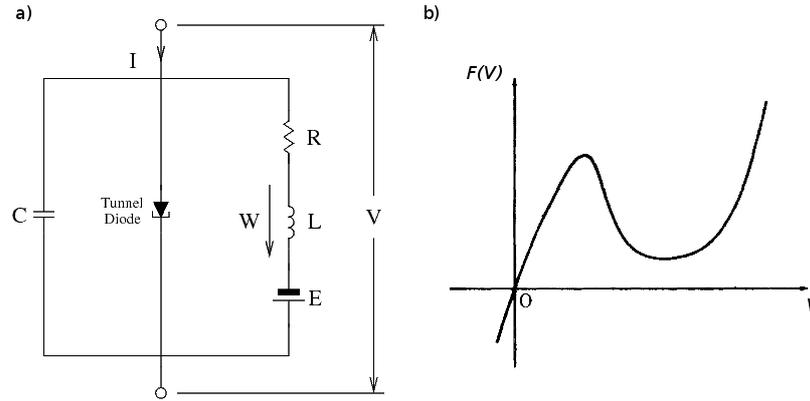


Figura 1.19 Circuito proposto por Nagumo *et al.* (a) e curva de resposta do diodo túnel (b). (Adaptado de Nagumo *et al.* (1962) [14])

dentes de voltagem e correntes de fuga que representam canais iônicos passivos, são emuladas.

Os trabalhos de FitzHugh e Nagumo na obtenção de uma forma simplificada do modelo de Hodgkin-Huxley foram inspirados no modelo de oscilador não-linear conhecido como modelo de Bonhoeffer-van der Pol, do qual o modelo de FitzHugh-Nagumo é um caso particular. O circuito analógico proposto por Nagumo *et al.* [14] (figura 1.19a) reproduz a não-linearidade cúbica da equação (1.33a) através da resposta peculiar do diodo túnel utilizado. A figura 1.19b mostra a curva $F(V)$, que corresponde à relação corrente-voltagem deste diodo. Podemos notar que existe uma região onde ele opera com resistência negativa, ou seja, a corrente decresce para aumentos da tensão aplicada.

É fácil ver que a aplicação das leis de Kirchoff ao circuito da figura 1.19a leva ao seguinte conjunto de equações:

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= I - F(V) - W \\ L\dot{W} &= E - RW + V, \end{aligned} \quad (1.40)$$

onde I , é a corrente injetada no circuito e W é a corrente que passa pelo indutor L . Note a semelhança das equações (1.40) com as equações (1.33) do sistema de FitzHugh-Nagumo. Nagumo modelou a curva $F(V)$ do diodo túnel através de uma função cúbica e, com uma mudança adequada de variáveis, reduziu as equações (1.40) ao modelo de FitzHugh-Nagumo.

Outros circuitos foram propostos para reproduzir o modelo de FitzHugh-Nagumo. De forma bastante intuitiva, o circuito apresentado por Lancaster e Hellen [16] utiliza circuitos integrados multiplicadores de tensão em vez do diodo túnel para produzir a não-linearidade cúbica do modelo. A figura 1.20a mostra um circuito esquemático para o modelo de FitzHugh-Nagumo, onde $\tilde{V}(V)$ é uma função não-linear construída de forma a corresponder à equação cúbica $\tilde{V}(V) = V(V - a)(1 - V)$. A aplicação das leis de Kirchoff ao circuito da figura 1.20a leva ao seguinte conjunto de equações:

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= \frac{\tilde{V} - V}{R} - I + I_s \\ L\dot{I} &= V - IR_L, \end{aligned} \quad (1.41)$$

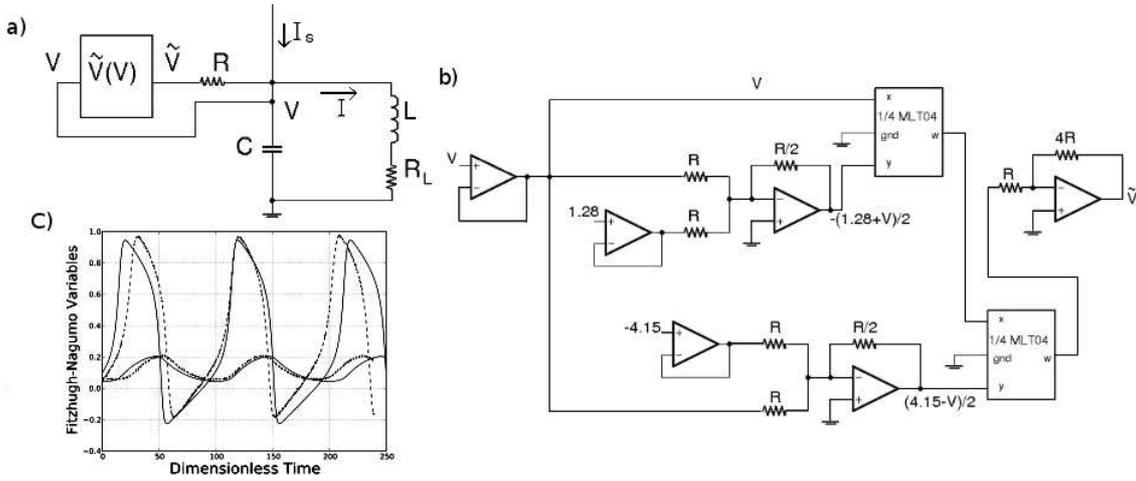


Figura 1.20 Circuito apresentado no trabalho de Lancaster e Hellen. a) Circuito esquemático para o modelo de FitzHugh-Nagumo. A função não-linear $\tilde{V}(V)$ é obtida através do circuito em (b). c) Comparação entre dados numéricos do modelo de FitzHugh-Nagumo e dados do circuito. (Adaptado de Lancaster e Hellen (2010) [16])

onde I_s é a corrente injetada no circuito e I é a corrente que passa pelo indutor L . A corrente de entrada no bloco de circuito não-linear da figura 1.20a é considerada nula devido à alta impedância de entrada do bloco. A figura 1.20b mostra como é produzida a tensão \tilde{V} a partir da tensão de entrada V . O circuito é constituído de alguns amplificadores operacionais, funcionando como amplificadores inversores ou buffers. A alta impedância de entrada é garantida pela presença de um circuito buffer logo após a tensão V . Dois dos quatro multiplicadores do circuito integrado MLT04 são utilizados. As transformações que os multiplicadores e amplificadores operacionais aplicam à tensão de entrada V são mostradas na figura 1.20b. A figura 1.20c mostra uma comparação entre os resultados numéricos do modelo de FitzHugh-Nagumo e os dados obtidos do circuito da figura 1.20a.

Apesar de obter resultados compatíveis com os do modelo de FitzHugh-Nagumo, circuitos integrados multiplicadores podem ser substituídos por componentes mais simples, como diodos. Binzak *et al.* [17] propôs o circuito mostrado na figura 1.21a para estudar a dinâmica do modelo de FitzHugh-Nagumo modificado, em que três pontos fixos coexistem em vez de apenas um e a perda de estabilidade do estado estacionário ocorre através da criação de uma sela em vez de uma bifurcação de Hopf. A não-linearidade deste circuito está contida na corrente I_{NL} e é causada pelo uso de diodos comutados e um circuito conversor de impedância negativa, que funciona como um resistor cuja resistência é negativa. A função que modela a não-linearidade novamente é uma função cúbica:

$$I_{NL} = \frac{1}{R_0} \left[U - \frac{\gamma^2 U^3}{3} \right], \quad (1.42)$$

onde R_0 e γ são constantes obtidas através do ajuste dos dados experimentais. O uso dos diodos faz com que a isóclina da variável de ativação $V = \gamma U$ seja linear por partes. A presença do

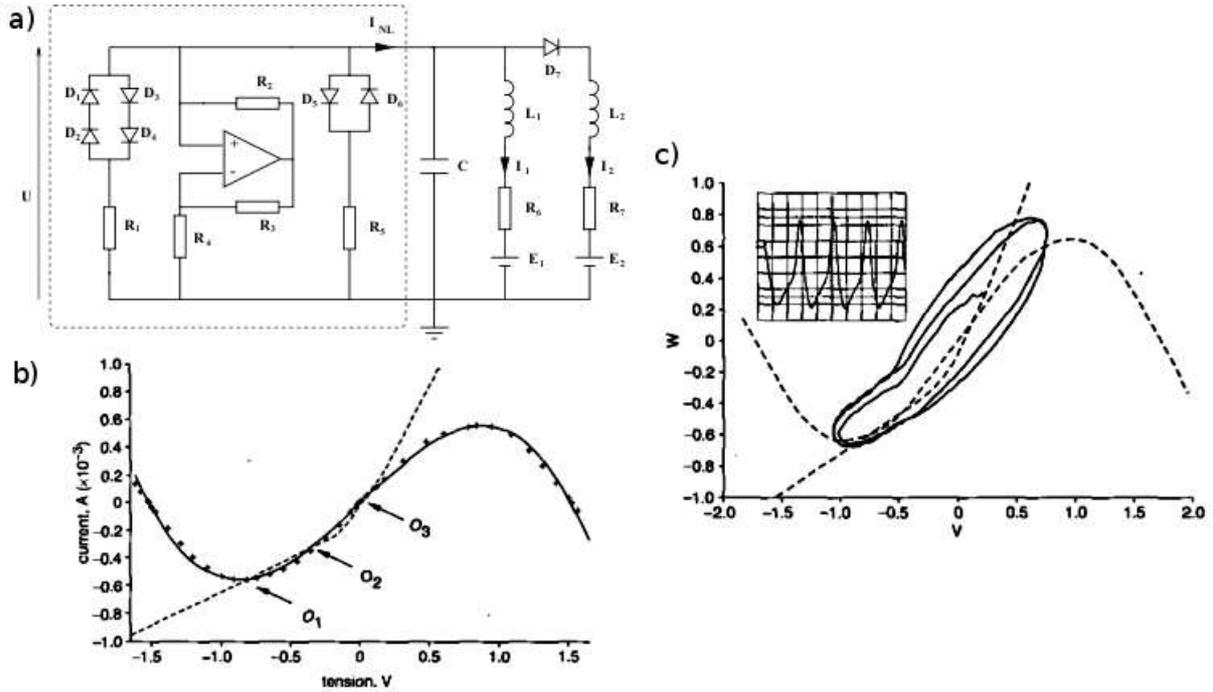


Figura 1.21 Circuito proposto por Binzák *et al.* para reproduzir o comportamento do modelo de FitzHugh-Nagumo modificado. A não-linearidade do circuito (a) está contida na corrente I_{NL} que é gerada na região tracejada. As isóclinas do circuito são lineares por partes. Note que existem três pontos fixos neste sistema. c) Trajetória no plano de fase (linha sólida) correspondente ao trem de disparos mostrado no inset. (Adaptado de Binzák *et al.* (2003) [17])

diodo D_7 e das duas condutâncias L_1 e L_2 também torna a isóclina da variável de inativação $W = \gamma R_0(I_1 + I_2)$ linear por partes:

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \left[V - \frac{V^3}{3} - W \right] \\ \dot{W} &= \varepsilon[g(V) - W - \eta], \end{aligned} \quad (1.43)$$

onde $g(V) = \alpha V$ se $V > 0$ e $g(V) = \beta V$ se $V < 0$ e as constantes ε , η , α e β dependem dos valores dos componentes do circuito. As isóclinas e os três pontos fixos deste circuito são mostradas na figura 1.21b. O retrato de fase do sistema exibindo o ciclo limite resultante da perda de estabilidade do estado estacionário é mostrado na figura 1.21c. O inset mostra a série de potenciais de ação que ocorre nesta situação.

Ao invés construir circuitos que reproduzem o comportamento excitável de sistemas dinâmicos conhecidos, pode-se procurar descrever um circuito eletrônico que apresente comportamento excitável através de um novo sistema dinâmico. A partir dos dados do circuito apresentado na figura 1.22a, Lancaster e Hellen [16] propuseram o seguinte conjunto de equações para

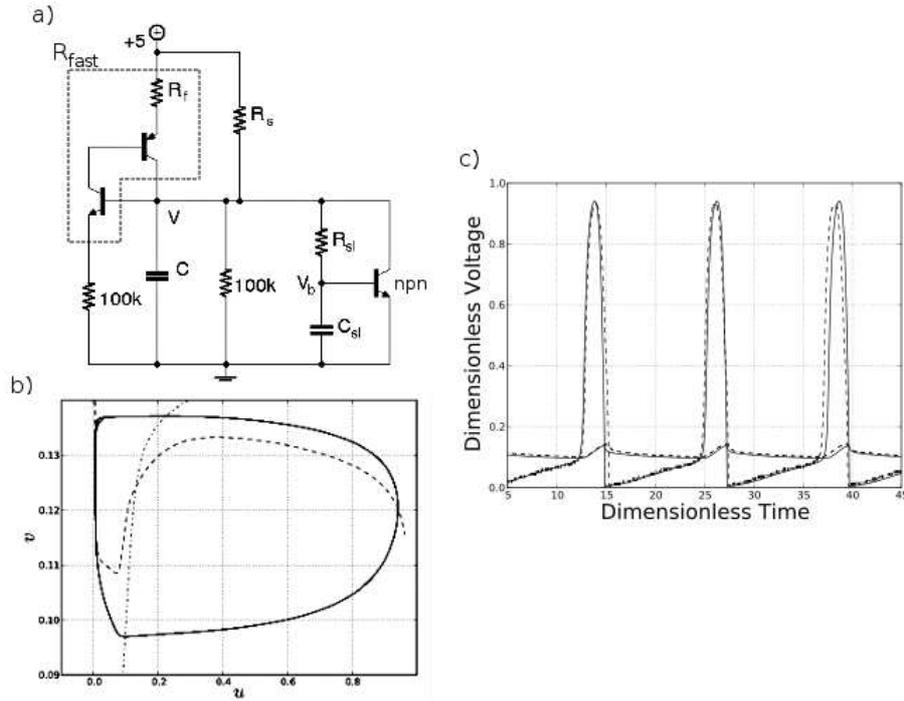


Figura 1.22 Circuito excitável de três transistores proposto por Lancaster e Hellen (a). A dinâmica da região marcada pela linha tracejada é substituída pela dinâmica de uma resistência dependente da tensão V no capacitor C . b) Cálculo numérico do plano de fase do circuito mostrando as isóclinas das variáveis dinâmicas V e V_b assim como a trajetória correspondente a um disparo (linha sólida). c) Trem de disparos experimental (linha tracejada) e os dados do cálculo numérico (linha sólida). (Adaptado de Lancaster e Hellen (2010) [16])

descrever o seu comportamento:

$$C\dot{V} = \frac{5-V}{R_{fast}(V)} + \frac{5-V}{R_s} - \frac{V}{100} - \frac{V-V_b}{R_{sl}} - I_C(V, V_b) \quad (1.44)$$

$$C_{sl}\dot{V}_b = \frac{V-V_b}{R_{sl}} - I_B,$$

onde I_C e I_B são as correntes nos terminais coletor e emissor do transistor npn e R_{fast} corresponde a uma resistência dependente da tensão V do capacitor C e contém a dinâmica da região marcada pela linha tracejada. As correntes nos terminais dos transistores são calculadas através do modelo de Ebers-Moll. A figura 1.22b mostra uma simulação numérica do plano de fase do circuito e as isóclinas das variáveis V e V_b , assim como a trajetória descrita pelo sistema durante um disparo. A figura 1.22c mostra um trem de disparos experimental (linha tracejada) e os dados da simulação das equações (1.44) (linha sólida).

Um modelo de circuito com forte base fisiológica, capaz de reproduzir várias das características funcionais dos neurônios piramidais da região neocortical do cérebro, foi proposto por Mahowald e Douglas [18]. O chamado neurônio de silício é capaz de emular eficientemente

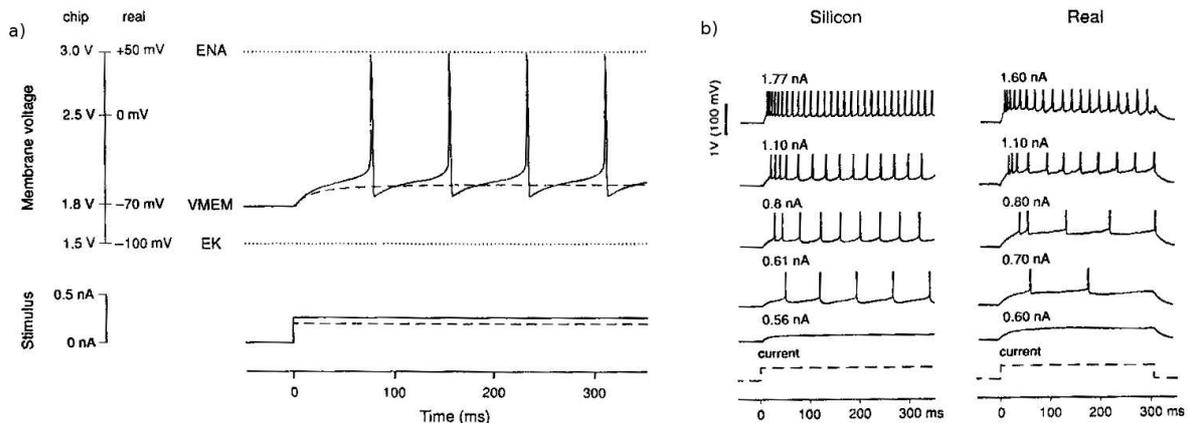


Figura 1.23 Dados do “neurônio de silício” proposto por Mahowald e Douglas. a) Resposta do circuito à injeção de correntes constantes. Um estímulo abaixo do limiar de excitação (linha tracejada) e outro acima (linha sólida) são mostrados. VMEM corresponde ao potencial de membrana, ENA e EK são os potenciais de equilíbrio dos íons sódio e potássio, respectivamente. A tensão do circuito é comparada com o potencial de membrana de um neurônio real. b) Resposta do circuito em comparação à resposta de um neurônio da região neocortical. Para intensidades maiores da corrente injetada pode-se observar o efeito de adaptação (redução gradual da taxa de disparos). (Adaptado de Mahowald e Douglas (1991) [18])

as correntes iônicas que causam os impulsos nervosos. Mahowald e Douglas usaram combinações de dispositivos CMOS (*complementary-metal-oxide-semiconductor*) integrados para simular os diferentes canais iônicos. A figura 1.23a mostra os resultados do neurônio de silício em resposta à aplicação de uma corrente constante. A figura 1.23b mostra uma comparação entre os dados do neurônio de silício e a resposta, sob circunstâncias equivalentes, de neurônios piramidais da região neocortical.

O circuito proposto por Mahowald e Douglas demonstra propriedades de adaptação. Quando estimulado intensamente, um neurônio inicialmente dispara uma rápida sequência de potenciais de ação, mas após um certo tempo, a taxa de disparos diminui. Isto explica porque um barulho muito intenso incomoda muito a princípio, mas, à medida que o tempo passa, o incômodo diminui. Um dos módulos do circuito representa um canal de íon potássio dependente da concentração de sódio. Um neurônio disparando continuamente tem um grande fluxo de sódio para o seu interior. Atingida uma certa concentração de sódio no interior da célula o canal de potássio dependente da concentração de sódio é ativado, contribuindo para hiperpolarização da membrana e a diminuição da taxa de disparos. O efeito de adaptação pode ser observado na figura 1.23b tanto no neurônio de silício quanto no neurônio piramidal da região neocortical.

Nos dois capítulos seguintes descreveremos um circuito eletrônico excitável simples, cuja dinâmica é semelhante a do modelo de FitzHugh-Nagumo. Mostraremos dois modelos bidimensionais capazes de descrever o comportamento do circuito. Além disso, mostraremos como o circuito se comporta quando estimulado por uma tensão DC (equivalente a uma corrente constante) adicionada de ruído.

Um circuito eletrônico excitável simples

Com o propósito de construir uma rede neural eletrônica composta de muitos elementos idênticos, o circuito eletrônico excitável por nós proposto procura manter a simplicidade, assim como o baixo custo desses elementos. Na figura 2.1 apresentamos o circuito, composto apenas de resistores, um capacitor e um amplificador operacional. A tensão V_{in} corresponde à tensão de entrada do circuito, equivalente a um estímulo externo, V_a e V_b são, respectivamente, as tensões de alimentação positiva e negativa do amplificador operacional e V_+ e V_- são as tensões nos terminais não-inversor (+) e inversor (-) do amplificador operacional. Informações sobre os valores dos componentes e tensões utilizados no circuito da figura 2.1 e em outros circuitos eletrônicos ao longo do texto podem ser encontradas no Apêndice B.

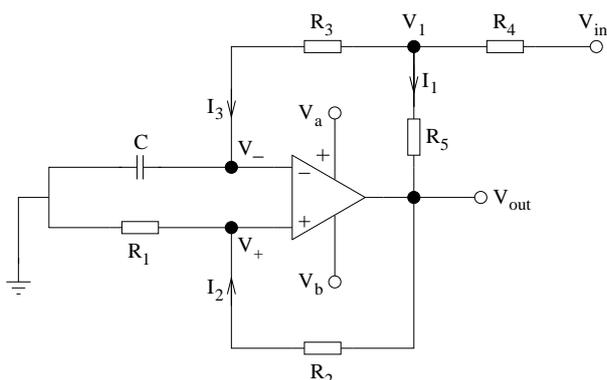


Figura 2.1 Circuito eletrônico excitável.

No circuito da figura 2.1 o amplificador operacional se comporta como um circuito comparador simples, ou seja, um circuito cujo único componente é o próprio amplificador operacional¹:

$$\begin{cases} V_{out} = V_a, & \text{se } V_+ > V_- \\ V_{out} = V_b, & \text{se } V_+ < V_- . \end{cases} \quad (2.1)$$

Este é o comportamento de um comparador ideal. Um modelo para um comparador real deve levar em conta que a saída do amplificador operacional não muda instantaneamente, mas está condicionada a uma característica própria do amplificador: o *slew rate* S , dado em V/s . Podemos medir S facilmente em um circuito comparador. A figura 2.2a mostra como varia a tensão V_{out} em função da diferença $V_+ - V_-$ em um circuito comparador. A tensão V_{out} satura

¹Consulte o Apêndice A para obter mais informações sobre circuitos comparadores e outros circuitos que utilizam amplificadores operacionais.

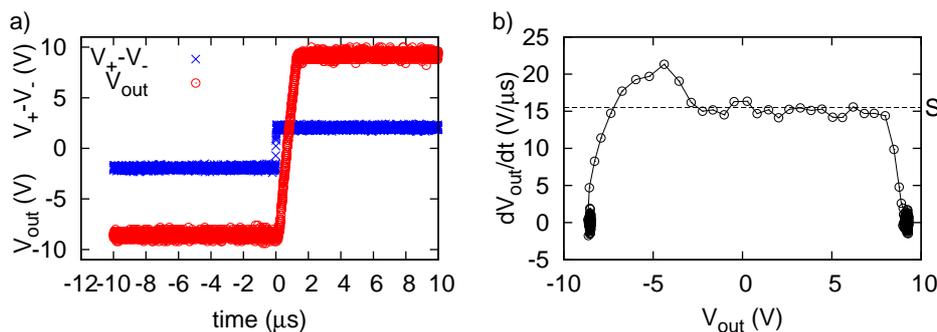


Figura 2.2 Resposta de um circuito comparador experimental. a) Diferença entre as tensões dos terminais não-inversor e inversor $V_+ - V_-$ e a tensão de saída V_{out} em um circuito comparador. Note que a saturação de V_{out} não é exponencial. b) dV_{out}/dt em função de V_{out} . Note a queda abrupta de dV_{out}/dt . A partir do gráfico de dV_{out}/dt em função de V_{out} podemos obter o valor do *slew rate* S do amplificador operacional.

nos valores das tensões de alimentação, V_a ou V_b se a diferença $V_+ - V_-$ for positiva ou negativa, respectivamente. Na figura 2.2b, S pode ser obtido medindo o valor que dV_{out}/dt assume na região em que o gráfico é uma reta horizontal. Para o amplificador operacional utilizado (TL017CN) medimos $S = 15.8 \text{ V}/\mu\text{s}$, que está de acordo com o valor fornecido pelo *datasheet* no produto ($S = 16 \text{ V}/\mu\text{s}$).

A seguir, discutiremos dois modelos que descrevem o comportamento de um comparador de forma mais realista e mostraremos como obter a dinâmica do circuito da figura 2.1 a partir destes modelos.

2.1 Modelo linear

Inicialmente, propomos um modelo simples para a dinâmica de um circuito comparador:

$$\frac{dV_{out}}{dt} = \frac{1}{\varepsilon} [V_b - V_{out} + (V_a - V_b)\Theta(V_+ - V_-)], \quad (2.2)$$

onde $\varepsilon \equiv 0.63(V_a - V_b)/S$ é o tempo característico² do sistema e $\Theta(x)$ é a função de Heaviside ou degrau. De acordo com a equação (2.2), é fácil ver que a tensão V_{out} do comparador satura exponencialmente com valores iguais as das tensões de alimentação dependendo do sinal de $(V_+ - V_-)$.

Definido o comportamento de V_{out} no comparador, podemos tratar o circuito da figura 2.1 como um sistema dinâmico bidimensional cujas variáveis são V_{out} e V_- . Através da aplicação das leis de Kirchoff chegamos ao seguinte conjunto de equações:

$$V_+ = \alpha V_{out} \quad (2.3a)$$

$$V_1 = \beta V_{out} + \gamma V_{in}, \quad (2.3b)$$

² $0.63 \approx 1 - e^{-1}$.

onde

$$\alpha \equiv \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (2.4a)$$

$$\beta \equiv \frac{R_4}{R_4 + R_5} \quad (2.4b)$$

$$\gamma \equiv \frac{R_5}{R_4 + R_5}. \quad (2.4c)$$

Para obter a equação (2.3b) assumimos que $R_3 \gg R_4, R_5$ e, portanto, $I_3 \simeq 0$. Além disso, calculando a corrente no capacitor obtemos:

$$\frac{dV_-}{dt} = \frac{V_1 - V_-}{R_3 C}. \quad (2.5)$$

Substituindo (2.3a) em (2.2) e (2.3b) em (2.5), obtemos o sistema dinâmico em função das variáveis V_{out} e V_- :

$$\begin{cases} \frac{dV_{out}}{dt} = \frac{1}{\varepsilon} \left[V_b - V_{out} + (V_a - V_b) \Theta(\alpha V_{out} - V_-) \right] \\ \frac{dV_-}{dt} = \frac{1}{R_3 C} \left[\beta V_{out} + \gamma V_{in} - V_- \right]. \end{cases} \quad (2.6)$$

Para realizar análises numéricas envolvendo os modelos propostos substituímos a função de Heaviside Θ por uma função analítica. A escolha realizada para a nova função Θ é a seguinte:

$$\Theta(x) = \frac{1}{1 + e^{-x/x'_0}}, \quad (2.7)$$

onde $x'_0 \ll 1$.

Podemos ainda reescrever o sistema (2.6) em função de variáveis adimensionais:

$$v \equiv \frac{V_{out}}{V_c}, \quad w \equiv \frac{V_-}{V_c}, \quad (2.8)$$

onde V_c é uma tensão característica do sistema. V_c é positivo e é da ordem do módulo da tensão de alimentação de maior módulo (V_a ou V_b). Em nossas simulações utilizamos $V_c = 10V$. Obtemos, portanto, o sistema adimensionalizado:

$$\dot{v} = b - v + \frac{(a - b)}{1 + e^{-(\alpha v - w)/x_0}} \quad (2.9a)$$

$$\dot{w} = \phi [\beta v + \gamma j - w], \quad (2.9b)$$

onde definimos os grupos adimensionais:

$$a = \frac{V_a}{V_c}; \quad b = \frac{V_b}{V_c}; \quad \phi = \frac{\varepsilon}{R_3 C}; \quad j = \frac{V_{in}}{V_c}; \quad x_0 = \frac{x'_0}{V_c} \quad (2.10)$$

e \dot{v} e \dot{w} são derivadas em relação ao tempo adimensional $\tau \equiv t/\varepsilon$. Na equação (2.9) já substituímos a função de Heaviside pela função apresentada na equação (2.7).

Na equação 2.9b, a constante ϕ separa as escalas de tempo do sistema da mesma forma que a constante ϕ do modelo de FitzHugh-Nagumo: $\phi \ll 1$ de forma que a variável v é rápida, enquanto w é lenta.

A seguir, apresentaremos um estudo analítico-computacional do modelo linear proposto no sistema (2.9).

2.1.1 Isóclinas, pontos fixos e estabilidade

Iniciaremos obtendo as isóclinas do sistema (2.9). A partir delas podemos determinar aspectos qualitativos da dinâmica do circuito da figura 2.1.

Em um sistema dinâmico bidimensional, isóclinas são curvas no plano das variáveis dinâmicas em que o fluxo das trajetórias é horizontal ou vertical, ou seja, $\dot{v} = 0$ ou $\dot{w} = 0$. Na equação (2.9a), podemos verificar facilmente que $\dot{v} = 0$ implica:

$$w = x_0 \ln\left(\frac{a-v}{v-b}\right) + \alpha v, \quad (2.11)$$

enquanto que, na equação (2.9b), $\dot{w} = 0$ resulta em:

$$w = \beta v + \gamma j. \quad (2.12)$$

Podemos observar a semelhança do modelo linear com o modelo de FitzHugh-Nagumo na figura 2.3.

Note que quando $x_0 \rightarrow 0$ a equação (2.7) se reduz à função de Heaviside: a isóclina $\dot{v} = 0$, neste caso, torna-se linear por partes (figura 2.3a):

$$\dot{v} = 0 \xrightarrow{x_0 \rightarrow 0} \begin{cases} v = b & \text{se } \alpha v < w, \\ v = a & \text{se } \alpha v > w, \\ w = \alpha v. \end{cases} \quad (2.13)$$

Nas figuras 2.3b e c as isóclinas foram plotadas para $x_0 = 9 \times 10^{-3}$.

Nos pontos de encontro das duas isóclinas o fluxo é nulo, ou seja, o sistema permanece em um estado estacionário se não for perturbado. Estes pontos são chamados pontos fixos do sistema (figura 2.3a). Igualando (2.11) e (2.12) obtemos a equação que determina os pontos fixos do sistema (2.9), que é resolvida numericamente através do método da bissecção. Podemos ainda fazer uma análise de estabilidade linear dos pontos fixos, ou seja, a partir da linearização do sistema estudar analiticamente o comportamento das trajetórias no plano de fase nas vizinhanças dos pontos fixos.

Antes de obter a linearização do sistema note que no caso $x_0 = 0$ existe apenas um ponto fixo se $\beta > \alpha$. Para $x_0 > 0$ a derivada da isóclina $\dot{v} = 0$ é sempre menor que α , portanto, para termos apenas um ponto fixo no sistema (2.9) é suficiente que $\beta > \alpha$ (figura 2.3a). Vamos assumir que $\beta > \alpha$ daqui por diante.

De acordo com a equação (1.15), para linearizar um sistema dinâmico, basta calcular as derivadas das funções f que definem o sistema. Seja (v^*, w^*) o ponto fixo do sistema para uma

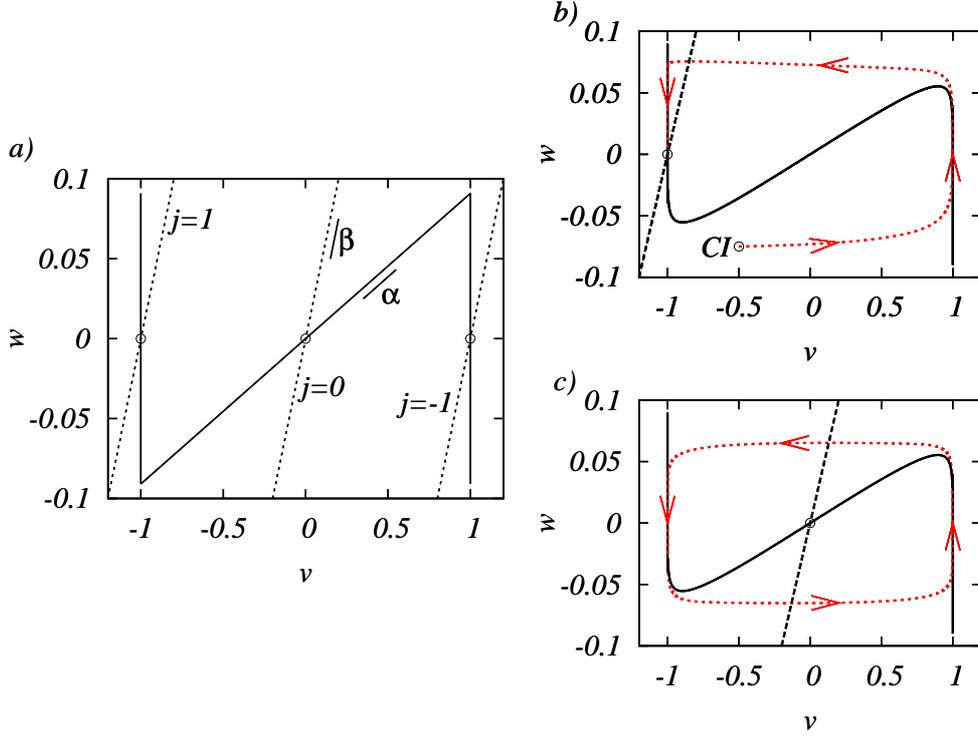


Figura 2.3 a) Isóclinas dos sistemas (2.9) (modelo linear) e (2.20) (modelo não-linear, conforme seção 2.2) com parâmetros $\alpha = 0.0909$; $\beta = 0.5$; $\gamma = 0.5$; $\phi = 0.01$; $a = 1$; $b = -1$. As linhas tracejadas correspondem à isóclina $\dot{w} = 0$ para alguns valores de j (V_{in}). A linha sólida corresponde à isóclina $\dot{v} = 0$ para $x_0 = 0$. O círculos nas interseções das isóclinas indicam os pontos fixos do sistema. Note que só há um ponto fixo para cada valor de j se $\beta > \alpha$. b) O mesmo de a), mas com $x_0 = 9 \times 10^{-3}$. A linha tracejada vermelha corresponde a uma trajetória no plano de fase com condição inicial (CI) $(-0.5, -0.075)$ e $j = 1$ terminando no ponto fixo estável do sistema. c) O mesmo de b) mas com $j = 0$. A linha tracejada vermelha corresponde ao ciclo limite do sistema. O ponto fixo neste caso é instável.

determinada escolha de parâmetros, então o sistema (2.9), em sua forma linearizada é escrito como:

$$\dot{v}' = \left. \frac{\partial \dot{v}}{\partial v} \right|_{(v^*, w^*)} v' + \left. \frac{\partial \dot{v}}{\partial w} \right|_{(v^*, w^*)} w' \quad (2.14a)$$

$$\dot{w}' = \left. \frac{\partial \dot{w}}{\partial v} \right|_{(v^*, w^*)} v' + \left. \frac{\partial \dot{w}}{\partial w} \right|_{(v^*, w^*)} w', \quad (2.14b)$$

onde $v' = v - v^*$ e $w' = w - w^*$. As derivadas em (2.14a) e (2.14b) podem ser calculadas facilmente e nos levam ao sistema linearizado para o modelo em questão³:

$$\begin{aligned} \dot{v}' &\simeq \left(-1 + \frac{\alpha}{x_0} (a-b)\Theta(1-\Theta) \Big|_{(v^*, w^*)} \right) v' - \left(\frac{1}{x_0} (a-b)\Theta(1-\Theta) \Big|_{(v^*, w^*)} \right) w' \\ \dot{w}' &= \phi [\beta v' - w']. \end{aligned}$$

³Note que $e^{-(\alpha v - w)/x_0} = \frac{1-\Theta}{\Theta}$.

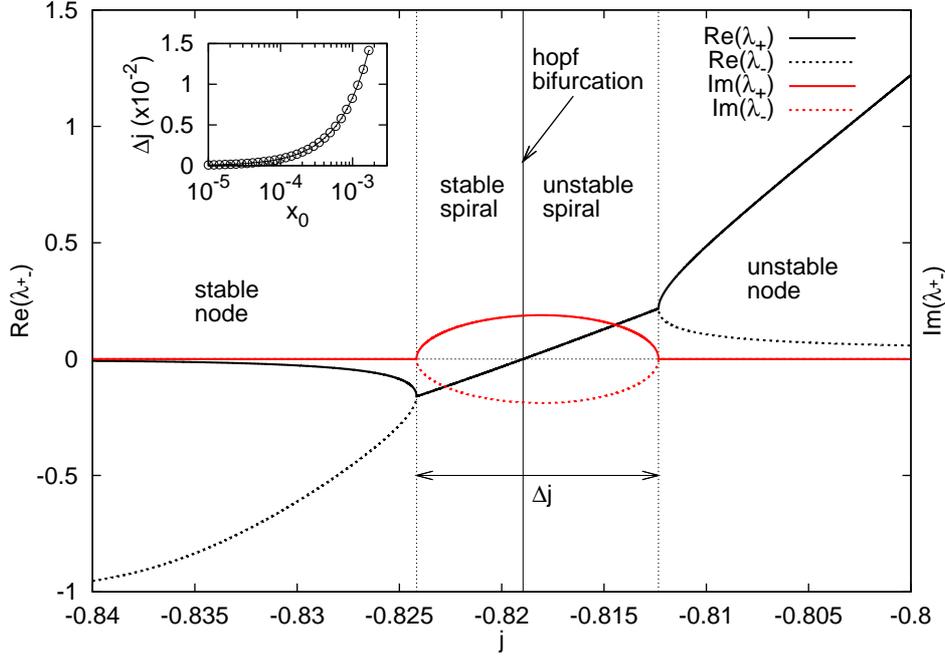


Figura 2.4 Partes reais (linhas pretas) e imaginárias (linhas vermelhas) dos dois autovalores (λ_+ e λ_-) da matriz jacobiana A em função do parâmetro j (equivalente a V_m no circuito) para $\alpha = 0.0909$; $\beta = 0.5$; $\gamma = 0.5$; $a = 1$; $b = -1$; $\phi = 6.3 \times 10^{-4}$; $x_0 = 1.18 \times 10^{-3}$. As linhas verticais separam as regiões onde o ponto fixo tem comportamentos distintos. Δj indica o intervalo de valores de j onde o ponto fixo se comporta como uma espiral (estável ou instável). Inset: Δj em função de x_0 . Experimentalmente não observamos espirais devido ao pequeno valor de x_0 .

Nas equações acima já desprezamos os termos de ordem quadrática. Note que a segunda equação é exata, pois a expressão para \dot{w} em (2.9) é linear em v e w . Para simplificar a notação, vamos definir $g \equiv \frac{(a-b)}{x_0} \Theta(1 - \Theta)$. A forma linearizada do sistema (2.9) é, portanto:

$$\begin{cases} \dot{v}' \simeq \left(-1 + \alpha g \Big|_{(v^*, w^*)}\right) v' - g \Big|_{(v^*, w^*)} w' \\ \dot{w}' = \phi \beta v' - \phi w', \end{cases} \quad (2.15)$$

que pode ser escrito como na forma $\dot{\vec{x}} = A\vec{x}$, onde:

$$\vec{x} = \begin{pmatrix} v' \\ w' \end{pmatrix}$$

e A é a matriz jacobiana do sistema:

$$A = \begin{pmatrix} -1 + \alpha g \Big|_{(v^*, w^*)} & -g \Big|_{(v^*, w^*)} \\ \phi \beta & \phi \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Através dos autovalores da matriz jacobiana, determinamos a estabilidade do (único) ponto fixo do sistema (2.9). Qualitativamente, um ponto fixo pode exibir diversos comportamentos

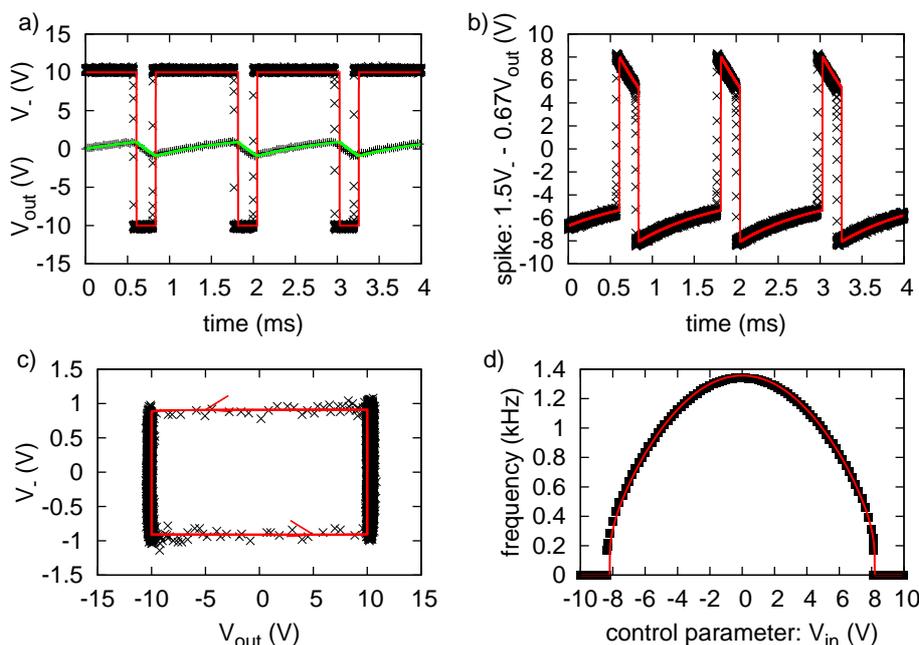


Figura 2.5 Comparação entre o modelo linear e os dados obtidos do circuito com parâmetros experimentais $V_a = 10$ V, $V_b = -10$ V, $\alpha = 0.0909$, $\beta = \gamma = 0.5$, $V_{in} = -6.0$ V, $\varepsilon = 6.3 \times 10^{-7}$ s e $R_3C = 10^{-3}$ s ($\phi = 6.3 \times 10^{-4}$). Dados experimentais sempre em preto. Na integração numérica do modelo utilizamos $x'_0 = 10^{-4}$ V. a) As variáveis dinâmicas do sistema (2.6). V_{out} em vermelho e V_- em verde para o modelo linear. b) Spike do sistema definido como $1.5V_- - 0.67V_{out}$. Spike em vermelho para o modelo linear. c) Ciclo limite decorrente da bifurcação de Hopf no plano de fase do sistema. d) Frequência do sistema em função do parâmetro de controle V_{in} (note a descontinuidade característica da bifurcação de Hopf).

enquanto variamos um parâmetro de controle, tanto em relação à forma das trajetórias na sua proximidade quanto a sua estabilidade. A análise de estabilidade linear permite diferenciar estes comportamentos através do sinal das partes reais e imaginárias dos autovalores do sistema. No nosso caso, encontramos quatro diferentes comportamentos do ponto fixo do sistema (2.9) enquanto variamos j : nó estável na região em que a parte real dos autovalores é negativa e as partes imaginárias são nulas; espiral estável na região em que as partes reais são negativas (e iguais, pois os autovalores são complexos conjugados) e as partes imaginárias são não nulas; espiral instável onde as partes reais são positivas e as partes imaginárias não nulas; nó instável onde as partes reais são positivas e as partes imaginárias nulas. A figura 2.4 mostra as partes reais e imaginárias dos autovalores do sistema (2.9) em função do parâmetro j (V_{in}) na região onde podemos observar os quatro comportamentos do ponto fixo do sistema.

O parâmetro Δj indica o intervalo de valores de j onde podemos observar espirais no sistema. O inset da figura 2.4 mostra como este intervalo varia em função do parâmetro x_0 . Experimentalmente, esperamos que $x_0 \ll 1$; como veremos a seguir, estimamos $x_0 \simeq 10^{-5}$ resultando $\Delta j \simeq 10^{-4}$ ($\Delta V_{in} \simeq 1$ mV) tornando difícil a visualização de espirais sem equipamentos que forneçam tensões com alta precisão.

A perda de estabilidade do ponto fixo, quando as partes reais mudam de negativas para

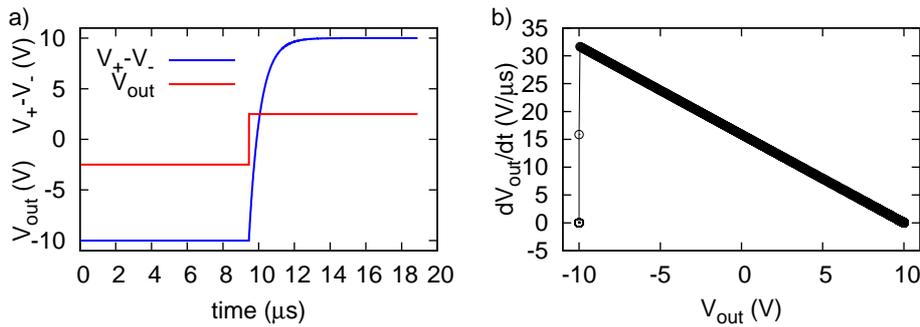


Figura 2.6 Resultado da equação (2.2) para um circuito comparador.

positivas (figura 2.4), é regida por uma bifurcação de Hopf. Um ciclo limite passa a ser o único atrator estável do sistema (figuras 2.3c e 2.5c). As trajetórias nas proximidades do ciclo obedecem duas escalas de tempo: nas regiões “horizontais” do ciclo as trajetórias são rápidas e regidas por ε , determinado pelo *slew rate* do amplificador operacional; nas regiões verticais do ciclo as trajetórias são lentas e regidas por R_3C , o tempo característico de carga e descarga do capacitor. As trajetórias no domínio das espirais instáveis tendem ao ciclo limite que surge na bifurcação de Hopf. A grande diferença nas escalas de tempo das duas variáveis dinâmicas⁴ também dificulta a visualização de espirais.

Na figura 2.5 mostramos algumas comparações entre o modelo linear e resultados experimentais do circuito eletrônico. Voltaremos à notação das equações do sistema (2.6) para facilitar o entendimento dos resultados em termos das tensões medidas no circuito. O valor de V_{in} utilizado implica que o ponto fixo do sistema é instável e, portanto, o circuito oscila no ciclo limite decorrente da bifurcação de Hopf. Na figura 2.5a, são mostradas as variáveis dinâmicas em função do tempo. A figura 2.5b mostra o disparo ou *spike* do sistema. Definindo $s(t) = 1.5V_- - 0.67V_{out}$, obtemos uma função que reproduz qualitativamente o potencial de membrana neuronal (compare com a figura 1.17B do Capítulo 1). Os valores 1.5 e 0.67 são escolhidos de forma a facilitar a construção de um circuito subtrator de tensões (figura A.4, Apêndice A). O plano de fase contendo o ciclo limite do sistema é mostrado na figura 2.5c. Na figura 2.5d, note que a mudança do regime estacionário, onde o circuito não está disparando, para o modo de disparos periódicos não acontece de forma contínua. O sistema não admite oscilações com frequências arbitrariamente pequenas, uma característica da bifurcação de Hopf que ocorre durante a perda de estabilidade do ponto fixo.

Para concluir a descrição deste modelo, compararemos o resultado da análise numérica da equação (2.2) para um circuito comparador com o resultado experimental da figura 2.2. Na figura 2.6a podemos observar que V_{out} satura exponencialmente na tensão de alimentação V_a . Na figura 2.6b, notamos que a saturação exponencial não representa bem o que na verdade ocorre. Ainda sim o modelo linear consegue reproduzir o comportamento do circuito excitável. Isto ocorre devido a grande diferença nas escalas de tempo ε e R_3C usadas no circuito, que resulta em $\phi \ll 1$. A saturação exponencial que ocorre quando as trajetórias se aproximam

⁴Veja os parâmetros experimentais ε e R_3C do circuito na figura 2.5. Consulte também o Apêndice B para obter informações sobre os valores dos componentes utilizados nos circuitos.

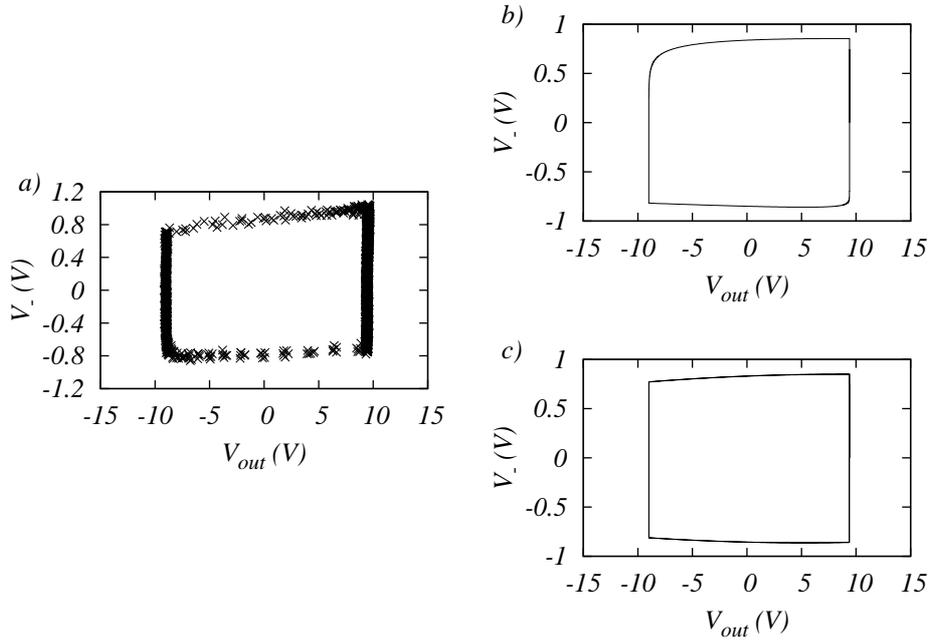


Figura 2.7 Ciclo limite experimental (a) em comparação à integração numérica dos modelos linear (b) e não-linear (c) (conforme seção 2.2) com parâmetros experimentais $V_a = 10$ V, $V_b = -10$ V, $\alpha = 0.0909$, $\beta = \gamma = 0.5$, $V_{in} = -7.0$ V, $R_3C = 5 \times 10^{-5}$ s. Para o modelo linear (não-linear), $\varepsilon = 6.3 \times 10^{-7}$ s (5×10^{-7} s), resultando $\phi = 0.012$ (0.01). Nas integrações numéricas utilizamos $x'_0 = 10^{-4}$ V.

dos ramos verticais da isóclina $\dot{v} = 0$ fica mascarada pela aproximação rápida a estes ramos pelas partes “horizontais” do ciclo limite. Se aumentarmos o valor do parâmetro ϕ no circuito excitável, através da diminuição da capacitância C , por exemplo, podemos notar com mais clareza a discrepância entre o modelo linear e os dados experimentais do circuito. A figura 2.7 mostra o ciclo limite experimental do circuito excitável (a) em comparação ao ciclo limite obtido da integração numérica do modelo linear (b) com $\phi = 0.012$. Os ramos “horizontais” do ciclo limite experimental se aproximam de maneira abrupta aos ramos verticais, em contraste com a forma suave do ciclo limite para o modelo linear.

2.2 Modelo não-linear

A fim de melhor se aproximar do resultado da figura 2.2, modificamos a equação (2.2) de forma a reproduzir a região horizontal no gráfico $dV_{out}/dt \times V_{out}$:

$$\frac{dV_{out}}{dt} = S \text{sign}(V_b - V_{out} + (V_a - V_b)\Theta(V_+ - V_-)), \quad (2.17)$$

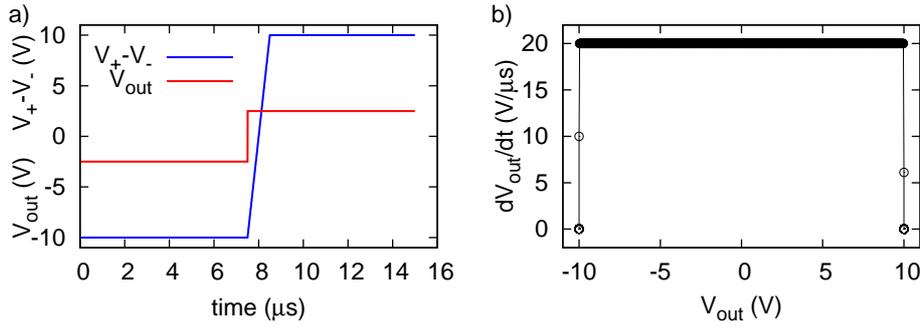


Figura 2.8 Resultado da equação (2.17) para um circuito comparador.

onde S é o *slew rate* do amplificador operacional. A função $\text{sign}(x)$ é definida como:

$$\text{sign}(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x > 0 \\ -1, & \text{se } x < 0 \\ 0, & \text{se } x = 0, \end{cases} \quad (2.18)$$

ou seja, ela retorna o sinal do seu argumento. Na figura 2.8 podemos ver como se comporta um circuito comparador governado pela equação (2.17). O resultado de (2.17) é mais realista e dele podemos extrair o *slew rate* da mesma forma realizada na figura 2.2.

Através de cálculos similares aos que levaram à equação (2.6) obtemos em (2.19) um novo sistema dinâmico que descreve o comportamento do circuito:

$$\begin{cases} \frac{dV_{out}}{dt} = \frac{V_c}{\varepsilon} \text{sign}\left(V_b - V_{out} + (V_a - V_b)\Theta(\alpha V_{out} - V_-)\right) \\ \frac{dV_-}{dt} = \frac{1}{R_3 C} \left[\beta V_{out} + \gamma V_{in} - V_- \right]. \end{cases} \quad (2.19)$$

Em (2.19), $V_c/\varepsilon = S$. O sistema (2.19) pode ser adimensionalizada através dos mesmos grupos adimensionais utilizados no modelo linear (equação (2.10)) resultando:

$$\begin{cases} \dot{v} = \text{sign}\left(b - v + \frac{(a-b)}{1 + e^{-(\alpha v - w)/x_0}}\right) \\ \dot{w} = \phi [\beta v + \gamma j - w]. \end{cases} \quad (2.20)$$

A análise de estabilidade linear realizada para o modelo não-linear pode ser realizada da mesma forma mostrada anteriormente para o modelo linear, tomando-se o cuidado de definir a derivada da função⁵ $\text{sign}(x)$ em $x = 0$. Entretanto, enfatizaremos apenas a mudança da forma do ciclo limite como consequência da alteração da equação (2.2).

⁵Podemos substituir $\text{sign}(x)$ por uma função contínua de forma similar ao que foi feito com a função de Heaviside Θ : $\text{sign}(x) = \tanh(kx)$ onde $k \gg 1$

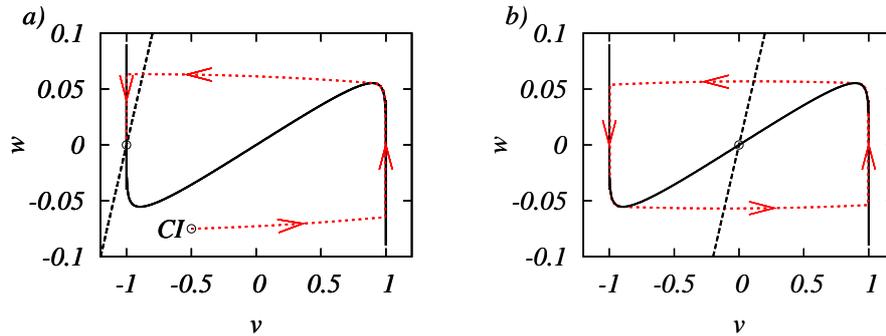


Figura 2.9 Isóclinas do modelo não-linear com parâmetros $\alpha = 0.0909$; $\beta = 0.5$; $\gamma = 0.5$; $\phi = 0.01$; $a = 1$; $b = -1$ e $x_0 = 9 \times 10^{-3}$. As linhas tracejadas pretas correspondem à isóclina $\dot{w} = 0$ para alguns valores de j (V_{in}). As linha sólidas pretas corresponde à isóclina $\dot{v} = 0$. Os círculos nas interseções das isóclinas indicam os pontos fixos do sistema. a) A linha tracejada vermelha corresponde a uma trajetória no plano de fase com condição inicial (CI) $(-0.5, -0.075)$ e $j = 1$ terminando no ponto fixo estável do sistema. b) O mesmo de a) mas com $j = 0$. A linha tracejada vermelha corresponde ao ciclo limite do sistema. O ponto fixo neste caso é instável.

As isóclinas do sistema (2.20) podem ser calculadas facilmente e são idênticas às isóclinas do modelo linear (equações (2.11) e (2.12)). Para o caso $x_0 = 0$, as isóclinas são mostradas na figura 2.3a. A figura 2.9 mostra as isóclinas quando $x_0 = 9 \times 10^{-3}$: em 2.9a é mostrada uma trajetória com condição inicial (CI) $(-0.5, -0.075)$ terminando no ponto fixo estável sistema quando $j = 1$; em 2.9b é mostrado o ciclo limite do modelo não-linear quando $j = 0$. Para valores de ϕ próximos de 1, quando as escalas de tempo ε e R_3C tem valores mais próximos, o modelo não-linear fornece uma melhor descrição do circuito. Note que o ciclo limite do modelo linear (figuras 2.3 e 2.7) é mais arredondado do que o do modelo não-linear devido à saturação exponencial da variável dinâmica v .

Na figura 2.10 podemos ver os resultados do modelo não-linear em comparação com os resultados experimentais do circuito da figura 2.1. Para os valores das escalas de tempo ε e R_3C indicados na figura 2.10, o modelo não-linear é tão satisfatório quanto o modelo linear para descrever o comportamento do circuito excitável.

2.3 Sistema de Liénard

Para finalizar o capítulo, apresentamos um estudo do circuito eletrônico excitável como um sistema com dependência explícita apenas na variável V_- (w na versão adimensionalizada). O fato de podermos descrever o circuito apenas em função da variável V_- nos permite, em princípio, determinar o valor experimental do parâmetro x_0 usado nos dois modelos apresentados acima, além de fornecer mais uma ferramenta de análise do comportamento deste sistema excitável.

Para fazer a análise teórica utilizaremos o modelo linear com os parâmetros da figura 2.5, já que para estes valores o modelo reproduz bem o comportamento do circuito. Partindo do

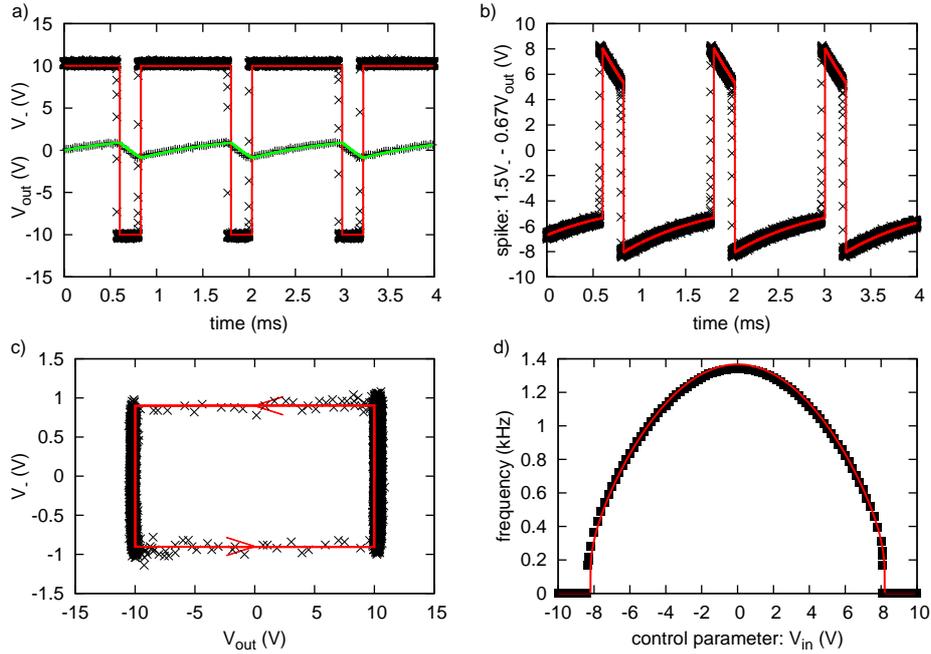


Figura 2.10 O mesmo da figura 2.5 para o modelo não-linear, com parâmetros experimentais $V_a = 10$ V, $V_b = -10$ V, $V_c = 10$ V, $\alpha = 0.0909$, $\beta = \gamma = 0.5$, $V_{in} = -6.0$ V, $\varepsilon = 5.0 \times 10^{-7}$ s e $R_3C = 10^{-3}$ s ($\phi = 5 \times 10^{-4}$). $x'_0 = 10^{-4}$ V na integração numérica do modelo não-linear.

sistema adimensional (2.9), definimos:

$$\dot{w} = z. \quad (2.21)$$

Calculamos \dot{z} derivando a equação (2.9b):

$$\dot{z} = \phi[\beta\dot{v} - \dot{w}], \quad (2.22)$$

de onde obtemos:

$$\dot{z} = \phi[\beta\dot{v} - z]. \quad (2.23)$$

Isolando v em (2.9b) obtemos:

$$v = \frac{1}{\beta} \left[\frac{z}{\phi} - \gamma j + w \right]. \quad (2.24)$$

Substituindo a equação (2.24) na equação (2.9a), achamos uma relação do tipo $\dot{v} = f(z, w)$, portanto obtemos um novo sistema dinâmico que depende apenas de w e de suas derivadas no tempo:

$$\dot{w} = z \quad (2.25a)$$

$$\dot{z} = \phi[\beta f(z, w) - z], \quad (2.25b)$$

onde

$$f(z, w) = b - \frac{1}{\beta} \left[\frac{z}{\phi} - \gamma j + w \right] + \frac{(a-b)}{1 + e^{-\left[\frac{\alpha}{\beta} \left(\frac{z}{\phi} - \gamma j + w \right) - w \right] / x_0}}. \quad (2.26)$$

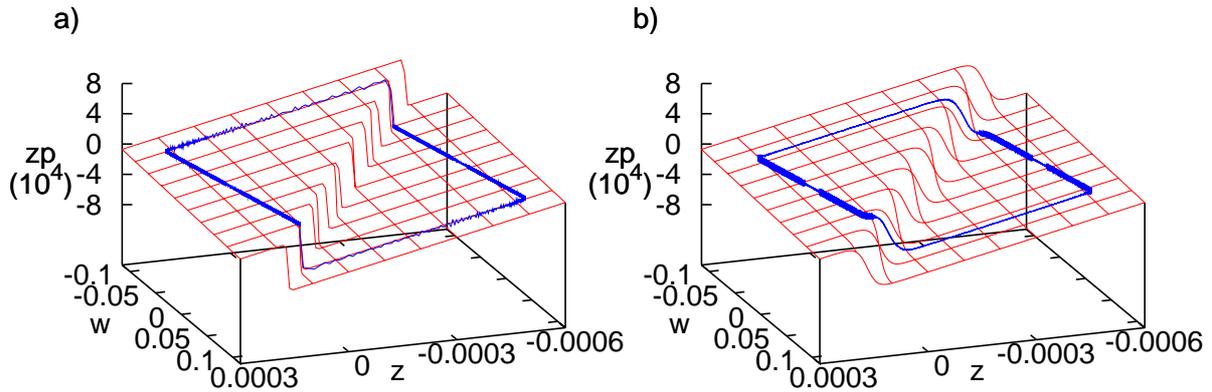


Figura 2.11 Superfície teórica $\dot{z}(z, w)$ (vermelho) e a curva obtida da integração numérica (azul) do sistema (2.25) com parâmetros $a = 1$, $b = -1$, $\alpha = 0.0909$, $\beta = \gamma = 0.5$, $\phi = 6.3 \times 10^{-4}$, $j = -0.55$. a) $x_0 = 10^{-5}$, b) $x_0 = 4 \times 10^{-3}$. Neste gráfico $z_p = \dot{z}$. x_0 controla a “dobra” na superfície, sendo ela mais suave para valores maiores de x_0 e mais brusca para valores menores.

O sistema dinâmico (2.25) é chamado de sistema de Liénard em referência ao teorema de Liénard, que trata de osciladores não-lineares.

As trajetórias no plano de fase (v, w) são mapeadas em curvas contidas na superfície $\dot{z}(z, w)$. Dada uma série temporal $w(t)$, por derivação obtém-se $z = \dot{w}$ e $\dot{z} = \ddot{w}$, o que gera uma sequência de pontos $(w(t), z(t), \dot{z}(t))$ que descrevem uma curva sobre a superfície definida pela equação (2.25b).

Para obter o valor experimental de x_0 , o único parâmetro cujo valor não podemos medir diretamente no circuito, basta adquirir uma série temporal para V_- , ou seja, w , derivar numericamente uma vez para obter z e mais uma vez para obter \dot{z} . O valor experimental de x_0 é obtido quando ajustamos a superfície teórica de forma que ela contenha a curva experimental. Na figura 2.11 é mostrada a superfície teórica \dot{z} e a curva obtida através da integração numérica do sistema (2.9).

Algumas dificuldades surgem quando tentamos obter a curva experimental no espaço (\dot{z}, z, w) . Inicialmente, para realizar as derivações numéricas da série temporal de V_- se faz necessário suavizar o ruído presente no sinal; devido à amplificação das rápidas e bruscas oscilações do ruído pela derivada, a sua saída acaba sendo completamente mascarada. Para suavizar a série temporal, a dividimos em pequenas janelas de tempo e realizamos médias sobre essas janelas. O método utilizado reduz a amostragem do sinal pois todos os pontos dentro de uma janela temporal são substituídos por um único cujo valor é o resultado da média sobre essa janela, e, no nosso caso, este método é repetido sucessivamente, ou seja, realizamos médias sobre médias até atingir um bom resultado na suavização da série temporal. Deve haver um balanço entre o tamanho da janela das médias, o número de médias realizadas e quanto do ruído deve ser eliminado, pois a realização de muitas médias sucessivas ou o uso de janelas de tempo muito grandes resulta em perda de informação do sinal. O tamanho das janelas utilizadas depende da quantidade de pontos na série. As séries temporais da variável w adquiridas do circuito excitá-

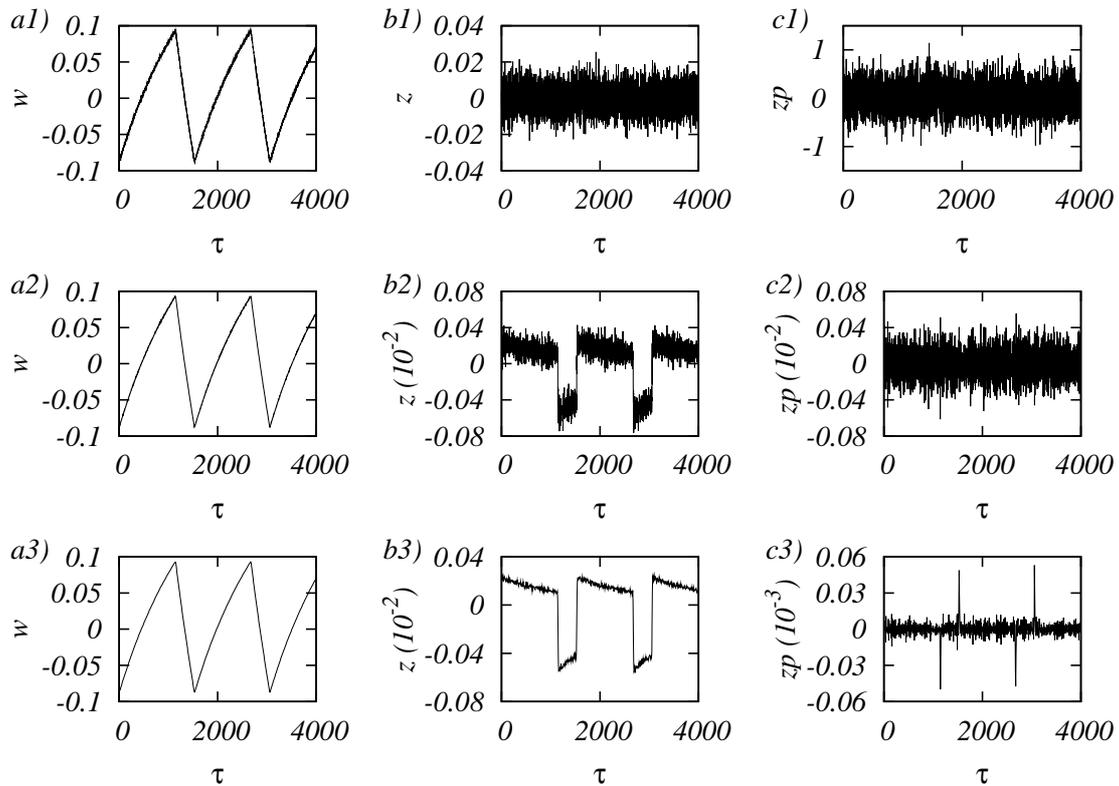


Figura 2.12 Resultado de médias sucessivas aplicadas a uma série temporal $w(t)$ experimental. Os índices numéricos indicam passos de aplicação das médias sucessivas sobre a série $w(t)$. As médias do passo i são aplicadas sobre a série obtida no passo $i - 1$. Passo 1: média aplicada sobre a série $w(t)$ experimental de tamanho 10^6 pontos com uma janela temporal de tamanho 5 pontos. Passo 2: média aplicada sobre a série $w(t)$ do passo 1 com uma janela temporal de tamanho 5 pontos. Passo 3: duas médias sucessivas aplicadas sobre a série $w(t)$ do passo 2, cada uma com janela temporal de 4 pontos. A série resultante contém 2500 pontos. a) Série temporal $w(t)$. b) $z(t) = \dot{w}$. c) $zp = \dot{z}(t) = \ddot{w}$.

vel, tipicamente, contém 10^6 pontos. Realizamos cerca de 4 médias sucessivas sobre um série típica, com janelas temporais de 4 ou 5 pontos, o que reduz a quantidade de pontos da série para cerca de 2500. A figura 2.12 mostra o resultado da aplicação de médias sucessivas sobre a série temporal $w(t)$ e as derivadas obtidas dessas séries suavizadas.

Na figura 2.13 mostramos algumas comparações entre a integração numérica do sistema (2.25) e os dados experimentais do circuito. A figura 2.13a mostra a curva experimental $\dot{z}(z, w)$ obtida sem a suavização da série $w(t)$. A forma da curva fica totalmente mascarada devido ao ruído da série. A figura 2.13b mostra o resultado da curva $\dot{z}(z, w)$ após a suavização da série $w(t)$, em preto para dados experimentais e em vermelho para a integração numérica. As figuras 2.13 c), d) e e) mostram projeções da curva $\dot{z}(z, w)$ mostrada em b) nos planos (w, z) , (z, \dot{z}) e (w, \dot{z}) , respectivamente.

A figura 2.14 mostra mais algumas comparações entre os resultados da integração numérica e dados experimentais. Os gráficos com índice 1 (esquerda) mostram resultados experimentais, enquanto que os com índice 2 (direita) mostram resultados da integração numérica. Os gráficos

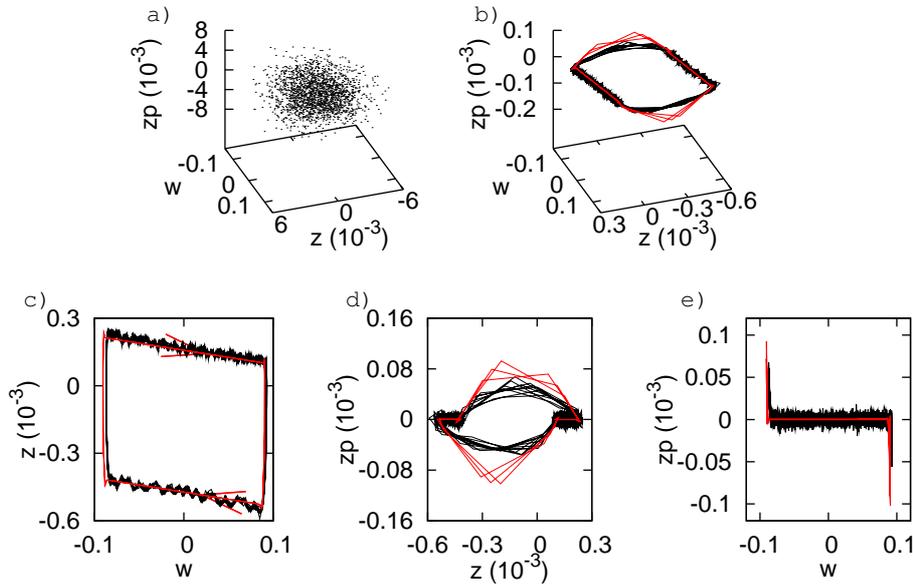


Figura 2.13 Comparação entre integração numérica e dados experimentais para o sistema de Liénard (2.25) com os mesmos parâmetros da figura 2.5. a) Curva $\dot{z}(z, w)$ experimental sem suavização da série temporal da variável w . b) O mesmo de a) mas com séries temporais da variável w suavizadas, em preto para dados experimentais, em vermelho para a integração numérica. c), d) e e) Projeções nos planos (w, z) , (z, \dot{z}) e (w, \dot{z}) da curva $\dot{z}(z, w)$ com séries temporais suavizadas, em preto para dados experimentais, em vermelho para a integração numérica.

a) mostram a série temporal $w(t)$ sem suavização. Os gráficos em b), c) e d) mostram $w(t)$ suavizada, $z(t)$ e $\dot{z}(t)$, respectivamente, onde $z(t)$ e $\dot{z}(t)$ foram obtidos da série temporal suavizada. A série numérica $w(t)$ foi suavizada de modo a ter a mesma amostragem da série experimental.

Para obter resultados compatíveis entre os dados experimentais e a integração numérica é necessário que ambos os dados tenham aproximadamente a mesma amostragem, ou seja, é preciso realizar a mesma suavização realizada nos dados experimentais nos dados da integração numérica. O uso de médias para suavizar as séries temporais experimentais de w a fim de fornecer melhores resultados nas derivações numéricas acaba por impedir que ajustemos o valor de x_0 devido à perda de informação que delas resulta. Na figura 2.14d2, por exemplo, os picos em \dot{z} atingem valores maiores quando a amostragem da série teórica não é reduzida por médias. Apesar de não podermos ajustar o valor experimental de x_0 a partir dessas curvas, os resultados das simulações numéricas e experimentais são compatíveis para o valor $x_0 = 10^{-5}$.

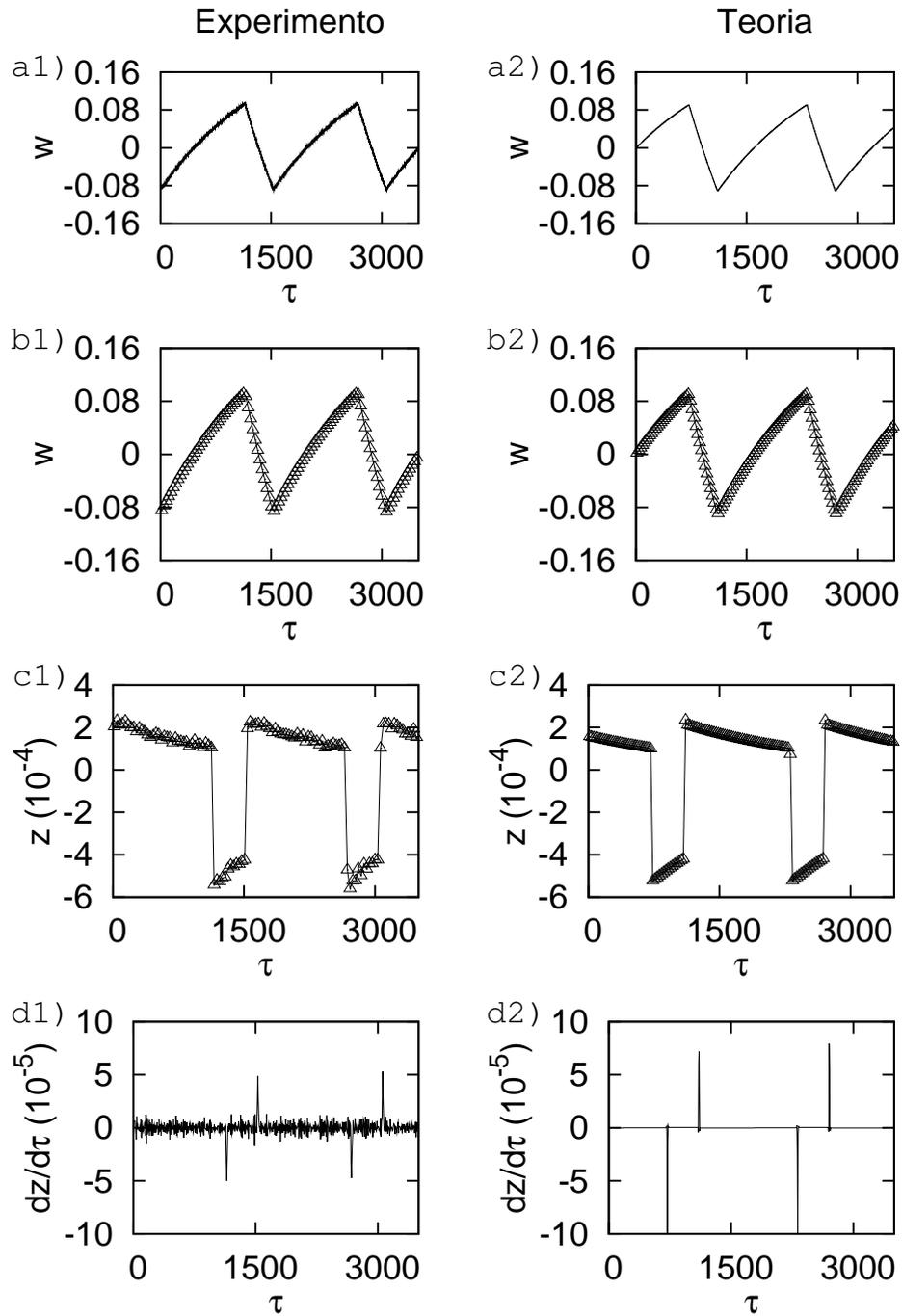


Figura 2.14 Mais uma comparação entre simulação numérica e dados experimentais para o sistema de Liénard (2.25) com o mesmos parâmetro da figura 2.5. Os gráficos com índice “1” mostram resultados experimentais e os com índice “2” mostram resultados da integração numérica. a) Séries temporais da variável w . b) Séries temporais da variável w suavizadas através de médias. A integração numérica em b2) foi suavizada de modo a ter aproximadamente a mesma amostragem da série experimental em b1). c) Derivadas numéricas das séries temporais de w . d) Derivadas numéricas de z .

Conversor DC-Poisson

Continuando o estudo do circuito eletrônico excitável, procuraremos agora mostrar como ele se comporta diante de um estímulo mais realista em termos biológicos em oposição ao que foi apresentado no capítulo anterior, ou seja, estímulos representados por tensões constantes. Experimentalmente, sabe-se que a resposta de um neurônio real pode variar de amostra para amostra mesmo que um estímulo físico externo se mantenha constante em cada uma delas. Como fontes dessa variabilidade podemos citar a aleatoriedade dos vários processos biofísicos que afetam a geração de potenciais de ação (*spikes*) no neurônio medido, como por exemplo a difusão de íons através dos canais iônicos da membrana plasmática, além da própria natureza estocástica dos estímulos (flutuações na concentração de odorante, tomando como exemplo o sistema sensorial olfatório). A complexidade das sequências de potenciais de ação geradas por um neurônio torna difícil a construção de um modelo que seja capaz de descrever e prever o tempo de ocorrência de cada spike deterministicamente. Procuramos, então, um modelo que possa descrever a variabilidade das séries de potenciais de ação em termos de probabilidades.

Neste capítulo discutiremos a implementação e caracterização de um circuito eletrônico gerador de ruído e seu uso como conversor de estímulo para o circuito eletrônico excitável apresentado no capítulo anterior. Além disso, discutiremos o processo de Poisson homogêneo como modelo estocástico para análise de séries de *spikes* e compararemos com resultados do circuito excitável.

Mostraremos como obter a faixa dinâmica do circuito excitável, um primeiro passo na implementação de uma rede neuronal eletrônica capaz de atuar como um sensor ótimo, baseado no efeito de aumento da faixa dinâmica de uma rede de elementos excitáveis quando a conectividade da rede é crítica [2].

3.1 Circuito eletrônico gerador de ruído

Neurônios sujeitos a estímulos na natureza frequentemente não respondem de forma determinística; flutuações de ordem biológica nos próprios neurônios ou mesmo flutuações no estímulo fazem com que a resposta tenha característica estocástica. Para incluir este aspecto estocástico em nosso modelo de elemento excitável eletrônico adicionamos ao estímulo V_{in} , até agora uma tensão DC, uma componente aleatória de ruído. Uma questão importante na construção de uma fonte de ruído é o fato de que gostaríamos que flutuações de diferentes frequências fossem levadas em conta com o mesmo peso quando avaliarmos o que faz o circuito excitável produzir um *spike*. Esta é uma das propriedades do ruído branco, cuja *intensidade espectral* é constante para todas as frequências. Na prática, ruído não pode ser gerado com intensidade

espectral constante até frequências arbitrariamente grandes, mas apenas até uma frequência de corte finita. No entanto, isto não representa um problema se a frequência de corte for acima da frequência máxima de disparos do elemento excitável (para o circuito eletrônico excitável a frequência máxima de disparos é aproximadamente 1.2 kHz (figura 2.5)).

Podemos descrever o ruído branco em termos da sua função de autocorrelação temporal. A função de autocorrelação temporal Q_{ss} , assim como a função de correlação temporal de duas quantidades indica como elas estão correlacionadas em um dado instante de tempo, indica como uma quantidade s , avaliada em um instante de tempo, está relacionada com ela mesma, avaliada em outro instante de tempo. Matematicamente, escrevemos

$$Q_{ss}(\tau) = \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} s(t)s(t+\tau)dt, \quad (3.1)$$

ou seja, Q_{ss} é a média sobre o intervalo de tempo T do produto da quantidade s avaliada nos tempos t e $t + \tau$. Para o ruído branco esperamos que a autocorrelação temporal seja nula para todo $\tau \neq 0$, ou seja:

$$Q_{ss}(\tau) = \sigma_s^2 \delta(\tau), \quad (3.2)$$

onde $\delta(\tau)$ é a função delta de Dirac. A constante σ_s determina a amplitude do ruído branco.

Utilizamos o circuito da figura 3.1 como fonte de ruído. Seu funcionamento é baseado no ruído térmico do diodo zener D_z operando na região de *breakdown*, ou seja, em estado de alimentação reversa. Como o ruído gerado pelo diodo zener é de baixa amplitude, antes de alimentar o circuito excitável ele é amplificado por um fator 10000 em dois estágios por amplificadores inversores (região demarcada pela linha tracejada na figura 3.1).

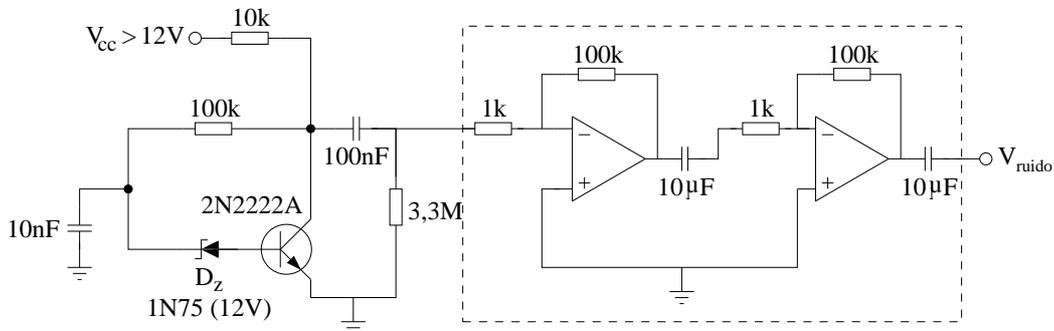


Figura 3.1 Circuito eletrônico gerador de ruído. A área demarcada pela linha tracejada corresponde a dois estágios de amplificação: cada um multiplica o sinal por um fator 100.

Para verificar a qualidade do ruído produzido pelo circuito da figura 3.1 devemos analisar a sua intensidade espectral, que é definida como a transformada de Fourier da função de autocorrelação temporal $Q_{ss}(\tau)$ do estímulo $s(t)$ (no nosso caso, o ruído):

$$\tilde{Q}_{ss}(\omega) = \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} Q_{ss}(\tau) e^{i\omega\tau} d\tau, \quad (3.3)$$

onde ω tem unidade de frequência angular e o estímulo é suposto periódico fora do intervalo da amostra $[-T/2, T/2]$. A transformada de Fourier fornece uma descrição completa de função original no domínio de frequências e permite retornar a função original por meio de uma

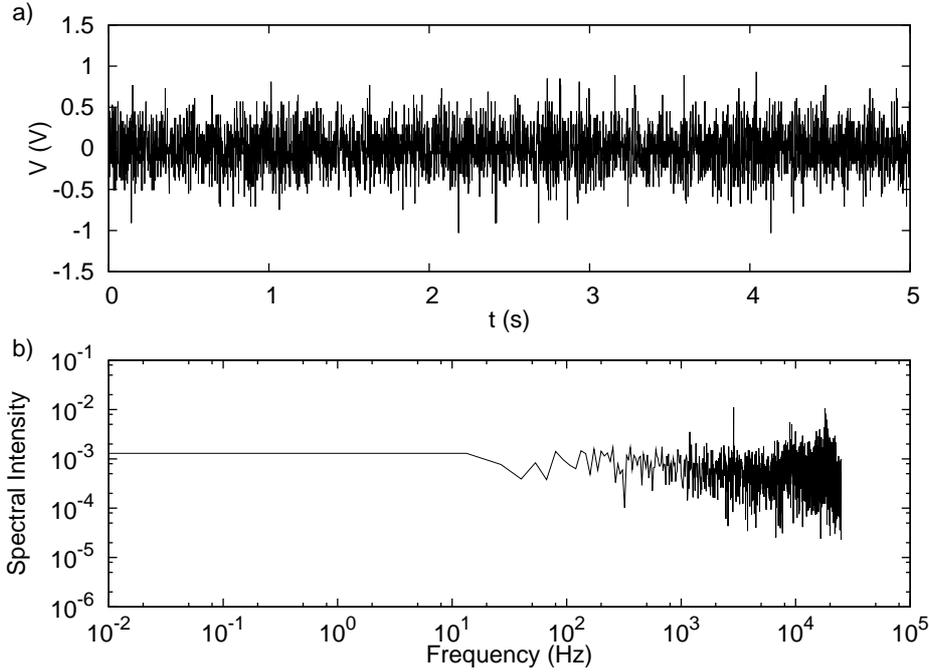


Figura 3.2 a) Ruído gerado pela circuito da figura 3.1. b) Sua transformada de Fourier.

transformada inversa. Substituindo a equação (3.2) na equação (3.3), obtemos que, para o ruído branco, a intensidade espectral é constante para todas as frequências:

$$\tilde{Q}_{ss}(\omega) = \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} \sigma_s^2 \delta(\tau) e^{i\omega\tau} d\tau = \frac{\sigma_s^2}{T}. \quad (3.4)$$

Substituindo a equação (3.1) na equação (3.3) podemos deduzir outra definição para a intensidade espectral de uma função $s(t)$:

$$\begin{aligned} \tilde{Q}_{ss}(\omega) &= \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} s(t) dt \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} s(t + \tau) e^{i\omega\tau} d\tau \\ &= \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} s(t) e^{-i\omega t} dt \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} s(t + \tau) e^{i\omega(t+\tau)} d\tau. \end{aligned} \quad (3.5)$$

A primeira integral da segunda igualdade da equação (3.5) é o complexo conjugado da transformada de Fourier do estímulo:

$$\tilde{s}(\omega) = \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} s(t) e^{i\omega t} dt, \quad (3.6)$$

enquanto que a segunda integral da segunda igualdade da equação (3.5) é a própria transformada de Fourier do estímulo devido à periodicidade do integrando. Temos, portanto:

$$\tilde{Q}_{ss}(\omega) = |\tilde{s}(\omega)|^2, \quad (3.7)$$

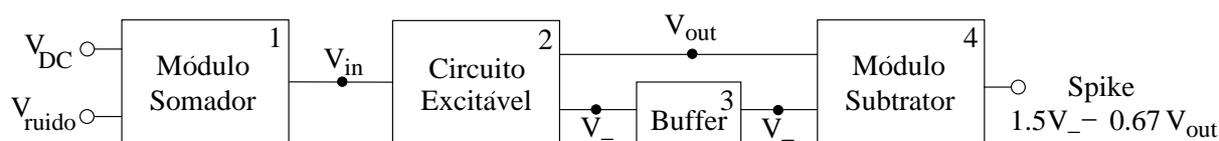


Figura 3.3 Diagrama de blocos do circuito utilizado para medir a resposta do circuito eletrônico excitável. A tensão de entrada V_{in} do circuito eletrônico excitável (bloco 2) é obtida somando-se uma tensão DC e a saída do circuito gerador de ruído no módulo somador (bloco 1). As saídas do circuito excitável, V_{out} e V_- são subtraídas no módulo subtrator (bloco 4), cuja saída corresponde ao *spike* do sistema. Para evitar perda de tensão na saída V_- quando submetida ao módulo subtrator, é necessário mantê-la sob alta impedância através de um Buffer (bloco 3).

ou seja, a intensidade espectral é apenas o quadrado do módulo da transformada de Fourier da função $s(t)$. Na figura 3.2, usamos a definição acima para calcular a intensidade espectral da saída do circuito gerador de ruído. Mais adiante, mostraremos que, no regime de excitabilidade do circuito da figura 2.1, a saída do circuito gerador de ruído é constante até frequências superiores ao limite de sensibilidade do nosso elemento excitável.

Antes de investigarmos a resposta do circuito eletrônico excitável a um estímulo de natureza estocástica, vamos descrever como o aparato eletrônico é montado para a realização das medições.

Na figura 3.3, apresentamos o diagrama de blocos do circuito eletrônico montado¹ a partir do qual medimos a resposta do circuito excitável. O estímulo externo V_{in} é obtido no módulo somador (bloco 1) adicionado-se uma tensão DC ao ruído produzido pelo circuito da figura 3.1. Para obter o potencial de ação (*spike*) do circuito excitável (bloco 2) é preciso subtrair as saídas V_{out} e V_- em um módulo subtrator (bloco 4), no entanto é preciso ter o cuidado de manter a saída V_- sob alta impedância com um buffer (bloco 3) para evitar perdas de tensão e, conseqüentemente, a modificação da forma do *spike*.

3.2 Estatística de séries de spikes

Sob ação de um estímulo físico, um neurônio sensorial costuma responder com uma série temporal de *spikes*, que, como dito anteriormente, em geral varia de amostra para amostra mesmo que a intensidade do estímulo permaneça constante. Se faz necessário que a descrição da resposta neuronal seja feita de forma estatística a fim de obter uma estimativa da probabilidade de que determinada série de *spikes* ocorra. Um parâmetro importante na determinação das probabilidades de ocorrência de *spikes* é a taxa média de disparos (*mean firing rate*) $r(t)$ que indica, em média, a quantidade de *spikes* que ocorre por unidade de tempo na resposta de um neurônio sob ação de um determinado estímulo. Quando a probabilidade de ocorrência de um *spike* independe da ocorrência de outros *spikes*, ou seja, se os *spikes* forem estatisticamente independentes, $r(t)$ é suficiente para determinar a probabilidade de ocorrência de qualquer série de disparos. A figura 3.4 mostra a resposta do lobo da linha lateral do peixe elétrico

¹Consulte o Apêndice B para obter informações sobre os componentes dos blocos da figura 3.3.

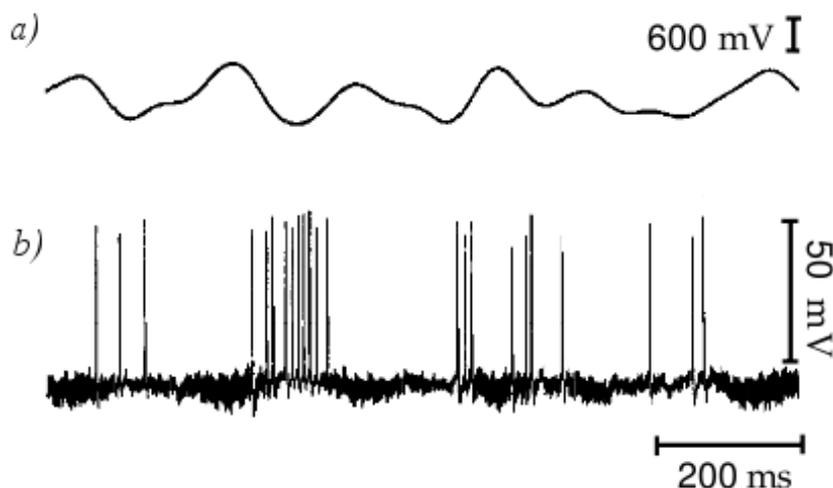


Figura 3.4 Resposta às variações de campo elétrico do lobo da linha lateral do peixe elétrico *Eigenmania*. a) Potencial elétrico utilizado para gerar o campo elétrico ao qual os neurônios do lobo da linha lateral são sensíveis. b) A resposta destes neurônios. Note que a taxa média de disparos é maior quando a variação do potencial elétrico utilizado para gerar o campo elétrico é maior. (Adaptado de Peter Dayan e L.F. Abbott, 2000) [6]

Eigenmania a campos elétricos. Este peixe elétrico é capaz gerar campos elétricos oscilantes a partir de um órgão elétrico interno em resposta a distorções do campo elétrico causadas por objetos próximos. Potenciais elétricos flutuantes, como o da figura 3.4a, causam a ativação dos neurônios do lobo da linha lateral, mostrada na figura 3.4b. A taxa média de disparos é maior onde a variação do potencial elétrico, ou seja, a intensidade do estímulo, é maior.

Um processo estocástico em que a ocorrência de um evento é estatisticamente independente de qualquer outro evento anterior é chamado processo de Markov. O caso particular em que o processo pontual (*point process*) descreve uma taxa (probabilidade por unidade de tempo) constante, o processo estocástico é denominado processo de Poisson homogêneo. A estatística de processos de Poisson descreve com boa aproximação a resposta neuronal. Como veremos adiante, esta estatística também modela bem a resposta do circuito eletrônico excitável sob ação de um estímulo DC adicionado de ruído.

Em um processo de Poisson homogêneo a taxa média de disparos $r(t)$, devido a sua independência temporal, é denotada simplesmente por r . A partir dela podemos determinar a probabilidade de ocorrência de qualquer série de n spikes em um período de tempo T . Denotamos esta probabilidade por $P_n(T)$. Para determinar $P_n(T)$, dividimos o intervalo de tempo T em M bins de tamanho $\Delta t = T/M$. Assumimos que Δt é suficientemente pequeno, de forma que não encontramos dois spikes em um único bin. A probabilidade $P_n(T)$ é um produto de três fatores: a probabilidade de n spikes ocorrerem em um determinado conjunto de M bins, a probabilidade de não ocorrerem spikes nos $M - n$ bins restantes e o fator combinatório das possíveis formas de alocar n spikes em M bins. A probabilidade de ocorrer um spike é um dado bin é igual a $r\Delta t$, portanto, probabilidade de n spikes ocorrerem em n bins específicos é $(r\Delta t)^n$.

Da mesma forma, a probabilidade de não ocorrerem *spikes* nos $M - n$ bins restantes é dada por $(1 - r\Delta t)^{M-n}$. Finalmente, o número de formas de alocar n *spikes* em M bins é dado pelo coeficiente binomial $M!/(M-n)!n!$. Agrupando estes três fatores obtemos, no limite em que o tamanho do bin tende a zero:

$$P_n(T) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M!}{(M-n)!n!} (r\Delta t)^n (1 - r\Delta t)^{M-n}. \quad (3.8)$$

Note que como $\Delta t \rightarrow 0$, $M \rightarrow \infty$ pois $M\Delta t = T$ e portanto $M - n \approx M = T/\Delta t$. Definindo $\delta = -r\Delta t$ obtemos:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} (1 - r\Delta t)^{M-n} = \lim_{\delta \rightarrow 0} ((1 + \delta)^{1/\delta})^{-rT} = e^{-rT}, \quad (3.9)$$

onde usamos a definição do número neperiano $e = \lim_{\delta \rightarrow 0} (1 + \delta)^{1/\delta}$. Para grandes valores de M vale a aproximação $M!/(M-n)! \approx M^n = (T/\Delta t)^n$, de forma que a probabilidade de que n *spikes* ocorram em um intervalo de tempo T é escrita como:

$$P_n(T) = \frac{(rT)^n}{n!} e^{-rT}. \quad (3.10)$$

A equação (3.10) é chamada distribuição de Poisson². Na figura 3.5a, o gráfico da probabilidade $P_n(T)$ é mostrado para alguns valores de n . Note que quando n cresce, $P_n(T)$ atinge um máximo para maiores valores de T . A figura 3.5b mostra a probabilidade de ocorrência de vários números de *spikes* para um valor de $rT = 10$. Note também que para grandes valores de n a distribuição de Poisson se aproxima da distribuição Gaussiana com média e variância iguais a rT . A figura 3.5b mostra que para $n = 10$, esta aproximação já é muito boa.

A condição de normalização da distribuição de Poisson em relação à variável n , válida para qualquer valor de T , é dada por:

$$\sum_{n=0}^{\infty} P_n(T) = 1. \quad (3.11)$$

A equação (3.10) já obedece a esta normalização³.

A partir da distribuição de probabilidades de Poisson podemos calcular o número médio de *spikes* $\langle n \rangle$ assim como a variância σ^2 de uma amostra de período T :

$$\langle n \rangle = \sigma^2 = rT. \quad (3.12)$$

O resultado da equação (3.12), obtido no Apêndice C, é uma assinatura do processo de Poisson e serve como um teste para determinar se um processo estatístico segue a distribuição da equação (3.10). Para avaliar uma série temporal de *spikes* vamos definir t_s como intervalo de tempo entre dois *spikes* sucessivos da série temporal. A distribuição das probabilidades de que não ocorra um *spike* até t_s dada a ocorrência de um *spike* em $t = 0$ é igual a distribuição dos

²Consulte o Apêndice C para outra derivação da distribuição de Poisson.

³Veja a equação (C.5) do Apêndice C.

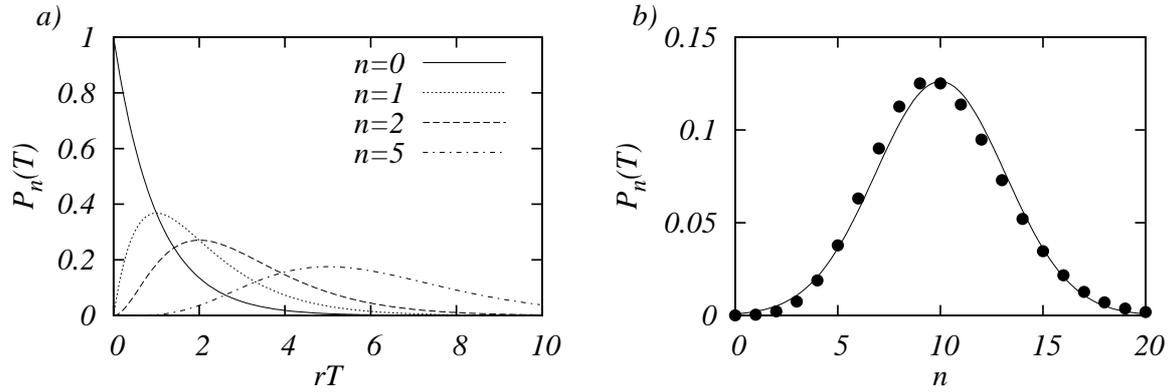


Figura 3.5 Distribuição de Poisson $P_n(T) = \frac{(rT)^n}{n!} e^{-rT}$. a) A probabilidade de que um processo de Poisson homogêneo gere n spikes em função do período T para alguns valores de n . A probabilidade é plotada em função de rT , tornando o gráfico aplicável a qualquer taxa média de disparos r . b) A probabilidade de encontrar n spikes em um processo de Poisson com $rT = 10$ (pontos) em comparação com uma distribuição gaussiana com média e variância iguais a 10 (linha).

intervalos entre *spikes* sucessivos. Em um processo de Poisson homogêneo essa distribuição é equivalente a distribuição de Poisson (3.10) com $n = 0$:

$$P_0(t_s) = e^{-rt_s}, \quad (3.13)$$

ou seja, a distribuição de intervalos entre *spikes* é exponencial, podendo ser caracterizada por um intervalo característico $1/r$. Intervalos curtos entre *spikes* são mais prováveis do que intervalos longos. A equação (3.13) também pode ser utilizada como teste para determinar se um processo estatístico segue a distribuição de Poisson.

A distribuição de Poisson, apesar de simples, é capaz de modelar a resposta de alguns sistemas neuronais com boa aproximação. A figura 3.6a mostra a relação entre o número médio de *spikes* e a respectiva variância extraída de medições em neurônios MT (*medial temporal*) de macacos em estado de vigília. A área MT é uma região visual do cortex de primatas onde muitos neurônios são sensíveis a imagens em movimento. As médias e variâncias individuais estão concentradas ao redor da linha diagonal prevista pela distribuição de Poisson (equação (3.12)).

Para analisar a distribuição de intervalos entre *spikes* sucessivos a partir de dados experimentais utilizam-se histogramas, ou seja, conta-se a quantidade de intervalos entre *spikes* que pertencem a cada divisão realizada no tempo. A figura 3.6b) mostra um histograma dos intervalos entre *spikes* sucessivos (isi) de neurônios da região MT de macacos sujeitos a imagens que consistem em pontos cujos movimentos são aleatórios. Para intervalos maiores que 10 ms, a forma do histograma é exponencial de acordo com a equação (3.13), no entanto, para valores menores, o histograma apresenta uma rápida queda, em oposição ao aumento para pequenos intervalos previsto pela distribuição de Poisson. Este resultado advém do período refratário dos neurônios, que tornam intervalos curtos entre *spikes* pouco prováveis. A figura 3.6c) mostra um histograma teórico da distribuição de intervalos entre *spikes* obtido da distribuição de Poisson

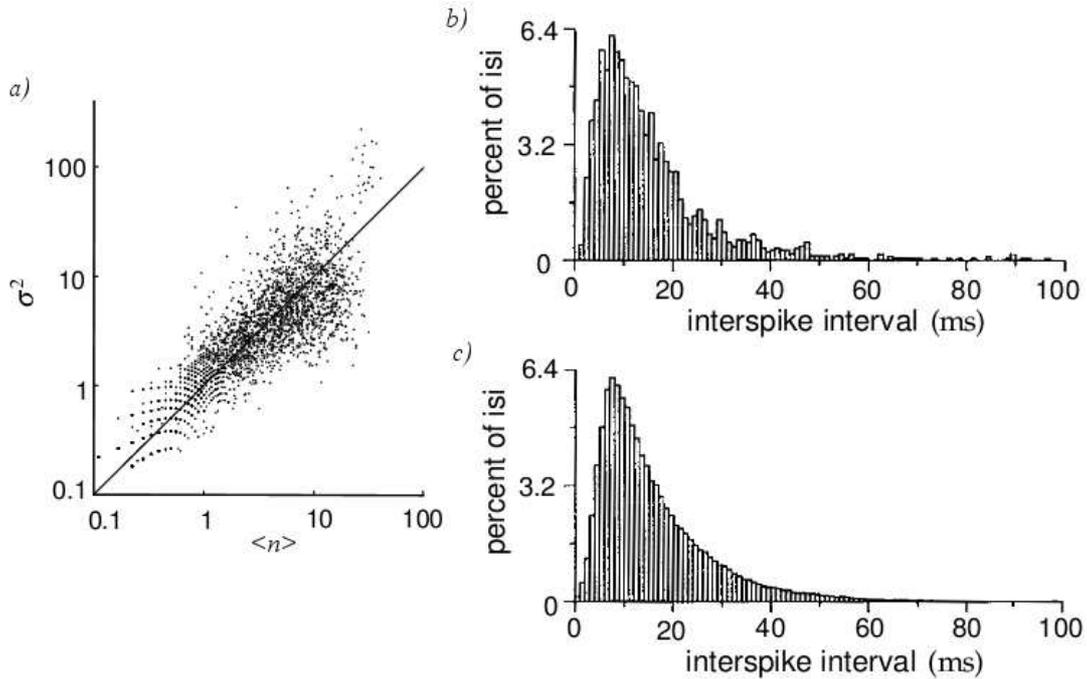


Figura 3.6 Comparação entre a distribuição de Poisson e a resposta de neurônios MT de macacos em estado de vigília. a) Relação entre a média de *spikes* $\langle n \rangle$ e as respectivas variâncias σ^2 em amostras de 256 ms. A linha diagonal é a previsão da distribuição de Poisson (equação (3.12)). b) Histograma da distribuição de intervalos de tempo entre *spikes* sucessivos (isi). A distribuição é exponencial para valores dos intervalos maiores que 10 ms e cai rapidamente para valores menores devido ao período refratário do neurônio em questão. c) Histograma teórico da distribuição de intervalos entre *spikes* obtido a partir da distribuição de Poisson adicionada de um período refratário estocástico. (Adaptado de Peter Dayan e L.F. Abott, 2000) [6]

com a adição de um período refratário estocástico, que leva em conta as regiões absolutamente refratária e relativamente refratária dos neurônios.

Na figura 3.7 mostramos uma série temporal de *spikes* obtida do circuito eletrônico excitável na montagem da figura 3.3 como resposta à tensão de entrada V_{in} . A tensão V_{DC} é ajustada de forma a deixar o sistema em um ponto fixo estável, mas próximo da bifurcação de Hopf, o que corresponde a deixar o sistema na região de excitabilidade, em contraste com a região onde oscilações sustentadas ocorrem (para uma descrição completa dos parâmetros experimentais utilizado consulte o Apêndice B). A tensão $V_{ruído}$ gera uma série de pulsos de tensão, alguns despolarizantes e outros hiperpolarizantes. Os pulsos deslocam a isóclina $\dot{V}_- = 0$ (equivalente a $\dot{w} = 0$) e podem fazer o sistema dar uma volta ao longo do ciclo limite, retornando em seguida ao ponto fixo estável determinado por V_{DC} , se a amplitude do pulso for suficiente para ultrapassar a tensão que determina a perda de estabilidade do ponto fixo. Neste caso um *spike* ocorre. A taxa média de disparos r pode ser ajustada alterando o valor de V_{DC} : quanto maior a proximidade da tensão onde ocorre a bifurcação de Hopf, maior a taxa média de disparos.

O histograma de uma série de *spikes* obtida do circuito eletrônico excitável é mostrado no inset da figura 3.8a. Para comparar este resultado com a estatística de Poisson verificaremos

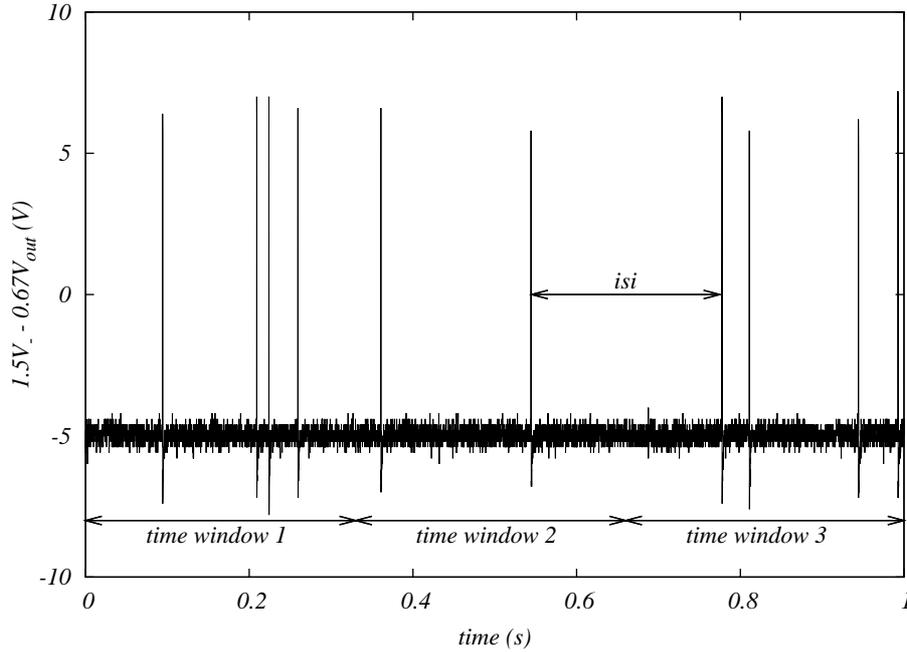


Figura 3.7 Série de *spikes* obtida do circuito eletrônico excitável na montagem da figura 3.3. A tensão V_{DC} foi ajustada de forma a deixar o sistema em um ponto fixo estável, mas próximo da bifurcação de Hopf. Um dos intervalos entre *spikes* sucessivos (ou *isi*: *interspike interval*) é mostrado explicitamente. Para avaliar as propriedades estatísticas da série, a dividimos em janelas temporais. Podemos assim determinar o número médio de *spikes* $\langle n \rangle$ e a variância σ^2 da série em função do tamanho da janela.

se as equações (3.12) e (3.13) descrevem bem a estatística da série. Em vez de compararmos diretamente o histograma da série temporal com a equação (3.13), é mais vantajoso analisar a distribuição acumulada $D(t)$:

$$D(t) = A \int_t^{\infty} P_0(t_s) dt_s = e^{-rt}, \quad (3.14)$$

onde $A = r$ é uma constante de normalização positiva. Note que a normalização na equação (3.14) é em relação à variável t_s :

$$\int_0^{\infty} A P_0(t_s) dt_s = \int_0^{\infty} r e^{-rt_s} dt_s = D(0) = 1. \quad (3.15)$$

A distribuição acumulada $D(t)$ é estritamente decrescente e representa a soma das probabilidades de que não ocorra um *spike* até um tempo t_s dado que ocorreu um *spike* em $t = 0$, onde t_s varia de um tempo t até um tempo arbitrariamente grande. Com dados experimentais, o histograma da distribuição acumulada apresenta menos flutuações, sendo por isso mais fácil obter o valor da taxa média de disparos r . Na figura 3.8a, mostramos a distribuição acumulada, em escala log-linear, do histograma mostrado no inset do mesmo gráfico. A linha tracejada é um ajuste da distribuição de Poisson, fornecendo uma taxa média de disparos $r = 10 \text{ s}^{-1}$.

Como mostrado na figura 3.7 dividimos a série temporal em janelas de tempo e contamos o número de *spikes* em cada janela. O número médio de *spikes* da série é, então, a média do

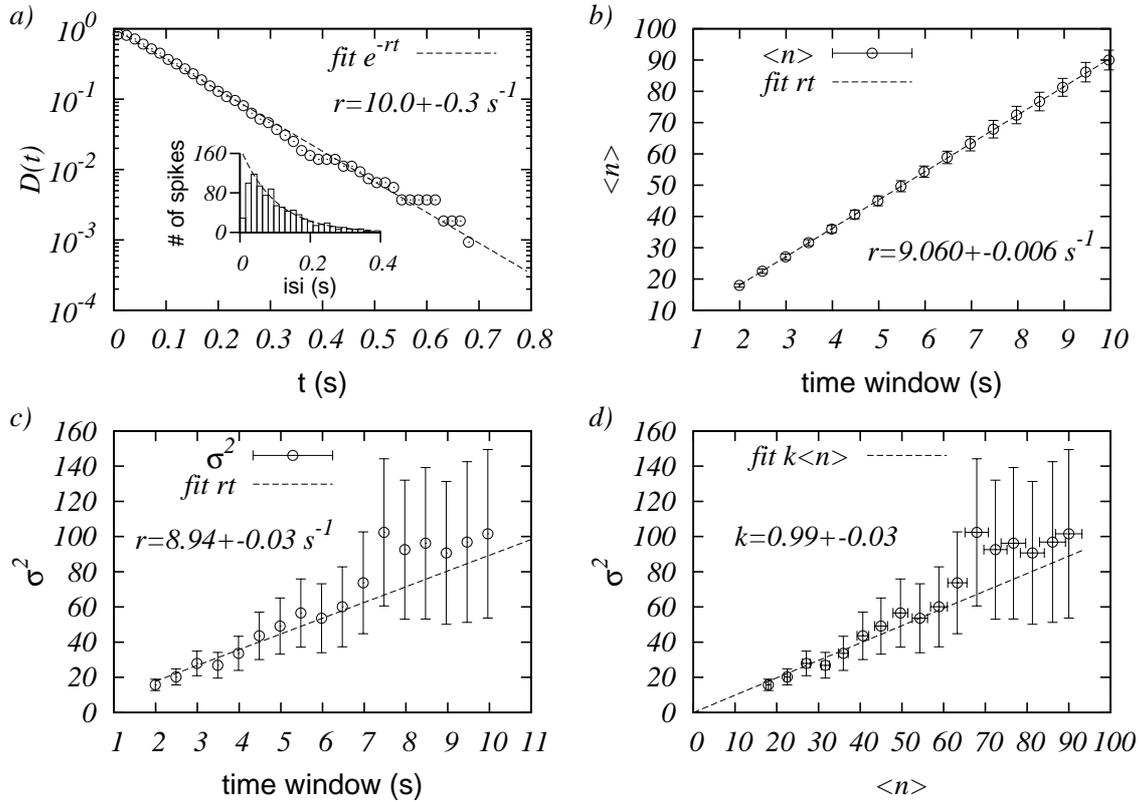


Figura 3.8 Estatística de uma série de *spikes* de duração 100 s obtida do circuito eletrônico na montagem da figura 3.3. a) Distribuição acumulada dos intervalos entre *spikes* sucessivos $D(t)$ em escala log-linear. Inset: histograma correspondente dos intervalos entre *spikes* sucessivos. A linha tracejada é um fit da distribuição de Poisson com taxa média de disparos $r = 10 \text{ s}^{-1}$. Nos gráficos seguintes, dividimos a série temporal em pequenas janelas de tempo. O número médio de *spikes* $\langle n \rangle$ (b) e variância σ^2 (c) são mostrados em função do tamanho da janela de tempo. Para valores maiores da janela de tempo, o número de divisões na série temporal diminui, tornando a incerteza na estatística maior. As linhas tracejadas são fits do resultado da equação (3.12). d) Variância da série de *spikes* em função do número de médio de disparos. A linha tracejada é um ajuste da equação $\sigma^2 = k \langle n \rangle$. Para a distribuição de Poisson, $k = 1$.

número de *spikes* realizada sobre as janelas temporais, ou seja:

$$\langle n \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N n_i, \quad (3.16)$$

onde N é o número total de janelas e n_i é o número de *spikes* na janela i . Após calcularmos $\langle n \rangle$, a variância da série temporal pode ser calculada da seguinte forma:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (n_i - \langle n \rangle)^2, \quad (3.17)$$

que é equivalente a $\sigma^2 = \langle n^2 \rangle - \langle n \rangle^2$. De acordo com a equação (3.12), tanto o número médio de *spikes* como a variância em uma série de *spikes* que segue a distribuição de Poisson crescem

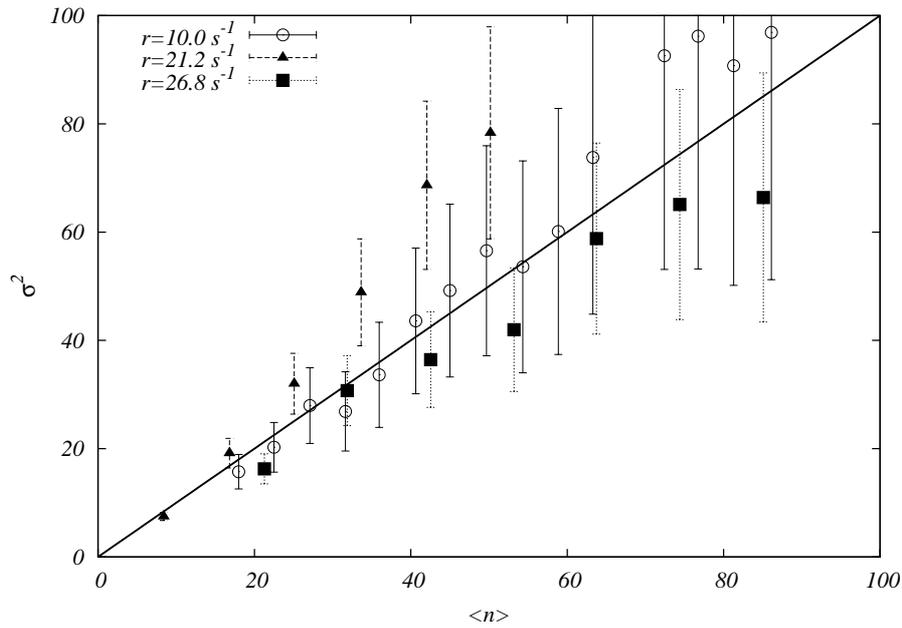


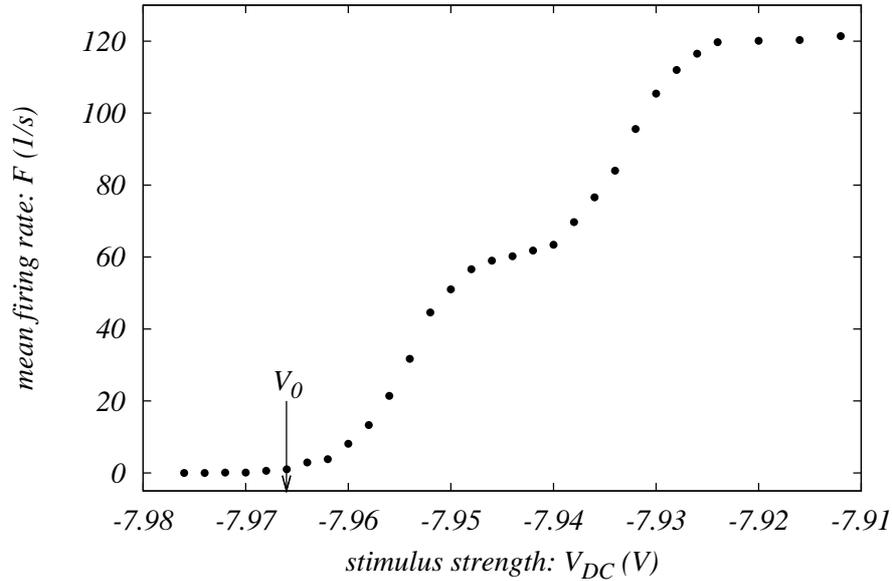
Figura 3.9 Gráfico da variância em função do número médio de *spikes* para algumas séries temporais de *spikes* com diferentes taxas médias de disparo. A linha diagonal é a previsão da distribuição de Poisson.

linearmente com o tamanho das janelas de tempo sobre as quais essas quantidades são calculadas. As figura 3.8b e c mostram a dependência de $\langle n \rangle$ e σ^2 com o tamanho das janelas de tempo, que estão em acordo com a previsão da equação (3.12). A figura 3.8d mostra a variância da série de *spikes* em função do número médio de disparos. A linha tracejada é um ajuste da equação $\sigma^2 = k \langle n \rangle$. Para a distribuição de Poisson, $k = 1$.

Para concluir o estudo da estatística das séries de *spikes* do circuito eletrônico excitável, a figura 3.9 mostra a relação entre a variância e o número médio de disparos de séries temporais de *spikes* com diferentes taxas médias de disparo. Os pontos se concentram em torno da linha diagonal prevista pela distribuição de Poisson (equação (3.12)).

3.3 Determinando a faixa dinâmica

A faixa dinâmica de um sistema determina a capacidade de resposta deste sistema às diversas intensidades de estímulo. Redes neuronais são capazes de processar estímulos de diversas intensidades. Seres humanos, por exemplo, conseguem perceber objetos em uma noite sem luar, apenas sob o brilho das estrelas assim como sob incidência direta da luz do Sol. A diferença entre estas intensidades luminosas chega a 100dB, o que corresponde a uma razão de 10^9 entre seus valores. As leis que governam faixas dinâmicas grandes foram estudadas tanto em um nível psicológico [1], através da psicofísica, como no nível neural [19, 20], no entanto sem considerar que mecanismos eram responsáveis por tais leis. Recentemente, estudos em física estatística [2] sugeriram que grandes faixas dinâmicas em sistemas neuronais podem surgir como um fenômeno coletivo de elementos excitáveis com faixas dinâmicas pequenas.



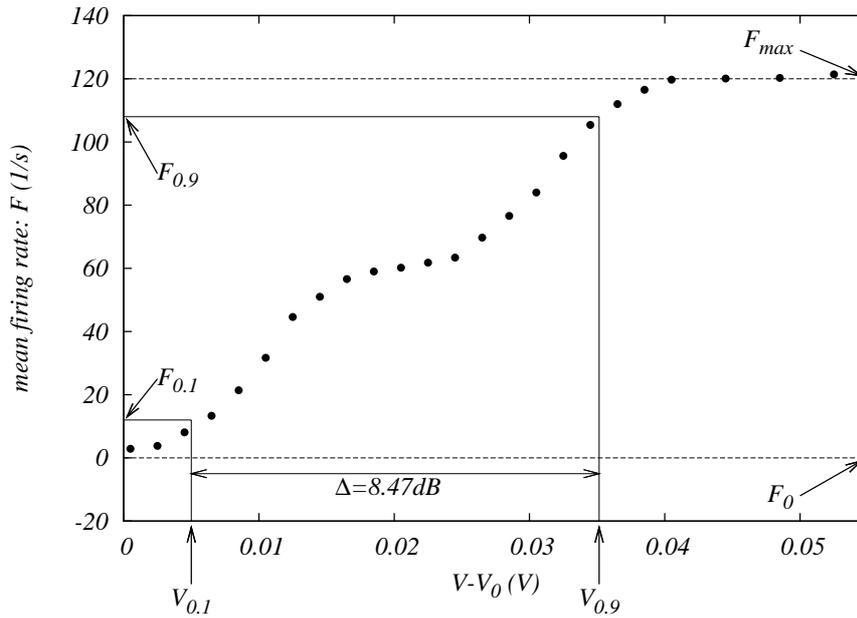


Figura 3.11 Resposta F do circuito eletrônico excitável em função do estímulo normalizado $V - V_0$. Os níveis de resposta mínimo F_0 e de saturação F_{max} estão indicados por linhas tracejadas. A região de resposta $[F_{0,1}, F_{0,9}]$ relevante para o cálculo da faixa dinâmica Δ do circuito excitável está indicada por linhas sólidas. A faixa dinâmica encontrada tem valor $\Delta = 8.47\text{dB}$.

onde $V_{0,1}$ e $V_{0,9}$ satisfazem a equação:

$$F(V_x) = xF_{max} + F_0(1 - x). \quad (3.19)$$

Na figura 3.10, a resposta mínima é $F_0 = 0$. A faixa dinâmica Δ corresponde a um intervalo onde variações na intensidade do estímulo (medidos em dB) podem ser codificadas de forma robusta em variações na resposta do circuito excitável. As regiões em que a intensidade do estímulo é muito fraca para que a resposta do circuito possa ser distinguida da resposta mínima F_0 ou muito forte a ponto da resposta não poder ser distinguida do nível de saturação F_{max} são descartadas do cálculo da faixa dinâmica. V_0 é definido como a tensão a partir da qual a resposta passa a diferir da resposta mínima F_0 . Na figura 3.11 mostramos a curva de resposta do circuito excitável em função do estímulo normalizado $V - V_0$. Os valores dos estímulos $V_{0,9}$ e $V_{0,1}$ e as repostas correspondentes ($F_{0,9}$ e $F_{0,1}$) estão indicadas por linhas sólidas. O nível de resposta mínima F_0 e de saturação F_{max} estão indicados por linhas tracejadas. O valor obtido da faixa dinâmica foi $\Delta = 8.47\text{dB}$.

Para medir a resposta F do circuito excitável, devemos ter o cuidado de deixar o sistema na região de excitabilidade, ou seja, fora da região de oscilações sustentadas. Podemos ver como a taxa média de disparos do circuito excitável na montagem da figura 3.3 se comporta na região pós-bifurcação de Hopf na figura 3.12. A frequência de oscilação do circuito excitável quando submetido apenas a uma tensão constante, sem adição de ruído, também é mostrada⁴.

⁴Veja as figuras 2.5d e 2.10d para comparação.

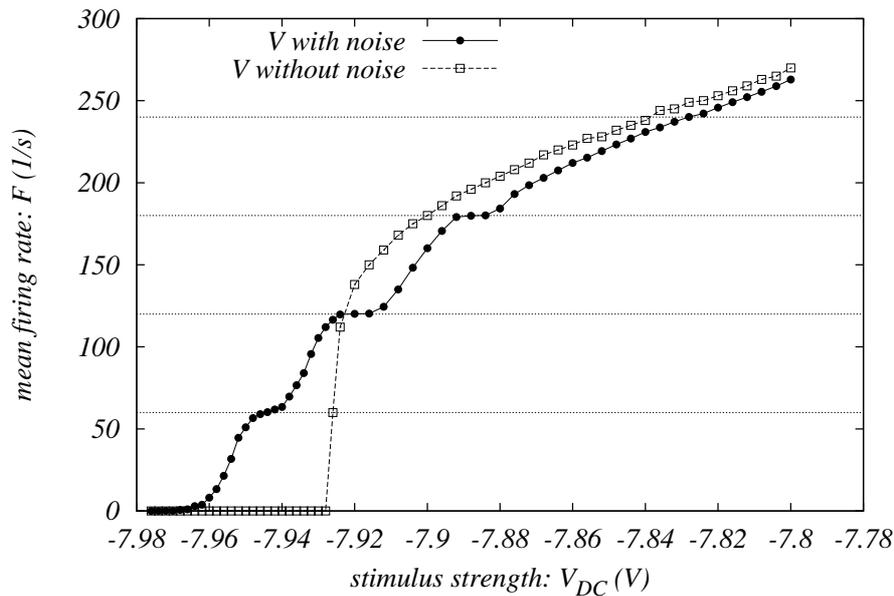


Figura 3.12 Comparação entre os regimes de excitabilidade e de oscilações sustentadas do circuito eletrônico excitável. O circuito é submetido a um estímulo externo DC adicionado de ruído conforme a figura 3.3 (círculos pretos). A resposta F é medida como função do estímulo V . Ao aumentarmos a intensidade de V além de -7.93V o circuito passa da região excitável, em que, após um *spike* causado por um pico despolarizante do ruído, retorna ao ponto fixo estável, para a região onde ocorrem oscilações sustentadas, em que o ponto fixo do sistema é instável e o único atrator é o ciclo limite decorrente da bifurcação de Hopf. Quando o circuito é submetido apenas a um estímulo DC, sem adição de ruído, a resposta F só é não nula na região de oscilações sustentadas (quadrados brancos). Os patamares em valores múltiplos de 60 Hz possivelmente ocorrem devido ao acoplamento da resposta F com oscilações da rede de energia elétrica.

Note que a taxa média de disparos apresenta patamares em valores de frequência múltiplos de 60 Hz (linhas pontilhadas horizontais). Este comportamento, possivelmente, tem origem no acoplamento da resposta F do circuito com as oscilações da rede de energia elétrica (60 Hz e harmônicos).

Conclusão

Neste trabalho descrevemos um circuito eletrônico simples, constituído apenas de resistores, um capacitor e um amplificador operacional, que possui propriedades de excitabilidade. Apresentamos dois modelos bidimensionais com características semelhantes ao modelo de FitzHugh-Nagumo, que descrevem qualitativamente a dinâmica de potenciais de membranas neuronais. O circuito é construído de modo a ter apenas um ponto fixo, cuja estabilidade é governada por uma bifurcação de Hopf: a perda de estabilidade faz com que o circuito oscile em um ciclo limite estável, de forma similar ao que ocorre no modelo de FitzHugh-Nagumo.

Para simular as condições da variabilidade da resposta de um neurônio a estímulos físicos, adicionamos à tensão DC utilizada para estimular o circuito eletrônico excitável a tensão de saída de um circuito gerador de ruído, cujo funcionamento é baseado na amplificação do ruído térmico de um diodo Zener. Verificamos que a resposta do circuito excitável, medida através da taxa de média de disparos (*mean firing rate*), obedece, com boa aproximação, a estatística de um processo de Poisson homogêneo.

A faixa dinâmica Δ do circuito excitável, quando estimulado por uma tensão DC adicionada de ruído, foi medida e resultou no valor $\Delta = 8.47$ dB.

Em trabalhos futuros, pretendemos conectar várias cópias do circuito eletrônico excitável em rede, obtendo assim um meio excitável. A cada elemento da rede deve estar associado uma fonte de ruído independente, de forma a aumentar a variabilidade da resposta. A conexão entre os elementos deve ser feita através de um circuito “sináptico”, capaz de integrar temporalmente os vários estímulos que chegam a um elemento da rede. Como objetivo principal, procuraremos medir a resposta da rede a um estímulo (tensão) DC. Esperamos que ocorra um aumento da faixa dinâmica do sistema em relação à faixa dinâmica de um elemento isolado de acordo com as referências [2, 5]. Poderemos ainda verificar a dependência da faixa dinâmica com o tipo de rede em que os circuitos excitáveis estão conectados.

Circuitos eletrônicos simples com amplificadores operacionais

Ao longo deste trabalho, mencionamos vários circuitos que utilizam amplificadores operacionais como principal componente. Ao contrário dos componentes eletrônicos passivos, como resistores e capacitores, amplificadores operacionais são componentes ativos, ou seja, eles requerem uma tensão de alimentação para funcionar corretamente.

A.1 Circuito comparador

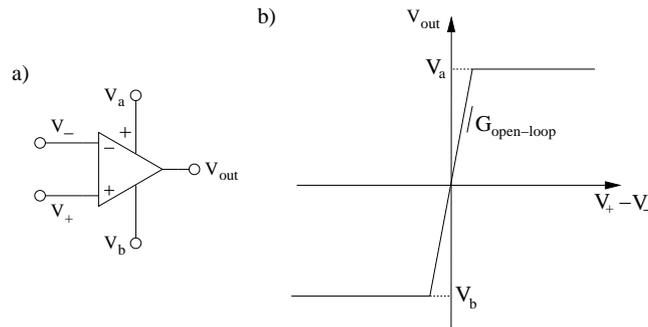


Figura A.1 a) Circuito comparador (amplificador operacional). b) Tensão de saída V_{out} em função de $V_+ - V_-$.

O uso mais simples de um amplificador operacional é circuito comparador, cujo único componente é o próprio amplificador. A figura A.1a mostra o amplificador com seus terminais inversor ($-$), não-inversor ($+$), as tensões de entrada (V_+ e V_-), a tensão de saída (V_{out}) e tensões de alimentação (V_a e V_b). Operando na forma de um circuito comparador, a tensão de saída é uma função da diferença das tensões de entrada:

$$V_{out} = G_{open-loop}(V_+ - V_-), \quad (\text{A.1})$$

onde $G_{open-loop}$ é uma constante e tem valores da ordem de 10^6 . Apesar dos grandes valores atingidos pela constante $G_{open-loop}$, V_{out} satura nas tensões de alimentação (figura A.1b) e por isso a região de valores de $V_+ - V_-$ onde não ocorre saturação é muito pequena. Em situações práticas, a saída do circuito comparador pode ser aproximada por:

$$\begin{cases} V_{out} = V_a, & \text{se } V_+ > V_- \\ V_{out} = V_b, & \text{se } V_+ < V_- \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

A.2 Circuito amplificador inversor

Usos mais interessantes do amplificador operacional surgem quando o terminal inversor é retro-alimentado pela saída V_{out} . Nesta condição, chamada retro-alimentação negativa, as tensões V_+ e V_- são mantidas próximas e V_{out} passa a depender apenas da forma em que a conexões do circuito são realizadas: a constante $G_{open-loop}$ deixa de ser importante.

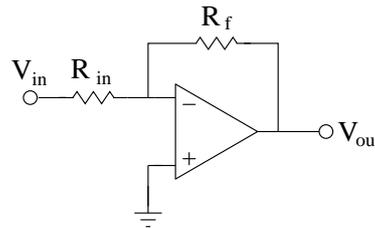


Figura A.2 Circuito amplificador inversor. $V_{out} = -\frac{R_f}{R_{in}}V_{in}$.

Dois regras governam a operação de amplificadores operacionais sob condições de retro-alimentação negativa: (1) as tensões nos terminais inversor e não-inversor são iguais; (2) não há fluxo de corrente para estes terminais. A regra (2) implica que os terminais inversor e não-inversor tem impedância infinita. As regras (1) e (2) são válidas apenas se a saída não estiver saturada.

O circuito amplificador inversor (figura A.2) é um exemplo de uso do amplificador operacional em condições de retro-alimentação negativa. A tensão de saída V_{out} pode ser calculada facilmente a partir das duas regras. Como o terminal não-inversor está aterrado, seu potencial é nulo. Da regra (1) temos:

$$V_+ = 0 = V_- \quad (\text{A.3})$$

Como não há fluxo de corrente para o terminal inversor, a corrente I que passa pelo resistor R_{in} é a mesma que passa pelo resistor R_f , portanto:

$$V_{out} = V_{in} - (R_{in} + R_f)I. \quad (\text{A.4})$$

Usando o resultado da equação (A.3), obtemos que $I = V_{in}/R_{in}$. Substituindo o valor de I na equação (A.4) nos dá o resultado desejado:

$$V_{out} = -\frac{R_f}{R_{in}}V_{in}. \quad (\text{A.5})$$

O circuito da figura A.2 é chamado inversor pois a tensão de saída tem o sinal contrário ao da tensão de entrada. O fator de amplificação pode ser controlado através dos resistores R_{in} e R_f .

A.3 Buffer

O circuito da figura A.3 é chamado buffer ou seguidor de tensão, pois a tensão de saída é igual a de entrada. Um buffer proporciona alta impedância de entrada, impedindo que elementos do circuito posteriores a ele drenem corrente dos elementos anteriores. Pode-se utilizá-lo

por, exemplo, para ligar um resistor de baixa impedância à uma fonte de tensão real sem que a tensão provida pela fonte seja alterada. A relação $V_{out} = V_{in}$ decorre imediatamente das regras (1) e (2).

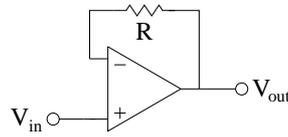


Figura A.3 Buffer. $V_{out} = V_{in}$.

A.4 Circuito subtrator

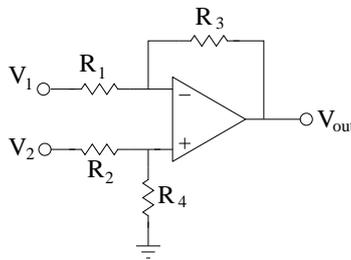


Figura A.4 Circuito subtrator. $V_{out} = \frac{(R_1+R_3)}{R_1} \frac{R_4}{(R_2+R_4)} V_2 - \frac{R_3}{R_1} V_1$.

Utilizamos o circuito subtrator (figura A.4) para obter o *spike* do circuito eletrônico excitável. A relação entre as tensões V_1 , V_2 e V_{out} é obtida considerando as regras (1) e (2). Lembrando que não flui corrente para os terminais inversor e não-inversor do amplificador operacional, note que a corrente I_2 , que passa pelos resistores R_2 e R_4 , é dada por:

$$I_2 = V_2 / (R_2 + R_4). \quad (\text{A.6})$$

O potencial no terminal não-inversor é dado por:

$$V_+ = V_2 - R_2 I_2 = R_4 I_2 = \frac{R_4}{R_2 + R_4} V_2 = V_-, \quad (\text{A.7})$$

onde na última igualdade utilizamos a regra (1). A corrente I_1 , que passa pelos resistores R_1 e R_3 , é obtida utilizando-se o resultado da equação (A.7):

$$I_1 = \frac{V_1}{R_1} - \frac{R_4}{R_2 + R_4} \frac{V_2}{R_1}. \quad (\text{A.8})$$

Como $V_{out} = V_1 - (R_1 + R_3) I_1$, substituindo o valor de I_1 obtido da equação (A.8), encontramos a relação entre V_{out} , V_1 e V_2 :

$$V_{out} = \frac{(R_1 + R_3)}{R_1} \frac{R_4}{(R_2 + R_4)} V_2 - \frac{R_3}{R_1} V_1. \quad (\text{A.9})$$

A tensão de saída do circuito subtrator, portanto, é uma subtração ponderada das tensões V_2 e V_1 . Podemos controlar os pesos ajustando os valores dos resistores. Em particular, se $R_1 = R_2 = R_3 = R_4$ obtemos uma subtração simples: $V_{out} = V_2 - V_1$.

A.5 Circuito somador

Utilizamos o circuito somador (figura A.5) para obter o sinal de estímulo do circuito eletrônico excitável, somando o ruído originado do circuito da figura 3.1 com uma tensão DC. Para obter a relação entre as tensões V_{out} , V_1 e V_2 , basta notar que $I_1 = V_1/R_1$, $I_2 = V_2/R_2$, e $V_{out} = -(I_1 + I_2)R_3$:

$$V_{out} = -\left(\frac{R_3}{R_1}V_1 + \frac{R_3}{R_2}V_2\right). \quad (\text{A.10})$$

A tensão de saída do circuito somador é uma soma ponderada das tensões V_2 e V_1 com sinais inversos. Se $R_1 = R_2 = R_3$ temos $V_{out} = -(V_1 + V_2)$.

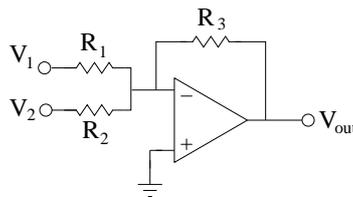


Figura A.5 Circuito somador. $V_{out} = -\left(\frac{R_3}{R_1}V_1 + \frac{R_3}{R_2}V_2\right)$.

APÊNDICE B

Instrumentos e valores dos componentes eletrônicos utilizados

Utilizamos uma fonte de tensão modelo Minipa para alimentar os circuitos. A tabela B.1 mostra os valores dos componentes utilizados no circuito eletrônico excitável (figura 2.1).

Componente	Valor	Especificações adicionais
R_1	1k Ω	precisão 1%
R_2	10k Ω	precisão 1%
R_3	1M Ω	precisão 1%
R_4	10k Ω	precisão 1%
R_5	10k Ω	precisão 1%
C	1nF	cerâmica
V_a	10V	—
V_b	-10V	—

Tabela B.1 Valores dos componentes eletrônicos utilizados no circuito eletrônico excitável.

Note que a aproximação $I_3 \simeq 0$ assumida na página 34 é razoável pois

$$\frac{R_4}{R_3} = \frac{R_5}{R_3} = 0.01. \quad (\text{B.1})$$

Utilizamos um gerador de função modelo HP para fornecer a tensão DC V_{in} aplicada ao circuito excitável. Os dados do circuito foram adquiridos por um osciloscópio modelo Tektronics. A amostragem dos dados é ajustada no osciloscópio e as aquisições são feitas com séries de 10^6 pontos (a amostragem é obtida dividindo esta quantidade de pontos pela duração da série temporal).

No diagrama de blocos da figura 3.3 utilizamos um circuito subtrator, um somador e um buffer. Como visto no Apêndice A, cada um destes circuitos contém um amplificador operacional. Na montagem da figura 3.3, estes amplificadores fazem parte de um circuito integrado TL074CN contendo quatro amplificadores operacionais iguais. As tensões de alimentação são compartilhadas por todos o amplificadores operacionais no circuito integrado. Utilizamos o quarto amplificador operacional do circuito integrado TL074CN para montar o circuito eletrônico excitável. Os componentes eletrônicos de cada circuito estão relacionados na tabela B.2. As valores das tensões de alimentação V_a e V_b também são mostradas.

O bloco somador, com os valores do componentes da tabela B.2, tem como tensão de saída $V_{out} = -(V_1 + V_2)$. Já bloco subtrator possui tensão de saída $V_{out} = (1.5V_2 - 0.67V_1)$.

Bloco	Componente	Valor	Especificações adicionais
Somador	R_1	10k Ω	precisão 5%
	R_2	10k Ω	precisão 5%
	R_3	10k Ω	precisão 5%
Subtrator	R_1	1.5k Ω	precisão 5%
	R_2	100 Ω	precisão 5%
	R_3	1k Ω	precisão 5%
	R_4	1k Ω	precisão 5%
Buffer	R	1k Ω	precisão 5%
Alimentação	V_a	10V	—
	V_b	-10V	—

Tabela B.2 Valores dos componentes eletrônicos utilizados nos blocos da figura 3.3. A montagem de cada bloco e os índices das resistências estão de acordo com os circuitos apresentados no Apêndice A.

Processo de Poisson

Um processo de Poisson é um processo estocástico em que eventos ocorrem continuamente e independentemente uns dos outros. Um número grande de fenômenos são bem modelados por processos de Poisson. Entre eles estão decaimento radioativo de átomos, chamadas em uma central telefônica, pingos de chuva caindo em uma determinada área, etc.. No Capítulo 3 deste trabalho vimos que a resposta neuronal a estímulos, medida como uma taxa de disparos ou potenciais de ação, também pode ser modelada por um processo de Poisson. A seguir, apresentaremos uma dedução diferente da apresentada no Capítulo 3 da distribuição de Poisson e complementaremos alguns resultados usados naquele capítulo.

C.1 Equação mestra e função geratriz para o processo de Poisson

Em física, uma equação mestra é grupo de equações diferenciais de primeira ordem que descrevem a evolução das probabilidades de um sistema de estados discretos ocupar cada um dos seus estados:

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = \sum_m W_{nm}P_m(t) - \sum_m W_{mn}P_n(t). \quad (\text{C.1})$$

$P_n(t)$ é a probabilidade do sistema estar no estado n no tempo t . W_{nm} é uma matriz que representa a taxa com que o sistema muda do estado m para o estado n . Em um processo de Poisson, a matriz W é definida como:

$$W_{nm} = \delta_{m,n+1}r, \quad (\text{C.2})$$

ou seja, só ocorrem transições entre estados consecutivos e a taxa dessas transições é constante e igual a r . A equação mestra para o processo de Poisson é, portanto:

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = rP_{n-1}(t) - rP_n(t). \quad (\text{C.3})$$

Para determinar a distribuição de probabilidades $P_n(t)$, utilizamos uma função geratriz, que consiste em uma série de potências formal em uma variável. Para processos de Poisson, a função geratriz é dada por:

$$f(x,t) = \sum_{n=0}^{\infty} P_n(t)x^n. \quad (\text{C.4})$$

Podemos observar algumas propriedades desta função geratriz atribuindo valores à variável x :

$$f(x=1,t) = \sum_{n=0}^{\infty} P_n(t) = 1, \quad (\text{C.5})$$

que é a condição de normalização da distribuição de probabilidades $P_n(t)$, válida para qualquer instante de tempo. Aplicando derivadas sucessivas a função geratriz encontramos cada uma das funções $P_n(t)$:

$$\begin{aligned} f(x=0, t) &= P_0(t) \\ f^{(1)}(x, t) &= \sum_{n=0}^{\infty} nP_n(t)x^{n-1} \stackrel{x=0}{=} P_1(t) \\ f^{(2)}(x, t) &= \sum_{n=0}^{\infty} n(n-1)P_n(t)x^{n-2} \stackrel{x=0}{=} 2P_2(t) \\ &\vdots \end{aligned} \tag{C.6}$$

onde $f^{(n)}$ representa a n-ésima derivada em relação à variável x . De forma geral, temos:

$$f^{(n)}(x=0, t) = n!P_n(t). \tag{C.7}$$

Ao calcularmos a derivada temporal da função $f(x, t)$ obtemos uma equação diferencial de primeira ordem para a função $f(x, t)$ utilizando o resultado da equação (C.3):

$$\frac{df(x, t)}{dt} = \sum_{n=0}^{\infty} x^n \frac{dP_n(t)}{dt} \stackrel{(C.3)}{=} \sum_{n=0}^{\infty} x^n [rP_{n-1}(t) - rP_n(t)]. \tag{C.8}$$

Fazendo $n - 1 = m$ no primeiro termo do somatório ($\sum_{n=0}^{\infty} x^n rP_{n-1}(t) \rightarrow \sum_{m=0}^{\infty} x^{m+1} rP_m(t)$) temos:

$$\frac{df(x, t)}{dt} = \sum_{m=0}^{\infty} x^{m+1} rP_m(t) - \sum_{n=0}^{\infty} x^{mn} rP_n(t) = rxf(x, t) - rf(x, t) = -r(1-x)f(x, t). \tag{C.9}$$

Resolvendo esta equação diferencial chegamos ao resultado:

$$f(x, t) = e^{-rt} e^{-rtx} g(x), \tag{C.10}$$

onde $g(x)$ é uma função só de x que resulta da integração da equação diferencial. Utilizando a condição de normalização (C.5), temos que

$$f(x=1, t) = 1 = g(1). \tag{C.11}$$

Fazendo $g(x) = 1$ a condição é satisfeita:

$$f(x, t) = e^{-rt} e^{rtx}. \tag{C.12}$$

Portanto determinamos a função geratriz do processo de Poisson através da equação mestra (C.3). Utilizando a equação (C.7), podemos calcular as distribuições de probabilidades $P_n(t)$:

$$\begin{aligned} P_0(t) &= f(x=0, t)e^{-rt} \\ P_1(t) &= \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=0} = rte^{-rt} \\ P_2(t) &= \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right|_{x=0} = \frac{1}{2!} (rt)^2 e^{-rt} \\ &\vdots \end{aligned} \tag{C.13}$$

ou, de forma mais geral:

$$P_n(t) = \frac{(rt)^n}{n!} e^{-rt}, \quad (\text{C.14})$$

que é o mesmo resultado da equação (3.10). A figura 3.5a mostra o gráfico da probabilidade $P_n(t)$ para alguns valores de n .

Ainda podemos utilizar a função geratriz para calcular o número médio de eventos que ocorrem em um intervalo de tempo t . Note que $f^{(1)}(x=1, t) = \sum_{n=0}^{\infty} nP_n(t) = \langle n \rangle$, portanto, da equação (C.12):

$$\langle n \rangle = rte^{-rt} e^{rt} = rt. \quad (\text{C.15})$$

Para a variância σ^2 , primeiro calcularemos $\langle n^2 \rangle$:

$$\begin{aligned} f^{(2)}(x=1, t) &= \sum_{n=0}^{\infty} n(n-1)P_n(t) = \langle n^2 \rangle - \langle n \rangle \\ &= (rt)^2, \end{aligned} \quad (\text{C.16})$$

portanto:

$$\langle n^2 \rangle = (rt)^2 + \langle n \rangle = (rt)^2 + rt. \quad (\text{C.17})$$

A variância é, portanto,:

$$\sigma^2 = \langle n^2 \rangle - \langle n \rangle^2 = (rt)^2 + rt - (rt)^2 = rt. \quad (\text{C.18})$$

O resultado das equações (C.15) e (C.18) é o mesmo da equação (3.12).

Referências Bibliográficas

- [1] S. S. Stevens. *Psychophysics: Introduction to its Perceptual, Neural and Social Prospects*. Wiley, New York, 1975.
- [2] O. Kinouchi and M. Copelli. Optimal dynamical range of excitable networks at criticality. *Nature Physics*, 2:348–351, 2006.
- [3] B. Linder, García-Ojalvo, A. Neiman, and L. Schimansky-Geier. Effects of noise in excitable systems. *Physics Reports*, 392:321–424, 2004.
- [4] M. R. Deans, B. Volgyi, D. A. Goodenough, S. A. Bloomfield, and D. L. Paul. Connexin36 is essential for transmission of rod-mediated visual signals in the mammalian retina. *Neuron*, 36:703–712, 2002.
- [5] L. S. Furtado and M. Copelli. Response of electrically coupled spiking neurons: a cellular automaton approach. *Phys. Rev. E*, 73:011907, 2006.
- [6] Peter Dayan and L.F. Abott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. Massachusetts Institute of Technology, 2001.
- [7] E. R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessel. *Principles of Neural Science*. The McGraw-Hill Companies, 2000.
- [8] S. H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos: with Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering*. Addison-Wesley, Reading, MA, 1997.
- [9] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *J. Physiol.*, 116:449–472, 1952.
- [10] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *J. Physiol.*, 116:473–496, 1952.
- [11] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. *J. Physiol.*, 116:497–506, 1952.
- [12] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117:500–544, 1952.
- [13] R FitzHugh. Mathematical models for excitation and propagation in nerve. *Biological Engineering*, 1969.

- [14] J.S. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE*, 5:2061–2070, 1962.
- [15] C Koch. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. Oxford University Press, 1999.
- [16] J.L. Lancaster and E.H. Hellen. Modeling excitable systems: Reentrant tachycardia. *American Journal of Physics*, 78:56–63, 2010.
- [17] S. Binzák, V.B. Kazantsev, and V.I. Nekorkin. Experimental study of bifurcations in modified FitzHugh-Nagumo cell. *Electronic Letters*, 39:961–962, 2003.
- [18] M. Mahowald and R. Douglas. A silicon neuron. *Nature*, 354:515–518, 1991.
- [19] M. Wachowiak and L. B. Cohen. Representation of odorants by receptor neuron input to the mouse olfactory bulb. *Neuron*, 32:723–735, 2001.
- [20] A. M. Angioly, A. Desogus, I. T. Barbarossa, P. Anderson, and B. S. Hansson. Extreme sensitivity in an olfactory system. *Chem. Senses*, 28:279–284, 2003.
- [21] Rodrigo. Publio, R.F Oliveira, and A.C Roque. A computational study on the role of gap junctions and rod I_h conductance in the enhancement of the dynamic range of the retina. *PLoS ONE*, 4, 2009.
- [22] S. D. Senturia and B. D. WidlockDayan. *Electronic Circuits and Applications*. John Wiley, 1981.

