



# MODELO MATEMÁTICO DA DINÂMICA IÔNICA DURANTE UM POTENCIAL PRÉ-SINÁPTICO EM CÉLULA NEURAL

J. T. QUINAUD<sup>1</sup>, B. B. de ARAÚJO<sup>1</sup> e L. T. PINTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos

e-mail: [juliana.quinaud@yahoo.com.br](mailto:juliana.quinaud@yahoo.com.br), [blanco.bl@gmail.com](mailto:blanco.bl@gmail.com), [leonel@enq.ufsc.br](mailto:leonel@enq.ufsc.br)

**RESUMO** – O processamento e a passagem da informação sináptica entre duas células neurais têm início com a chegada do potencial de ação nos terminais pré-sinápticos, TPS. Este fenômeno causa a despolarização do potencial de membrana, PM, gerando grandes movimentações iônicas através da membrana neural. Modelos matemáticos encontrados na literatura que reproduzem este fenômeno usualmente se baseiam em circuitos elétricos análogos e, não considerando os efeitos da eletrodifusão, não são capazes de descrever a dinâmica iônica. O presente trabalho tem como objetivo propor um modelo matemático da dinâmica temporal do PM, considerando a eletrodifusão e as concentrações iônicas nos espaços intra e extracelular, durante a despolarização do TPS. O modelo descreve a duração de um potencial pré-sináptico, do momento da despolarização, até a repolarização da membrana. Para tanto considera as dinâmicas das espécies iônicas mais relevantes, Potássio, Sódio, Cloro e Cálcio. Nele estão incluídas as contribuições de trocadores sódio-cálcio, bombas sódio-potássio, canais passivos e canais voltagem dependentes de  $K^+$ ,  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$ . Os resultados são consistentes e reproduzem a dinâmica iônica durante a chegada de um sinal pré-sináptico. O modelo permite a simulação da liberação de neurotransmissores e da passagem da informação sináptica em células do sistema nervoso central.

**PALAVRAS-CHAVE:** Potencial pré-sináptico, dinâmica iônica, eletrodifusão

## 1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é um dos sistemas mais complexos existentes na natureza. Esta complexidade é o resultado não apenas da interação entre bilhões de neurônios que operam de maneira não-linear e comunicam-se usando uma sofisticada arquitetura de sinapses, mas também da flexibilidade e plasticidade desses elementos. Além disso, a complexidade se revela em praticamente todos os níveis: mesmo as propriedades elétricas de um único neurônio, quando isolado da interação sináptica com outras células, emergem da interação de milhares de canais iônicos que possuem regras não-

lineares de plasticidade e funcionamento, impossibilitando muitas vezes qualquer análise formal reducionista.

Por esses motivos, construir modelos matemáticos satisfatórios para a atividade elétrica do sistema nervoso ou mesmo de um único neurônio biológico não é uma tarefa fácil. Entretanto, a construção de modelos simplificados da atividade elétrica de neurônios é muito importante para a compreensão dos principais mecanismos de geração de sinais em células neurais.

O processamento e a passagem da informação entre duas células neurais se dão



pelo mecanismo de transmissão sináptica. Este mecanismo tem início com a chegada de um potencial de ação nos terminais pré-sinápticos do axônio. Geralmente, os potenciais de ação nascem no corpo celular dos neurônios, através de um potencial gerador que representa a somação temporal e espacial de todos os potenciais eletrotônicos que se propagam pela árvore dendrítica em um dado instante. Este potencial gerador despolariza a membrana do soma e do segmento inicial do axônio, e caso atinja um nível crítico de despolarização, chamado de limiar da célula, um subconjunto particularmente importante de canais iônicos dependentes de voltagem são ativados e, assim, é deflagrado um potencial de ação (Kandel, 2003).

Assim, o potencial de ação ou potencial pré-sináptico é gerado e propagado até os terminais pré-sinápticos, pelo transporte de íons nos canais dependentes de voltagem. Esse transporte de íons, que ocorre somente quando os canais estão abertos, modifica a distribuição de cargas em ambos os lados da membrana. O influxo de  $\text{Na}^+$ , e em alguns casos de  $\text{Ca}^{2+}$ , são os fenômenos responsáveis pela despolarização da membrana e início do potencial de ação ou potencial pré-sináptico, enquanto que a repolarização da membrana é consequência do efluxo de  $\text{K}^+$ , restabelecendo assim a distribuição inicial de cargas (Bear, 2002; Lent, 2001). Desta forma, o potencial pré-sináptico é uma dramática redistribuição de carga elétrica nas vizinhanças da membrana neuronal.

Na literatura, são inúmeros os modelos matemáticos encontrados, que tentam reproduzir esses conjuntos de fenômenos que compõe a dinâmica iônica entre os meios intra e extracelulares dos neurônios. Porém, essas modelagens realísticas da dinâmica iônica na membrana neuronal, usualmente se baseiam em circuitos elétricos análogos aos mecanismos de geração de correntes

elétricas, potenciais e campos elétricos (Hodgkin a Huxley, 1952), não considerando os efeitos da difusão e eletrodifusão e, portanto, não são capazes de descrever plenamente os fenômenos. Assim, na simulação de fenômenos que envolvem grandes fluxos iônicos onde esses mecanismos são comprovadamente essenciais, faz-se necessária uma descrição matemática precisa das dinâmicas iônicas envolvidas.

O fluxo iônico no espaço extracelular de tecidos neurais constitui um sistema cuja dinâmica espaço-temporal envolve um acoplamento dos efeitos da eletrodifusão das diversas espécies iônicas envolvidas, promovido pelo campo elétrico. O movimento de uma dessas espécies é, portanto, acompanhado por correspondentes movimentações dos demais íons. Em uma abordagem mais específica, quando se tem um gradiente de concentração de uma determinada espécie, tem-se um fluxo da mesma causado pela difusão. Porém, o movimento de um íon representa uma carga elétrica em movimento e, assim, gera-se um campo elétrico. O campo elétrico, por sua vez, influencia na dinâmica de todo o sistema, movimentando os íons vizinhos e criando um fluxo destes íons denominado densidade de corrente iônica (Teixeira et al., 2001). Os modelos baseados na eletrodifusão associam as contribuições dos efeitos elétricos e difusivos, gerando equações para cada espécie iônica considerada que serão posteriormente combinadas na equação do potencial elétrico.

Desta maneira, este artigo tem como objetivo propor um modelo matemático da dinâmica temporal do potencial de membrana, considerando a eletrodifusão e as concentrações iônicas nos espaços intra e extracelulares, bem como a variação temporal de algumas espécies iônicas durante a despolarização do terminal pré-sináptico neuronal. O modelo descreve a duração de



um potencial pré-sináptico, do momento da despolarização, até a repolarização da membrana neuronal, onde as diversas espécies iônicas envolvidas estão mutuamente acopladas pelo campo elétrico e pelos gradientes de concentração. Para isso, foram consideradas as dinâmicas das espécies iônicas mais relevantes como,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e  $Ca^{2+}$ . Além disso, foram incluídos no modelo os canais passivos e os canais voltagem-dependentes de  $K^+$ ,  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$ , bem como as contribuições dos trocadores de  $Na^+/Ca^{2+}$  e as bombas de  $Na^+/K^+$ , elementos essenciais para a manutenção do equilíbrio iônico do potencial de membrana de células neurais.

## 2. MODELO MATEMÁTICO

A membrana pré-sináptica apresenta uma posição de repouso, na qual as concentrações dos diversos íons, principalmente  $Na^+$  e  $K^+$  estão em equilíbrio. Este equilíbrio é conseguido porque a ação da bomba sódio/potássio, assim chamada porque faz o transporte contra os gradientes, compensa os fluxos difusivos, químicos e elétricos, através dos canais passivos. Estes canais permanecem abertos, independente das condições de polarização da membrana. Em razão da existência da bomba de sódio/potássio, estes dois íons fluem de modo integrado. Como resultado dos gradientes de concentração e dos potenciais elétricos, o movimento de íons pela membrana ocorre por eletro-difusão. Levando ainda em conta a ação das bombas de transporte de íons, pode-se relacionar a variação, ou acúmulo de um íon em um determinado lado, ou fase, da membrana conforme a Equação 1:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação} \\ \text{ou acúmulo} \end{array} \right\} = Fq + Fe + Fb \quad (1)$$

Onde  $Fq$  é o fluxo químico, ou difusivo, provocado por gradientes de concentração;  $Fe$  é o fluxo elétrico, provocado pelo potencial elétrico;  $Fb$  o fluxo realizado pela ação de uma bomba de transferência de massa. Na notação deste trabalho,  $Fq_{ij}$  é o fluxo do composto  $j$ , sob o ponto de vista da fase  $i$ . Sendo que  $i=1$  se refere a região interna do neurônio pré-sináptico e  $i=2$  à região da fenda sináptica. Por outro lado,  $j$  pode assumir os seguintes valores:  $j=1$  ( $K^+$ ),  $j=2$  ( $Na^+$ ),  $j=3$  ( $Cl^-$ ) e  $j=4$  ( $Ca^{2+}$ ).

Os canais de cada íon, sejam os passivos ou os dependentes de voltagem, ocupam uma fração da área da sinapse,  $As$ . Deste modo,  $S_j^a$  e  $S_j^v$  são, respectivamente, as frações de  $As$  ocupadas por canais para o composto  $j$ , constantemente abertos (a) ou sensíveis a voltagem (v). Definindo,

$$S_j^a = \frac{\text{área total de canais passivos para } j}{As \text{ (área total da membrana)}} \quad (2)$$

Como a área total da membrana,  $As$ , não é totalmente ocupada por canais, temos que

$$\sum S_j^a + \sum S_j^v < 1 \quad (3)$$

### 2.1 Fluxo Difusivo ou Químico ( $Fq_{ij}$ )

Genericamente,

$$Fq_{ij} = \left\{ \begin{array}{l} \text{área de es-} \\ \text{coamento} \end{array} \right\} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \text{conduti-} \\ \text{vidade} \end{array} \right\} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \text{gradiente} \\ \text{químico} \end{array} \right\}$$

A área de escoamento para o íon é a soma das áreas de todos os canais passivos e sensíveis a voltagem, enquanto a condutividade é diretamente proporcional ao coeficiente de difusão e inversamente



proporcional à espessura da membrana,  $\frac{D_j}{\tau}$ .

Assim, como exemplo, para o potássio, tem-se:

$$F_{qil} = (\text{sinal})(S_j^a + S_j^v)As \frac{D_j}{\tau} [C_{1j} - C_{2j}] \quad (4)$$

O sinal será determinado pelo gradiente. Fazendo a concentração interna menos a concentração externa, teremos (-) para  $i=1$  e (+) para  $i=2$ .

Uma equação geral pode ser escrita para os quatro íons,

$$F_{qij} = -(3-2i)(S_j^a + S_j^v)As \frac{D_j}{\tau} [C_{1j} - C_{2j}] \quad (5)$$

## 2.2 Fluxo Provocado pela Bomba de Sódio e Potássio, $F_{bij}$

A ação desta bomba é fazer a reposição de potássio no interior da célula e a remoção de sódio. Para isto, a cada 3 íons de sódio retirados, são introduzidos 2 íons de potássio. A Figura 1 representa a bomba esquematicamente.

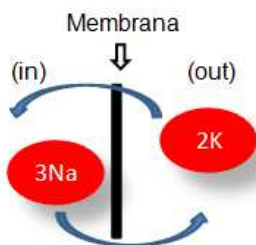
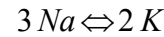


Figura 1 - A bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  realiza transporte de íons contra os gradientes. Na figura 'in' é a região intracelular e 'out' a região da fenda sináptica, ou extracelular.

Como a bomba depende das concentrações de ambos os íons, ela possui

uma cinética semelhante a uma reação química.



Levando em conta que ela precisa ser mais eficiente na etapa de repolarização, é proposta a equação:

$$r = k_b \cdot (C_{12})^2 \cdot C_{21} \quad (6)$$

Na qual um expoente maior para a concentração de sódio põe ênfase na concentração de potássio. Em outras palavras a bomba passaria a trabalhar mais rápido quando aumentasse a concentração de potássio fora da célula. No repouso a função da bomba é compensar os fluxos de sódio e potássio através dos canais abertos. A equação para o fluxo produzido pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  fica então,

$$F_{bij} = \underbrace{[(3-2i)(3-2j)]}_{\substack{\text{Determina} \\ \text{o sinal}}} \cdot \underbrace{(1+j)}_{\substack{\text{Coeficiente} \\ \text{estequiométrico}}} \cdot \underbrace{As \cdot k_b}_{\substack{\text{Cinética} \\ \text{da reação}}} \cdot \underbrace{(C_{12})^3 \cdot C_{21}}_{\substack{\text{Cinética} \\ \text{da reação}}} \quad (7)$$

## 2.3 Fluxo elétrico, ( $F_{eij}$ )

O fluxo elétrico depende do potencial, ou diferença de voltagem entre os dois lados da membrana, que é função das concentrações iônicas. Nele exercem importante contribuição os ânions orgânicos que se encontram no interior da célula e dela não saem.

$$V = \gamma \cdot k_0 \cdot F \cdot \sum_j (C_{1j} - C_{2j}) \quad (8)$$

A ordem das concentrações no termo gradiente faz com que a voltagem seja vista a partir da região interna. Para um potencial negativo os íons positivos entram na célula.

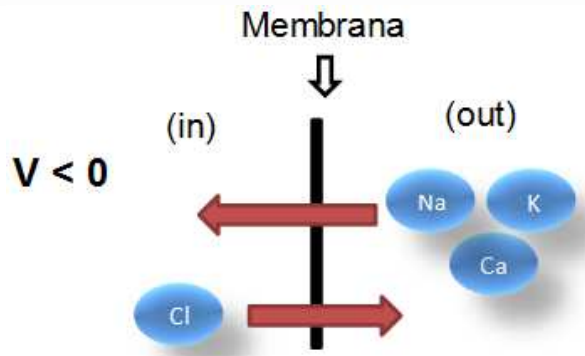


Figura 2 - Esquema do fluxo elétrico para a situação de repouso, com o potencial de membrana negativo.

Deste modo, um aspecto importante é que o fluxo elétrico é proporcional à concentração do íon, na fase da qual ele sai. Então no esquema anterior, para  $V < 0$ , os fluxos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  dependem das concentrações externas e o fluxo de cloro, da concentração interna.

Para  $j=1, 2, 4$  ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )

$$F_{eij} = \underbrace{-(3-2)}_{\text{sinal}} \cdot z_j \cdot (S_j^a + S_j^v) \cdot A \cdot s \cdot \frac{D_j}{\tau} \cdot \left[ \frac{F}{RT} \cdot C_{kj} \cdot v \right] \quad (9)$$

De modo que, para  $V < 0$   $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow k=2$   $\text{Cl}^-$   $k=1$   
 $V > 0$   $\rightarrow k=1$   $k=2$

## 2.4 Equilíbrio no Repouso

Na situação de repouso as concentrações iônicas estão distribuídas conforme a Figura 3. A Tabela 1 mostra os valores numéricos. Os íons sódio e potássio são os responsáveis pelo comportamento principal durante a passagem do PA. Como mostram a Figura 3 e a Tabela 1, o sódio e o potássio se situam em lados diferentes da membrana, o primeiro na região da fenda

sináptica e o segundo dentro da célula.

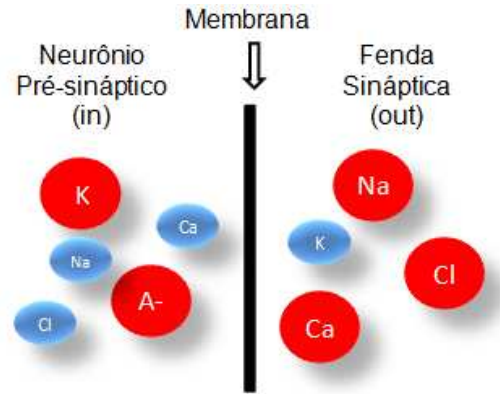


Figura 3 - Esquema das concentrações iônicas na situação de repouso. Os círculos maiores, em vermelho, representam as maiores quantidades.

Tabela 1 – Concentrações iônicas na região da membrana pré-sináptica, na situação de repouso.

Concentrações em miliMolar (mM)		
	In	Out
$\text{Na}^+$	18	142
$\text{K}^+$	140	4
$\text{Cl}^-$	16	103
$\text{Ca}^{2+}$	$1 \cdot 10^{-4}$	3
Ânions	115	zero

Na tabela, os valores das concentrações foram obtidos de: Teixeira et al., 2001 ( $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Cl}$ ); Strehler, 2007 ( $\text{K}$ ), Kandel et. al., 2003 (ânions). Voltando a equação 8 e substituindo os valores das concentrações no repouso, chega-se à:

$$\gamma \cdot k_0 \cdot F = 3,63 \cdot 10^{-3} \quad (10)$$

No repouso os canais sensíveis a voltagem estão fechados. O sódio e o potássio atingem o equilíbrio em conjunto pela ação da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Como existe equilíbrio, o termo de acúmulo é nulo. O fluxo fica por conta dos canais abertos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) e da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Substituindo as equações 5, 7 e 9 na equação 1, obtém-se a equação geral que pode ser re-escrita especificamente para cada um destes íons.



Este procedimento leva às equações 11 e 12.

$$\text{vol} \frac{dC_{1K}}{dt} = -S_K^a \cdot A_s \cdot \frac{D_K}{\tau} [C_{1K} - C_{2K}] - z_K \cdot S_K^a \cdot A_s \cdot \frac{D_K}{\tau} \left[ \frac{F}{RT} \cdot C_{2K} V \right] + 2 \cdot A_s \cdot k_b \cdot (C_{1Na})^2 \cdot C_{2K} \quad (11)$$

$$\text{vol} \frac{dC_{1Na}}{dt} = -S_{Na}^a \cdot A_s \cdot \frac{D_{Na}}{\tau} [C_{1Na} - C_{2Na}] - z_{Na} \cdot S_{Na}^a \cdot A_s \cdot \frac{D_{Na}}{\tau} \left[ \frac{F}{RT} \cdot C_{2Na} V \right] + 3 \cdot S_b \cdot A_s (C_{1Na})^2 \cdot C_{2K} \quad (12)$$

Para sódio e potássio temos que  $z_k = z_{Na} = 1$ . Além disso, no estado estacionário

$$\text{vol} \cdot \frac{dC_{1k}}{dt} = 0, \quad \text{vol} \cdot \frac{dC_{1Na}}{dt} = 0.$$

Isolando  $A_s \cdot k_b \cdot (C_{1Na})^2 \cdot C_{2K}$ , e igualando as equações 11 e 12 temos:

$$D_K \frac{S_K^a}{2} \left[ (C_{1K} - C_{2K}) + \frac{FV}{RT} \cdot C_{2K} \right] = -D_{Na} \frac{S_{Na}^a}{3} \left[ (C_{1Na} - C_{2Na}) + \frac{FV}{RT} \cdot C_{2Na} \right] \quad (13)$$

Na equação 13 podem ser definidos os parâmetros  $A_1$  e  $A_2$ ,

$$A_1 = 1 - \frac{FV}{RT} \quad (14)$$

$$A_2 = \frac{2}{3} \cdot \frac{S_{Na}^a}{S_K^a} \cdot \frac{D_{Na}}{D_K} \quad (15)$$

Ou ainda,

$$A_2 = \frac{C_{1K} - A_1 \cdot C_{2K}}{C_{1Na} - A_1 \cdot C_{2Na}} \quad (16)$$

Sabendo que,

- F, constante de Faraday = 96.485,34 C/mol
- R, const. dos Gases = 8,31 J/mol.K
- T (temperatura) = 309,15 K (36°C)

Considerando que a voltagem de repouso é - 69 mV, obtemos para estes parâmetros os seguintes valores:

$$A_1 = 1 - \frac{FV}{RT} = 1 - \frac{V}{25} = 1 - \frac{69}{25} = 3,76$$

e

$$A_2 = \frac{C_{1K} - A_1 \cdot C_{2K}}{C_{1Na} - A_1 \cdot C_{2Na}} = \frac{140 - 3,76 \cdot 4}{18 - 3,76 \cdot 142} = \frac{-124,96}{-515,92} = 0,2422$$

$$\text{Ou ainda, } \frac{S_{Na}^a}{S_K^a} \cdot \frac{D_{Na}}{D_K} = \frac{3}{2} \cdot 0,2422 = 0,3633$$

Deste modo, conhecidos os coeficientes de difusão,  $D_{Na}$  e  $D_K$ , e o valor de  $S_K^a$ , pode-se calcular o valor de  $S_{Na}^a$

$$S_{Na}^a = 0,3633 \cdot \frac{D_{Na}}{D_K} \cdot S_K^a \quad (17)$$

Ainda no repouso e voltando à equação 11 em estado estacionário, pode-se isolar a constante da bomba  $Na^+/K^+$ , obtendo a relação:

$$k_b = 0,048 \cdot \frac{D_K}{\tau} \cdot S_K^a \quad (18)$$



## 2.5 Modelo matemático final

Substituindo as equações 5, 7 e 9 na relação 1, obtém-se as equações finais para cada íon. As diferenças ficam por conta do termo de eletrodifusão e dos termos correspondentes ao funcionamento das bombas de íons. No caso dos íons sódio e potássio pode-se escrever uma única equação, equação 19. Nela, o subíndice K define a fase de origem do íon que se movimenta através da membrana como resposta ao potencial elétrico.

$$\begin{aligned} \text{vol} \frac{dC_{ij}}{dt} = & \\ & - (3 - 2i)(S_j^a + S_j^v) \cdot A_s \cdot \frac{D_j}{\tau} \cdot [C_{1j} - C_{2j}] \\ & - (3 - 2i) \cdot z_j \cdot (S_j^a + S_j^v) \cdot A_s \cdot \frac{D_j}{\tau} \left[ \frac{FV}{RT} \cdot C_{Kj} \right] \\ & + (3 - 2i)(3 - 2j)(1 + j) \cdot A_s \cdot k_b \cdot (C_{12})^2 \cdot C_{21} \quad (19) \end{aligned}$$

Nesta equação existe um conjunto de parâmetros que precisam ser definidos a priori. São eles, os coeficientes de difusão,  $D_j$ , a espessura da membrana,  $\tau$ , as frações da superfície da membrana com canais passivos ou sensíveis a voltagem, respectivamente  $S_j^a, S_j^v$  e a constante cinética da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ,  $k_b$ . O sódio e o potássio são os dois íons principais no tocante a dinâmica do potencial pré-sináptico. As difusões e a espessura da membrana podem ser obtidas da literatura, tabela 2, de modo que restam cinco parâmetros a serem determinados.

Tabela 2 – Parâmetros do modelo matemático.

$D_K = 1,48 \mu\text{m}^2 / \text{ms}$
$D_{Na} = 2,18 \mu\text{m}^2 / \text{ms}$
$\tau = 10 \text{ nm}$

\* Strehler, 2007

Levando em conta as equações 17 e 18, nas quais  $S_{Na}^a$  e  $k_b$  são funções de  $S_K^a$ , sobram então os parâmetros  $S_K^a, S_K^v$  e  $S_{Na}^v$ . Estes parâmetros são estimados em comparação com dados experimentais.

## 3. RESULTADOS

Para a aplicação do modelo matemático são definidas algumas considerações importantes. Uma delas é que a membrana celular possui uma permeabilidade muito baixa ao cloro e com isso os movimentos iônicos são feitos por mecanismos de transporte eletro-neutro (Alvarez-Leefmans *et al*, 2009). Por outro lado os íons cloro não possuem canais passivos. Como o objetivo do trabalho é a modelagem do potencial pré-sináptico, este íon não é considerado.

O íon cálcio não possui canais passivos, mas apenas canais voltagem dependentes. Além disso, as suas concentrações nas proximidades da membrana pré-sináptica são insignificantes quando comparadas com as concentrações dos outros íons. A importância do cálcio está na liberação de neurotransmissores e na comunicação neurônio-glia (Bittar *et al*, 1996). Estes dois aspectos não são abordados neste trabalho, de modo que este íon também não é considerado.

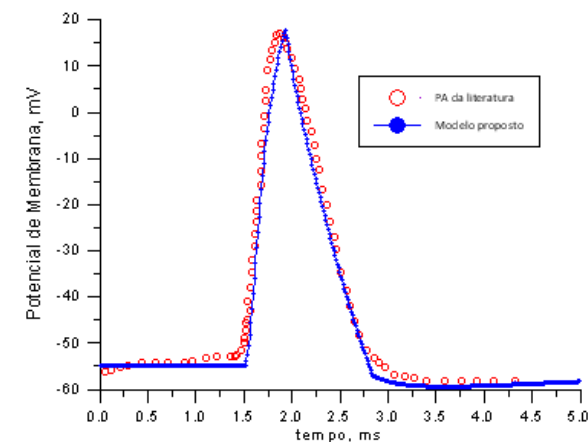
Os canais voltagem dependentes iniciam o processo de abertura na chegada do estímulo para o sódio e quando a voltagem atinge 10 mV para o potássio. Uma vez abertos eles iniciam o processo de fechamento nas seguintes voltagens: 5 mV (sódio); - 69 mV (potássio). Os períodos de abertura e fechamento são, respectivamente, de 0,3 e 0,1 ms. Para os cálculos da fração de abertura ou fechamento é usada uma expressão parabólica mostrada na equação 20.



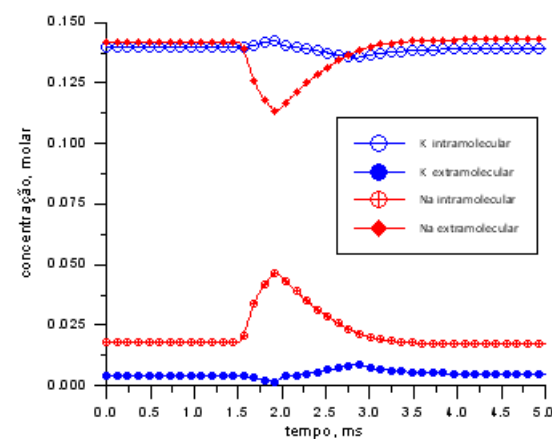
$$\text{fração} = 1 - \left( \frac{\text{tempo parcial}}{\text{tempo total}} \right)^2 \quad (20)$$

Onde o tempo parcial é o tempo de duração no tempo 't' e o tempo total o período total de duração do processo de abertura ou fechamento dos canais dependentes de voltagem.

Os resultados são apresentados nas figuras 4 e 5.



**Figura 4 - Evolução do potencial pré-sináptico. Comparação do modelo matemático com os dados de Naudorf et al. (2006)**



**Figura 6 - Dinâmica das concentrações iônicas nas proximidades da membrana pré-sináptica**

O modelo matemático foi validado por meio de comparação com dados experimentais in

vivo de neurônios corticais, obtidos por Naudorf et al. (2006). Após a otimização do modelo, os resultados obtidos para os parâmetros livres foram os seguintes:

$$S_K^a = 0,005 \quad - \text{imposto}$$

$$S_{Na}^a = 1,36 \cdot 10^{-3} \quad - \text{calculado}$$

$$kb = 0,649 \cdot 10^{-6} \quad - \text{calculado}$$

$$S_K^v = 0,012 \quad - \text{estimado}$$

$$S_{Na}^v = 0,10 \quad - \text{estimado}$$

## 4. CONCLUSÃO

Neste trabalho é proposto um modelo matemático fenomenológico para a simulação da dinâmica iônica durante a passagem de um potencial pré-sináptico. Este modelo integra trabalho mais geral, cujo objetivo é simular a dinâmica da passagem do potencial de ação pela sinapse, através de um modelo que integre os dois neurônios envolvidos e o astrócito. O astrócito é uma célula glia que, como se descobriu recentemente, é capaz de se comunicar com suas vizinhas por meio da liberação de cálcio.

O modelo atendeu aos dados da literatura e permitiu o dimensionamento de parâmetros cinéticos importantes, tais como as frações da membrana pré-sináptica que possuem canais passivos e sensíveis a voltagem, para os íons sódio e potássio e a constante da bomba de sódio e potássio.

## 5. NOMENCLATURA

As	Área total da membrana,
C	Concentração do íon, (mM)
D	Difusividade, $\text{cm}^2/\text{s}$
F	Constante de Faraday, C/mol
Fb	Fluxo, elétrico (e), químico (q), bomba de íons (b)
$k_b$	Constante cinética da bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ,





R	Constante dos gases, J/mol.K
$S_j$	Fração de área de membrana ocupada por canais do íon j
T	Temperatura, K
t	Tempo, ms
V	Voltagem, mV
z	Valência do íon
$\tau$	Espessura da membrana,

#### Sub-índices:

i	Fase interna (1) e externa (2)
j	Íon, potássio (1), sódio (2), cloro (3) e cálcio (4)

#### Super-índices:

a	Canais passivos, sempre abertos
v	Canais sensíveis a voltagem

#### Agradecimentos

O presente trabalho teve o apoio do CNPq – Brasil.

## 6. REFERÊNCIAS

ALTAMIRANO, J.; BRODWICK, M. S. and ALVAREZ-LEEFMANS, F. J., Regulatory Volume Decrease and Intracellular  $Ca^{2+}$  in Murine Neuroblastoma Cells Studied with Fluorescent Probes, *JGP* 112, 2145-2160, 1998

ALVAREZ-LEEFMANS, F. G. and E. DELFIRE, Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System: from molecules to diseases, 1ª ed., San Diego, Elsevier, 2009

BEAR, M.; B. W. CONNORS and M. A. PARADISO, Neurociências: desvendando o

sistema nervoso, ARTMED, 2ª ed., Porto Alegre, 2002

BITTAR, E. E. and N. BITTAR, Cell Chemistry and Physiology: Part 3, JAI PRESS INC., England, p. 125-150, 1996

DRONNE, M-A; J-P BOISSEL and E. GRENIER, A mathematical model of íon movements in grey matter during a stroke, *J. of Theor. Biology*, 240, 599-615, 2006

HODGKIN A. L. and A. F. HUXLEY, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiology*, 117 (4), 500-544, 1952

KANDEL, E. T.; J. H. SCHWARTZ and T. M. JESSELL, Princípios da Neurociência, ATHENEU, São Paulo, 4ª ed., 2003

LENT, R., Cem Milhões de Neurônios – Conceitos fundamentais de neurociência, Atheneu, São Paulo, 2001

NAUNDORF, B.; WOLF, F.; WOLGUSHEV, M., Unique features of action potential initiation in cortical neurons, *Nature*, 440, 1060-1063, 2006

ROCHA-GONZÁLEZ, H. I.; M. SHIHONG and F.J. ALVAREZ-LEEFMANS,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$  Cotransport and Intracellular Chloride Regulation in Rat Primary Sensory Neurons: Thermodynamic and Kinetic Aspects, *J Neurophysiol* 100, 169-184, 2008

STREHLER, E. E., Sodium-calcium exchangers and calcium pumps, in: Principles of Medical Biology, vol.4, part 3, ed. Bittar & Bittar, 2007

TEIXEIRA, H. Z.; A. C. G. ALMEIDA; A. F. C. INFANTOSI; A. M. RODRIGUES and M. A. DUARTE, Descrição matemática da dinâmica iônica em tecidos neuronais, *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, 17 (2), 85-96, 2001