

## Referências Bibliográficas

- [Bea06] M. F. BEAR, B.; M. A. PARADISO. **Neuroscience: Exploring the Brain**. Lippincott Williams and Wilkins. 3 edition, 2006. 3.2
- [Bro27] R. BROWN. **On the sthochastic properties of bursts of single ion channel openings and of clusters of bursts**. *Phil. Mag.*, 4(161), 1827. 2.5
- [Cam08] F. CAMPOS. **Modelagem computacional da eletrofisiologia cardíaca: o desenvolvimento de um novo modelo para células de camundongos e a avaliação de novos esquemas numéricos**. PhD thesis, Faculty of Civil Engineering, UFJF, 2008. (document), 2, 2, 2.1, 2.1, 2.3, 4.3
- [Cat00] W. A. CATTERALL. **From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels**. *Neuron*, 26, 2000. 3.4
- [Cha43] S. CHANDRASEKHAR. **Diffusion fundamentals**. *Rev. Mod. Phys.*, 15(1), 1943. 2.4
- [Col49] K. S. COLE. **Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane**. *Arch. Sci. Physiol.*, 3, 1949. 3.1
- [Cru79] E. CRUZ. **Modelos Markovianos para Canais Iônicos em Membranas Celulares**. PhD thesis, Department of General Physics, USP, 1979. (document), 2, 3.1, 3.2, 4.2, 4.1, 4.2, 4.3, 4.2, 4.3
- [Cus84] E. L. CUSSLER. **Diffusion-Mass Transfer in Fluids Systems**. Springer, New York, Cambridge University Press, 1984. 2.5
- [Doy98] D. A. DOYLE, J.; R. A. PFUETZNER. **The structure of the potassium channel: molecular basis of  $k^+$  conduction and selectivity**. *Science*, (280):69–74, 1998. 3.3
- [Eis98] B. EISENBERG. **Ionic channels in biological membranes: Natural nanotubes**. *Accounts of Chemical Research*, 31(3):117–123, 1998. 3

- [Fel71] W. FELLER. **An introduction to probability theory and its applications. Vol. I., Second edition.** John Wiley and Sons Inc, New York, 1971. 5.1, 5.1, 5.2
- [Fer10] A. L. FERREIRA; W. A. M. MORGADO. **Signal transmission in real time: the role of ion channels and diffusion.** 2010. 7
- [Hod52] A. L. HODGKIN; A. F. HUXLEY. **Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo.** Journal of Physiology, 116, 1952. 3, 3.1
- [Izh07] E. M. IZHIKEVICH. **Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting.** Massachusetts Institute of Technology, England, 2007. 3.4.1
- [Jún06] A. C. P. JÚNIOR. **Processos Difusivos Generalizados.** PhD thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN, 2006. (document), 2.8
- [Kam92] N. G. VAN KAMPEN. **Stochastic Processes in physics and Chemistry.** Elsevier Science e Technology Books, North Holland, Amsterdam, 1992. 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 2.5, 3.2
- [Kan95] E. R. KANDEL, J.; T. M. JESSELL. **Essentials of Neural Science and Behavior.** Appleton and Lange, Norwalk, 1995. 2.3
- [Kee98] J. KEENER; J. SNEYD. **Mathematical Physiology.** Springer, New York, 1998. 2, 2.1, 2.2, 2.2, 2.2, 2.3, 2.3, 3.3.1, 3.4.1, 7
- [Lap05] C. L. LAPAS. **Transporte Balístico.** PhD thesis, Universidade de Brasília, DF, 2005. 4.4, 4.4, 4.5
- [Mac08] F. A. MACEDO. **Processos de Difusão com Agregação e Reorganização Espontânea em uma Rede 2D.** PhD thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN, 2008. (document), 2.6, 2.7
- [Mal04] C. P. MALTA, D. R. MOMBACH, C. J. LENZI, L. H. ROMAHA, S. W. MACHADO, M. P MACHADO. **Modelagem em Biomatemática.** Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, São Carlos, SP, 2004. (document), 3, 3.4, 6.22, 6.23
- [Mar49] G. MARMONT. **Studies on the axon membrane. a new method.** J. Cell. Comp. Physiol., 34, 1949. 3.1

- [Mol02] A. MOLLEMAN. **Patch Clamping: An Introductory Guide to Patch Clamp Electrophysiology** Wiley. Springer, New York, 2002. 3.2, 3.2
- [Mon02] H. L. MONTEIRO. **Sistemas Dinâmicos**. Livraria da Física, São Paulo, 2002. A.1, A.1, A.2, A.3, A.3, A.4
- [Oli08] S. R. OLIVEIRA. **Ajuste automático de modelos celulares apoiado por Algoritmos Genéticos**. PhD thesis, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, 2008. (document), 2.2
- [Pap91] A. PAPOULIS. **Probability, random variables, and stochastic processes**. McGraw-Hill, New York, 1992. 4.5, 4.6
- [Phi05] J. PHILIBERT. **Diffusion fundamentals**. The Open-Access Journal for the Basic Principles of Diffusion Theory, Experiment and Application, 2(1), 2005. 2.4, 2.4
- [Rib06] A. J. RIBEIRO. **Modelos de Predição Linear para Análise de Sinais Eletroencefalográficos (EEG) e de Matrizes Multieletrodo (MEA)**. PhD thesis, Universidade Federal de Uberlândia, 2006. 2.3
- [Ric26] L. F. RICHARDSON. **Atmospheric diffusion shown on a distance-neighbour graph**. Proc. R. Soc. Londom Ser. A, 110(709), 1926. 2.5
- [Ris86] H. RISKEN. **The Fokker-Planck Equation**. 2nd edition eb. edition, 1986. 2.5
- [Sal08] R. A. S. SALINAS,. **Introdução à Física Estatística**. edusp, São Paulo, 2008. 4.6
- [Sig09] M. L. SIGAUD. **Estudos da Dinâmica de Materiais Granulares Densos**. PhD thesis, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio, 2009. 2.4, 2.4
- [Sil07] J. M. SILVA; J. A. S. LIMA. **Revista brasileira de ensino de física**. Journal of ACM, 29(1):25–35, 2007. (document), 2.5
- [Sin72] S. J. SINGER; G. L. NICOLSON. **The fluid mosaic model of the structure of cell membranes**. Science, 175(4023):720–731, 1972. 2
- [Tom01] T. TOMÉ; OLIVEIRA, M. J. OLIVEIRA. **Dinâmica Estocástica e Irreversibilidade**. Edusp, Brasil, 1992. 4.5, 4.6

## A Sistemas Dinâmicos

### A.1 Modelo

Os sistemas dinâmicos podem ser divididos em lineares e não-lineares. As equações que tipicamente representam a evolução desses sistemas podem ser classificadas como de diferenças finitas ou diferenciais (Mon02).

Essas equações estão representadas em sua forma geral abaixo:

$$a_n(t)x(t+1) + a_{n-1}(t)x(t+n-1) + \dots + a_1(t)x(t+1) + a_0(t)x(t) = F(t) \quad (\text{A-1})$$

$$a_n(t)\frac{d^n x(t)}{dt^n} + a_{n-1}(t)\frac{d^{n-1}x(t)}{dt^{n-1}} + \dots + a_1(t)\frac{dx(t)}{dt} + a_0(t)x(t) = F(t) \quad (\text{A-2})$$

Para que o sistema seja linear é preciso que nas Eqs.(A-1) e (A-2),  $x(t)$ ,  $x(t+1), \dots, x(t+n)$  e  $x(t)$ ,  $\frac{dx(t)}{dt}, \dots, \frac{d^{n-1}x(t)}{dt^{n-1}}$ , sejam do primeiro grau, ou seja, forem elevados apenas à primeira potência (Mon02).

É importante observar que para os sistemas lineares o princípio da aditividade, assim como, o princípio da homogeneidade são válidos.

O princípio da aditividade diz que: uma força externa  $F_1(t)$  leva a uma resposta  $x_1(t)$  e uma força externa  $F_2(t)$  leva a uma resposta  $x_2(t)$ , sendo assim, se a força externa for expressa por  $F_1(t) + F_2(t)$ , o sistema deve exibir uma resposta  $x_1(t) + x_2(t)$  (Mon02).

Já, o princípio da homogeneidade diz que: se para uma força externa  $F(t)$  o sistema responde com  $x(t)$ , então para uma força  $kF(t)$ , o sistema responde com um  $kx(t)$ , onde  $k$  é uma constante (Mon02).

Nos sistemas não-lineares alguns dos termos,  $x(t)$ ,  $x(t+1), \dots, x(t+n)$  e  $x(t)$ ,  $\frac{dx(t)}{dt}, \dots, \frac{d^{n-1}x(t)}{dt^{n-1}}$  precisam ser elevados a potências superiores ou igual a dois. Assim, nessas equações os coeficientes  $a_n(t)$  e a força externa  $F(t)$ , podem estar em função apenas da variável independente  $t$  (Mon02).

Algumas observações para os casos linear e não linear são importantes de serem feitas. Como por exemplo, para o caso linear a combinação dos princípios

da aditividade e da homogeneidade geram o princípio da superposição que afirma que: uma ação  $k_1F_1(t) + k_2F_2(t)$  tem como resposta  $k_1x_1(t) + k_2x_2(t)$ , sendo que,  $k_1$  e  $k_2$  são constantes. Em relação aos sistemas dinâmicos não-lineares os princípios da aditividade e da homogeneidade, em geral, não são válidos (Mon02).

## A.2

### Memória

Os sistemas dinâmicos podem ser classificados como sistemas sem memória, também conhecidos como sistemas instantâneo e sistemas com memória. Se o estado do sistema em qualquer observação não puder ser predito com certeza, mas se a probabilidade de um certo estado ocorrer for predita a partir do conhecimento do estado do sistema na observação imediatamente anterior, então esses sistemas sem memória ou instantâneo são chamados de Markovianos. (Mon02).

O sistema com memória é aquele onde o estado do sistema no dado instante não depende apenas de informações sobre o estado imediatamente anterior, mas de toda a história passada. Para que a definição de sistema com memória seja melhor compreendida iremos trazer como exemplo, um capacitor de capacitância  $C$  e com uma tensão  $V$  entre duas placas num dado instante  $t$  dada pela seguinte equação:

$$V(t) = \frac{1}{C} \int_{-\infty}^t I(t') dt' \quad (\text{A-3})$$

onde  $I(t)$  é a corrente que chega ao capacitor no instante  $t$ . A integral varia de  $-\infty$  até  $t$ , porque, para calcular  $V(t)$  é preciso conhecer a corrente que flui em todo o seu passado, assim a equação (A-3) pode ser escrita como,

$$V(t) = \frac{1}{C} \int_{-\infty}^{t_0} I(t') dt' + \frac{1}{C} \int_{t_0}^t I(t') dt' \quad (\text{A-4})$$

podendo ser expressa como,

$$V(t) = V(t_0) + \frac{1}{C} \int_{t_0}^t I'(t) dt' \quad (\text{A-5})$$

Conhecendo o valor de  $V(t_0)$  é possível determinar  $V(t)$  entre  $t_0$  e  $t$ , portanto,  $V(t_0)$  carrega toda informação sobre o passado do capacitor. Esse sistema possui memória, pois  $V(t)$  depende  $V(t_0)$ , que é determinado a partir de  $I(t)$  entre  $-\infty$  e  $V(t_0)$ .

### A.3

#### Parâmetro

Os sistemas dinâmicos são caracterizados como sistemas com parâmetros fixos ou sistemas com parâmetros variáveis no tempo. Nos sistemas com parâmetros fixos no tempo, os coeficientes  $a_n(t)$  das equações (A-1) e (A-2) independem do  $t$ , sendo constante no tempo, ou seja,  $a_n(t)=a_n$ . Assim, a dependência em  $t$  é explícita apenas na função de entrada  $F(t)$  (Mon02).

Os sistemas com parâmetros variáveis no tempo os coeficientes  $a_n(t)$  possuem dependência explícita em  $t$ . Em sistemas físicos reais quase não existem situações de parâmetros constantes, mas é importante observar que em algumas situações essas quantidades podem ser consideradas (Mon02).

Para melhor entendimento sobre parâmetros (fixos ou variáveis no tempo), trazemos a seguir o exemplo do pêndulo simples com as devidas observações. Algumas considerações são feitas como, o pêndulo está sujeito a apenas ação gravitacional e seu movimento é descrito pela equação a seguir:

$$\frac{d^2\theta(t)}{dt^2} + \frac{g}{l} \sin \theta(t) = 0, \quad (\text{A-6})$$

Os parâmetros  $l$  (comprimento do fio) e  $g$  (aceleração da gravidade) podem ser considerados como fixos, pois são quantidades que variam lentamente ao longo do tempo, ou seja, a escala de tempo em que o comprimento do pêndulo e a aceleração da gravidade variam é muito maior do que aquela que caracteriza o movimento do pêndulo. Enquanto o pêndulo oscila em segundos, a aceleração da gravidade  $g$  demora milênios para mudar perceptivelmente. O mesmo ocorre com o comprimento do pêndulo. Para evidenciar que um parâmetro seja variável no tempo expressamos  $a_n$  como  $a_n(t)$  (Mon02).

### A.4

#### Variação Temporal

Os sistemas dinâmicos com variação temporal são divididos em sistemas dinâmico com tempo discreto e sistemas dinâmico com tempo contínuo. No primeiro caso, um sistema é dito ser discreto se a variável  $t$  for um inteiro não negativo ( $Z_+$ ), esses sistemas tem sua evolução descrita por equações de diferenças finitas. (Mon02).

As equações a tempo discreto fazem a relação de uma variável  $x \in R$  (em um dado instante  $t$ ) a valores de  $x$  em instantes posteriores como  $t + 1$ ,  $t + 2$ , por exemplo. Desta forma, as equações de diferenças finitas podem ser

representadas, da seguinte forma:

$$\begin{aligned}x(t+1) - 3x(t) &= 0 \\x(t+2) - t^2x(t) &= 0 \\x(t+3) - 2x(t-2) &= 0\end{aligned}\tag{A-7}$$

A evolução desse tipo de sistema é governada por equações diferenciais do tipo:

$$\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt} - 5x(t) &= 0 \\ \frac{d^3x(t)}{dt^3} + \tanh(\pi t)x(t) - 2t^2 &= 0 \\ \frac{d^5x(t)}{dt^5} + \left(\frac{dx(t)}{dt}\right)^2 - (x(t))^3 &= 0\end{aligned}\tag{A-8}$$

Assim, as Eqs.(A-8) são respectivamente, de primeira ordem, terceira ordem e quinta ordem.

## B

### Algoritmo da Simulação

A seguir apresentamos os passos do código criado para estudar a dinâmica dos Canais de Sódio e Potássio. O código foi escrito com o formalismo de algoritmo para tornar a utilização universal.

O parâmetro  $V_0$  é o potencial inicial aplicado no sistema,  $V$  é o potencial final que depende do potencial inicial e também das concentrações externa e interna dos íons,  $m$  é o número de partículas,  $j$  e  $i$  são as posições ou sítios,  $t_{Max}$  é o tempo máximo de integração,  $L$  é o comprimento do canal, a variável *saiu* é referente a soma das partículas, para realizar o sorteio dos números foi utilizado a *ran2* que é uma semente que permite a geração de números aleatórios encontrada no *Numerical Recipes in C The Art of Scientific Computing* livro de programação.

Na simulação uma unidade de tempo corresponde a quando todos os íons dão um passo, quando todos os íons dão o próximo passo é correspondente a duas unidades de tempo e assim sucessivamente, todos os parâmetros utilizados no código estão em unidades de medidas arbitrárias.

=====  
 CALCULO DE  $V$  COM TODAS AS PARTICULAS NA ORIGEM, SAIU=0  
 =====

```

V = 0;
tempo = 0;
Para (i = 0; i < m)
  Escrever y[i] = 0;
  Para (j = 0)
    Para (i = 0; i < m)
      Se (y[i] < L);
      Realizar um sorteio aleatório
      Se (x > (0.50 - V))
        Escrever (y[i] = y[i] + 1)
      Se (x < (0.50 - V))
        Escrever (y[i] = y[i] - 1);
  
```



```

Se ( $y[i] = -1$ )
Escrever  $y[i] = 0$ ;
Somar tempo
Para ( $i = 0; i < m$ )
Se ( $y[i] = L$ ) CONTAR TEMPO;
ESCREVER (tempo da primeira partícula ao chegar no final do canal).

```

```

=====
NUMERO DE PARTICULAS QUE SAIRAM DA LINHA DE COMPRIMENTO
ATE ESTE INSTANTE
=====

```

```

saiu = 0;
Para ( $i = 0; i < m$ )
Se  $y[i] = L$ )
Somar as partículas

```

```

=====
VARIANDO  $V$  COM A DIFERENÇA DE CONCENTRAÇÃO E O TEMPO
=====

```

```

Para ( $j = 1; j \leq t_{Max}$ )
Fazer  $V = (V_0 * (1 - (m/saiu)))$ ;
Para ( $i = 0; i < m$ )
Se ( $y[i] < L$ )
Realizar sorteio aleatório;
Se ( $x > (0.50 - V)$ )
Escrever ( $y[i] = y[i] + 1$ )
Se ( $x < (0.50 - V)$ )
Escrever ( $y[i] = y[i] - 1$ );
Se ( $y[i] = -1$ )
Escrever  $y[i] = 0$ ;
Se ( $y[i] = L$ )
Somar as partículas

```

```

=====
PARTICULAS QUE SAIRAM DA LINHA DE COMPRIMENTO
=====

```

```

saiu = 0;
Para ( $i = 0; i < m$ )
Se ( $y[i] = L$ )
Somar as partículas

```

Fazer  $V = (V_0 * (1 - (saiu/m)));$   
Escrever e salvar em arquivo (saiu,  $V$ );  
FIM DA ROTINA