Projeto 87

Estudo de Sistemas Biológicos com as Ferramentas do Cálculo Fracionário

Cód/Nome	87 - Estudo de Sistemas Biológicos com as Ferramentas do Cálculo Fracionário
Orientador	Danielle Oliveira Costa Santos
Campus	Jorge Amado
Área	Atividades acadêmicas (ensino/pesquisa/extensão) - ÊNFASE NA PESQUISA
Vagas	2
	docsbr@ufsb.edu.br

Resumo

O Cálculo de Ordem Não Inteira, ou Cálculo Facionário[O termo "Cálculo Fracionário" é impreciso, pois pressupõe que a ordem da derivação e integração inclui números fracionários, excluindo números reais ou complexos. Todavia, adotamos esse termo popular para indicar o termo "Cálculo de ordem arbitrária".] surgiu a mais de 300 anos, em paralelo ao Cálculo Diferencial e Integral. Apesar de tão antigo, somente nos últimos 20 anos suas técnicas e ferramentas vêm ganhando popularidade na resolução prática de problemas complexos em diversas áreas, especialmente na Biologia. Recentemente, alguns autores demonstraram que a difusão anômala é encontrada no espaço extracelular do sistema nervoso, a qual se torna um mecanismo importante em eventos patológicos, notadamente durante surtos epilépticos. Assim, propomos a construção e investigação de um modelo de rede de neurônios, com a incorporação de mecanismos subcelulares e de difusão anômala utilizando o formalismo do Cálculo Fracionário. Também propomos a investigação da difusão anômala em um outro contexto, o da dispersão de espécies biológicas. Tradicionalmente, os modelos de difusão em Ecologia desprezam os efeitos da complexidade geométrica e física do habitat e de processos de memória na evolução temporal de suas populações. Propomos o desenvolvimento de modelos que agreguem tais mecanismos para estudar o fenômeno da dispersão de uma espécie.
.

Atividades dos bolsistas

O bolsista irá trabalhar na criação, implementação numérica e posterior análise de um modelo de populações. Essas atividades proporcionarão ao bolsista o desenvolvimento de diversas habilidades e competências. Dentre as quais destacamos: a capacidade de analisar matematicamente um sistema biológico, um trabalho inerentemente interdisciplinar; A construção de algoritmos e programas para resolução numérica de equações e apresentação de resultados; Análise de padrões de crescimento populacional; O entendimento de processos biológicos básicos em Ecologia; Elaboração de textos e preparação de apresentações comunicando e discutindo os resultados.

Atividades semanais e carga horária

Semanalmente, o bolsista deverá realizar: Etapa 1 (previsão de 4 semanas)- Revisão da literatura sobre modelos básicos em Dinâmica de Populações; Etapa 2(previsão de 8 semanas)- Aprendizagem das etapas envolvidas na modelagem de sistemas biológicos; Etapa 3 (previsão de 12 semanas)- Aprendizagem das técnicas de construção de rotinas para resolução numérica de equações diferenciais; Etapa 4 (previsão de 12 semanas) – Realização de simulações computacionais variando-se os parâmetros do modelo; Etapa 4 (previsão de 8 semanas) - 4) Análise dos padrões de crescimento/decrescimento populacional; Etapa 5 (previsão de 8 semanas) – Redação para apresentação dos resultados e conclusões. As etapas serão realizadas progressivamente, com exceção das etapas 1 e 2, as quais serão realizadas simultaneamente. O plano de atividades será executado e acompanhado por meio de reuniões semanais com a orientadora com duração prevista de até 2 horas.

Introdução

1.1. Cálculo Fracionário: introdução, formulações e aplicações O cálculo de ordem não inteira, ou ordem arbitrária, ou Cálculo Fracionário surgiu paralelamente ao Cálculo Diferencial e Integral. Esse ramo da Matemática generaliza o Cálculo clássico, considerando a ordem das derivadas e integrais números reais ou complexos, o que leva ao termo “ordem arbitrária” [1, 2, 3]. Nesses mais de 300 anos o Cálculo clássico teve grande desenvolvimento, tornando-se a principal ferramenta matemática para descrição de fenômenos nas mais diversas áreas. Todavia, o Cálculo de ordem arbitrária permaneceu restrito a desenvolvimentos teóricos na comunidade matemática, tendo as aplicações na Física e Engenharias surgido apenas nos últimos 50 anos [4]. A área tem despertado grande interesse nos últimos 20 anos, com aplicações em número crescente, nas mais diversas áreas. As aplicações estão relacionadas a fenômenos para os quais métodos envolvendo derivadas, integrais e equações diferenciais fracionárias oferecem uma descrição mais precisa, ou mesmo tornam possível uma investigação mais aprofundada [2, 5]. No Cálculo diferencial e integral de ordem inteira, a derivada é um operador local, ou instantâneo, ou ainda sem memória. No Cálculo fracionário a derivação constitui uma operação não local ou tempo dependente, ou seja uma operação que depende dos valores da função em instantes de tempo ou posições anteriores. Deste modo, tais operadores são adequados para descrever fenômenos que exibem memória ou correlação de longo alcance [6, 5]. O Cálculo fracionário oferece múltiplas definições para os conceitos de derivada e integral, pois não há uma interpretação única, geométrica, ou física, para o conceito de derivada. Podemos citar, como formulações para a derivação fracionária, a derivada de Riemann-Liouville e a derivada de Caputo, as mais populares. Essas formulações (e outras) são baseadas em transformadas integrais e normalmente requerem, em aplicações, o desenvolvimento de uma aproximação numérica para sua resolução [1, 4]. Todavia, a definição desenvolvida por A. Grunwald e A. Letnikov (eq.(3)), também popular, é dada em termos de uma série infinita, uma generalização direta do conceito de derivada de ordem inteira [3]. A formulação de Grunwald-Letnikov (FGL), satisfaz a uma série de pré-requisitos para a definição padrão de derivadas e integrais fracionárias por uma série de motivos. Por exemplo, as demais formulações requerem uma resolução numérica baseada na aproximação por series infinitas as quais definem a FGL [7, 8]. 1.2. Derivadas fracionárias nos processos difusivos do espaço extracelular e implicações para os mecanismos subcelulares das epilepsias Sincronização e hiperexcitabilidade neuronal são elementos críticos para deflagrar e sustentar crises epilépticas [9]. Esses mecanismos podem ser induzidos pela alteração dos mecanismos de controle de concentrações iônicas e mesmo pelo bloqueio das transmissões sinápticas [10, 11, 12].

Estudos teóricos sobre atividades epileptiformes não-sinápticas utilizam modelos baseados na condutância de canais iônicos, os quais constituem uma classe que descreve o funcionamento de neurônios sob um ponto de vista biologicamente realista, ou seja, que pretende reproduzir, com boa aproximação, o comportamento real dessas entidades [13, 14]. O mecanismo de acoplamento não-sináptico por eletrodifusão (difusão de espécies iônicas) governa as variações das concentrações iônicas extracelulares [15]. Esse mecanismo pode ser modulado alterando-se, por exemplo, a fração de volume celular e a tortuosidade, características estruturais do espaço extracelular. A tortuosidade representa um impedimento à difusão pela presença de obstruções celulares, aprisionamento de íons em micro-espaços, interações com outras espécies químicas e viscosidade não-homogênea [16, 15]. Em geral, modelos que incorporam processos de eletrodifusão no meio extracelular desprezam a complexidade de tal estrutura, considerando que os íons se difundem como em uma solução simples, cuja descrição é dada pela Segunda Lei de Fick, corrigida dividindo-se o coeficiente de difusão pelo quadrado da tortuosidade [17, 15]. A introdução do parâmetro tortuosidade na equação de difusão pretende considerar o papel da complexidade geométrica do meio. Todavia, acreditamos que uma descrição mais precisa e apropriada deve levar em conta uma difusão anômala dos íons nesse meio [18, 19, 20]. Por exemplo, no caso de um modelo de rede de neurônios para estudar atividades epileptiformes essa formulação mais precisa permitiria descrever melhor as alterações dos padrões de disparos neuronais e das concentrações iônicas do meio especialmente durante regimes de intensos disparos neuronais nos quais a complexidade do meio extracelular é ainda maior [21, 17]. Nos processos de difusão em meio livre, o deslocamento quadrático médio da espécie em difusão é uma função linear do tempo. Em ambientes complexos, as relações entre tempo e deslocamento quadrático médio são não-lineares, sendo descritas por uma função potência do tempo. Sob tais condições, a difusão é considerada anômala e é caracterizada por um expoente anômalo, um número real, o qual mede as correlações impostas pelo ambiente sobre as espécies químicas em difusão [22, 23, 24]. Difusão anômala pode ser estudada com a aplicação de uma abordagem determinística baseada em operadores diferenciais de ordem não inteira. Nessa abordagem, as leis de Fick, bem como a conservação da massa, são generalizadas por meio da introdução de derivadas fracionárias do tempo, do espaço ou outras formulações [25, 26]. A escolha de uma dada formulação deve levar em conta o sistema físico no qual o processo difusivo ocorre. Há evidências de que no espaço extracelular de mamíferos o transporte de espécies químicas seja subdifusivo, todavia, não há consenso sobre a formulação que melhor descreva tais processos, se fracionária no tempo ou no espaço [23, 22, 25] A ação do espaço extracelular sobre as atividades neuronais ainda não é plenamente compreendida. Tal entendimento se torna ainda mais importante se pensarmos que durante eventos patológicos (por exemplo, durante surtos epilépticos) os efeitos da redução do espaço extracelular se tornam proeminentes. Nessas situações, a difusão anômala deve ser preponderante; contudo, ainda não há uma descrição matemática satisfatória que considere um regime anômalo subdifusivo. Esse novo tratamento matemático pode levar a futuros desenvolvimento de terapias mais efetivas para o tratamento das crises epilépticas e da depressão alastrante, fenômeno importante nas enxaquecas [27]. 1.3. Derivadas fracionárias na dinâmica de populações de espécies isoladas ou em interação. A Ecologia procura resolver problemas relacionados à distribuição e abundância de espécies e como as relações entre espécies e meio ambiente alteram tais distribuições e abundâncias. Distribuição refere-se a como e onde uma espécie se localiza no território e abundância se refere ao tamanho das populações. A Ecologia é uma ciência quantitativa para qual os modelos matemáticos são cada vez mais importantes, pois a complexidade das relações interespécies e entre espécies e o meio ambiente exige ferramentas da Matemática e Estatística para analisar e explicar observações. Modelos matemáticos permitem detectar padrões na natureza, determinar as quantidades relevantes para medição em campo, fazer predições e mesmo realizar simulações e experimentos virtuais inviáveis no ambiente natural [28, 29]. Com relação aos modelos usados para determinar a evolução temporal de populações de espécies, o trabalho de Thomas Malthus é considerado pioneiro. No século XVIII, precisamente em 1798 o clérigo

Thomas Malthus se debruçou sobre o problema de determinar o crescimento de uma população isolada, considerando unicamente os nascimentos e mortes dos seus indivíduos, sem qualquer estrutura etária. Nesse trabalho, ele prediz que o crescimento dos indivíduos tende a ser exponencial, o que levaria a população à fome e escassez de alimentos ([30]. Essa predição se traduz em uma equação diferencial exponencial, a qual estabelece que a taxa de variação do total de indivíduos (ou densidade populacional) é proporcional ao mesmo número de indivíduos (ou à densidade). Esse modelo ainda prevê que a taxa de variação do número de indivíduos é uma quantidade estritamente sem memória, instantânea, dependente unicamente do instante de tempo no qual ela é medida [31]. O modelo de crescimento exponencial não incorpora quaisquer mecanismos reguladores do ambiente sobre a população, assumindo recursos ilimitados disponíveis à população. Para corrigir tais distorções, o matemático Paul Verhulst, no século XIX, introduziu a equação de crescimento logístico, a qual impõe um limitante aos recursos, interpretado como uma capacidade de suporte do ambiente ([30, 29] A busca dos princípios regulatórios do número de espécies em uma comunidade biológica (biodiversidade) tem ganhando destaque, pelos impactos negativos provocados pelo avanço da humanidade sobre os ecossistemas. Além do mais, a manutenção do equilíbrio dos sistemas ecológicos depende criticamente da diversidade e da abundância de espécies. O estudo da interação entre as espécies é um passo importante para elucidar tais questões. Nos anos 20 aparecem os primeiros modelos matemáticos para descrever espécies interagentes, com os trabalhos de Alfred J. Lotka e de Vito Volterra, os quais independentemente construiram um modelo matemático determinístico, baseado em um sistema de equações diferenciais. No modelo predador-presa ou de Lotka-Volterra, como é conhecido, o crescimento exponencial da população de presas é dificultado pela população de predadores. Por sua vez, o decréscimo da população de predadores é inibido pela ingestão de presas. Como soluções do sistema de Lotka-Volterra, as densidades populacionais oscilam periodicamente, indicando um sistema ecológico em um permanente estado de não equilíbrio. Os modelos anteriores lidam apenas com a variação temporal das populações, ignorando qualquer distribuição espacial de indivíduos. Todavia, para uma descrição mais realista desses sistemas ecológicos é necessário introduzir alguma estrutura espacial nos modelos, considerando, por exemplo, uma variação do número de indivíduos em uma população devido a processos migratórios. São muitos os modelos e abordagens utilizados para descrever processos de dispersão em Ecologia. Dentre as abordagens citamos as que consideram explícita e implicitamente o espaço, as que tratam o movimento de indivíduos estocasticamente e outras que lidam com probabilidades de ocupação de um dado habitat. Exemplos de modelos incluem o modelo de McArthur e Wilson para a biogeografia de ilhas, o modelo de metapopulações de Levins, modelos para descrever forrageio e dispersão de sementes e esporos [32, 29]. Uma classe importante de modelos de dispersão incorpora, às equações da dinâmica de populações, mecanismos de difusão e por isso são conhecidos como modelos de reação-difusão. Esses modelos têm sido usados para descrever o efeito de ambientes complexos sobre a persistência de espécies isoladas e em comunidades, para estudar invasões ecológicas, dentre outros fenômenos [32]. Nos últimos anos, diversos autores vêm propondo modificações para as equações diferenciais dos modelos em Dinâmica de Populações sob as mais diversas configurações, seja para estudar o crescimento populacional de espécies isoladas, ou em interação. Essas modificações, na maior parte dos casos, consistem da substituição das derivadas temporais (ou operadores diferenciais) por derivadas de ordem não inteira. As modificações podem sugerir que a evolução temporal das densidades populacionais é não markoviana, ou seja na qual as taxas de variação de tais densidades dependem de processos no passado daquele sistema. Como exemplos de modelos fracionários em dinâmica de populações, temos o modelo de crescimento malthusiano [33], propostas para um modelo logístico fracionário [34] e para sistemas predador-presa [35]. Operadores fracionários também foram usados para modelar o movimento de populações via equações de reação-difusão, na qual a difusão é considerada anômala devido à complexidade relacionada à geometria ou às características físicas do habitat [36, 37]. Deste modo, tais modelos guardam muitas similaridades com os que descrevem o transporte de substâncias químicas em ambientes complexos, como no modelo de atividades epileptiformes com difusão anômala no espaço extracelular. Esse novo formalismo, incorporado aos modelos tradicionalmente utilizados em Dinâmica de Populações pode levar ao desenvolvimento de estratégias para resolução de problemas importantes em Ecologia, como o manejo integrado de pragas e o melhor entendimento dos hábitos de dispersão de diversas espécies animais, com benefícios para as estratégias de preservação da biodiversidade.

Justificativa

O uso de operadores fracionários em fenômenos biológicos é relativamente recente e pouco explorado. Nos últimos 20 anos essas técnicas vêm sendo empregadas com sucesso para descrever, por exemplo, materiais viscoelásticos, transporte em meios porosos, processos em engenharia de sistemas, em análise de circuitos elétricos, processos em Engenharia Biomédica [2, 23]. Deste modo, este projeto abre perspectivas para a criação de uma linha de pesquisa em Cálculo Fracionário Aplicado na UFSB, oferecendo contribuições às áreas de Ciências e Engenharias. O projeto, devido a sua natureza fundamentalmente interdisciplinar, proporcionará a formação de recursos humanos com uma visão integrativa das áreas de Matemática, Física e Biologia, que saibam construir, analisar e resolver/implementar numericamente modelos matemáticos designados para investigar fenômenos biológicos e mesmo fenômenos de outras áreas. Além disso, possuímos experiência em modelagem matemática de processos em Biofísica e Física Biológica (Dinâmica de Populações) e atualmente participamos dos projetos: i) “Uma abordagem interdisciplinar de aspectos ecológicos e comportamentais do camarão de água doce Macrobrachium olfersii”, financiado pelo CNPQ. Neste projeto, estamos desenvolvendo modelos matemáticos para determinar a distribuição espacial da espécie. ii) Aplicações do q-cálculo em sistemas Biológicos: Modelando transmissão sináptica. Neste projeto desenvolvemos modelos com a característica da não-extensividade para estudar fenômenos relacionados à transmissão sináptica, principalmente na junção neuromuscular.

Objetivo Geral

2.1. Derivadas fracionárias nos processos difusivos do espaço extracelular Objetivo geral: Estudar como a introdução de equações de difusão anômala fracionária pode alterar os padrões de disparos neuronais em modelos de redes de neurônios acoplados pelo espaço extracelular que exibem atividades epileptiformes. 2.2. Derivadas fracionárias na dinâmica de populações Objetivo geral: Desenvolver e analisar modelos de população com mecanismo de dispersão via operadores diferenciais fracionários.

Objetivos Específicos

2.1. Derivadas fracionárias nos processos difusivos do espaço extracelular Objetivos específicos: 2.1.1- Simular os padrões de disparo de um modelo mínimo de uma rede de neurônios unidimensional, baseado em condutâncias e biologicamente realista, que gere padrões de atividade do tipo epileptiforme. Esse modelo mínimo deve incorporar um número reduzido de mecanismos subcelulares suficiente para gerar bursts de potenciais de ação e difusão fickiana, produzindo simulações de controle. 2.1.2- Generalizar o modelo mínimo introduzindo equações de difusão fracionárias no espaço, simular padrões de disparo para teste e analisar as características desses padrões. 2.1.3- Generalizar o modelo mínimo introduzindo equações de difusão fracionárias no tempo, simulando padrões de disparo para teste e analisar as características desses padrões. 2.2. Derivadas fracionárias na dinâmica de populações Objetivos específicos 2.2.1- Desenvolver um modelo de espécie única com dispersão por difusão unidimensional na qual a derivada temporal é fracionária, analisando as soluções deste modelo. 2.2.2 – Modificar o modelo anterior, usando uma derivada temporal de ordem inteira mas derivadas fracionárias no espaço, analisando as soluções deste outro modelo.

Metodologia

3.1. Derivadas fracionárias nos processos difusivos do espaço extracelular 3.1.1 Modelo de rede de neurônios para atividades epileptiformes Selecionamos um modelo de rede neuronal na região do CA1 do hipocampo, bastante propensa ao surgimento de AEs [38]. Este modelo é simular ao descrito em [39]. Procuramos reduzir sua complexidade destacando os efeitos da introdução de difusão anômala. Deste modo, o modelo é unidimensional e cada neurônio é representado por um único compartimento somático [14, 40], com um número suficiente de correntes iônicas para produzir bursts de potenciais de ação. Essas correntes são originadas em canais iônicos de sódio (transiente e persistente), de potássio (retificadora com atraso, do tipo A e muscarínico), de vazamento e na bomba de sódio/potássio [14]. Os neurônios na rede são acoplados unicamente pelos fluxos iônicos no espaço extracelular. Esse modelo mínimo produz bursts de potenciais de ação modulados apenas pelo total de neurônios na rede e pelas características do espaço extracelular. Os mecanismos subcelulares, representados pelos canais iônicos e bomba de sódio e potássio têm seus parâmetros mantidos constantes e portanto não participam da regulação dos potenciais de ação. 3.1.2 Difusão anômala fracionária Assumimos a hipótese de um regime subdifusivo no espaço extracelular, utilizando derivadas fracionárias temporais e espaciais nas equações que fornecem as taxas de variação temporal das concentrações iônicas de sódio e potássio [25]. Introduzimos a derivada fracionária temporal, substituindo a derivada temporal de ordem inteira. Utilizaremos derivadas fracionárias na formulação de Grunwald-Letnikov, pelas razões explicitadas na Introdução [41]. Para a derivação fracionária no espaço, substituiremos o operador laplaciano unidimensional de ordem inteira pelo fracionário. A resolução numérica usará o método de diferenças finitas não usual (ou não clássico), descrito em [42]. 3.1.3 Análise dos padrões de disparo Os padrões de disparo serão analisados com relação às alterações em frequência e amplitude. Também verificaremos mudanças no perfil de sincronização entre neurônios da rede [17]. 3.2. Derivadas fracionárias na dinâmica de populações Usaremos um modelo baseado na equação de reação-difusão unidimensional, na qual o termo de reação corresponde a um termo de crescimento exponencial. Neste modelo, a variável dependente é a densidade populacional, como descrito em [32, 30]. Substituiremos a derivada temporal de ordem inteira pela derivada fracionária temporal, via formulação de Grunwald-Letnikov [41]. Para a derivação fracionária no espaço, substituiremos o operador laplaciano unidimensional de ordem inteira pelo correspondente fracionário. A resolução numérica usará o método de diferenças finitas não usual [42].

Resultados esperados

5.1. Derivadas fracionárias nos processos difusivos do espaço extracelular O principal resultado esperado é a modificação dos padrões de disparos neuronais. Simulando os potenciais transmembrânicos, ou potenciais de ação dos neurônios da rede esperamos observar mudanças nos padrões de disparo usando uma inspeção qualitativa da forma e freqüência de potenciais transmembrânicos. Também esperamos observar alterações nos bursts de disparos em termos da frequência intra e interburst e dos índices de sincronização entre os neurônios da rede. 5.2. Derivadas fracionárias na dinâmica de populações Com as soluções dos modelos de espécies com difusão esperamos identificar novos padrões de dispersão espaço-temporal da população, originários dos mecanismos de memória e de correlação espacial, introduzidos com a derivada fracionário no tempo e pelo operador fracionário no espaço, respectivamente.

Referências

[1] R. F. Camargo e E. C. Oliveira, Cálculo Fracionário, Editora Livraria da Física, 2015. [2] S. Das, Functional Fractional Calculus, Springer Berlin Heidelberg, 2011. [3] G. S. Teodoro, D. S. Oliveira e E. C. Oliveira, “Sobre derivadas fracionárias,” Revista Brasileira de Ensino de Física, vol. 40, 10 2017. [4] M. D. Ortigueira, Fractional Calculus for Scientists and Engineers, Springer Netherlands, 2011. [5] B. J. West, Fractional Calculus View of Complexity: Tomorrow's Science, CRC PR INC, 2015. [6] M. Du, Z. Wang e H. Hu, “Measuring memory with the order of fractional derivative,” Scientific Reports, vol. 3, 12 2013. [7] M. Ortigueira e J. Machado, “Which Derivative?,” Fractal and Fractional, vol. 1, p. 3, 7 2017. [8] M. D. Ortigueira, “On the 'Walking Dead' derivatives: Riemann-Liouville and Caputo,” em ICFDA14 International Conference on Fractional Differentiation and Its Applications 2014, 2014. [9] K. Tóth, K. T. Hofer, Á. Kandrács, L. Entz, A. Bagó, L. Erőss, Z. Jordán, G. Nagy, A. Sólyom, D. Fabó, I. Ulbert e L. Wittner, “Hyperexcitability of the network contributes to synchronization processes in the human epileptic neocortex,” The Journal of Physiology, vol. 596, pp. 317-342, 12 2017. [10] F. Fröhlich, M. Bazhenov, V. Iragui-Madoz e T. J. Sejnowski, “Potassium Dynamics in the Epileptic Cortex: New Insights on an Old Topic,” The Neuroscientist, vol. 14, pp. 422-433, 11 2007. [11] C. Taylor e F. Dudek, “Synchronous neural afterdischarges in rat hippocampal slices without active chemical synapses,” Science, vol. 218, pp. 810-812, 11 1982. [12] R. Pumain, C. Menini, U. Heinemann, J. Louvel e C. Silva-Barrat, “Chemical synaptic transmission is not necessary for epileptic seizures to persist in the baboon Papio papio,” Experimental Neurology, vol. 89, pp. 250-258, 7 1985. [13] A. Hodgkin e A. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” Bulletin of Mathematical Biology, vol. 52, pp. 25-71, 1990. [14] C. Koch, Biophysics of Computation, OUP USA, 2004. [15] E. Syková e C. Nicholson, “Diffusion in Brain Extracellular Space,” Physiological Reviews, vol. 88, pp. 1277-1340, 10 2008. [16] S. Hrabětová e C. Nicholson, “Biophysical Properties of Brain Extracellular Space Explored with Ion-Selective Microelectrodes, Integrative Optical Imaging and Related Techniques,” em Electrochemical Methods for Neuroscience, CRC Press, 2007, pp. 167-204. [17] D. O. C. Santos, A. M. Rodrigues, A. C. G. Almeida e R. Dickman, “Firing patterns and synchronization in nonsynaptic epileptiform activity: the effect of gap junctions modulated by potassium accumulation,” Physical Biology, vol. 6, p. 046019, 11 2009. [18] M. Köpf, C. Corinth, O. Haferkamp e T. F. Nonnenmacher, “Anomalous diffusion of water in biological tissues,” Biophysical Journal, vol. 70, pp. 2950-2958, 6 1996. [19] J. Klafter e I. M. Sokolov, “Anomalous diffusion spreads its wings,” Physics World, vol. 18, pp. 29-32, 8 2005. [20] K. Ushida e A. Masuda, “General importance of anomalous diffusion in biological inhomogeneous systems,” em Nano Biophotonics - Science and Technology, Proceedings of the 3rd International Nanophotonics Symposium Handai, Elsevier, 2007, pp. 175-188. [21] E. Sykova, “Glia and volume transmission during physiological and pathological states,” Journal of Neural Transmission, vol. 112, pp. 137-147, 3 2004. [22] F. Xiao, J. Hrabe e S. Hrabetova, “Anomalous Extracellular Diffusion in Rat Cerebellum,” Biophysical Journal, vol. 108, pp. 2384-2395, 5 2015. [23] R. L. Magin, C. Ingo, L. Colon-Perez, W. Triplett e T. H. Mareci, “Characterization of anomalous diffusion in porous biological tissues using fractional order derivatives and entropy,” Microporous and Mesoporous Materials, vol. 178, pp. 39-43, 9 2013. [24] F. A. Oliveira, R. M. S. Ferreira, L. C. Lapas e M. H. Vainstein, “Anomalous Diffusion: A Basic Mechanism for the Evolution of Inhomogeneous Systems,” Frontiers in Physics, vol. 7, 2 2019. [25] D. Prodanov e J. Delbeke, “A model of space-fractional-order diffusion in the glial scar,” Journal of Theoretical Biology, vol. 403, pp. 97-109, 8 2016. [26] A. Zhokh e P. Strizhak, “Non-Fickian Transport in Porous Media: Always Temporally Anomalous?,”

Transport in Porous Media, vol. 124, pp. 309-323, 5 2018. [27] J. Engel, M. D. Timothy A. Pedley, F. R. C. P. Jean Aicardi MD, M. A. D. M. D. PhD, M. D. Solomon Moshé, M. D. Emilio Perucca e M. D. Michael Trimble, Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. [28] E. A. Codling e A. J. Dumbrell, “Mathematical and theoretical ecology: linking models with ecological processes,” Interface Focus, vol. 2, pp. 144-149, 2 2012. [29] N. J. Gotelli, Ecologia, 4ª ed., Editora Planta, 2009. [30] J. D. Murray, Mathematical Biology, Springer New York, 2007. [31] B. J. West, “Exact solution to fractional logistic equation,” Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, vol. 429, pp. 103-108, 7 2015. [32] R. S. Cantrell e C. Cosner, Spatial Ecology via Reaction-Diffusion Equations, Wiley, 2003. [33] R. Almeida, N. R. O. Bastos e M. T. T. Monteiro, “A fractional Malthusian growth model with variable order using an optimization approach,” Statistics, Optimization & Information Computing, vol. 6, 2 2018. [34] M. Ortigueira e G. Bengochea, “A new look at the fractionalization of the logistic equation,” Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, vol. 467, pp. 554-561, 2 2017. [35] E. Ahmed, A. M. A. El-Sayed e H. A. A. El-Saka, “Equilibrium points, stability and numerical solutions of fractional-order predator–prey and rabies models,” Journal of Mathematical Analysis and Applications, vol. 325, pp. 542-553, 1 2007. [36] H.-L. Li, L. Zhang, C. Hu, Z. Teng e Y.-L. Jiang, “Dynamic analysis of a fractional-order single-species model with diffusion,” Nonlinear Analysis: Modelling and Control, vol. 22, pp. 303-316, 5 2017. [37] B. Baeumer, M. Kovacs e M. M. Meerschaert, “Numerical solutions for fractional reaction–diffusion equations,” Computers & Mathematics with Applications, vol. 55, pp. 2212-2226, 5 2008. [38] F. Dudek, “'Non-synaptic' Mechanisms in Seizure and Epileptogenesis,” Cell Biology International, vol. 22, pp. 793-805, 11 1998. [39] G. Florence, M. A. Dahlem, A.-C. G. Almeida, J. W. M. Bassani e J. Kurths, “The role of extracellular potassium dynamics in the different stages of ictal bursting and spreading depression: A computational study,” Journal of Theoretical Biology, vol. 258, pp. 219-228, 5 2009. [40] E.-H. Park e D. M. Durand, “Role of potassium lateral diffusion in non-synaptic epilepsy: A computational study,” Journal of Theoretical Biology, vol. 238, pp. 666-682, 2 2006. [41] R. Scherer, S. L. Kalla, Y. Tang e J. Huang, “The Grünwald–Letnikov method for fractional differential equations,” Computers & Mathematics with Applications, vol. 62, pp. 902-917, 8 2011. [42] K. Moaddy, I. Hashim e S. Momani, “Non-standard finite difference schemes for solving fractional-order Rössler chaotic and hyperchaotic systems,” Computers & Mathematics with Applications, vol. 62, pp. 1068-1074, 8 2011.