



MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS



CONTROLE E SINCRONIZAÇÃO EM REDES NEURAIS OSCILATÓRIAS E A CODIFICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DINÂMICAS

**RELATÓRIO FINAL DE PROJETO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
(PIBIC/CNPq/INPE)**

Lucas Campanari Simplicio dos Santos (USP, Bolsista PIBIC/CNPq)
E-mail: lucas.campanari.santos@usp.br

Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau (LAC/CTE/INPE, Orientador)
E-mail: elbert@lac.inpe.br

COLABORADORES

Dr. Epaminondas Rosa, Jr (Physics Department, Illinois State University,
USA)

Julho de 2014

Ficha será revisada pelo SID.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Cutter Sobrenome, Prenome(s) Completos do(s) Autor(es).
 Título da publicação / Nome Completo do Autor(es). - São José
 dos Campos: INPE, ano da publicação.

 Grau(Mestrado ou Doutorado em Nome do Curso) - Instituto
Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, ano de
defesa.

 Orientador: Nome completo do orientador(es).

 1. Assunto. 2. Assunto. 3. Assunto. 4. Assunto. 5. Assunto.
I. Título

CDU

Copyright AAAA do MCT/INPE. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação, ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico, reprográfico, de microfilmagem ou outros, sem a permissão escrita do INPE, com exceção de qualquer material fornecido especificamente no propósito de ser entrado e executado num sistema computacional, para o uso exclusivo do leitor da obra.

Copyright AAAA by MCT/INPE. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, microfilming or otherwise, without written permission from the INPE, with the exception of any material supplied specifically for the purpose of being entered and executed on a computer system, for exclusive use of the reader of the work.

FOLHA DE APROVAÇÃO

CONFECCIONADA PELO SPG E INCLUÍDA PELO SID.

Quando o texto terminar em página ímpar, o verso fica em branco.

RESUMO

Nesta etapa do projeto, para estudar a sincronia de uma rede neural, utilizou-se o modelo de Huber-Braun (HB) para simular três neurônios individuais, elétrica e bidirecionalmente acoplados. Para se obter diferentes comportamentos neurais, variou-se o parâmetro relativo à repolarização lenta do potencial de ação. As simulações numéricas do modelo de HB indicam como o acoplamento entre neurônios pode levá-los à um estado sincronizado, ou não, dependendo dos estados dinâmicos de cada neurônio e da força de acoplamento. Foi encontrado que uma constante de acoplamento suficientemente alta faz com que os neurônios que experimentam essa conexão adquiram dinâmicas similares — situação que possibilita o pareamento dos potenciais de ação de um neurônio com os do outro — mas separadas por um intervalo de tempo. Investigando a evolução dessas dinâmicas, encontrou-se que o atraso temporal médio entre os neurônios decai com uma relação próxima à exponencial à medida que a força de acoplamento aumenta, sugerindo um método de escolha para a constante ISI_{\max} (maior valor de atraso para o qual se considera que os neurônios estão em sincronia); e que o tempo de despolarização (abertura dos canais iônicos de sódio dependentes de voltagem) segue também uma relação próxima à exponencial com a força de acoplamento.

Quando o texto terminar em página ímpar, o verso fica em branco.

CONTROL AND SYNCHRONIZATION IN OCILLATORY NEURAL NETWORKS AND THE DYNAMICAL INFORMATION CODING

ABSTRACT

In this phase of the project, in order to study synchronization in a neural network, we use the Huber-Braun (HB) model to simulate three individual neurons electrically and bidirectionally coupled together. Different neural behaviors were obtained by varying the parameter associated with the slow repolarization of the action potential. Numerical simulations of the HB model indicate how the coupling between neurons may or may not take them to a synchronized state, depending on the dynamical states of each neuron and the coupling strength. It was found that a sufficiently high coupling strength causes the neurons experiencing that connection to have similar dynamics. This situation allows each action potential of one of the neurons to be paired with each action potential of the other, with a time gap in between. Investigating how these dynamics evolve, we found that the mean time delay decays following a relation close to exponential as the coupling strength increases, indicating a method to choose the constant ISI_{max} (highest delay for which is considered that the neurons are synchronized); and the depolarization (open state of the voltage-gated sodium channels) time difference also follows a relation close to exponential as the coupling strength increases.

Quando o texto terminar em página ímpar, o verso fica em branco.

LISTA DE FIGURAS

	<u>Pág.</u>
<p>Figura 1 - Esquema de membrana celular mostrando a diferença entre as concentrações iônicas intracelular $[X]_i$ e extracelular $[X]_e$ que existe nas camadas mais próximas da membrana celular. Essa diferença faz o íon X passar por difusão pela membrana, criando uma diferença de potencial.....</p>	2
<p>Figura 2 - Esquema mostrando o acoplamento bidirecional (indicado pelas setas de sentido contrário entre os mesmos neurônios) e elétrico de três neurônios, representados como compartimentos circunferenciais e numerados de 1 à 3. A força de acoplamento está representada por g_c, e a constante de repolarização lenta, por g_{sr} (em mS/cm^2).....</p>	4
<p>Figura 3 - Séries temporais geradas a partir de um neurônio não-acoplado para as seguintes configurações de g_{sr}, em mS/cm^2: (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60.</p>	5
<p>Figura 4 - Séries temporais e diagramas de bifurcação de ISI (gráficos inferiores nos painéis (a)-(d)) para três neurônios linearmente acoplados. As três séries temporais no topo de cada painel mostram o comportamento dos neurônios desacoplados ($g_c = 0$), enquanto que a série temporal acima do diagrama de bifurcação mostra a dinâmica resultante quando $g_c = 0.1$. De cima para baixo, a primeira e a terceira série temporal se referem aos neurônios atuando sob o mesmo regime (neurônios 1 e 3, $g_{sr(1,3)} = 0.50$ mS/cm^2) e que estão conectados pelo neurônio 2, cuja dinâmica é mostrada na segunda série temporal. As redes neurais diferem umas das outras pela dinâmica do neurônio 2, cujos $g_{sr(2)}$ são, em mS/cm^2, (a) 0.30, (b) 0.50, (c) 0.51 e (d) 0.60; (continua).</p>	6
<p>Figura 5 - Esquema ilustrando três potenciais de ação (representados pelas linhas verticais), cada tal gerado por um neurônio (n_1, n_2 e n_3), e espaçados por 20 ms.</p>	9

- Figura 6 - Mapas de sincronia relativos aos seguintes valores, em mS/cm^2 , de g_{sr_2} : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60. A linha diagonal pontilhada foi adicionada para facilitar a visualização da simetria. Os retângulos nos casos (a) e (d) destacam as regiões de interesse..12
- Figura 7 - Regiões refinadas dos mapas de sincronia dos casos (a) $g_{sr_2} = 0.30$ (mS/cm^2), região $0.05 \leq g_c \leq 0.08$ e (b) $g_{sr_2} = 0.60$ (mS/cm^2), região $0 \leq g_c \leq 0.02$13
- Figura 8 - Séries temporais dos neurônios n_1 , n_2 e n_3 acoplados, com $g_{sr_2} = 0.30$ mS/cm^2 , para as seguintes configurações de g_c : (a) 0.050; (b) 0.051; (c) 0.071; (d) 0.072.15
- Figura 9 - Séries temporais dos neurônios n_1 , n_2 e n_3 acoplados, com $g_{sr_2} = 0.60$ mS/cm^2 , para as seguintes configurações de g_c : (a) 0.009; (b) 0.010; (c) 0.017; (d) 0.018.17
- Figura 10 - Exemplo em que dinâmicas de dois neurônios acoplados são similares, mas não necessariamente estão em sincronia, a fim de ilustrar como são obtidos o *delay* e a DTD.20
- Figura 11 - (a) Dados obtidos de *delay* com a variação da constante de acoplamento, ajuste de um decaimento exponencial ($\chi^2 = 1.2$) e resíduos do ajuste. A distribuição dos valores de *delay* (b) mostra o estreitamento da base da distribuição com o aumento da constante de acoplamento.....21
- Figura 12 - Dados obtidos de diferença de tempo de despolarização (DTD) com a variação da constante de acoplamento, ajuste da relação exponencial ($\chi^2 = 0.3$) e resíduos do ajuste.....22

Quando o texto terminar em página ímpar, o verso fica em branco.

LISTA DE TABELAS

Pág.

Tabela 1 - Parâmetro utilizados na simulação do modelo de Huber-Braun. ...25

Quando o texto terminar em página ímpar, o verso fica em branco.

SUMÁRIO

	<u>Pág.</u>
1 INTRODUÇÃO	1
2 MODELO	1
3 ATIVIDADE NEURAL	Error! Bookmark not defined.
3.1 ACOPLAMENTO EM CONFIGURAÇÃO LINEAR	5
4 SINCRONIA	7
4.1. MAPAS DE SINCRONIZAÇÃO	10
5 COMPORTAMENTO NEURAL NAS TRANSIÇÕES DE SINCRONIA	14
6 ATRASOS NEURAIS	19
7 CONCLUSÃO	23
APÊNDICE A	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

Quando o texto terminar em página ímpar, o verso fica em branco.

1 INTRODUÇÃO

A dinâmica de neurônios acoplados é de interesse em diversas situações práticas reais, desde convulsões e distúrbios do sono até Mal de Alzheimer e depressão [3]. Neurônios em sincronia, por exemplo, seriam desejáveis nos estágios do sono, mas não seriam bem-vindos em casos relacionados a neuropatologias, como o Mal de Parkinson [1]. O objetivo dessa etapa atual do trabalho é obter um melhor entendimento por trás da dinâmica de neurônios acoplados que pode, eventualmente, levá-los à sincronia, ou não.

A simulação do modelo de Huber-Braun (HB) [5], que é uma modificação das equações de Hodgkin-Huxley [4], é capaz de reproduzir atividade neural em uma vasta gama de configurações de parâmetros [7]. Todos os parâmetros e variáveis do modelo de HB são fisiologicamente relevantes.

As simulações são fundamentais para relacionar os estados dinâmicos de cada neurônio e o acoplamento (elétrico e bidirecional) entre neurônios aos estados síncronos, ou não-síncronos. Para obter diferentes comportamentos neurais (regimes tônico, *bursting*, caótico) com o modelo de HB, é necessário variar o conjunto de parâmetros do modelo. Em particular, variou-se apenas o parâmetro relativo à repolarização lenta do potencial de ação, que se mostrou suficiente na geração das atividades neurais necessárias na abordagem deste trabalho.

2 MODELO

A dinâmica de neurônios individuais foi simulada utilizando o modelo (de um compartimento) de Huber-Braun, que é uma simplificação das equações de Hodgkin-Huxley (HH) [4]. As células são tratadas como neurônios de HH, isto é, a atividade neural é resultado da representação fisiologicamente realista atribuída às correntes iônicas dependentes da voltagem e do tempo [7] que passam pela membrana semipermeável da célula. Uma diferença de concentração entre os meios intracelular e extracelular faz com que os íons se

difundam pela membrana, criando uma diferença de potencial e um campo elétrico (Figura 1).

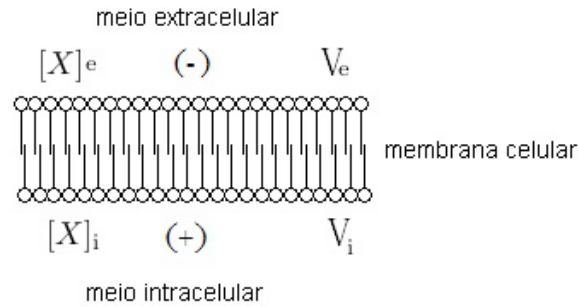


Figura 1 - Esquema de membrana celular mostrando a diferença entre as concentrações iônicas intracelular $[X]_i$ e extracelular $[X]_e$ que existe nas camadas mais próximas da membrana celular. Essa diferença faz o íon X passar por difusão pela membrana, criando uma diferença de potencial.

O caso aqui estudado é o de três neurônios acoplados linearmente, como mostra a Figura 2. Todos os acoplamentos são elétricos (via *gap junction*) e bidirecionais, de modo que a voltagem V na membrana de cada um dos dois neurônios satisfaz a equação diferencial:

$$C_M \frac{dV}{dt} = -\sum_i I_i - I_l - I_{syn} - I_{couple} \quad (1)$$

em que C_M é a capacitância da membrana. A corrente sináptica I_{syn} é uma corrente externa constante, e foi utilizado $I_{syn} = 0$. A corrente que considera o vazamento (*leakage*), é dada por

$$I_l = g_l(V - V_l) \quad (2)$$

e representa pequenas correntes independentes do tempo que agem em conjunto para levar à célula a um equilíbrio de potencial.

E as correntes iônicas são

$$I_i = \rho g_i a_i (V - V_i) \quad (3)$$

com $i = d, r, sd, sr$, iniciais de despolarização, repolarização, despolarização lenta (*slow depolarization*) e repolarização lenta (*slow repolarization*), respectivamente; g_i são as condutâncias; e a_i as funções ativação, governadas por

$$\frac{da_i}{dt} = \phi \frac{(a_{i\infty} - a_i)}{\tau_i} \quad (4)$$

$$a_{i\infty} = \frac{1}{1 + \exp(-s_i(V - V_{0i}))} \quad (5)$$

Exceto a ativação relativa à despolarização, que é assumida ser instantânea:

$$a_{sr} = a_{sr\infty} \quad (6)$$

e a função ativação relativa à repolarização lenta, que satisfaz a equação diferencial

$$\frac{da_{sr}}{dt} = \frac{(-\eta I_{sr} - \kappa a_{sr})}{\tau_{sr}} \quad (7)$$

em que as constantes η e κ representam a acumulação e diminuição de Ca^{++} , respectivamente. Os parâmetros ϕ e ρ são dependentes da temperatura, na forma:

$$\rho = 3^{\frac{(T-25)}{10}} \quad (8)$$

$$\phi = 1.3^{\frac{(T-25)}{10}} \quad (9)$$

O parâmetro temperatura foi mantido constante em $T = 10^\circ\text{C}$, de modo que $\rho = 0.1925$ e $\phi = 0.6747$. A corrente de acoplamento para dois neurônios, I_{couple} , é dada por

$$I_{\text{couple}_{n+1,n}} = g_c (V_{n+1,n} - V_{n,n+1}) \quad \text{com } n \in \{1,2\} \quad (10)$$

em que g_c é a constante de acoplamento e os índices n e $n+1$ se referem aos neurônios (ver Figura 2).

Uma tabela com os valores de todos os parâmetros utilizados pode ser consultada no Apêndice A.

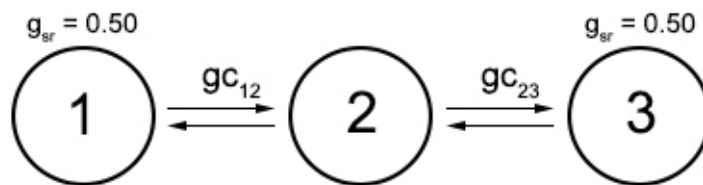


Figura 2 - Esquema mostrando o acoplamento bidirecional (indicado pelas setas de sentido contrário entre os mesmos neurônios) e elétrico de três neurônios, representados como compartimentos circunferenciais e numerados de 1 à 3. A força de acoplamento está representada por g_c , e a constante de repolarização lenta, por g_{sr} (em mS/cm^2).

3 ATIVIDADE NEURAL

Pode-se obter diferentes dinâmicas neurais variando-se o conjunto de parâmetros do modelo de HB. Em particular, verificou-se que o regime de disparo de um neurônio é sensível à condutância de repolarização lenta, g_{sr} .

Isto é, é possível obter diferentes atividades neurais variando apenas o parâmetro g_{sr} . O caso estudado é aquele em que os neurônios 1 e 3 da Figura 1 têm o mesmo $g_{sr} = 0.50 \text{ mS}/\text{cm}^2$, e portanto atuam no mesmo regime. O estudo de sincronia dos elementos dessa rede (Figura 1) foi realizado para

diferentes dinâmicas do neurônio 2, a saber, (em mS/cm^2) $g_{\text{sr}} = 0.30$ (regime tônico), 0.45 (*bursting*), 0.50 (caótico), 0.60 (tônico). A identificação dos regimes foi obtida pela referência [5], e corroborada pelas séries temporais das atividades neurais, que podem ser vistas nas Figuras 3(a)-(d).

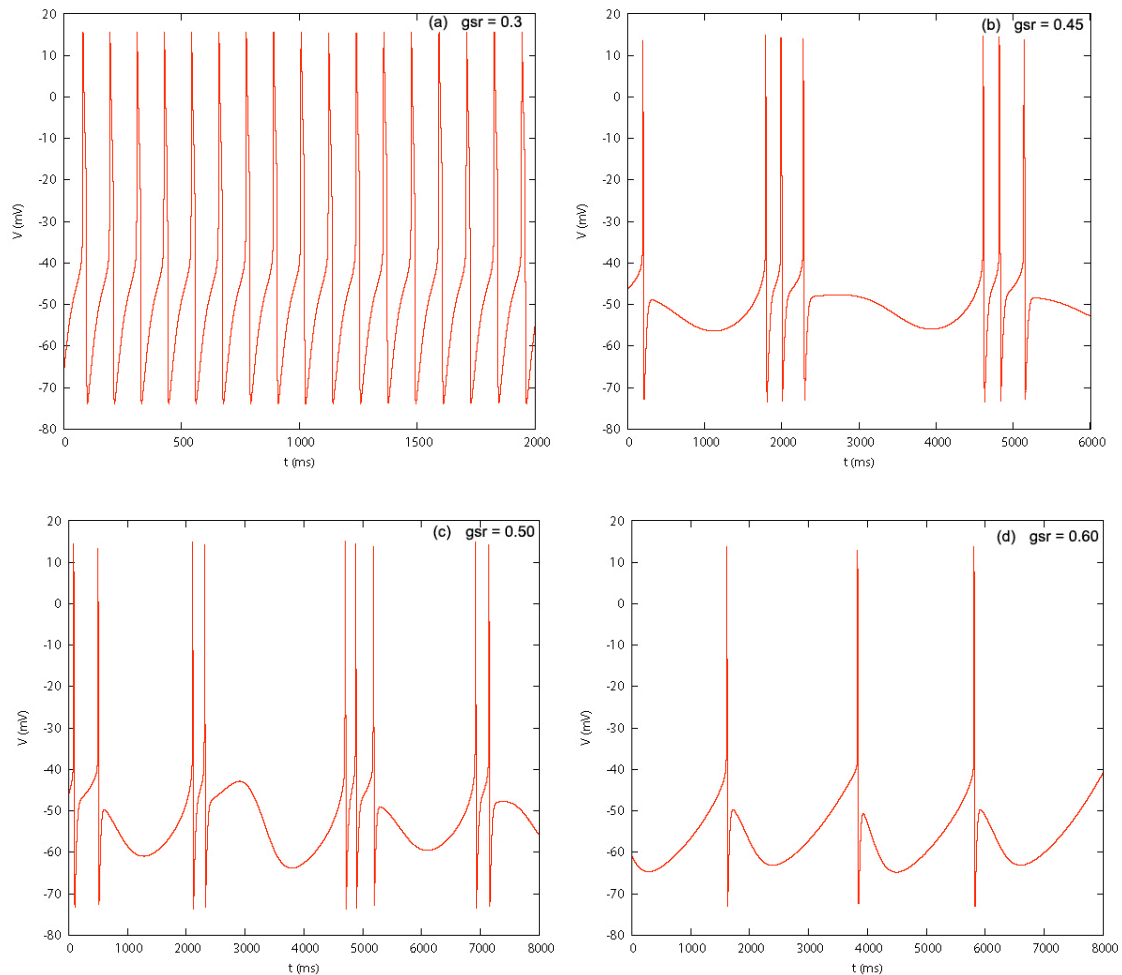


Figure 3 - Séries temporais geradas a partir de um neurônio não-acoplado para as seguintes configurações de g_{sr} , em mS/cm^2 : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60.

3.1. ACOPLAMENTO EM CONFIGURAÇÃO LINEAR

As equações de HB foram simuladas para configurações lineares. A Figura 2 ilustra o caso em que os neurônios das extremidades (1 e 3) têm o mesmo valor do parâmetro de repolarização lenta ($g_{\text{sr}} = 0.50 \text{ mS/cm}^2$) e, portanto —

neste estudo, onde tal parâmetro é o único que variamos para obter diferentes regimes de disparo neural —, a mesma dinâmica neural. Fizemos o neurônio 2 atuar nos quatro regimes neurais apresentados (Figura 3). Para cada caso, a constante de acoplamento g_c foi variada de 0 à 1, e os intervalos de tempo entre cada potencial (ISI) de ação de um mesmo neurônio foi computado. Os painéis da Figura 4 mostram os resultados obtidos.

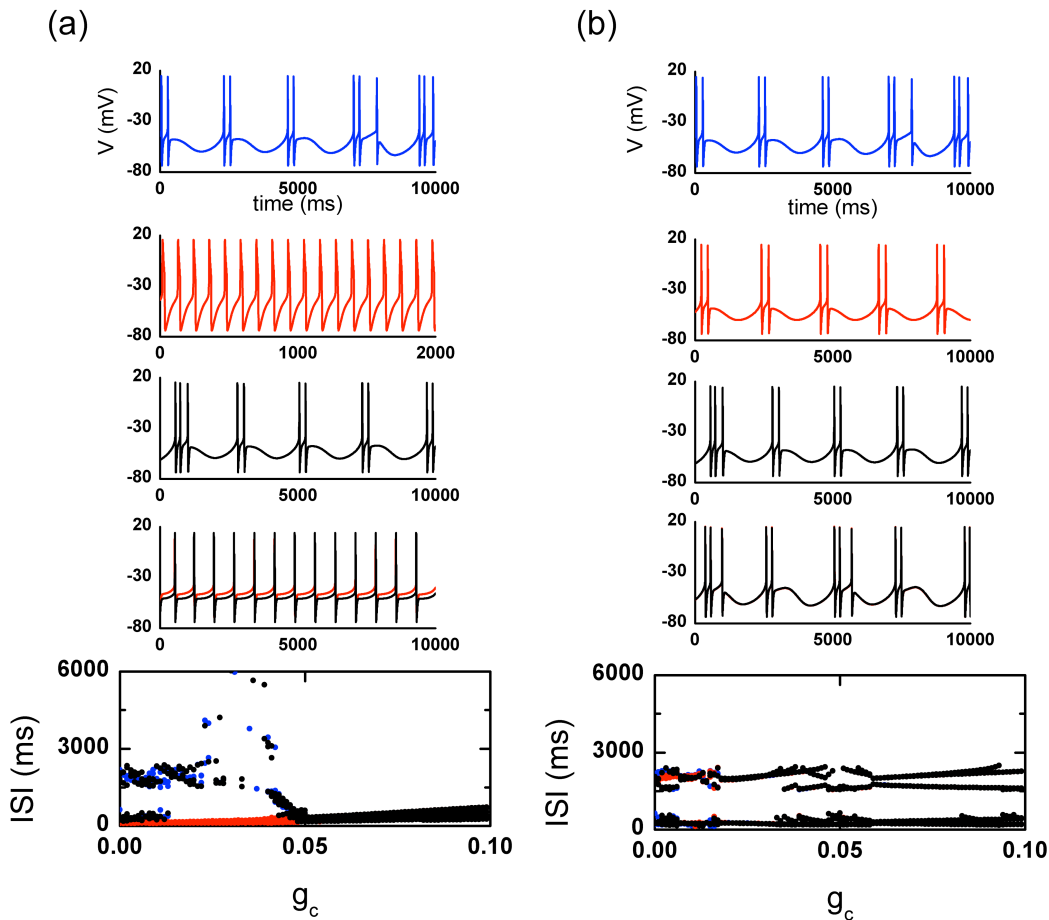


Figura 4 - Séries temporais e diagramas de bifurcação de ISI (gráficos inferiores nos painéis (a)-(d)) para três neurônios linearmente acoplados. As três séries temporais no topo de cada painel mostram o comportamento dos neurônios desacoplados ($g_c = 0$), enquanto que a série temporal acima do diagrama de bifurcação mostra a dinâmica resultante quando $g_c = 0.1$. De cima para baixo, a primeira e a terceira série temporal se referem aos neurônios atuando sob o mesmo regime (neurônios 1 e 3, $g_{sr(1,3)} = 0.50$ mS/cm²) e que estão conectados pelo neurônio 2, cuja dinâmica é mostrada na segunda série temporal. As redes neurais diferem umas das

outras pela dinâmica do neurônio 2, cujos $g_{sf(2)}$ são, em mS/cm^2 , (a) 0.30, (b) 0.50, (c) 0.51 e (d) 0.60; (continua).

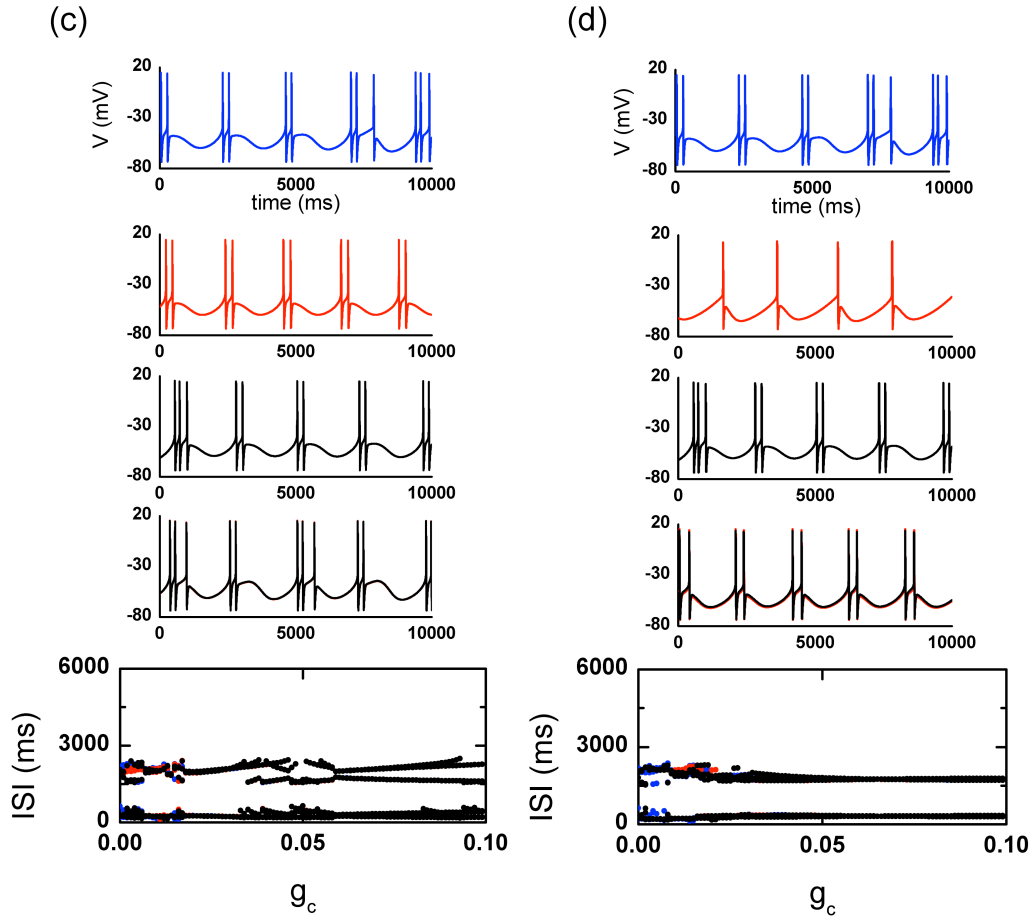


Figura 4 - Conclusão.

4 SINCRONIA

Diz-se que dois neurônios estão em sincronia dentro de um intervalo de tempo τ , e somente se, as seguintes condições são satisfeitas:

- i. O número de potenciais de ação gerados pelo neurônio 1 e 2, S_{n_1} e S_{n_2} , são tais que $|S_{n_1} - S_{n_2}| \leq 1$.

A expressão *Interspike Interval* (ISI) é comumente utilizada para se referir ao intervalo de tempo entre potenciais de ação consecutivos gerados por um

mesmo neurônio. Entretanto, nesse estudo, refere-se à diferença de instantes de tempo de potenciais de ação gerados por neurônios distintos. Segue então a condição seguinte:

ii. $|ISI^{(d)}| = |\tau_k^{(n_1)} - \tau_{k'}^{(n_2)}| \leq ISI_{\max}^{(d)}$, em que τ_k e $\tau_{k'}$ referem-se aos instantes do k-ésimo e do k'-ésimo potenciais de ação, n_1 e n_2 aos neurônios 1 e 2, e ISI_{\max} à uma constante;

iii. Sendo SIS (*Spikes in Synchrony*) a porcentagem dos potenciais que satisfazem a condição 1, deve-se ter $SIS \geq SIS_{\min}$, em que SIS_{\min} é a porcentagem mínima de potenciais de ação que deve satisfazer a condição (i).

Quando determinados potenciais de ação satisfazem a condição (i), diz-se que esses potenciais estão sincronizados. Durante todo o estudo foram utilizados os valores

$$ISI_{\max}^{(d)} = 20.0\text{ms} \quad (11)$$

$$SIS_{\min} = 0.99 \quad (12)$$

O conjunto de condições apresentado é aplicável de forma direta apenas para o caso de acoplamento de dois neurônios. Para o estudo de sincronia em uma rede neural com três elementos (Figura 2), é necessário dissociar todos os casos possíveis de sincronia dos potenciais de ação. As possibilidades de sincronização para essa rede são:

- (a) Apenas 1-2;
- (b) Apenas 1-3;
- (c) Apenas 2-3;
- (d) Todos (1-2-3), que equivale à 1-2 e 1-3 e 2-3;

(e) Nenhum;

A condição (ii) e a expressão (11) possibilitam também os seguintes casos:

(f) 1-2 e 1-3.

(g) 1-2 e 2-3.

(h) 1-3 e 2-3.

Na Figura 5, que ilustra o caso (f), as diferença entre os instantes dos potenciais de ação são $|\tau_k^{(n_1)} - \tau_{k'}^{(n_2)}| = |\tau_k^{(n_1)} - \tau_{k''}^{(n_3)}| = 20\text{ms}$. Portanto,

$|\tau_k^{(n_1)} - \tau_{k'}^{(n_2)}| + |\tau_k^{(n_1)} - \tau_{k''}^{(n_3)}| = 40\text{ms} > \text{ISI}_{\text{max}} = 20\text{ms}$, o que viola a condição

(ii). Segue que os potenciais de ação dos neurônios 2 e 3 não estão sincronizados, embora 1-2 e 1-3 estejam. As permutações do índice 1 pelo 2 e do índice 1 pelo 3, resultam nos casos (g) e (h), respectivamente.

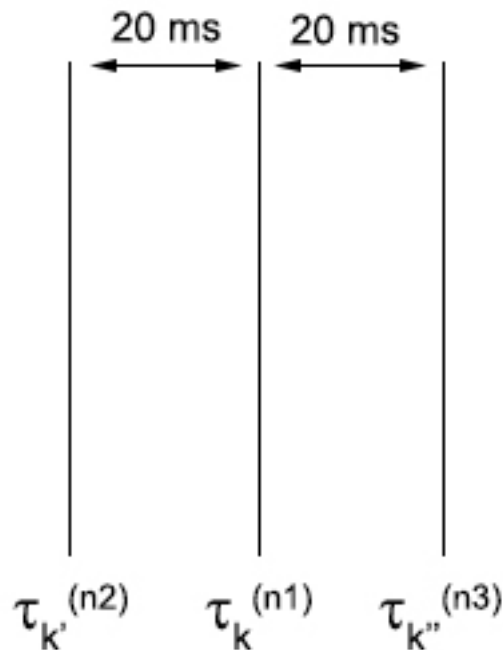


Figura 5 - Esquema ilustrando três potenciais de ação (representados pelas linhas verticais), cada tal gerado por um neurônio (n_1 , n_2 e n_3), e espaçados por 20 ms.

4.1 MAPAS DE SINCRONIZAÇÃO

A partir das condições de sincronização apresentadas, foi possível construir mapas que mostram os casos de sincronia da rede (Figura 2) no espaço dos parâmetros g_c (de 0 à 0.1), ou constantes de acoplamento, relativos às conexões entre os neurônios 1 e 2 ($g_{c_{12}}$), e 2 e 3 ($g_{c_{23}}$). As Figuras 6(a)-(d) mostram esses mapas para as configurações (em mS/cm²) de g_{sr_2} : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60. Como os neurônios 1 e 3 possuem a mesma condutância de repolarização lenta, $g_{sr_1} = g_{sr_3} = 0.50$, espera-se que haja uma simetria nos mapas de sincronia.

As Figuras 6(a)-(d) mostram diversas regiões de transição entre estados de sincronia. Por exemplo, fixando-se $g_{c_{12}} = 0.08$ no mapa em que $g_{sr_2} = 0.30$ (Figura 6(a)), e percorrendo $g_{c_{23}}$ de 0 à 0.1, inicia-se em uma região onde não há nenhum caso de sincronia, até que em $g_{c_{23}} = 0.05$ os neurônios 1 e 2 se sincronizam. Em $g_{c_{23}} = 0.06$, o neurônio 3 se sincronia com o neurônio 1, mas não com o 2. Finalmente, a partir de $g_{c_{23}} = 0.07$, todos permanecem em sincronia.

É intuitivo pensar que o aumento da força de acoplamento, g_c , gera apenas o aumento dos casos de sincronia. Entretanto, nas situações em que $g_{sr_2} = 0.30$, para o valor fixo de $g_{c_{12}} = 0.05$, percebe-se que há a sincronia 1-3 no ponto onde $g_{c_{23}} = 0.06$, mas nenhum neurônio está sincronizado em $g_{c_{23}} = 0.07$. Outro caso em que esse fato fica ainda mais evidente é naquele em que $g_{sr_2} = 0.60$. Fixando-se $g_{c_{12}} = 0.03$, nota-se que todos os elementos estão sincronizados em $g_{c_{23}} = 0.04$. No entanto, ao aumentar esse valor para

$g_{c_{23}} = 0.05$, perde-se a sincronia 1-3. Aumentando $g_{c_{23}}$ para 0.07, perde-se a sincronia 1-2.

Em particular, focou-se esse estudo nas regiões de transição onde $g_{c_{12}} = g_{c_{23}} \equiv g_c$ dos casos $g_{sr_2} = 0.30$ (Figura 6(a)) e $g_{sr_2} = 0.60$ (Figura 6(d)).

Em ambas as situações, em um momento inicial, não há sincronia de nenhum elemento da rede. Após o incremento de g_c , apenas os neurônios das extremidades, 1 e 3, entram em sincronia. Até que, finalmente, para uma constante de acoplamento suficientemente grande, o neurônio intermediário, 2, se sincroniza com os neurônios 1 e 3, caracterizando a sincronia de todos os elementos.

Para um melhor entendimento do que ocorre nessas transições de sincronia, as regiões delimitadas por um retângulo nas Figuras 6(a) e 6(d) foram refinadas, como mostram as Figuras 7(a) e 7(b).

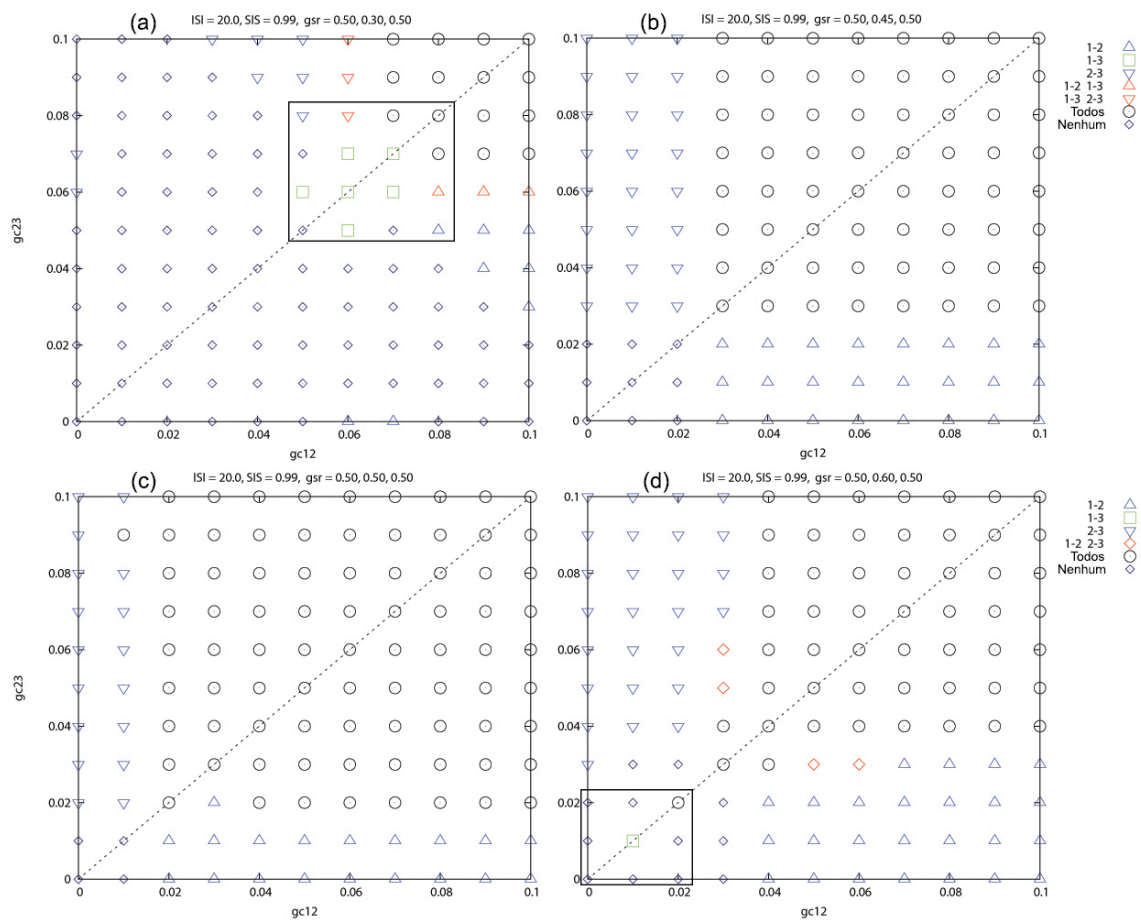


Figura 6 - Mapas de sincronia relativos aos seguintes valores, em mS/cm^2 , de g_{sr_2} : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60. A linha diagonal pontilhada foi adicionada para facilitar a visualização da simetria. Os retângulos nos casos (a) e (d) destacam as regiões de interesse.

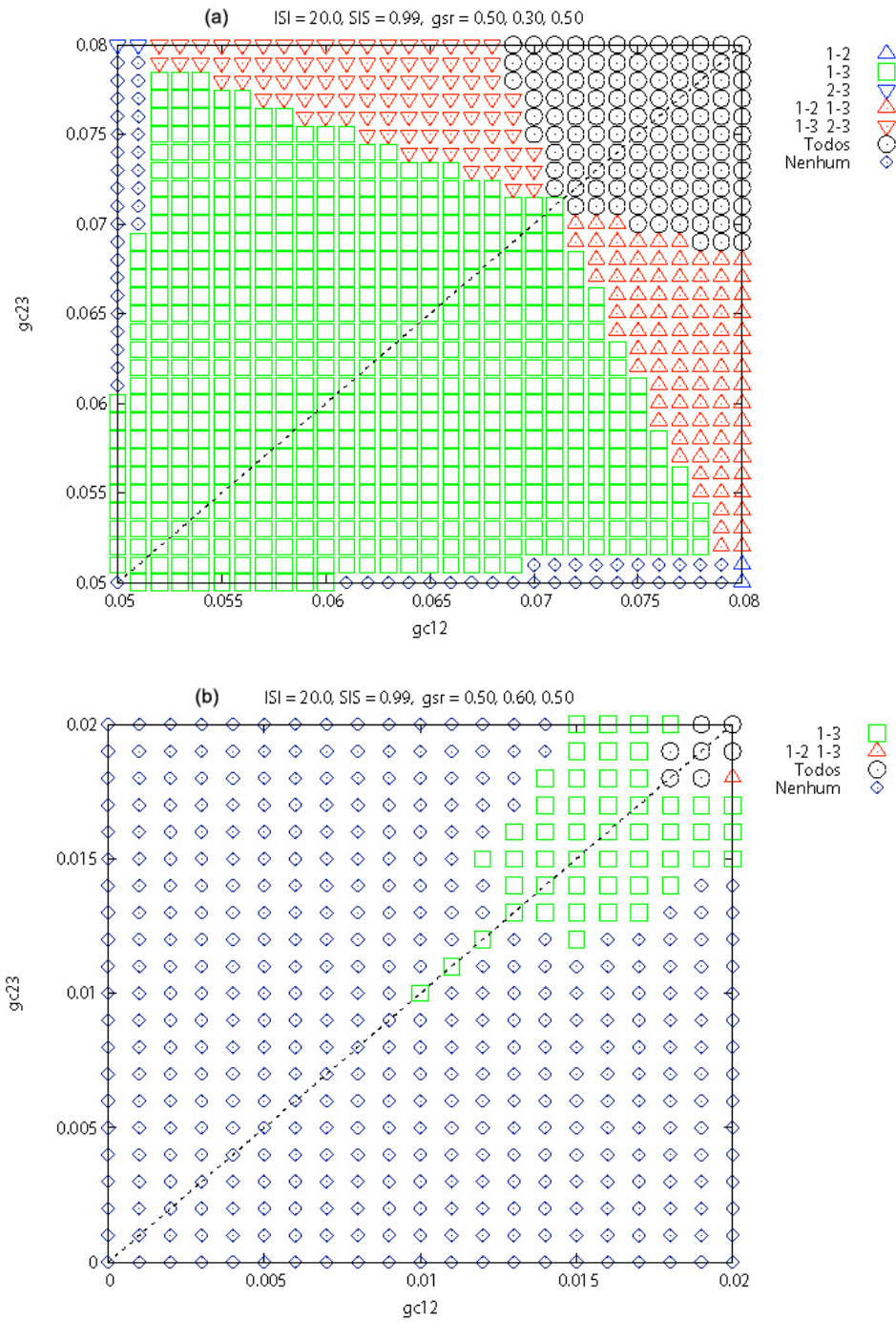


Figura 7 - Regiões refinadas dos mapas de sincronia dos casos (a) $g_{sr_2} = 0.30$ (mS/cm^2), região $0.05 \leq g_c \leq 0.08$ e (b) $g_{sr_2} = 0.60$ (mS/cm^2), região $0 \leq g_c \leq 0.02$.

5 COMPORTAMENTO NEURAL NAS TRANSIÇÕES DE SINCRONIA

A partir das regiões refinadas dos mapas de sincronia (Figuras 7(a) e 7(b)), construiu-se as séries temporais dos três neurônios (Figura 2) relativas às duas configurações ($g_{sr_2} = 0.30$ e $g_{sr_2} = 0.60$) para pontos exatamente antes e exatamente depois de ocorrer uma transição (na diagonal $g_{c_{12}} = g_{c_{23}}$).

No caso em que $g_{sr_2} = 0.30$ (Figura 7(a)), o ponto exatamente antes de ocorrer a primeira transição se dá em $g_c = 0.050$, e o ponto exatamente posterior à transição, em $g_c = 0.051$ (transição "Nenhum"→1-3). A transição seguinte ocorre entre os pontos $g_c = 0.071$ e $g_c = 0.072$ (1-3→"Todos"). As Figuras 8(a) e 8(b) mostram as séries temporais relativas aos pontos da primeira transição ("Nenhum"→1-3), e as Figuras 8(c) e 8(d), relativas aos pontos da segunda transição (1-3→"Todos") da situação em que $g_{sr_2} = 0.30$.

No caso em que $g_{sr_2} = 0.60$ (Figura 7(b)), as transições ocorrem entre $g_c = 0.009$ e $g_c = 0.010$ ("Nenhum"→1-3); e entre $g_c = 0.017$ e $g_c = 0.018$ (1-3→"Todos"). As Figuras 8(a) e 8(b) mostram as séries temporais relativas aos pontos da primeira transição ("Nenhum"→1-3), e as Figuras 8(c) e 8(d), relativas aos pontos da segunda transição (1-3→"Todos") da situação em que $g_{sr_2} = 0.60$.

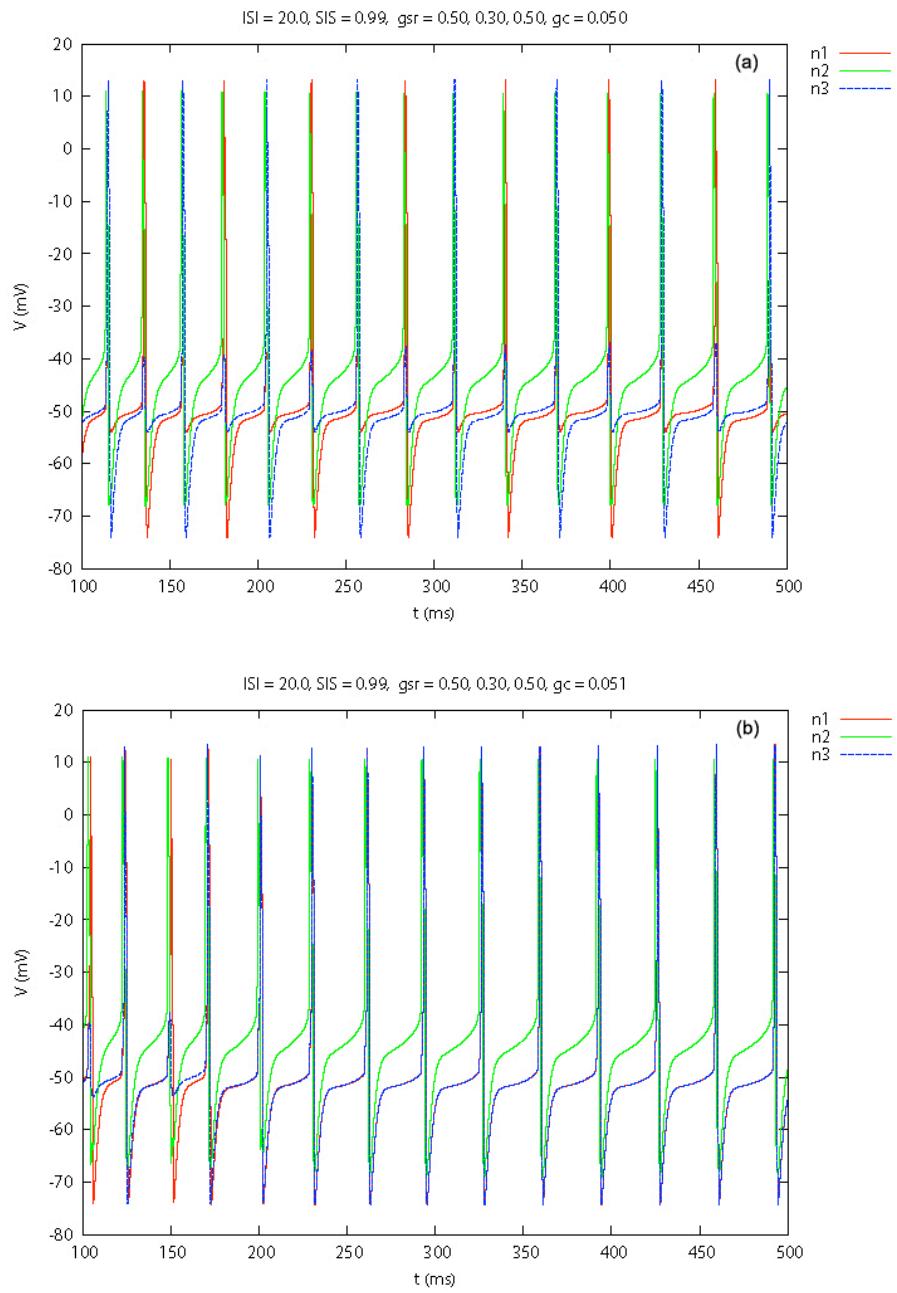


Figura 8 - Séries temporais dos neurônios n_1 , n_2 e n_3 acoplados, com $g_{sr_2} = 0.30$ mS/cm², para as seguintes configurações de g_c : (a) 0.050; (b) 0.051; (c) 0.071; (d) 0.072.

(continua)

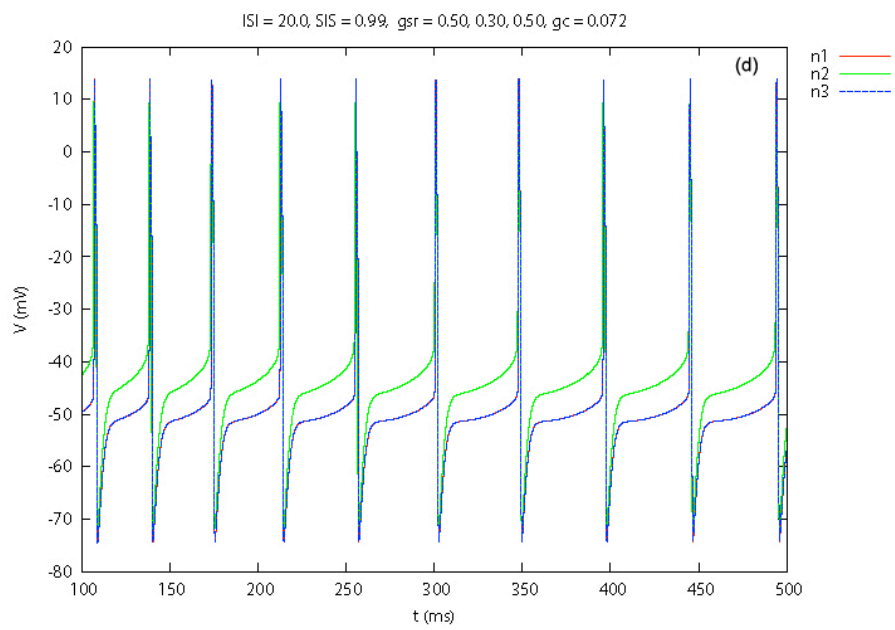
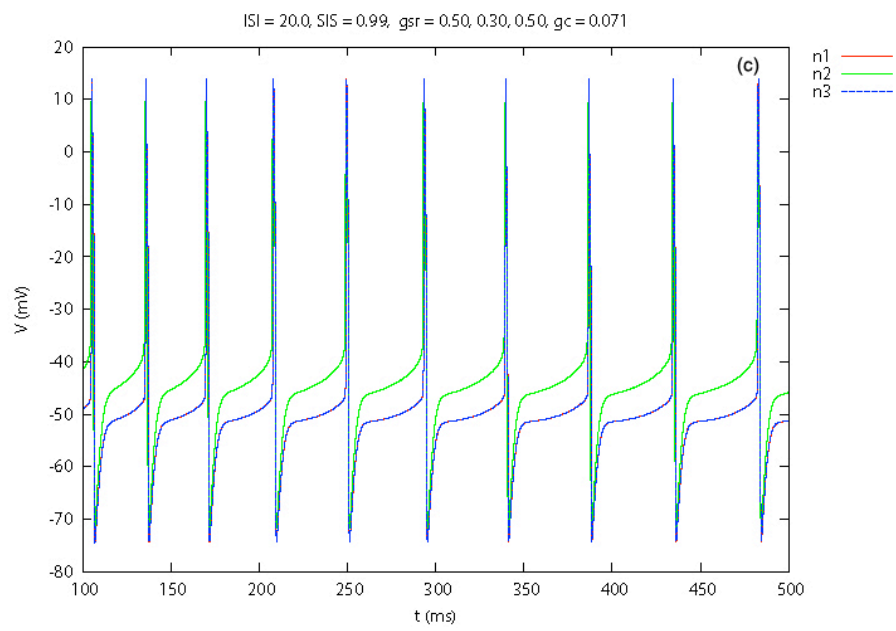


Figura 8 - Conclusão

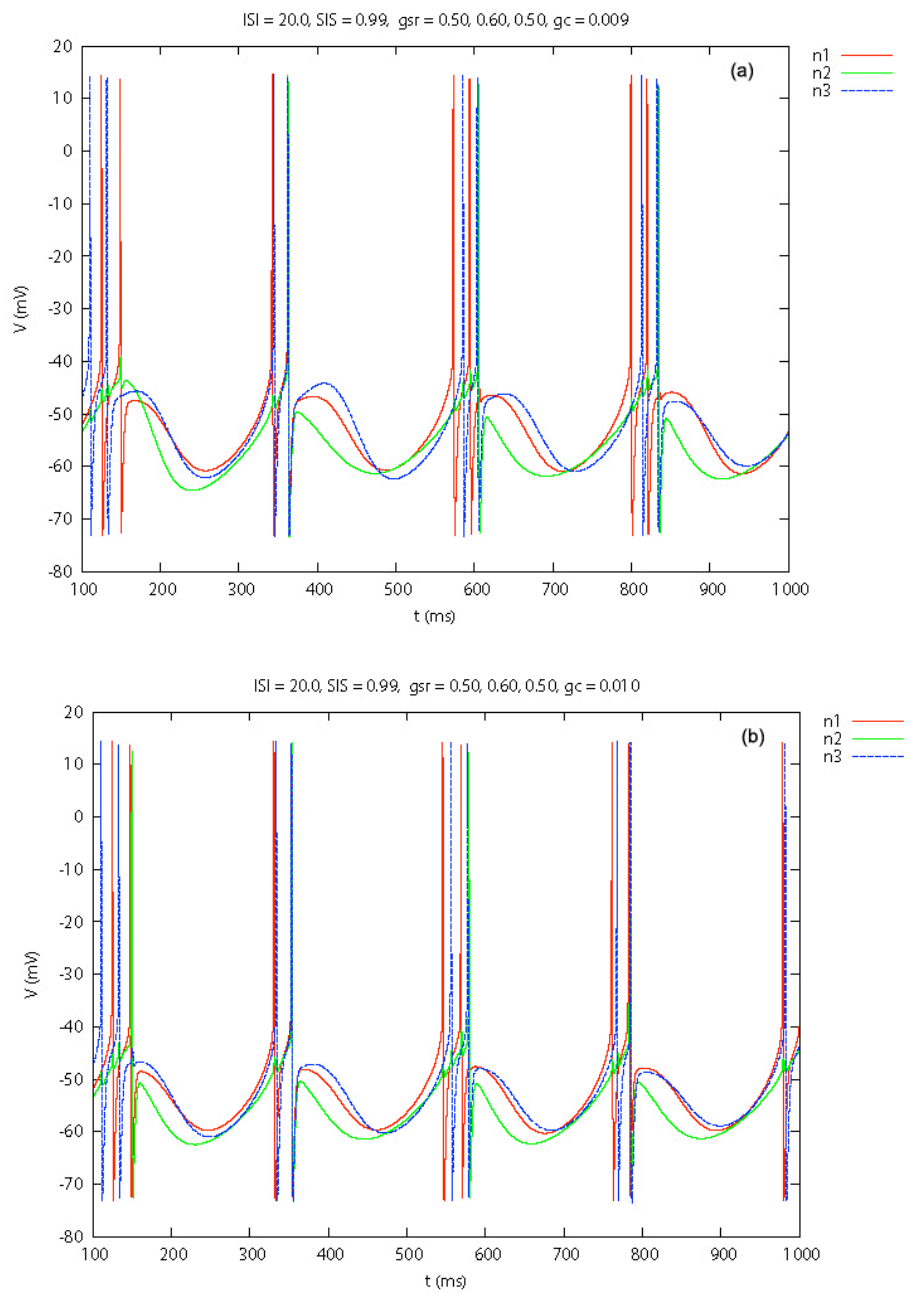


Figura 9 - Séries temporais dos neurônios n_1 , n_2 e n_3 acoplados, com $g_{sr_2} = 0.60$ mS/cm², para as seguintes configurações de g_c : (a) 0.009; (b) 0.010; (c) 0.017; (d) 0.018.

(continua)

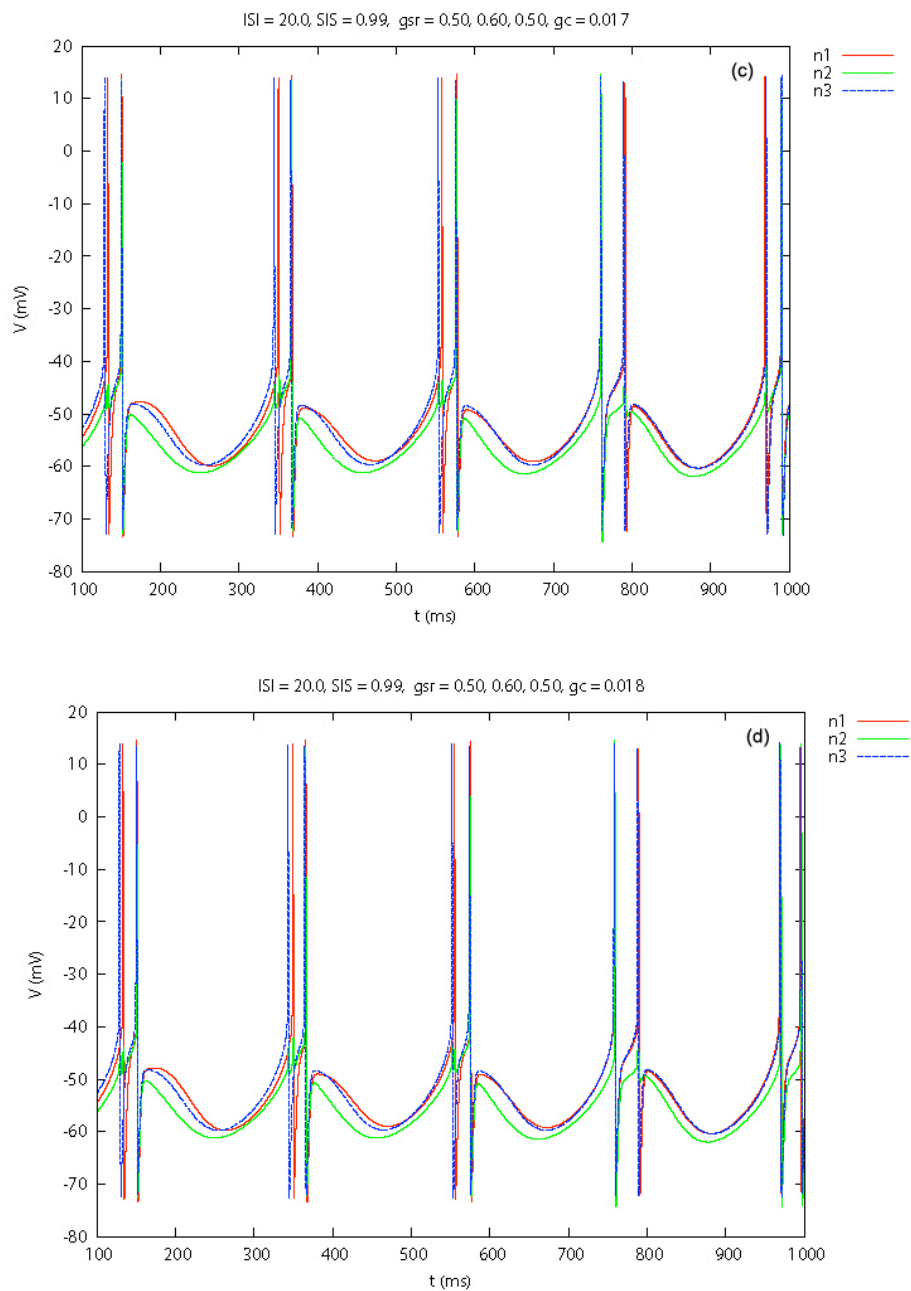


Figura 9 - Conclusão

Devido às condições criadas para a definição de sincronização, não é uma tarefa direta verificar visualmente, a partir das séries temporais, os estados sincronizados, como mostram as Figuras 8(a)-(d) e 9(a)-(d).

A situação mais simples de análise é quando há eliminação da possibilidade de sincronia por violação da condição (i), $|S_{n_1} - S_{n_2}| \leq 1$. Isso é visível nos casos em

que $g_{sr} = 0.30$ e $g_c = 0.050$ (Figura 8(a)), e $g_{sr} = 0.60$ e $g_c = 0.009$ (Figura 9(a)), que mostram que não há sincronia de nenhum elemento.

As séries temporais (Figuras 8(a)-(d) e Figuras 9(a)-(d)) e os mapas de sincronização (Figuras 6(a)-(d)) permitem afirmar que o sistema evolui gradualmente para o estado sincronizado (quando há) com o aumento da constante de acoplamento.

6 ATRASOS NEURAIS

A questão de como ocorre as transições de estados síncronos e não-síncronos foi abordada em termos de atrasos neurais: diferença de tempo entre as dinâmicas (*delay*), e diferença de tempo de despolarização (DTD). Só é possível computar essas grandezas se as dinâmicas dos neurônios acoplados forem a mesma, e o número de potenciais de ação forem iguais. Nessas condições, é possível associar cada potencial de ação de um neurônio com os potenciais de ação do outro. Para cada par de potenciais de ação são calculados o *delay* e a DTD, de modo que o valor final é a média dos valores obtidos em cada par de potencial de ação. A DTD é dada por:

$$DTD = \sum_{k=1}^N \frac{1}{N} \left(\delta_{n_1,k}^{u_i \rightarrow u_f} - \delta_{n_2,k}^{u_i \rightarrow u_f} \right) \quad (13)$$

em que $\delta_{n,k}^{u_i \rightarrow u_f}$ é o tempo que o k -ésimo potencial de ação do neurônio n leva para ir do potencial u_i ao u_f . Isto é, é o tempo de despolarização (abertura dos canais voltagem-dependentes de Na^+). A Figura 10 mostra um exemplo em que as dinâmicas de dois neurônios acoplados são similares, mas não necessariamente estão em sincronia, a fim de ilustrar como são obtidos o *delay* e a DTD.

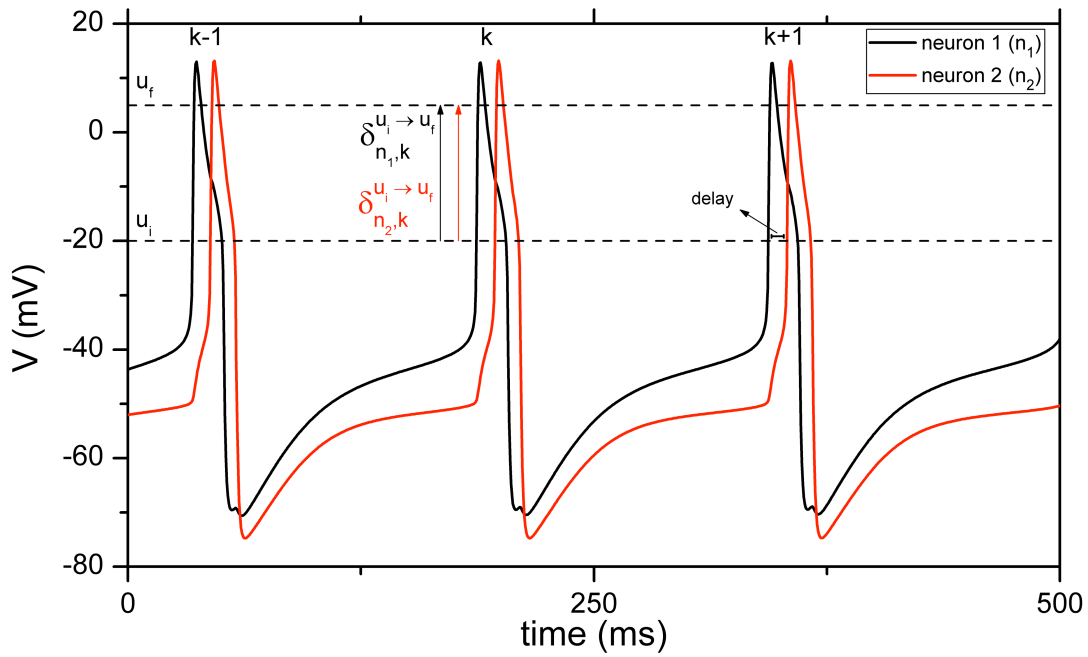


Figura 10 - Exemplo em que dinâmicas de dois neurônios acoplados são similares, mas não necessariamente estão em sincronia, a fim de ilustrar como são obtidos o *delay* e a DTD.

O *delay* e a DTD foram calculados especificamente para o caso de acoplamento dos neurônios de $g_{sr} = 0.50$ e $g_{sr} = 0.30$. Foram utilizados $u_i = -20$ mV e $u_f = 5$ mV. Os resultados podem ser vistos nas Figuras 11 e 12.

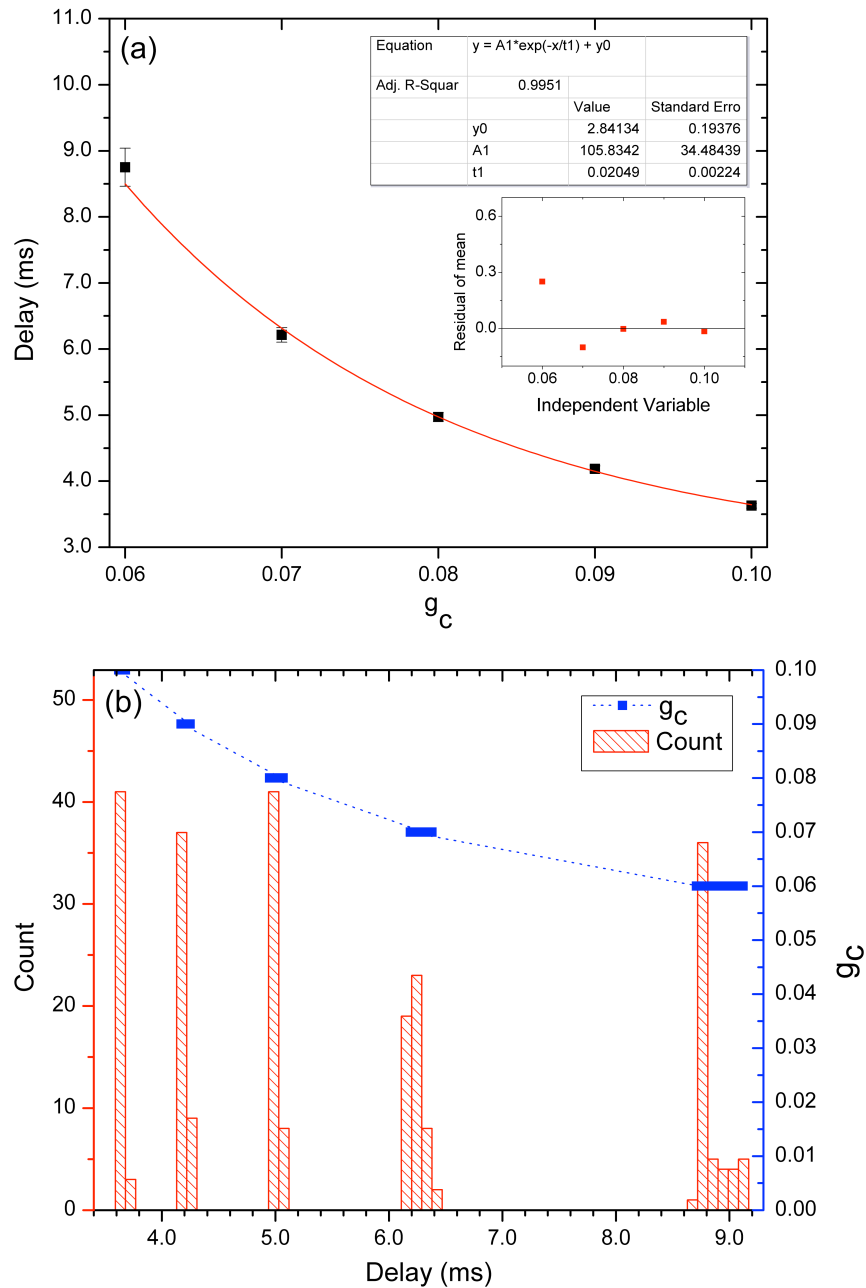


Figura 11 - (a) Dados obtidos de *delay* com a variação da constante de acoplamento, ajuste de um decaimento exponencial ($\chi^2 = 1.2$) e resíduos do ajuste. A distribuição dos valores de *delay* (b) mostra o estreitamento da base da distribuição com o aumento da constante de acoplamento.

Os dados de *delay* com a variação da constante de acoplamento (Fig. 11a) mostram que mesmo quando g_c é máximo, o *delay* é maior que zero. De fato, é em torno de 3 ms. O ajuste teve $\chi^2 = 1.2$, que sugere uma subestimação das

incertezas. Os resíduos obtidos do ajuste não parecem tendenciosos, mas também não estão distribuídos aleatoriamente em torno de zero. Um ajuste fiel a esses dados permitiria um método de escolha da constante $ISI_{\max}^{(d)}$, no sentido de que pode-se prever o número de estados síncronos para um dado valor dessa constante.

A distribuição dos valores de *delay* (Fig. 11b) mostra o estreitamento da base da distribuição para cada valor de g_c à medida que g_c aumenta, como esperado (já que as dinâmicas de neurônios acoplados tendem a se sobreporem com o aumento da força de acoplamento).

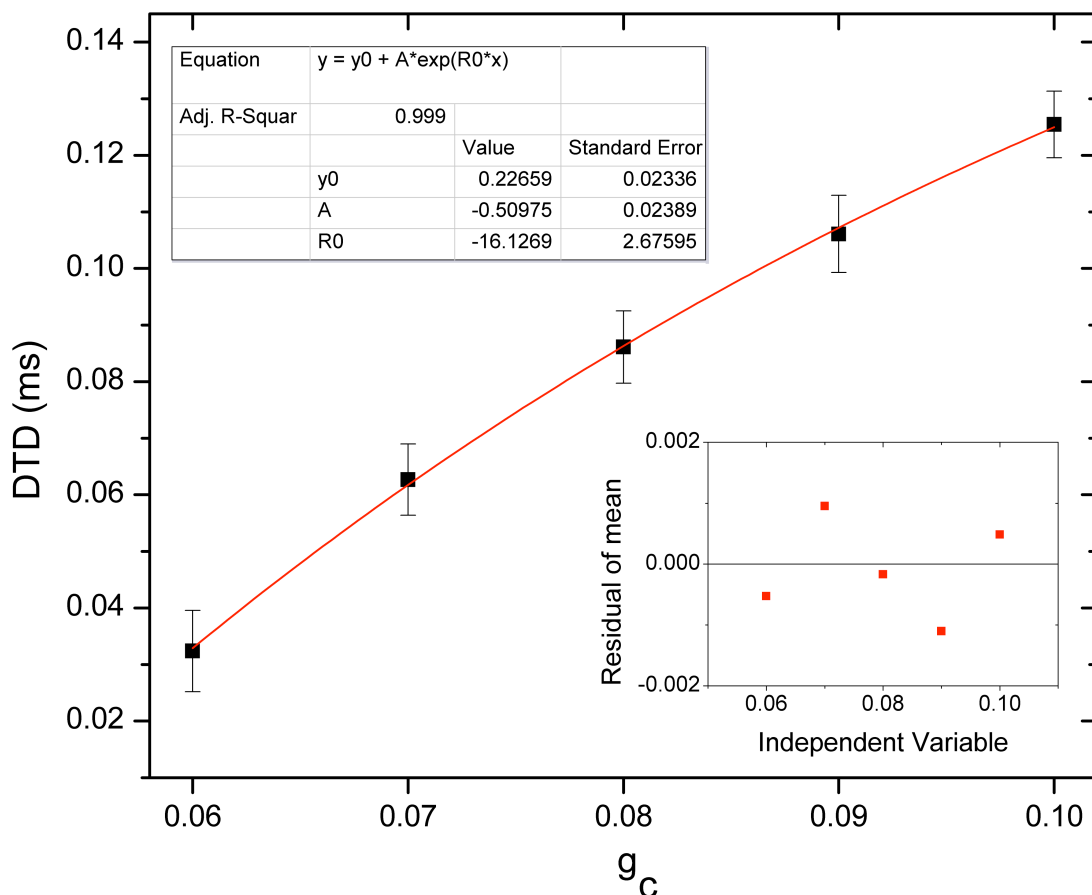


Figura 12 - Dados obtidos de diferença de tempo de despolarização (DTD) com a variação da constante de acoplamento, ajuste da relação exponencial ($\chi^2 = 0.3$) e resíduos do ajuste.

O ajuste dos dados de DTD com a variação da constante de acoplamento (Fig. 12) teve $\chi^2 = 0.3$, que sugere que o ajuste está ‘*over-fitting*’ os pontos, talvez por uma superestimação dos erros. Os resíduos não demonstram tendência e estão espalhados em torno de zero.

A variação da DTD com a constante de acoplamento não era esperada, dado que o acoplamento elétrico (via *gap junction*) não tem relação direta com a abertura dos canais iônicos voltagem-dependentes. Uma hipótese para explicar essa relação é que os íons que passam de um dos neurônios para o outro, por meio desse acoplamento físico, provocam uma diminuição (aumento) no potencial de repouso do neurônio que recebe os íons, tornando o meio intracelular mais negativo (positivo) e, portanto, mais longe (perto) do limiar de ação (*threshold potential*). Isso aumentaria (diminuiria) o tempo necessário para ativar os canais iônicos voltagem-dependentes, aumentando a DTD. É importante destacar nessa hipótese que esse aumento da DTD ocorreria tanto no caso do potencial de repouso ficar mais negativo, quanto no caso de ficar mais positivo.

7 CONCLUSÃO

Nesta etapa do projeto, para estudar a sincronia de uma rede neural, utilizou-se o modelo de Huber-Braun (HB) para simular três neurônios individuais, elétrica e bidirecionalmente acoplados. Para se obter diferentes comportamentos neurais, variou-se o parâmetro relativo à repolarização lenta do potencial de ação. As simulações numéricas do modelo de HB indicam como o acoplamento entre neurônios pode levá-los a um estado sincronizado, ou não, dependendo dos estados dinâmicos de cada neurônio e da força de acoplamento. Foi encontrado que uma constante de acoplamento suficientemente alta faz com que os neurônios que experimentam essa conexão se sincronizem.

Em uma rede de três neurônios, linearmente acoplados, os elementos das extremidades influenciam um ao outro, embora estejam conectados indiretamente por um neurônio central. Analisando o mapa de sincronia desses três neurônios, observou-se que - para determinados valores de constante de acoplamento - pode haver sincronia entre os neurônios das extremidades sem que haja sincronia com o neurônio que os conecta. Foi observado também que o aumento de uma das constantes de acoplamento, enquanto mantendo a outra fixa, pode implicar na perda de alguns casos de sincronia, o que contradiz a idéia intuitiva de que o aumento da força de acoplamento apenas aumenta os casos de sincronia. A partir dos mapas de sincronia que foram refinados para intervalos específicos de g_c , notou-se que a evolução do sistema para um estado de sincronia (quando há) é gradual, no sentido de que as séries temporais de cada neurônio tendem a se sobrepor umas às outras para algumas variações da constante de acoplamento.

A questão de como ocorre as transições de estados síncronos e não-síncronos foi abordada em termos de atrasos neurais. Foram calculados o *delay* e a DTD especificamente para o caso de acoplamento em que os neurônios têm $g_{sr} = 0.50$ e $g_{sr} = 0.30$. Com a distribuição dos valores de *delay* pôde-se notar que a base da distribuição, para cada valor de g_c , diminuiu com o aumento de g_c . Isso era esperado, já que as dinâmicas de neurônios acoplados tendem a se sobrepor com o aumento da força de acoplamento. Foi verificado que essa tendência segue uma relação próxima a um decaimento exponencial. A qualidade do ajuste e os resíduos não permitiram concluir tal relação. Um ajuste fiel a esses dados permitiria um método de escolha da constante $ISI_{max}^{(d)}$, no sentido de que pode-se prever o número de estados síncronos para um dado valor dessa constante. Foi obtido que a DTD não se mantém constante com a variação da constante de acoplamento, como era esperado, dado que o acoplamento elétrico (via *gap junction*) não tem relação direta com a abertura dos canais iônicos voltagem-dependentes. A qualidade do ajuste da relação

exponencial sugeriu uma superestimação dos erros; os resíduos não demonstraram tendência e ficaram em torno de zero.

O estudo dos atrasos neurais podem ajudar a compreender como ocorrem as transições entre estados síncronos e não-síncronos. Então um próximo passo é realizar análises dos atrasos para duplas de neurônios na rede de três elementos aqui apresentada.

APÊNDICE A

Tabela 1: Parâmetro utilizados na simulação do modelo de Huber-Braun.

Parâmetro	Valor
ϕ	0.124
ρ	0.607
κ	0.17
η	0.012
C_M ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	1
g_i (mS/cm^2)	0.1
g_r (mS/cm^2)	1.5
g_d (mS/cm^2)	2
g_{sd} (mS/cm^2)	0.25
τ_d (ms)	2
τ_{sd} (ms)	10
τ_{sr} (ms)	20
S_r (mV^{-1})	0.25
S_d (mV^{-1})	0.25
S_{sd} (mV^{-1})	0.09
V_{0r} (mV)	-25
V_{0d} (mV)	-25
V_{0sd} (mV)	-40
V_i (mV)	-60
V_r (mV)	50
V_d (mV)	-90
V_{sd} (mV)	50
V_{sr} (mV)	-90
T (°C)	10

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] B.P. Bergstrom, S.G. Sandberg, M. Andersson, J. Mithyantha, F.I. Carrol, and P.A. Garris. Functional reorganization of the presynaptic dopaminergic terminal in parkinsonism. *Neuroscience*, 193, 2011.
- [2] C. Finke, J. A. Freund, E. Rosa Jr, P.H. Bryant, H. Braun, and U. Feudel. Temperature-dependent stochastic dynamics of the huber-braun model. *Chaos*, 21(047510):1–9, 2011.
- [3] B.A. Heidenreich and T.C. Napier. Effects of serotonergic 5-ht_{1A} and 5-ht_{1B} ligands on ventral pallidal neuronal activity. *NeuroReport*, 11, 2000.
- [4] 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(4):500–544, 1952.
- [5] M. T. Huber, J.C. Krieg, M. Dewald, K. Voigt, and H. A. Braun. Stimulus sensitivity and neuromodulatory properties of noisy intrinsic neuronal oscillators. *Biosystems*, 48(1-3):95–104, 1998.
- [6] S. Postnova, E. Rosa Jr, and H. Braun. Neurones and synapses for systemic models of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry*, 43(Suppl 1):S82–91, 2010.
- [7] S. Postnova, B. WollWeber, K. Voigt, and H. Braun. Impulse pattern in bi-directionally coupled model neurons of different dynamics. *Biosystems*, 89(1-3):135–142, 2007.