

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO – FÍSICA**

**CONRADO FERREIRA BITTENCOURT**

**ESTADOS DINÂMICOS DE REDES NEURONAIIS COM CORRENTE LENTA DE  
POTÁSSIO**

**PONTA GROSSA**

**2024**

**CONRADO FERREIRA BITTENCOURT**

**ESTADOS DINÂMICOS DE REDES NEURONAIS COM CORRENTE LENTA DE  
POTÁSSIO**

Dissertação apresentada para obtenção do título de mestre em Física pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de Concentração em Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Danilo Szezech Junior

**PONTA GROSSA**

**2024**

B624 Bittencourt, Conrado Ferreira  
Estados dinâmicos de redes neuronais com corrente lenta de potássio /  
Conrado Ferreira Bittencourt. Ponta Grossa, 2024.  
72 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências - Área de Concentração: Física),  
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Danilo Szezech Junior.

1. Redes neuronais. 2. Hodgkin-huxley. 3. Correntes lentas de potássio. 4.  
Estados quimera. I. Szezech Junior, José Danilo. II. Universidade Estadual de  
Ponta Grossa. Física. III.T.

CDD: 530.1

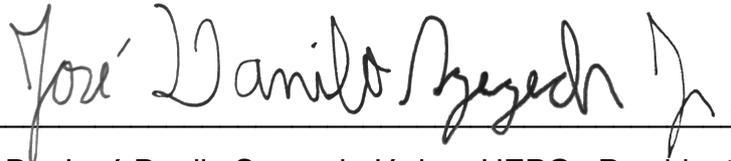
## TERMO DE APROVAÇÃO

CONRADO FERREIRA BITTENCOURT

ESTADOS DINÂMICOS DE REDES NEURONAIIS COM CORRENTE  
LENTA DE POTÁSSIO

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora:

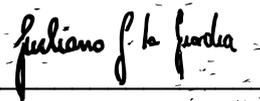
Orientador



Dr. José Danilo Szezech Júnior – UEPG – Presidente



Dra. Michele Mugnaine – USP - Titular



Dr. Giuliano Gadioli La Guardia – UEPG – Titular

Ponta Grossa, 21 de março de 2024.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço o meu orientador José Danilo Szezech Junior e o meu coorientador Vagner dos Santos por aceitarem o desafio de realizar esse trabalho, por todas as sugestões, correções e dedicação, mas também por todas as sextas-feiras em que demos boas risadas juntos. Sem as suas amizades esse trabalho seria mais difícil.

Agradeço especialmente a minha mãe por ser uma fonte de inspiração, por todo amor, pelo suporte emocional, por me orientar e apoiar em todas as decisões importantes da minha vida. Os finais de tarde não são os mesmos sem o café e as conversas sobre como foi o dia um do outro. Obrigado por ser exatamente quem você é.

Agradeço toda minha família por todos os momentos felizes e amorosos que me proporcionam. Em especial agradeço a minha tia Ivanise por todos os diálogos e desabafos sobre a universidade, e também a minha avó Nica, por ser uma pessoa maravilhosa, por compreender a minha ausência nos almoços de domingo durante o desenvolvimento desse trabalho e também por ler os livros de física que eu recomendo.

Agradeço todos os integrantes do grupo “Ninho de Tongoya”, por todas as conversas e momentos engraçados durante a graduação. Vocês sem dúvida fizeram a universidade ser mais feliz.

Agradeço especialmente quatro amigos, Gabriel dos Santos, Fernanda Cweirtnia, Paulo Rosa e Anna Neri, pela capacidade de cada um conseguir tornar todos os momentos mais confortáveis, felizes e engraçados quando estamos juntos. Obrigado por cada instante em que passamos juntos, vocês são incríveis.

À Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) pela estrutura.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento.

## RESUMO

Investigamos redes compostas por neurônios descritos pelo modelo neuronal de Hodgkin-Huxley com a adição de correntes de potássio lentas propostas por Yamada, Koch e Adams. Essas correntes são responsáveis pela adaptação da frequência de disparo neuronal à medida que sua condutância de potássio aumenta. Além disso, o acoplamento não local foi utilizado para promover a interação entre os elementos da rede neuronal, atuando como sinapses excitatórias, enquanto a intensidade desse acoplamento regula a excitabilidade que um neurônio produz em seus vizinhos. As redes foram simuladas usando NEURON e NetPyNE, e as métricas utilizadas para estabelecer diferenças entre os estados da rede incluíram parâmetros locais e globais de ordem, frequência de disparo, coeficiente de variação do intervalo entre os disparos neuronais e a contagem de neurônios incoerentes. Sob certos parâmetros, observamos o surgimento de estados dinâmicos coerentes, quimeras e incoerentes dessas estruturas à medida que o raio de acoplamento sináptico, a condutância excitatória dos neurônios na rede e a corrente externa aplicada aumentam.

**Palavras-chave:** Redes neuronais. Hodgkin-Huxley. Correntes lentas de potássio. Estados quimera.

## ABSTRACT

We investigated networks composed of neurons described by the Hodgkin-Huxley neuronal model with the addition of slow potassium currents proposed by Yamada, Koch, and Adams. These currents are responsible for adapting the neuronal firing frequency as their potassium conductance increases. Furthermore, non-local coupling was used to promote interaction between the elements of the neuronal network, acting as excitatory synapses, while the intensity of this coupling regulates the excitability that a neuron produces in its neighbors. The networks were simulated using NEURON and NetPyNE, and the metrics used to establish differences between network states included local and global order parameters, firing frequency, coefficient of variation of the interval between neuronal firings, and the count of incoherent neurons. Under certain parameters, we observed the emergence of coherent dynamic states, chimeras, and incoherent states of these structures as the synaptic coupling radius, excitatory conductance of neurons in the network, and applied external current increase.

**Keywords:** Neural networks. Hodgkin-Huxley. Slow potassium current. Chimera states.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Anatomia de um nerônio. Em (1) dendritos, (2) o corpo celular ou soma, (3) axônio e (4) dendritos pós-sinápticos. . . . .	20
Figura 2	Uma representação da membrana celular com a bicamada fosfolipídica e dois canais abertos. Os íons podem fluir livremente através do poro do canal aberto.	21
Figura 3	O gradiente de concentração aumenta no sentido do compartimento 1 ( <i>inside</i> ) para o compartimento 2 ( <i>outside</i> ) que contem a maior concentração de íons $K^+$ e $Cl^-$ . O potencial de equilíbrio é um valor de potencial elétrico que se opõe a este gradiente de concentração. . . . .	23
Figura 4	Um recipiente com uma barreira composta por canais abertos não seletivos a íons. Essa não seletividade permite que os íons fluam entre os compartimentos 1 e 2. . . . .	23
Figura 5	Ilustração que representa de maneira qualitativa a variação da concentração de íons potássio no recipiente. $[K^+]_0$ indica a concentração inicial de $K^+$ , $[K^+]_{in}$ e $[K^+]_{out}$ a concentração nos compartimentos 1 e 2, respectivamente, e $[K^+]_{\infty}$ a concentração após passar um longo tempo. . . . .	23
Figura 6	Um recipiente com uma barreira composta por canal seletivo a íons potássios que o separa em dois compartimentos. Essa seletividade do canal faz com que exista um potencial de equilíbrio do potássio associado a diferença de concentração de íons nos compartimentos 1 ( <i>inside</i> ) e 2 ( <i>outside</i> ). . . . .	24
Figura 7	Exemplo microscópico da situação em que existe um canal seletivo a íons. Neste caso o canal é seletivo a íons $K^+$ , permitindo a existência de uma corrente elétrica iônica de potássio através do canal. . . . .	24
Figura 8	Ilustração que representa de maneira qualitativa a variação da concentração de potássio (A), corrente iônica de potássio (B) e potencial de equilíbrio do potássio (C) do recipiente com barreira seletiva a $K^+$ . . . . .	26
Figura 9	Ilustração qualitativa da evolução temporal do potencial de membrana $V_m$ de um neurônio. O potencial de membrana é composto pelo período de repouso ( <i>rest</i> ) indicado pela linha preta sólida, e pelo período de disparo ( <i>spike</i> ) entre as linhas verticais tracejadas. O <i>spike</i> por sua vez é pelo período de despolarização, linha vermelha pontilhada, e pelo período de repolarização, linha azul traço-pontilhada.	27
Figura 10	Circuito do modelo neuronal de Hodgkin-Huxley. . . . .	28
Figura 11	Representação qualitativa de como o $\sigma$ é expressa as correntes iônicas dependentes de voltagem. Supondo que essa corrente iônica seja linear, uma possível equação é $I_K = g_K(V_m - V_K)$ . . . . .	29
Figura 12	Evolução temporal do potencial de membrana do modelo de Hodgkin-Huxley. Em (A) a voltagem do potencial, em (B) a corrente externa aplicada no neurônio. Em (C), (D) e (E) as funções $m, h$ e $n$ que regulam a abertura e o fechamento dos canais iônicos. . . . .	33

Figura 13	Potencial de membrana frente a diferentes estímulos. O estímulo (I) tem amplitude de $3 \mu A/mm^2$ aplicado por 5ms. O estímulo (II) tem amplitude de $1,5 \mu A/mm^2$ por 20ms. Por fim, o estímulo (III) são aplicados dois pulsos de amplitude $5 \mu A/mm^2$ durante 1 ms cada com um intervalo de 10 ms entre eles.	34
Figura 14	Espaço da corrente injetada pelo tempo de estímulo externo mostrando a curva <i>rheobase-chronaxie</i> . Na região (I) não existem disparos neuronais, já na região (II) já foi superado o <i>rheobase</i> e a <i>chronaxie</i> , dessa forma a quantidade de disparos aumenta proporcional a aplicação do estímulo externo. O tempo de simulação foi de 1.000 ms. A marcação em verde no espaço de parâmetros indica o instante em que começa a ter disparos de 2Hz. . . . .	34
Figura 15	Diferença entre as correntes de Potássio. Em (A) é mostrada a variável que regula a ativação das correntes iônicas de potássio base do modelo de Hodgkin-Huxley. Em (B) é a variável que regula a ativação lenta dos canais de potássio.	35
Figura 16	Sinapses neuronais. . . . .	39
Figura 17	Classificação morfológica das sinapses. Em (A) uma sinapse axodendrítica, em (B) sinapse axossomática e em (C) uma sinapse axoaxônica. . . . .	40
Figura 18	Matrizes de adjacência pontos escuros tem valor 1 e brancos 0. Em (A) uma matriz de adjacência que descreve o acoplamento não-local cujo grau $d_n = 10$ , em (B) uma matriz que descreve um acoplamento aleatório e em (C) uma matriz que representa a junção de acoplamento não-local com aleatório, ela foi construindo somando a matriz em (A) com a matriz em (B). Na construção dessas matrizes foi utilizada a condição: se $n = j$ então $A_{n,j} = 0$ , isto é, desconsideramos as autoconexões. . . . .	42
Figura 19	Representação das redes definidas pelas matrizes de adjacência na Figura 18 em grafos. Em (A) uma rede com acoplamento de primeiros vizinhos (não-local). Em (B) acoplamento aleatório e em (C) a rede formada pela soma das matrizes de adjacência do acoplamento não-local e aleatório. . . . .	42
Figura 20	Potencial de membrana e o <i>raster plot</i> de duas redes arbitrárias compostas por 100 neurônios. Os gráficos (A) e (C) representam os potenciais de membrana de 5 neurônios da rede e os gráficos (B) e (D) os <i>raster plots</i> com todos os neurônios. Sempre que houver um disparo nos gráficos (A) e (C) é marcado um ponto nos gráficos (B) e (D), as cores dos pontos referem-se às cores dos potenciais de membrana, por exemplo, note que o potencial de membrana azul no gráfico (A) quando o corre o disparo anota-se um ponto neste instante no gráfico (B) para indicar que houve um disparo. . . . .	43

Figura 21	Estados possíveis de uma rede de osciladores de fase. Em (A) a região $\alpha$ representa o estado coerente onde a fase é igual para os osciladores. Em (B) existem regiões $\beta$ , que representa a região incoerente das fases, e regiões $\alpha$ coerentes, isso caracteriza o estado quimera. Em (C) existe apenas a região $\beta$ caracterizando o estado incoerente. Esta imagem representa apenas um instante de tempo. . . . .	45
Figura 22	Intervalo entre disparos ( $ISI$ ) e o Coeficiente de variação ( $CV$ ). Em (A) temos os tempos de disparo $t_{1,m}$ e o $ISI_{1,m}$ do neurônio 1. Em (B) temos os tempos de disparo $t_{2,m}$ e o $ISI_{2,m}$ do neurônio 2, foram colocadas setas para indicar entre quais disparos o $ISI$ em questão se refere. . . . .	47
Figura 23	Definindo a fase do potencial de membrana. No gráfico (A) é exibido o potencial da membrana do modelo de Hodgkin-Huxley com corrente de potássio lento, $t_1, t_2, \dots, t_{11}$ são os tempos em que ocorrem spikes. No gráfico (B) é exibida a fase do potencial, note que a fase $\phi(t)$ é definida apenas no intervalo de tempo entre o primeiro spike $t_1$ (triângulo magenta para baixo) e o último spike $t_{11}$ (triângulo azul para cima). . . . .	49
Figura 24	Rede composta por 2 neurônios. No gráfico (A) temos o potencial de membrana de cada neurônio ao longo do tempo, os tempos dos spikes dos dois neurônios em cima de cada spike e os pontos em que ocorre $\max(T_1)$ (triângulo magenta para baixo) e $\min(T_M)$ (triângulo azul para cima), note que $\max(T_1) = t_{2,1}$ e $\min(T_M) = t_{1,11}$ . No gráfico (B) as fases dos potenciais de membrana dos neurônios 1 e 2 da rede. Foi desconsiderado o termo $2\pi n$ de cada fase para que elas fiquem contidas no intervalo $[0, 2\pi]$ . . . . .	50
Figura 25	Comportamento do Parâmetro de Ordem Global em relação aos vetores de fase. Em (A) o conjunto de fases de uma rede em dois instantes azul e vermelho. Em (B) o conjunto das fases azuis está acumulado em $\pi/2$ de forma de $GOP(t_2) = 1, 0$ ao passo que o conjunto das fases vermelhas esta cada uma em um sentido de modo de $GOP(t_1) = 0$ . Em (C) o conjunto azul está no primeiro quadrante, o $GOP$ assume então valores entre zero e um. . . . .	51
Figura 26	Comparação do parâmetro de ordem local $LOP_n(t)$ com o <i>raster plot</i> da rede neuronal. Em (A) é exibido o <i>raster plot</i> da rede e em (B) um mapa de calor do $LOP_n(t)$ da rede. Note que no <i>raster plot</i> podemos identificar a região coerente $\alpha$ na cor azul e a região incoerente $\beta$ em vermelho e através do $LOP_n(t)$ também é possível identificar essas regiões. A região com maior coerência local tende a ter um $LOP_n(t) \approx 1$ , cor amarela, já a outra região (em preto) tem $LOP_n(t) \leq 0,85$ é considerada incoerente. . . . .	52

Figura 27	Espaço de parâmetros de uma única célula do modelo de Yamada. No gráfico (A) é mostrada a variável frequências de disparos $Fr$ em que na região (I) não há disparos e na região (II) existem disparos. No gráfico (B) a escala de cores indica o coeficiente de variação $CV$ que permite estabelecer diferenças entre os tipos de disparos. . . . .	54
Figura 28	Potencial de membrana do modelo de Hodgkin-Huxley e Yamada. Em (A) o modelo de Hodgkin-Huxley e em (B) o modelo de Yamada. Em (C) uma comparação entre a frequência de disparos dos dois modelos frente aplicações corrente externa $I_{ext}$ . No retângulo verde tracejado, em (C), é possível verificar o deslocamento da corrente mínima para ocorrerem os disparos ( <i>rheobase</i> ). .	55
Figura 29	Espaço de parâmetros da corrente injetada pelo tempo de estímulo da corrente mostrando a curva <i>rheobase-chronaxie</i> do modelo de Yamada. Na região (I) não existem disparos neuronais, já na região (II) já foi superado o <i>rheobase</i> e a <i>chronaxie</i> , dessa forma a frequência de disparos aumenta conforme aplicação do estímulo externo, similar ao que acontece no modelo de Hodgkin-Huxley na Figura 14. O tempo de simulação foi de 1.000ms e a condutância $g_m = 0,035\text{mS/cm}^2$ . . . . .	56
Figura 30	Resultado da análise exploratória do espaço de parâmetros do raio de acoplamento em função da condutância excitatória. Os gráficos (A), (B), (C) e (D) representam $\langle GOP \rangle$ , $\langle LOP \rangle$ , $\overline{Fr}$ e $\overline{CV}$ , respectivamente. As redes são compostas por 256 neurônios, simulados o potencial de membrana por 25s com transiente de 22s. . . . .	57
Figura 31	Resultado da rede na região (I) do espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. . . . .	58
Figura 32	Resultado da rede na região (II) do espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. . . . .	58
Figura 33	Rajadas de disparos ( <i>burst</i> ), região indicada por (III) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. Note que durante a rajada de disparos o valor de $GOP(t)$ vai próximo de zero ao passo que o $\langle LOP_n \rangle$ é próximo de 0,9 indicando uma coerência local. . . . .	59

Figura 34	Disparos regulares diagonais, região indicada por (IV) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. . . . .	60
Figura 35	Estado quimera com disparos regulares, região indicada por (IV) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. A região vermelha no gráfico (A) indica a faixa incoerente na rede, também é possível notar a região incoerente no gráfico (C) onde existe a dispersão de $LOP_n(t)$ (pontos azuis) e $\langle LOP_n \rangle$ pontos vermelhos, e os demais neurônios apresentam disparos regulares sincronizados. . . . .	60
Figura 36	Estado coerente com disparos regulares, região indicada por (V) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. . . . .	61
Figura 37	Espaço de parâmetros da corrente externa pela condutância excitatória. Os gráficos (A), (B), (C) e (D) representam $\langle GOP \rangle$ , $\langle LOP \rangle$ , $\overline{Fr}$ e $\overline{CV}$ , respectivamente. As redes são compostas por 256 neurônios, simulados o potencial de membrana por 25s com transiente de 22s. . . . .	61
Figura 38	Estado quimera regular obtido através da exploração do espaço de parâmetros, região (III) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o <i>raster plot</i> , em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de $LOP_n(t)$ e $\langle LOP_n \rangle$ e em (D) $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas $\overline{Fr}$ , $\overline{CV}$ e a quantidade de elementos incoerentes $Q$ em função do limiar. A região marcada em vermelho no gráfico (A) indica a região de disparos incoerentes em meio os disparos coerentes dos outros neurônios não marcados, a presença de disparos coerentes e incoerentes caracteriza o estado quimera da rede. . . . .	62

- Figura 39 Estado incoerente de disparos obtido através da exploração do espaço de parâmetros, região (IV) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. O valor de  $Q$  mostra que para vários limiares a quantidade de elementos incoerentes é do tamanho da rede. . . . . 63
- Figura 40 Estados coerentes de rajadas/*burst* obtidos através da exploração do espaço de parâmetros, região (VI) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. . . . . 63
- Figura 41 Amostra de estados quimera com *burst* obtida através da exploração do espaço de parâmetros, região (V) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. A região marcada em vermelho no gráfico (A) indica a região de disparos incoerentes em meio os *bursts* coerentes dos outros neurônios não marcados, a presença de disparos coerentes e incoerentes caracteriza o estado quimera da rede. 64
- Figura 42 Espaço de parâmetros da corrente externa pela condutância excitatória. Os gráficos (A), (B), (C) e (D) representam os valores de  $Q$  para os limiares de 0,80, 0,85, 0,90 e 0,95, respectivamente. A quantidade de elementos incoerentes  $Q$  é uma medida que depende do limiar  $s$  que esta relacionado com a quantidade de elementos com  $\langle LOP_n \rangle$  abaixo de  $s$ , isto é, se a coerência local medida pela média temporal do  $LOP_n(t)$  ficar a baixo de  $s$  considera-se esse elemento incoerente com os seus vizinhos proximos. . . . . 65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação das variáveis dinâmicas envolvidas em modelos neuronais e suas descrições. . . . .	27
Tabela 2	Descrição das funções de proporção de canais abertos em modelos neuronais com correntes dependentes de voltagem. . . . .	30
Tabela 3	Funções auxiliares que compõem a modelagem dos canais portões responsáveis pela regulação das correntes iônicas dependentes de voltagem do modelo de Hodgkin-Huxley. . . . .	32
Tabela 4	Exemplos de Redes descritas por meio de grafos. . . . .	38
Tabela 5	Classificação de sistemas dinâmicos acoplados, hierarquizados de maneira decrescente conforme a complexidade espaço-temporal. . . . .	38

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\text{Na}^+$	Íon sódio
$\text{K}^+$	Íon potássio
$\text{Ca}^{2+}$	Íon cálcio
$\text{Cl}^-$	Íon cloreto
$k_B$	Constante de Boltzmann
$T$	Temperatura na escala de Kelvin
$V$	Diferença de potencial elétrico
$R$	Constante dos universal dos gases ideais
$F$	Constante de Faraday
$q$	Carga elétrica do íon
$[\text{K}^+]$	Concentração de íon potássio
$[\text{K}^+]_\infty$	Concentração de íon potássio após uma longa escala de tempo
$E_\chi$	Potencial de corte/reversão do íon $\chi$
$[\chi]_{\text{out}}$	Concentração de íon $\chi$ no meio extracelular ( <i>outside</i> )
$[\chi]_{\text{in}}$	Concentração de íon $\chi$ no meio intracelular ( <i>inside</i> )
$I_m$	Corrente iônica total que atravessa a membrana
$I_C$	Corrente devido ao capacitor
$I_{\text{ext}}$	Corrente elétrica externa aplicada na célula
$I_{\text{Na}}$	Corrente iônica de sódio
$I_{\text{K}}$	Corrente iônica de potássio
$I_{\text{leak}}$	Corrente de vazamento não seletivo de íons
$I_M$	Corrente iônica lenta de potássio
$I_\chi$	Corrente do íon $\chi$ dependente de voltagem
$P$	Proporção de canais-portão no estado aberto
$C_m$	Capacitância da membrana neuronal

$V_m$	Potencial da membrana neuronal
$g_{Na}$	Condutância dos canais de sódio
$g_K$	Condutância dos canais de potássio
$g_{leak}$	Condutância dos canais de vazamento
$\bar{g}_{Na}$	Máxima condutância dos canais de sódio
$\bar{g}_K$	Máxima condutância dos canais de potássio
$\bar{g}_{leak}$	Máxima condutância dos canais de vazamento
$\bar{g}_M$	Máxima condutância dos canais de potássio lento
$m$	Variável da probabilidade da ativação dos canais de sódio
$h$	Variável da probabilidade da inativação dos canais de sódio
$n$	Variável da probabilidade da ativação dos canais de potássio
$p$	Variável da probabilidade da ativação dos canais de potássio Lento
$\alpha_m$	Variável dependente do $V_m$ para ativação dos canais de sódio
$\beta_m$	Variável dependente do $V_m$ para não ativação dos canais de sódio
$\alpha_h$	Variável dependente do $V_m$ para inativação dos canais de sódio
$\beta_h$	Variável dependente do $V_m$ para não inativação dos canais de sódio
$\alpha_n$	Variável dependente do $V_m$ para ativação dos canais de potássio
$\beta_n$	Variável dependente do $V_m$ para não ativação dos canais de potássio
$p_\infty$	Variável dependente do $V_m$ para ativação dos canais de potássio lento
$\mathcal{G}$	Grafo
$\mathcal{V}$	Conjunto de Vértices de $\mathcal{G}$
$\mathcal{E}$	Conjunto de Arestas de $\mathcal{G}$
$A_{i,j}$	Matriz de Adjacência de $\mathcal{G}$
$D_{i,j}$	Matriz de Graus de $\mathcal{G}$
$t$	Tempo
$\mathbb{R}$	Conjunto dos números reais

$\vec{x}(t)$	Vetor com os estados do sistema no instante de tempo $t$
$\vec{F}(\vec{x}(t))$	Função vetorial de $\vec{x}(t)$
$\vec{x}_n(t)$	Vetor do $n$ -ésimo elemento do sistema no instante de tempo $t$
$\zeta^{(n)}$	Função de acoplamento dos $n$ -ésimos elementos de uma rede
$V_m^n$	Potencial da membrana neuronal do $n$ -ésimo neurônio
$I_{syn}^n$	Corrente sináptica que chega até o $n$ -ésimo neurônio
$A_{n,j}$	Matriz de adjacência da rede neuronal
$N$	Quantidade de neurônios
$c$	Quantidade de conexões
$r$	Raio de acoplamento
$t_m$	Tempo do $m$ -ésimo disparo
$t_{n,m}$	Tempo do $m$ -ésimo disparo do $n$ -ésimo neurônio
$T$	Conjunto de todos os tempos de disparos $t_m$
$Fr$	Frequência de disparos
$ISI$	Conjunto de intervalos de tempo entre os disparos
$ISI_m$	$m$ -ésimo intervalo de tempo entre disparos
$ISI_{n,m}$	$m$ -ésimo intervalo de tempo entre disparos do $n$ -ésimo neurônio
$\mu(ISI)$	Média aritmética dos valores de $ISI$
$\sigma(ISI)$	Desvio padrão dos valores de $ISI$
$CV$	Coefficiente de variação
$CV_n$	Coefficiente de variação do $n$ -ésimo neurônio
$\overline{Fr}$	Frequência média de disparos de uma rede de $n$ neurônios
$\overline{CV}$	Coefficiente de variação médio de uma rede de $n$ neurônios
$\phi(t)$	Fase do neurônio em função de $t$
$\phi_n(t)$	Fase do $n$ -ésimo neurônio em função de $t$
$T_1$	Conjunto dos tempos dos primeiros disparos ( <i>spikes</i> )

$T_M$	Conjunto dos tempos dos últimos disparos ( <i>spikes</i> )
$\text{GOP}(t)$	Parâmetro de ordem global no instante $t$
$\text{LOP}_n(t)$	Parâmetro de ordem local do $n$ -ésimo neurônio no instante $t$
$\langle \text{GOP} \rangle$	Média temporal do parâmetro de ordem global
$\langle \text{LOP}_n \rangle$	Média temporal do parâmetro de ordem local do $n$ -ésimo neurônio
$\langle \text{LOP} \rangle$	Média dos $n$ -ésimos parâmetros de ordens locais
$Q$	Quantidade de elementos incoerentes
$s$	Limiar para determinar coerência a partir do $\langle \text{LOP}_n \rangle$
$H$	Função Heaviside

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> . . . . .	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>ELETROFISIOLOGIA E DINÂMICA NEURONAL</b> . . . . .	<b>20</b>
2.1	NEURÔNIOS . . . . .	20
2.2	MEMBRANA E CANAIS. . . . .	21
2.3	POTENCIAL DA MEMBRANA E O POTENCIAL DE NERNST . . . . .	22
2.4	MODELOS NEURONAIS E CIRCUITO EQUIVALENTE . . . . .	26
2.5	CORRENTES IÔNICAS DEPENDENTES DE VOLTAGEM. . . . .	29
2.6	MODELO DE HODGKIN-HUXLEY . . . . .	30
2.7	CORRENTES PERSISTENTE DE ÍONS POTÁSSIO LENTA . . . . .	35
<b>3</b>	<b>REDES E REDES NEURONAIS</b> . . . . .	<b>37</b>
3.1	GRAFOS . . . . .	37
3.2	REDES . . . . .	37
3.3	SINAPSES . . . . .	39
3.4	REDES NEURONAIS. . . . .	41
3.5	ESTADOS COERENTES, QUIMERA E INCOERENTES. . . . .	45
<b>4</b>	<b>MÉTRICAS PARA DIAGNÓSTICOS E METODOLOGIA</b> . . . . .	<b>47</b>
4.1	FREQUÊNCIA DE DISPAROS E <i>INTERSPIKE INTERVAL</i> . . . . .	47
4.2	FASE DO POTENCIAL DE MEMBRANA . . . . .	48
4.3	PARÂMETRO DE ORDEM . . . . .	50
4.4	MÉTODOS NUMÉRICOS E COMPUTACIONAIS . . . . .	53
<b>5</b>	<b>RESULTADOS DE ÚNICO NEURÔNIO</b> . . . . .	<b>54</b>
5.1	NEURÔNIO DE YAMADA, KOCH E ADAMS . . . . .	54
<b>6</b>	<b>RESULTADOS REFERENTES AS REDES</b> . . . . .	<b>57</b>
6.1	RAIO DE ACOPLAMENTO E CONDUTÂNCIA EXCITATÓRIA . . . . .	57
6.2	EXPLORANDO CORRENTE EXTERNA E CONDUTÂNCIA EXCITA- TÓRIA. . . . .	60
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> . . . . .	<b>66</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> . . . . .	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O neurônio é a unidade de processamento do sistema nervoso, responsável por transmitir sinais eletroquímicos para várias regiões do corpo (1, 2, 3). O estudo dinâmico e as propriedades de redes dessa célula fundamental para os seres vivos tem sua importância para a compreensão do comportamento animal (4, 5), percepção (6, 7) e para o entendimento de doenças (8, 9).

O sistema nervoso é presente em alguns animais. Bactérias, archaea, protistas, fungos e plantas não tem sistema nervoso (10). Esta estrutura pode se organizar em redes simples como a de Anelídeos (filo das minhocas e sanguessugas) ou em forma de redes complexas como as de baleias, humanos e outros animais (10, 11). Haja vista esta robustez da natureza, a neuroinformática surge como campo da neurociência que visa aplicar técnicas matemáticas e computacionais para compreender os mecanismos eletroquímicos básicos de transmissão de informação dos neurônios e como isso influencia as suas propriedades de redes (11).

Para estudar de maneira teórica e computacional o comportamento dos neurônios, existem diversos modelos biofísicos. Cada um deles busca abordar o tratamento das variáveis neuronais com um formalismo matemático (1, 2). Os modelos de Rulkov (12) e Chialvo (13) buscam descrever o potencial por meio de mapas; o modelo de Galves–Löcherbach (14) por meio de processos estocásticos e os modelos que se utilizam de equações diferenciais, por exemplo, modelo de Hodgkin-Huxley (15), modelo de Hindmarsh-Rose (16), Morris–Lecar (17), Izhikevich (18), FitzHugh-Nagumo (19) e Lopicque (20). O ponto em comum desses modelos é descrever a propagação do potencial de ação do neurônio ao longo do tempo.

A membrana neuronal atua como uma barreira entre os meios extra e intracelular, esses dois compartimentos tem diferentes concentrações de íons (9). Isso produz uma diferença de potencial elétrico entre as duas regiões (9), mas esta mesma barreira é permeável em certas situações, permitindo o fluxo de íons entre os meios, alterando o potencial de membrana de maneira não linear (2). No Capítulo 2 é apresentado e discutido os mecanismos eletroquímicos que produzem o potencial de membrana de um único neurônio e a descrição da alteração desse potencial utilizando o modelo de Hodgkin-Huxley (15) que visa reproduzir o potencial de ação e o período refratário do neurônio utilizando um circuito elétrico equivalente.

A maneira como os neurônios trocam informação é chamada transferência sináptica ou simplesmente sinapse (9, 1, 11). As sinapses podem ser de natureza elétrica, em que ocorre a troca de íons via junções comunicantes, ou química por meio de vesículas que transportam neurotransmissores e neuromoduladores (9). Cada tipo de sinapse tem sua importância para alterar o potencial da membrana do neurônio e na constituição das atividades fisiológicas do indivíduo (11).

A modelagem para interação entre neurônios pode ser feita por meio de redes (21), em que os vértices representam os neurônios e as conexões entre eles as sinapses (1). Neste trabalho buscamos compreender as propriedades emergentes em redes neuronais compostas por neurônios

de Hodgkin-Huxley (15) com adição de correntes lentas de potássio, conhecido como modelo de Yamada (22).

As propriedades que aparecem em redes neuronais dependem de múltiplos fatores externos e internos. Visando isolar a quantidade de variáveis consideramos apenas sinapses excitatórias. Elas são representadas por meio do acoplamento não-local dos neurônios. No Capítulo 3 apresentamos formas matemáticas de modelar redes por meio de equações acopladas.

Para distinguir os estados das redes, utilizamos quantificadores que podem ser individuais do neurônio, por exemplo, frequência média de disparos  $Fr$  e o coeficiente de variação  $CV$  (23), desses calcula-se a média de disparos e coeficiente de variação médio da rede,  $\overline{Fr}$  e  $\overline{CV}$ , respectivamente. Há quantificadores que levam em conta todos os neurônios da rede, por exemplo, Parâmetros de Ordem Global, Parâmetro de Ordem Local (23) e a contagem de elementos incoerentes. Essas métricas dependem da transformação do potencial de membrana em um oscilador de fase linear para serem calculadas. As métricas e a metodologia são apresentadas no Capítulo 4.

Os resultados foram divididos em duas etapas. Primeiramente, é apresentado o resultado da análise exploratória da corrente externa  $I_{ext}$  em função da condutância de potássio lento  $g_m$  para única célula no modelo de Yamada no Capítulo 5. Em seguida, é apresentado os resultados referentes às redes neuronais com neurônios de Yamada no Capítulo 6, primeiro foi explorando o espaço de parâmetros do raio sináptico  $r$  em função da condutância excitatória,  $g_{ex}$ , por fim o espaço de parâmetros da corrente externa  $I_{ext}$  em função de  $g_{ex}$ .

## 2 ELETROFISIOLOGIA E DINÂMICA NEURONAL

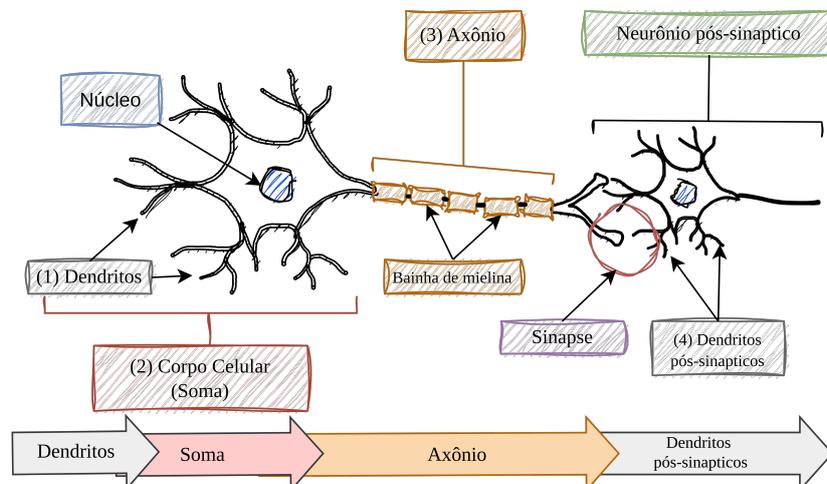
Neste Capítulo, são apresentados os fundamentos da eletrofisiologia para o funcionamento da mudança do potencial de membrana dos neurônios. Será abordada brevemente a propriedade isolante da membrana neuronal, similar a de um capacitor, que permite a existência de uma diferença de potencial entre os meios intra e extracelular. Em seguida, fala-se dos canais iônicos que permitem o fluxo de íons entre os meios alterando o potencial de membrana e como isso pode ser modelado via circuitos elétricos. Por fim, são abordadas as correntes elétricas dependentes de voltagem, cerne do modelo de Hodgkin-Huxley (15), para então descrever as correntes lentas de Potássio propostas por Yamada, Koch e Adams (22).

### 2.1 NEURÔNIOS

O sistema nervoso é dividido em duas partes: o Sistema Nervoso Central (SNC) que consiste no encéfalo e na medula espinal, e o Sistema Nervoso Periférico (SNP) composto por neurônios sensoriais (aférentes) e neurônios eferentes (9, 10). Existem duas classes principais de células no sistema nervoso, as células nervosas, também conhecidos como neurônios, e células gliais, ou glia (3).

Este trabalho foca na primeira classe de células do sistema nervoso e existem muitos tipos de neurônios, e cada um pode ser classificado de uma maneira, considerando suas características morfológicas e fisiológicas (3). Um neurônio eferente utilizado para estudo pode ser dividido em quatro regiões principais conforme indicado na Figura 1.

Figura 1 – Anatomia de um nerônio. Em (1) dendritos, (2) o corpo celular ou soma, (3) axônio e (4) dendritos pós-sinápticos.



Fonte: Adaptado de (9).

O corpo celular, ou soma, é onde se localiza o citoplasma. Nele encontramos o núcleo do neurônio com os seus genes e outras organelas. Este compartimento tem dois prolongamentos:

dendritos receptivos em uma extremidade e um axônio transmissor na outra. Essa assimetria morfológica é a base estrutural para a sinalização unidirecional (3, 10, 11, 24). Os dendritos levam uma sinalização até o soma que irá processar e em algumas situações transferir o sinal pelo axônio até os dendritos do próximo neurônio; veja as flechas na parte inferior da Figura 1. Existe um passo intermediário que envolve a sinapse que será discutido na seção 3.3.

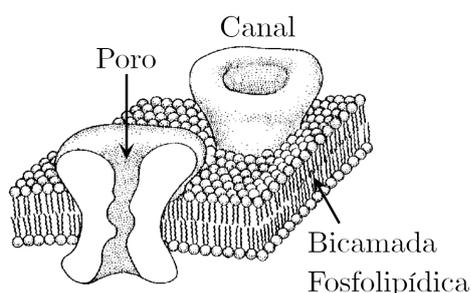
Da perspectiva funcional, neurônios sensoriais tem dendritos longos e axônios curtos, isso facilita a transmissão de sinais elétricos de receptores sensoriais para o SNC (9). Os neurônios motores têm dendritos curtos e axônios longos, permitindo a transmissão de sinais do SNP para músculos e glândulas. Também existem os interneurônios, encontrados apenas no SNC, este tipo de neurônio conectam neurônios entre si (3).

Apesar de toda a diversidade neuronal, o mecanismo básico de funcionamento dos neurônios se dá por meio da mudança do potencial elétrico da membrana devido à troca de íons entre o meio intra e extracelular. Neste trabalho é considerado apenas aspectos funcionais dos neurônios e desconsiderados os morfológicos.

## 2.2 MEMBRANA E CANAIS

A membrana neuronal é composta por uma bicamada fosfolipídica, que em condições normais<sup>1</sup>, é um ótimo isolante. Nela existem canais proteicos que possibilitam o transporte de moléculas e íons<sup>2</sup>. Na Figura 2 é possível ver uma representação de dois canais. Os canais iônicos podem ser específicos para um íon ou podem permitir a passagem de íons com tamanho e carga similares (9). Os canais podem ser classificados de acordo com seus portões proteicos, se estão geralmente abertos ou fechados (3).

Figura 2 – Uma representação da membrana celular com a bicamada fosfolipídica e dois canais abertos. Os íons podem fluir livremente através do poro do canal aberto.



Fonte: Adaptado de (1).

Os canais abertos passam a maioria do tempo com o seu portão aberto, permitindo quaisquer íons moverem-se de um lado a outro através da membrana, sem regulação. Canais abertos são também denominados por canais de vazamentos ou *leak* (3, 9).

<sup>1</sup> desconsiderando patologias, superdosagem de antitérmicos ou situação de insolação, que podem por ventura ocasionar problemas fisiológicos.

<sup>2</sup> Íons podem ser chamados de cátions, caso a carga seja positiva, caso negativa chama-se ânion.

Os canais-portão passam a maioria do tempo em um estado fechado e só permitirão o transporte íons de através deles caso haja algum tipo de sinalização. Os canais iônicos controlados por sinalização mecânica são encontrados em neurônios sensoriais e se abrem frente a forças físicas, como pressão ou estiramento (9). Canais iônicos dependentes de ligante estão presente na maioria dos neurônios e são abertos perante a ligação de um neurotransmissor ou neuromodulador extracelular, ou moléculas sinalizadoras intracelulares que atuam como sinalizadores (9). Por fim, os canais iônicos dependentes de voltagem tem resposta frente a mudança do potencial de membrana. Por exemplo, os canais iônicos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  dependem da voltagem do potencial de membrana e essa sinalização elétrica dos íons tem um papel importante no potencial de ação (1, 3, 9).

Sinalização química é feita por moléculas intra ou extracelular que se ligam ao canal-portão. Sinalização elétrica ocorre devida a diferença de concentração de íons do meio extra e intracelular e a mecânica responde a forças físicas, como um aumento de temperatura ou pressão aplicada na membrana que faz o portão do canal se abrir (9).

Existem quatro principais canais-portão iônicos seletivos nos neurônios: canais de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{K}^+$ , de  $\text{Ca}^{2+}$  e canais de  $\text{Cl}^-$  (1). Outros canais são menos seletivos, por exemplo, os canais catiônicos monovalentes que permitem apenas a passagem de íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  (9).

A corrente elétrica que decorre do fluxo de íons através dos canais iônicos é responsável pela regulação do potencial de membrana. A caracterização dessas correntes iônicas é descrita na Seção 2.5 e esse mecanismo é o cerne do modelo de Hodgkin-Huxley apresentado na Seção 2.6.

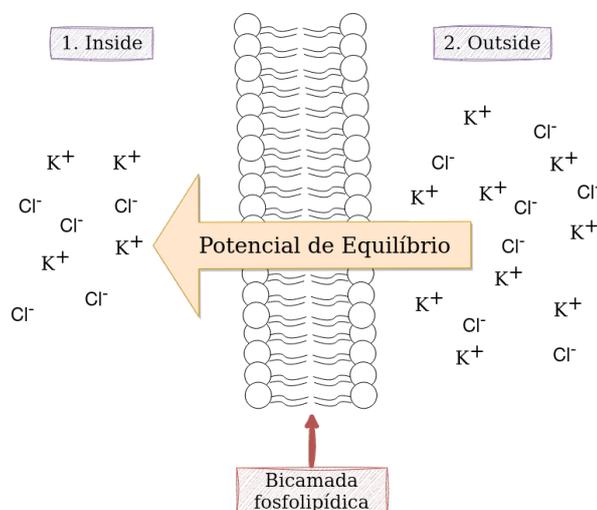
### 2.3 POTENCIAL DA MEMBRANA E O POTENCIAL DE NERNST

A existência de diferentes íons no meio intra e extra celular, na Figura 3, faz com que esses dois compartimentos tenham concentrações diferentes. O potencial elétrico que se opõe exatamente ao gradiente de concentração é chamado de potencial de equilíbrio (9). Outra maneira de interpretar este potencial é levar em conta diferença de carga elétrica líquida entre os meios. O vetor gradiente do potencial de equilíbrio é equivalente ao campo elétrico resultante na direção de menor concentração de íons.

Na Figura 4 temos um recipiente onde há uma barreira não seletiva a íons que o separa em dois compartimentos, esta barreira representa os canais abertos (*leak*) na bicamada fosfolipídica que permite quaisquer íons passar do meio intra para o extra celular. Após um longo tempo a concentração de íons atinge um valor igual em que ambos os compartimentos, conforme ilustrado de maneira qualitativa no gráfico da concentração de íons potássio na Figura 5. Não havendo diferença de concentração de íons entre os compartimentos, o potencial de equilíbrio do potássio vai a zero.

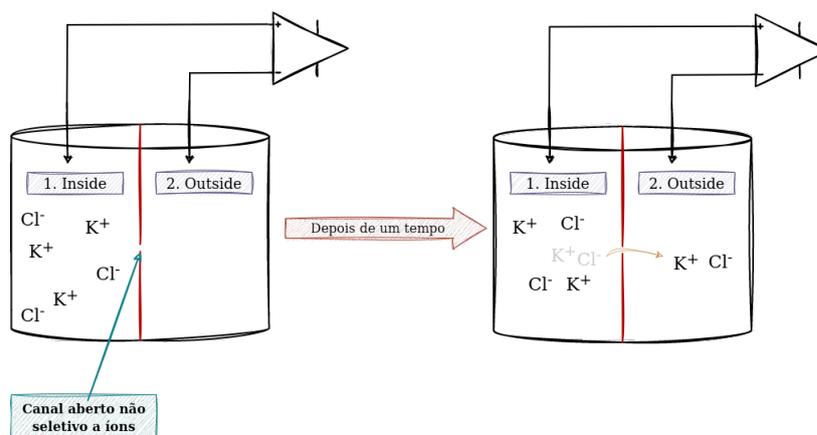
O equilíbrio de concentrações entre os dois compartimentos só é possível devido a não seletividade do canal que nesta situação faz o papel do canal aberto da membrana celular. Quando colocamos uma barreira específica que permite a passagem apenas de íons potássios,

Figura 3 – O gradiente de concentração aumenta no sentido do compartimento 1 (*inside*) para o compartimento 2 (*outside*) que contém a maior concentração de íons  $K^+$  e  $Cl^-$ . O potencial de equilíbrio é um valor de potencial elétrico que se opõe a este gradiente de concentração.



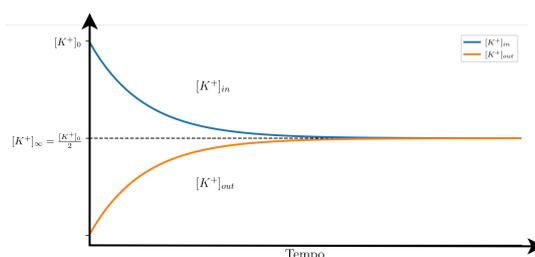
Fonte: O autor.

Figura 4 – Um recipiente com uma barreira composta por canais abertos não seletivos a íons. Essa não seletividade permite que os íons fluam entre os compartimentos 1 e 2.



Fonte: O autor.

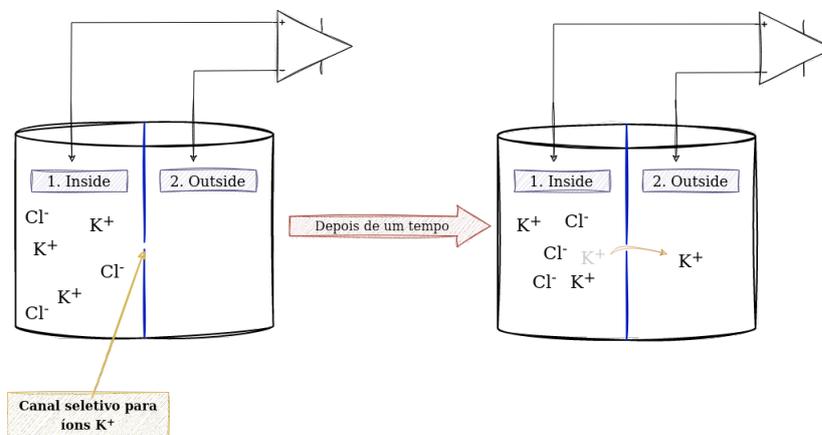
Figura 5 – Ilustração que representa de maneira qualitativa a variação da concentração de íons potássio no recipiente.  $[K^+]_0$  indica a concentração inicial de  $K^+$ ,  $[K^+]_{in}$  e  $[K^+]_{out}$  a concentração nos compartimentos 1 e 2, respectivamente, e  $[K^+]_{\infty}$  a concentração após passar um longo tempo.



Fonte: Adaptado de (25).

por exemplo, o comportamento do potencial de equilíbrio é diferente, ocorre outro fenômeno referente a concentração de íons nos dois compartimentos.

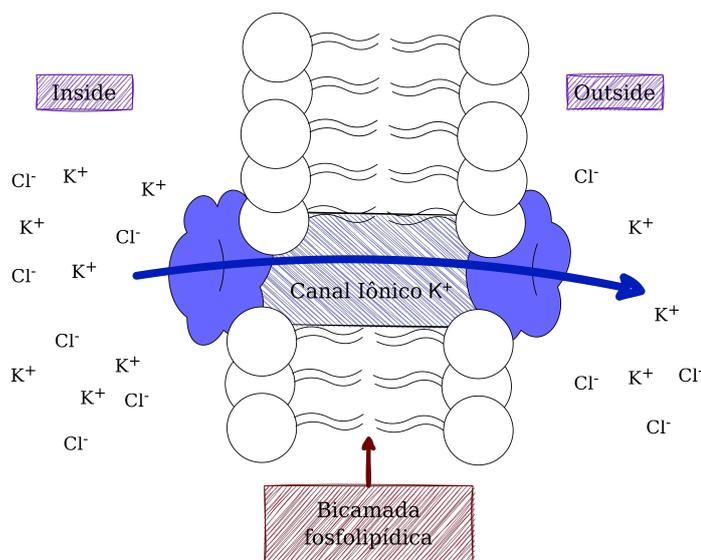
Figura 6 – Um recipiente com uma barreira composta por canal seletivo a íons potássios que o separa em dois compartimentos. Essa seletividade do canal faz com que exista um potencial de equilíbrio do potássio associado a diferença de concentração de íons nos compartimentos 1 (*inside*) e 2 (*outside*).



Fonte: Adaptado de "Introduction to Neural Computation" (25)

Na Figura 6 um sistema similar ao da Figura 4. Neste novo caso é substituída a barreira não seletiva por uma barreira específica para a passagem de íons. Esta barreira seletiva a íons faz o papel dos canais-portão da membrana celular que permite apenas a passagem de um tipo específico de íons.

Figura 7 – Exemplo microscópico da situação em que existe um canal seletivo a íons. Neste caso o canal é seletivo a íons  $K^+$ , permitindo a existência de uma corrente elétrica iônica de potássio através do canal.



Fonte: O autor.

A situação ilustrada na Figura 6, de maneira microscópica, irá produzir uma corrente iônica total  $I_{Total}$  do íon potássio através da barreira, veja a Figura 7. Parte dessa corrente decorre da segunda lei de Ohm, que irá "arrastar" os íons a favor do potencial de equilíbrio (26). A outra parte decorre da lei de Fick, que irá promover a difusão dos íons para a região de menor concentração (26). Quando ocorrer o equilíbrio das duas correntes o resultado será o cessamento da corrente

total, isso pode ser expresso na seguinte expressão:

$$I_{\text{Total}} = I_{\text{Drift}} + I_{\text{Diffusion}} = 0$$

$$I_{\text{Total}} = \left( \frac{Aq^2[K^+](x)D}{k_B T} \frac{\Delta E}{L} \right) + \left( -AqD \frac{\partial[K^+](x)}{\partial x} \right) = 0, \quad (2.1)$$

em que  $A$  e  $L$  são a área da seção transversal e o comprimento longitudinal<sup>3</sup> do canal iônico, respectivamente. A função  $[K^+](x)$  descreve a concentração de íons na posição  $x$ ,  $D$  o coeficiente de difusão,  $k_B$  é a constante de Boltzmann<sup>4</sup>,  $T$  a temperatura na escala de Kelvin e  $\Delta E$  a diferença de potencial entre os meios intra e extracelular.

Solucionando a equação 2.1 para a concentração, teremos:

$$\frac{\partial[K^+](x)}{\partial x} = \frac{q}{k_B T} \Delta E [K^+](x)$$

$$[K^+](x) = C_1 \exp [q\Delta E/k_B T],$$

$$[K^+]_{\text{out}} = [K^+]_{\text{in}} \exp [q\Delta V/k_B T], \quad (2.2)$$

em que  $C_1$  é uma constante. Esta constante é a concentração de íons no meio intracelular  $[K^+]_{\text{in}}$ , então  $[K^+](x)$  será a concentração de íons no meio extracelular  $[K^+]_{\text{out}}$ .

Nessa situação não haverá um equilíbrio de concentrações entre os compartimentos 1 (*inside*) e 2 (*outside*), como é ilustrado de maneira qualitativa no gráfico da Figura 8(A). Assim, ao isolar a diferença de potencial  $\Delta E$  na equação 2.2, obtém-se a diferença de potencial no equilíbrio das correntes iônicas em função das concentrações dos meios:

$$\Delta E = \frac{k_B T}{q} \ln \left( \frac{[K^+]_{\text{out}}}{[K^+]_{\text{in}}} \right). \quad (2.3)$$

Esse potencial resultante não nulo é chamado de potencial de equilíbrio de Nernst ou potencial de equilíbrio do íon. Outra maneira de deduzir essa expressão para o potencial de Nernst é através da mecânica estatística usando a equação de Boltzmann (26).

Os potenciais de membrana são pequenos o suficiente para permitir que os neurônios utilizem a energia térmica para ajudar no transporte de íons através da membrana, mas também são grandes o suficiente para que as flutuações térmicas não afetem as capacidades de funcionais do neurônio (1). A energia térmica de um íon é aproximadamente  $V \approx k_B T/q$ , esse resultado fornece uma informação geral para os potenciais de membrana neuronais varia cerca de  $-3V \approx -80\text{mV}$  até  $+2V \approx 53\text{mV}$  (1).

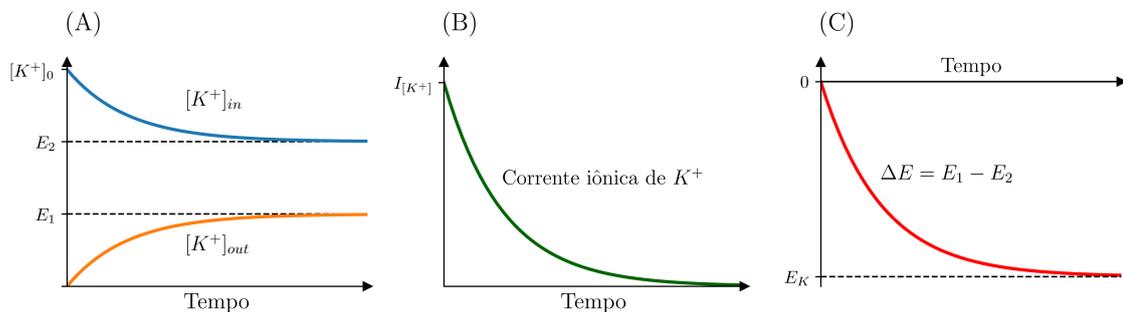
O potencial de equilíbrio de Nernst de qualquer íon na temperatura média do corpo humano de 37°C ( $T = 310\text{K}$ ) pode ser obtido através da Equação de Nernst:

$$E_X = \frac{RT}{qF} \ln \left( \frac{[X]_{\text{out}}}{[X]_{\text{in}}} \right), \quad (2.4)$$

<sup>3</sup> vou assumir que  $L = 1$

<sup>4</sup>  $k_B = 1,380649 \times 10^{-23}$  joule/coulomb.

Figura 8 – Ilustração que representa de maneira qualitativa a variação da concentração de potássio (A), corrente iônica de potássio (B) e potencial de equilíbrio do potássio (C) do recipiente com barreira seletiva a  $K^+$ .



Fonte: Adaptado de (25).

em que  $E_\chi$  é o potencial de equilíbrio ou potencial de reversão do íon  $\chi$  em questão,  $R$  a constante dos gases<sup>5</sup>,  $T$  a temperatura na escala de Kelvin,  $q$  a carga elétrica do íon e  $F$  a constante de Faraday<sup>6</sup>. A notação  $[\chi]_{out}$  e  $[\chi]_{in}$ , indica a concentração do íon  $\chi$  no meio extracelular e intracelular, respectivamente.

A equação de Nernst só pode ser utilizada para canais iônicos monovalente de um único íon. Para calcular o potencial de equilíbrio total envolvendo vários íons monovalentes, é necessário utilizar a Equação de Goldman–Hodgkin–Katz (GHK) (3):

$$E = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{\sum_i^n P_{M_i^+} [M_i^+]_{out} + \sum_j^m P_{A_j^-} [A_j^-]_{in}}{\sum_i^n P_{M_i^+} [M_i^+]_{in} + \sum_j^m P_{A_j^-} [A_j^-]_{out}} \right), \quad (2.5)$$

em que  $M_i^+$  são os  $i$ -ésimo cátions monovalentes,  $A_j^-$  são os  $j$ -ésimos ânions monovalentes e  $P_\chi$  a permeabilidade da membrana neuronal ao respectivo íon envolvido no somatório que é um valor ajustado experimentalmente (3) medido em cm/s. Utilizando os íons de  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Cl^-$ , a Equação GHK se torna:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{P_{K^+} [K^+]_{out} + P_{Na^+} [Na^+]_{out} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{out}}{P_{K^+} [K^+]_{in} + P_{Na^+} [Na^+]_{in} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{in}} \right), \quad (2.6)$$

em que os valores de  $P_K$ ,  $P_{Na}$  e  $P_{Cl}$  são 1, 0,04 e 0,45 durante o período de repouso, e 1,20 e 0,45 após o pico do disparo, respectivamente.

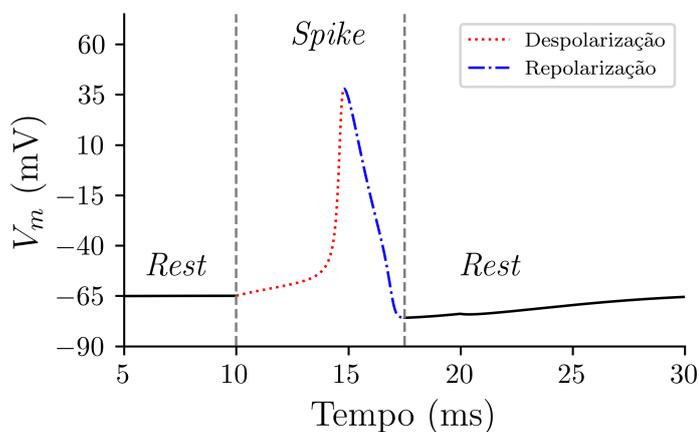
## 2.4 MODELOS NEURONAIS E CIRCUITO EQUIVALENTE

Um sistema dinâmico consiste em um conjunto de variáveis que caracterizam um estado do sistema e uma regra capaz de descrever de maneira exata, ou aproximada, como o estado evolui temporalmente. Os modelos neuronais são modelados por sistemas dinâmicos que visam descrever a evolução temporal do potencial de membrana. Esse potencial é composto pelo período de repouso (ou *rest*) e pelo período de disparo (ou *spike*), também chamado de potencial de ação; veja a Figura 9.

<sup>5</sup>  $R = k_B \times \text{mol} \approx 8,314472 \text{ J/mol}$  ou  $0,6 \text{ kcal/mol}$  nas condições normais de temperatura e pressão.

<sup>6</sup>  $F = 96,480 \text{ C/mol}$ .

Figura 9 – Ilustração qualitativa da evolução temporal do potencial de membrana  $V_m$  de um neurônio. O potencial de membrana é composto pelo período de repouso (*rest*) indicado pela linha preta sólida, e pelo período de disparo (*spike*) entre as linhas verticais tracejadas. O *spike* por sua vez é pelo período de despolarização, linha vermelha pontilhada, e pelo período de repolarização, linha azul traço-pontilhada.



Fonte: O autor.

Todas as variáveis que descrevem modelos neuronais podem ser classificadas em quatro categorias conforme a funcionalidade e escala de tempo. Elas estão descritas na Tabela 1.

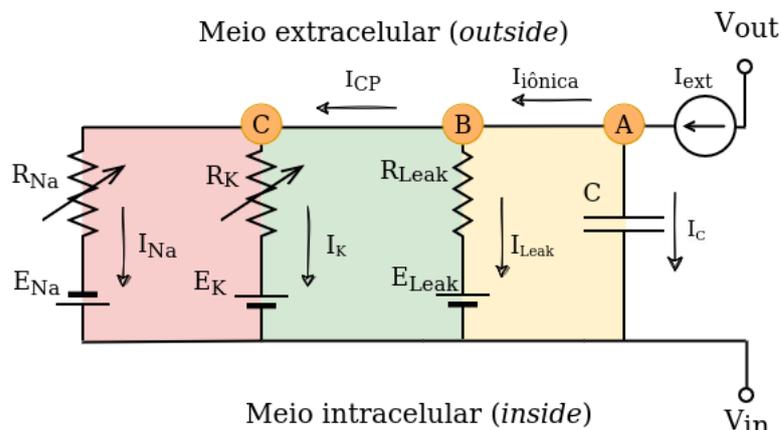
Tabela 1 – Classificação das variáveis dinâmicas envolvidas em modelos neuronais e suas descrições.

Variável	Descrição
Potencial de Membrana	Valor da voltagem que se opõem ao gradiente de concentração de íons.
Excitação	Ativação das correntes rápidas de íons $\text{Na}^+$ responsáveis pela despolarização que produz um <i>spike</i> .
Restauração	Inativação das correntes de íons $\text{Na}^+$ e pela ativação das correntes rápidas de íons $\text{K}^+$ , estas responsáveis pela repolarização após o ápice do <i>spike</i> .
Adaptação	Correntes iônicas lentas dependentes da voltagem, por exemplo, correntes lentas de íons $\text{K}^+$ ou de íons $\text{Ca}^{2+}$ . Essas variáveis produzem <i>spikes</i> prolongados e podem afetar a excitabilidade da célula a longo prazo.

Fonte: Adaptado de (2).

Um dos modelos que obteve sucesso significativo em descrever a dinâmica do potencial de membrana utilizando as três primeiras categorias de variáveis foi publicado por A.L. Hodgkin e A.F. Huxley em 1952 (15). Este trabalho foi capaz de apresentar o comportamento biofísico do potencial de membrana do axônio gigante da lula por meio de equações diferenciais. Os pesquisadores também mostraram que os pulsos observados em experimentos decorriam do fluxo de íons através dos canais iônicos presentes na membrana neuronal, resultado que em 1962 alcançou o prêmio nobel de fisiologia e medicina (27).

Figura 10 – Circuito do modelo neuronal de Hodgkin-Huxley.



Fonte: Adaptado de (15).

A modelagem proposta por Hodgkin e Huxley consiste em um circuito com capacitor de placas paralelas e componentes resistivos em séries com baterias, veja a Figura 10. As características que possibilitam a modelagem de um neurônio neste circuito se devem ao fato da membrana celular ter propriedades isolantes, os meios intra e extracelular serem compostos por solução salina e os canais abertos permitirem o fluxo de íons entre os compartimentos (25). Na Figura 10 é apresentado o diagrama do circuito equivalente que modela o neurônio de Hodgkin-Huxley.

Conforme a Lei dos nós de Kirchhoff "A soma algébrica das correntes que entram e saem de um nó de um circuito é igual a zero". Ao selecionar o nó A na Figura 10 temos a seguinte expressão para a corrente:

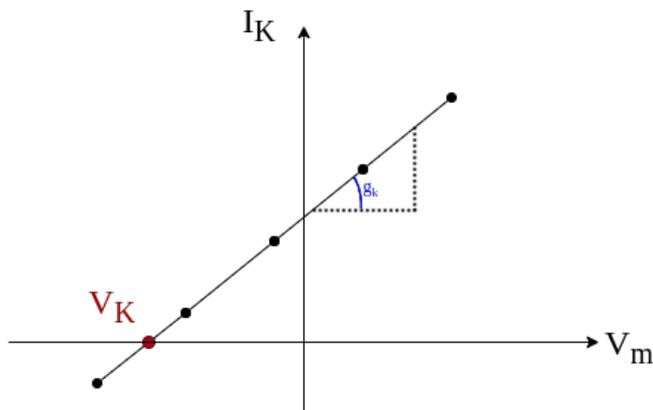
$$I_{iônica} + I_C = I_{ext}, \quad (2.7)$$

em que  $I_{iônica}$  é a corrente que representa todos os fluxos de íons através da membrana neuronal,  $I_C$  a corrente que passa ao capacitor e  $I_{ext}$  a corrente que chega até a célula. A corrente iônica  $I_{iônica}$  ao chegar no nó B se divide em corrente de vazamento  $I_{leak}$  e as correntes iônicas ativadas por canais-portão  $I_{CP}$ . No modelo de Hodgking-Huxley os canais-portão envolvidos são de íons sódio e potássio, isto é, as correntes envolvidas são correntes de sódio  $I_{Na}$  e correntes de potássio  $I_K$ , portanto:

O modelo de Hodgkin-Huxley visa descrever a evolução temporal do potencial da membrana em função de uma corrente externa aplicada. Uma primeira tentativa seria utilizar a primeira Lei de Ohm em que a resistência elétrica  $R$  é diretamente proporcional a tensão  $V$  e inversamente proporcional a corrente elétrica  $I$  que atravessa o condutor, isto é,  $V = RI$ . Entretanto, as correntes iônicas envolvidas também dependem do potencial da membrana, portanto, não seguem a Lei de Ohm.

$$I_{Na} + I_K + I_{leak} + I_C = I_{ext}. \quad (2.8)$$

Figura 11 – Representação qualitativa de como o  $I_K$  é expressa as correntes iônicas dependentes de voltagem. Supondo que essa corrente iônica seja linear, uma possível equação é  $I_K = g_K(V_m - V_K)$ .



Fonte: O autor.

É comum expressar uma versão modificada da Lei de Ohm em termos da condutância em vez da resistência. A condutância é o inverso da resistência elétrica e pode ser determinada através do coeficiente angular de um gráfico da corrente do íon do  $K^+$ , por exemplo, em função do potencial de membrana  $V_m$ , veja a Figura 11. A característica das correntes iônicas dependentes de voltagem são apresentadas a Seção 2.5.

## 2.5 CORRENTES IÔNICAS DEPENDENTES DE VOLTAGEM

As duas forças que produzem movimentos dos íons através da membrana são decorrentes do gradiente de concentração e o potencial elétrico. Dessa forma é estabelecida uma corrente elétrica devido ao movimento de um ou mais íons através dos canais-portão e canais abertos (2).

Em canais-portão existe uma componente estocástica<sup>7</sup> devido à quantidade de canais por micron quadrado da superfície do neurônio, tornando uma tarefa difícil computar individualmente o estado de cada canal (2). Apesar disso, ao considerar um *ensemble*<sup>8</sup> de canais, a corrente iônica líquida que passa por todos os canais seletivos ao íon  $\chi$  pode ser descrita pela seguinte expressão:

$$I_\chi = \bar{g}_\chi P(V_m)(V_m - E_\chi), \quad (2.9)$$

em que  $\bar{g}_\chi$  é a máxima condutância do conjunto de canais que compõem o *ensemble*,  $P(V_m)$  a proporção de canais no estado aberto e  $E_\chi$  o potencial de equilíbrio do íon  $\chi$  (2). As correntes iônicas dependentes de voltagem podem ser classificadas segundo a característica da proporção  $P(V_m)$  de canais-portão no estado aberto, veja a Tabela 2.

Nas classificações das proporções dos canais nos estados abertos os valores de  $m$ ,  $h$  e  $n$  variam no tempo em função do potencial da membrana e assumem valores entre 0 e 1. O valor 1 indica que esta completamente aberto e 0 completamente fechado, mas podem estar parcialmente

<sup>7</sup> Seja  $(\Omega, \mathcal{F}, P)$  um espaço de probabilidade, e  $\mathcal{T}$  um conjunto de instantes de tempo, um processo estocástico é uma família de variáveis aleatórias  $\{X_t : t \in \mathcal{T}\}$ , em que cada  $X_t$  é uma variável aleatória definida sobre  $\Omega$  (28).

<sup>8</sup> *Ensemble* é um conjunto de elementos virtualmente idênticos que possibilita um tratamento estatístico.

Tabela 2 – Descrição das funções de proporção de canais abertos em modelos neuronais com correntes dependentes de voltagem.

Classificação	Proporção	Descrição
Passiva	$P(V_m) = 1$	Canal aberto, sempre permite o fluxo de íons. Exemplo, canais <i>leak</i> .
Persistente	$P(V_m) = n^r$	Canal sempre fechado, $n$ é uma função do potencial de membrana que dita como ele abrirá e $r \in [0, 1]$ é a proporção de canais abertos. Exemplo, canais de potássio.
Transiente	$P(V_m) = m^a h^b$	Canal que abre e fecha, $m$ e $h$ são as funções do potencial de membrana que ditam a abertura e fechamento, $a \in [0, 1]$ e $b \in [0, 1]$ são as proporções de canais abertos e fechados, respectivamente. Exemplo, canal de sódio.
Anômala	$P(V_m) = h^s$	Canais com abertura/fechamento anômalo, $h$ é a função do potencial de membrana que dita a abertura/fechamento e $s \in [0, 1]$ a proporção de canais abertos. Exemplo: Canais de íons lentos de sódio, potássio, cálcio.

Fonte: Adaptado de (2).

ativados  $0 < m, h, n < 1$ . Os expoentes  $a$ ,  $s$  e  $b$  indicam a quantidade de portões abertos e fechados, respectivamente (2).

As funções  $m$ ,  $h$  e  $n$  serão mostradas na Seção 2.6 onde será discutido de fato a estrutura do modelo de Hodgkin-Huxley e as suas correntes iônicas dependentes de voltagem fundamentais para a descrição do potencial de membrana.

## 2.6 MODELO DE HODGKIN-HUXLEY

Um dos modelos mais conhecidos em neurociência computacional é o modelo neuronal de Hodgkin-Huxley. Este modelo contribuiu com avanços significativos no desenvolvimento de trabalhos para entender o mecanismo biofísico da geração do potencial de ação em experimentos com o axônio gigante da lula<sup>9</sup> por meio de simulações numéricas (2).

Hodgkin e Huxley utilizando experimentos pioneiros (15) foram capazes de determinar como é a característica dos canais portões seletivos a íons na membrana neuronal. De acordo com seus trabalhos, as correntes de potássio ( $K^+$ ) são do tipo persistente com quatro portões abertos, o que contribui com um termo de quarta potência na proporção de canais abertos  $p = n^4$  ( $n$  é a variável de ativação dos canais  $K^+$ ). Já as correntes de sódio ( $Na^+$ ) são do tipo transiente com três canais portões de ativação e um canal portão de inativação, assim a proporção de canais no estado aberto é dada por  $p = m^3 h$ , para o canal de *leak* a característica da corrente é ôhmica (2).

<sup>9</sup> aproximadamente meio milímetro.

Dessa forma, as correntes iônicas no modelo de Hodgkin-Huxley assumem as seguintes equações:

$$I_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V_m - E_{\text{Na}}), \quad I_{\text{K}} = \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V_m - E_{\text{K}}), \quad I_{\text{leak}} = \bar{g}_{\text{leak}} (V_m - E_{\text{leak}}). \quad (2.10)$$

Essas correntes fluem através da membrana neuronal que tem uma característica isolante que pode ser interpretada como um dos elementos passivos de circuitos elétricos, o capacitor.

O capacitor é um elemento básico de circuitos elétricos que tem a propriedade de armazenar cargas quando submetido a uma diferença de potencial elétrico. A capacitância  $C$  é a constante de proporcionalidade que de um capacitor definida pela quantidade de cargas  $q$  que ele consegue armazenar em uma tensão  $V$ , isto é,

$$C = \frac{q}{V} \quad \Leftrightarrow \quad q = CV, \quad (2.11)$$

$$\frac{dq}{dt} = C \frac{dV}{dt}, \quad (2.12)$$

sendo a taxa de variação da carga elétrica no tempo a definição de corrente elétrica, então:

$$I = C \frac{dV}{dt}. \quad (2.13)$$

Dessa forma pode-se aproximar que a taxa de variação do potencial de membrana  $V_m$  em função do tempo, utilizando as correntes iônicas que fluem através da membrana neuronal, descritas pelas equações 2.10 e da capacitância  $C_m$  da membrana neuronal, portanto, a equação que rege o potencial de membrana do modelo de Hodgkin-Huxley é:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -\bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V_m - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V_m - E_{\text{K}}) - \bar{g}_{\text{leak}} (V_m - E_{\text{leak}}) + I_{\text{ext}}, \quad (2.14)$$

em que  $\bar{g}_{\text{Na}} = 1,2 \text{ mS/mm}^2$ ,  $\bar{g}_{\text{K}} = 0,36 \text{ mS/mm}^2$ ,  $\bar{g}_{\text{leak}} = 0,003 \text{ mS/mm}^2$ ,  $E_{\text{Na}} = 50 \text{ mV}$ ,  $E_{\text{K}} = -77 \text{ mV}$  e  $E_{\text{leak}} = -54,387 \text{ mV}$ . As equações auxiliares do modelo de Hodgkin-Huxley que regulam a abertura e fechamento dos canais-portão podem ser consultadas na Tabela 3. Essas funções  $m, h$  e  $n$  foram introduzidas na Seção 2.5 de maneira mais geral.

A evolução temporal do potencial de membrana e das funções que regulam os estados dos canais iônicos são mostrados na Figura 12, essa figura é similar à Figura 9 utilizada para explicar o que é um disparo neuronal. Agora o objetivo é justificar como ocorre o disparo utilizando as funções de abertura e fechamento de canais.

Na Figura 12(A) é apresentado o potencial de membrana. Após o estímulo elétrico externo que a célula recebe, ilustrado na Figura 12(B), ocorre a despolarização e a repolarização do neurônio indicado pela linha vermelha pontilhada e pela linha azul traço-pontilhada.

Para ocorrer a despolarização do potencial de membrana, é necessário que o neurônio receba um estímulo elétrico, Figura 12(B), assim os canais de sódio se abrem e permitem que os íons passem do meio extracelular para o intracelular. A função de ativação  $m$  mostrada na Figura 12(C) representa essa etapa de influxo<sup>10</sup> de íon sódio no neurônio. Quando o estímulo é aplicado,

<sup>10</sup> processo que desloca os íons do meio extracelular para o meio intracelular.

Tabela 3 – Funções auxiliares que compõem a modelagem dos canais portões responsáveis pela regulação das correntes iônicas dependentes de voltagem do modelo de Hodgkin-Huxley.

Funções dos canais de Sódio	Funções dos canais de Potássio
$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m,$ $\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h,$ $\alpha_m(V_m) = 0,1 \frac{V_m - 40}{1 - \exp[-(V_m - 40)/10]},$ $\beta_m(V_m) = 4,0 \exp[-(V_m + 65)/18],$ $\alpha_h = 0,07 \exp[-(V_m + 65)/20],$ $\beta_h = \frac{1}{1 + \exp[-(V_m + 35)/10]}.$	$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n,$ $\alpha_n(V_m) = 0,01 \frac{(V_m + 55)}{1 - \exp[-(V_m + 55)/10]},$ $\beta_n(V_m) = 0,125 \exp[-(V_m + 65)/80].$

Fonte: Adaptado de (2).

a função  $m$  cresce (linha sólida vermelha da Figura 12(C)) até atingir o valor 1 indicando que todos os canais de sódio estão abertos.

Após o potencial de membrana  $V_m$  atingir o potencial de corte do íon  $\text{Na}^+$  e cessar o influxo de íons, a função  $h$  que promove o fechamento desses canais é ativada, veja a Figura 12(D). Note que a medida que  $m$  chega ao seu máximo,  $h$  decai para fechar os canais de sódio e isso promove o decaimento da função  $m$  indicado pela linha rosa tracejada na Figura 12(C).

Simultaneamente ao processo de abertura e fechamentos dos canais de sódio, ocorre a abertura dos canais de potássio. A abertura dos canais de potássio é representada pela ativação da função  $n$ , Figura 12(E), que promove o efluxo<sup>11</sup> de íon potássio, reduzindo parcialmente a polaridade do neurônio.

A abertura dos canais de potássio, juntamente com o fechamento dos canais de sódio e o canal leak, promovem a repolarização do potencial de membrana do neurônio. A partir desses dois mecanismos de despolarização e repolarização utilizado as funções que regulam a abertura e o fechamento de canais iônicos é possível reproduzir o disparo de um neurônio.

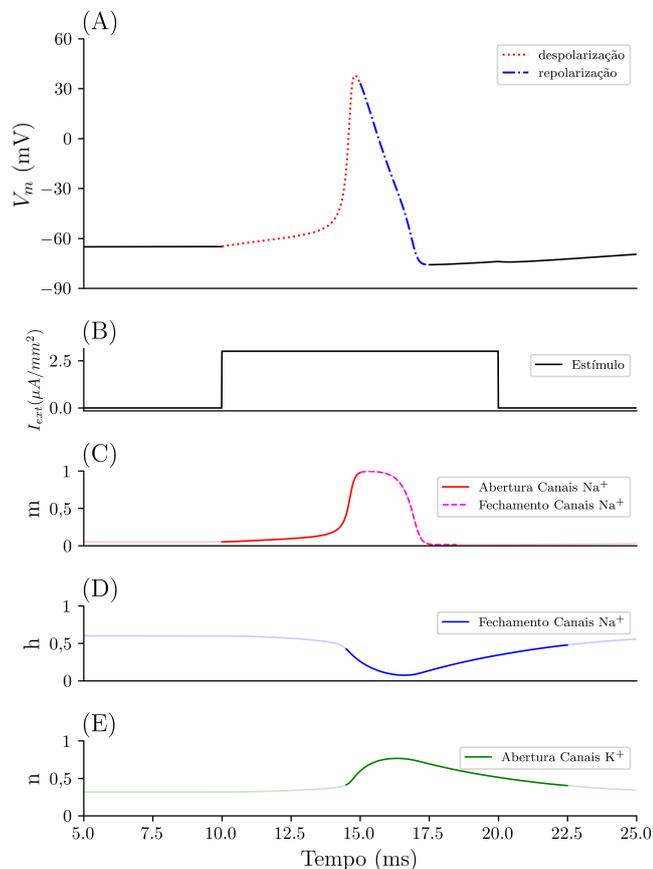
A corrente externa aplicada ao neurônio no modelo de Hodgkin-Huxley é uma variável exógena, isso significa que podemos controlá-la<sup>12</sup> para verificar a resposta do potencial de membrana. Porém, nem toda a correntes externas aplicadas ao neurônio produzem disparos neuronais, veja a Figura 13.

Na Figura 13(A) é apresentado o potencial de membrana frente a aplicação de três estímulos diferentes. Estímulo (I), Figura 13(B), tem-se o potencial de membrana atingindo o potencial de ação, ou simplesmente o disparo. Já no estímulo (II), Figura 13(B), mesmo o neurônio recebendo

<sup>11</sup> processo que desloca íons do meio intracelular para o extracelular.

<sup>12</sup> por exemplo, via as técnicas experimentais *current-clamp*, *voltage-clamp* e *patch clamp*(3).

Figura 12 – Evolução temporal do potencial de membrana do modelo de Hodgkin-Huxley. Em (A) a voltagem do potencial, em (B) a corrente externa aplicada no neurônio. Em (C), (D) e (E) as funções  $m$ ,  $h$  e  $n$  que regulam a abertura e o fechamento dos canais iônicos.



Fonte: O autor.

um sinal com amplitude e duração, esse sinal não é suficiente para desencadear um disparo. Por fim, apesar do estímulo (III), Figura 13(B), ser composto por dois pulsos de amplitude e duração suficientes para desencadear dois disparos, a resposta do potencial de membrana é simplesmente um único disparo, veja na Figura 13(A).

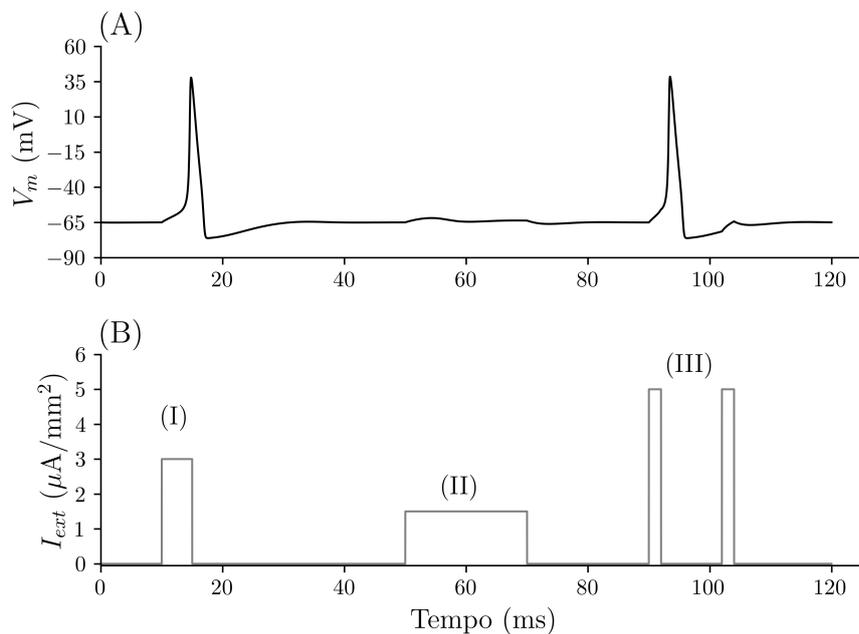
Estudos sobre a característica da corrente externa necessária para que o potencial de membrana desencadeie o disparo neuronal foram realizados por Louis Lapicque, que conclui a existência de dois parâmetros: *rheobase*<sup>13</sup> e *chronaxie*<sup>14</sup> (29, 30). A Figura 14 mostra o espaço de parâmetro da frequência de disparos em função da amplitude do estímulo externo  $I_{ext}$  pelo tempo que o estímulo é aplicado.

Para cada ponto da Figura 14 foi realizada uma simulação com 1000 ms onde foi fixado o tempo e a amplitude do estímulo. Tomando como exemplo o tempo de estímulo de 200 ms, independente da amplitude da corrente externa aplicada, não existe nenhuma frequência de disparos, isso é representada pela região (I) na cor preta na Figura 14. Por outro lado, se fixar a amplitude do estímulo em 200 pA, após os 400 ms de estímulo, pode-se notar que a frequência de disparos do neurônio é de 5 Hz, região azul-escura da Figura 14, e aumenta linearmente até os 25 Hz

<sup>13</sup> Amplitude mínima da corrente externa.

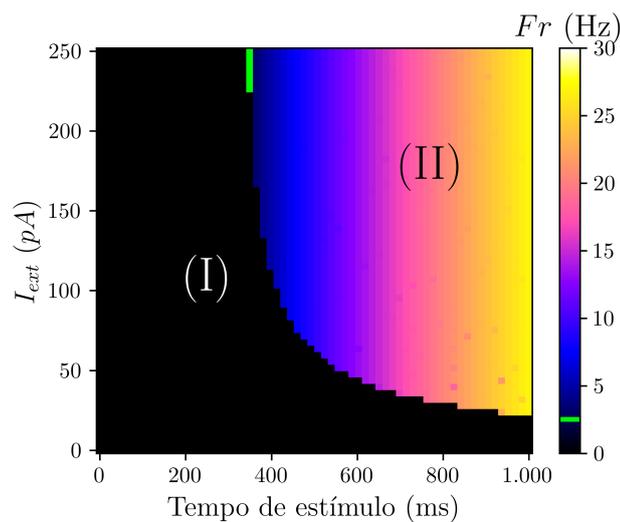
<sup>14</sup> Tempo mínimo do estímulo.

Figura 13 – Potencial de membrana frente a diferentes estímulos. O estímulo (I) tem amplitude de  $3 \mu\text{A}/\text{mm}^2$  aplicado por 5ms. O estímulo (II) tem amplitude de  $1,5 \mu\text{A}/\text{mm}^2$  por 20ms. Por fim, o estímulo (III) são aplicados dois pulsos de amplitude  $5 \mu\text{A}/\text{mm}^2$  durante 1 ms cada com um intervalo de 10 ms entre eles.



Fonte: O autor.

Figura 14 – Espaço da corrente injetada pelo tempo de estímulo externo mostrando a curva *rheobase-chronaxie*. Na região (I) não existem disparos neuronais, já na região (II) já foi superado o *rheobase* e a *chronaxie*, dessa forma a quantidade de disparos aumenta proporcional a aplicação do estímulo externo. O tempo de simulação foi de 1.000 ms. A marcação em verde no espaço de parâmetros indica o instante em que começa a ter disparos de 2Hz.



Fonte: O autor.

conforme o tempo de estímulo cresce, região (II) da Figura 14.

## 2.7 CORRENTES PERSISTENTE DE ÍONS POTÁSSIO LENTA

Os modelos básicos de correntes iônicas descritos por Hodgkin e Huxley envolvem apenas correntes de íons Sódio e Potássio escritos na seção anterior, mas existem muitas variantes disponíveis para obter resultados mais adequados para cada tipo de célula (31). A corrente persistente de íons de potássio que usamos é mostrada em (31) e foi descrita por Yamada, Koch, e Adams (22):

$$I_M = \bar{g}_M p (V - E_K), \quad (2.15)$$

$$\frac{dp}{dt} = (p_\infty(V) - p) / \tau_p(V),$$

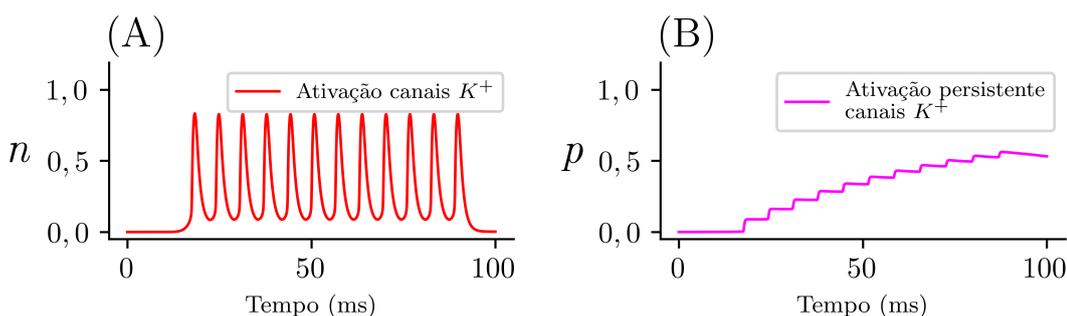
$$p_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp[-(V + 35)/10]},$$

$$\tau_p(V) = \frac{\tau_{\max}}{3.3 \exp[(V + 35)/20] + \exp[-(V + 35)/20]}.$$

onde a máxima condutância dos canais de Potássio lento é  $\bar{g}_M = 0,035 \text{ mS/cm}^2$  e  $\tau_{\max} = 1 \text{ s}$  é uma constante de tempo do quão rápido os canais de Potássio lento se abrem em resposta a alterações na voltagem da membrana do neurônio (1).

A diferença entre as correntes potássio  $K^+$  base no modelo de Hodgkin-Huxley e as correntes persistentes lentas  $K^+$  é a forma da proporção de canais abertos  $p$  ao longo do tempo. Enquanto a abertura e dos canais  $K$  é rápida, as correntes persistentes lentas são lentas porque a proporção de canais abertos abre lentamente, veja Figura 15.

Figura 15 – Diferença entre as correntes de Potássio. Em (A) é mostrada a variável que regula a ativação das correntes iônicas de potássio base do modelo de Hodgkin-Huxley. Em (B) é a variável que regula a ativação lenta dos canais de potássio.



Fonte: O autor.

Na Figura 15(A), para cada pico da função  $n$  significa que ocorreu a abertura máxima dos canais de potássio base do modelo de Hodgkin-Huxley. Essa corrente de potássio é responsável pela repolarização do neurônio como já foi explicado na Seção 2.6.

A diferença da corrente lenta é que os canais que permitem o efluxo de potássio abrem de maneira gradual, veja Figura 15(B). Esse mecanismo é responsável por mudar a dinâmica do potencial de membrana e as suas diferenças com relação ao modelo de Hodgkin-Huxley sem essas correntes são apresentadas no Capítulo 5.

É importante ressaltar que apesar do presente trabalho tratar apenas de íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  existem outros íons, por exemplo, cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) que também tem sua importância na regulação do comportamento do potencial de membrana (1, 9, 31, 32).

### 3 REDES E REDES NEURONAIS

Nesse Capítulo será abordado o conceito de redes neuronais em que promove a interação entre vários neurônios. Na Seção 3.2 é feita a modelagem de uma rede mediante grafos descritos na Seção 3.1, em que os vértices são os neurônios e as arestas são as sinapses.

As sinapses são regiões físicas onde ocorre a interação entre dois neurônios. Na Seção 3.3 é apresentado de maneira descritiva e visual do que é uma sinapse, para então na Seção 3.4 apresentar como incluir a corrente sináptica dos neurônios pré-sinápticos no potencial de membrana do neurônio pós-sináptico.

#### 3.1 GRAFOS

Um grafo  $\mathcal{G}$  é um conjunto finito não vazio, em que seus elementos são pares ordenados de dois conjuntos, isto é,  $\mathcal{G} = \mathcal{G}(\mathcal{V}, \mathcal{E})$ . O conjunto  $\mathcal{V} = \{v_1, \dots, v_n\}$  é o conjunto dos  $v$ -ésimos vértices e  $\mathcal{E} = \{e_s\}$  o conjunto das  $e$ -ésimas arestas. Essa não é a definição mais formal de grafos, para definições mais robustas consulte Harary (33) e West (34). Associado a cada grafo  $\mathcal{G}$  pode-se definir duas matrizes importantes, a matriz de adjacência e a matriz de graus (34).

A matriz de adjacência recebe este nome porque fornece uma informação a respeito dos vértices adjacentes. Diz-se que dois vértices  $v_i$  e  $v_j$  são adjacentes se existe uma aresta  $e_{i,j} = \{v_i, v_j\}$  que os conecta. A matriz de adjacência é definida da seguinte maneira (34):

$$A_{i,j} = \begin{cases} 0, & \text{se } v_i \text{ não é adjacente ao } v_j, \\ 1, & \text{se } v_i \text{ é adjacente ao } v_j. \end{cases} \quad (3.1)$$

A quantidade de arestas associadas a um vértice  $v_i$  é definida como grau do vértice, representado por  $d_i$  (33, 34). A matriz de graus  $D$  é uma matriz cuja diagonal principal contém os graus dos vértices do grafo  $\mathcal{G}$ . O grau do vértice  $v_i$  também ser obtido através da soma dos elementos da linha  $i$  (ou coluna) da matriz de adjacência que indexa o vértice em questão, supondo que não exista um laço<sup>1</sup> nesse grafo  $\mathcal{G}$ .

Grafos são entes matemáticos gerais que podem ser utilizados em muitos contextos. Neste trabalho vamos utilizá-los para descrever redes e redes neuronais.

#### 3.2 REDES

Uma rede é definida por meio de um grafo em que os seus vértices representam os elementos da rede e as arestas as integrações entre esses elementos. Na Tabela 4 temos alguns exemplos de redes, quais são os seus vértices e arestas. Nesse trabalho descrevemos o potencial de membrana de um neurônio via uma equação diferencial, logo faz-se necessário a utilização de uma rede de sistemas dinâmicos.

<sup>1</sup> laço é uma autoconexão indicada pela aresta  $e_{i,i} = \{v_i, v_i\}$

Tabela 4 – Exemplos de Redes descritas por meio de grafos.

Rede	Vértice	Aresta
Internet	Computador ou roteador	Cabos e conexão <i>wireless</i>
<i>World Wide Web</i>	Página na internet	<i>Hyperlink</i>
Rede de citações	Artigos e patentes	Citação
Rede elétrica	Geradores e subestações	Linha de transmissão
Rede de amizades	Pessoa	Amizade
Rede metabólica	Metabólito	Reação metabólica
Rede neuronal	Neurônio	Sinapse
Cadeia alimentar	Espécies	Predação

Fonte: Adaptado de (35).

Redes de sistemas dinâmicos já foram utilizadas para modelar os mais diversos sistemas biológicos, físicos, químicos e sociais (36, 37, 38, 39, 40). É possível classificar as categorias de redes de sistemas dinâmicos com respeito às características das suas variáveis espaciais e temporais.

Na Tabela 5, é apresentada as redes de sistemas dinâmicos conforme a sua complexidade espaço-temporal, isto é, a quantidade de informações necessárias para especificar um único estado de configuração da rede. Cada uma das classificações têm sua dificuldade analítica, computacional e as suas limitações inerente a modelagem do sistema (41).

Tabela 5 – Classificação de sistemas dinâmicos acoplados, hierarquizados de maneira decrescente conforme a complexidade espaço-temporal.

Sistema dinâmico que compõem a rede	Espaço	Tempo	Variável de estado
Equações diferenciais parciais	contínuo	contínuo	contínua
Equações funcionais iteradas	contínuo	discreto	contínua
Cadeia de osciladores	discreto	contínuo	contínua
Redes de mapas acoplados	discreto	discreto	contínua
Autômato celular	discreto	discreto	discreto

Fonte: Adaptado de (42).

Um sistema dinâmico consiste em um modelo matemático capaz de expressar a evolução temporal de um conjunto de variáveis arbitrárias de natureza determinística ou estocástica, em um espaço contínuo ou discreto (43). A representação matemática de um sistema dinâmico pode ser expressa pela seguinte Equação:

$$\frac{d}{dt} \vec{x}(t) = \vec{F}(\vec{x}(t)), \quad (3.2)$$

em que  $\vec{x} \in \mathbb{R}^n$  é o estado do sistema em um instante  $t$  e foi representado por um vetor  $\vec{x}$  porque um único estado pode ser caracterizado conforme a dimensão  $n$  do sistema dinâmico. A função vetorial  $\vec{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  dita como cada componente de  $\vec{x}$  evolui no tempo. Esta não é a

definição mais formal de sistemas dinâmicos, definições mais robustas podem ser obtidas em trabalhos como de Ott (44) ou de Alligood, Sauer e Yorke (45).

A partir de um sistema dinâmico descrito pela Equação 3.2, pode-se obter uma rede de sistemas dinâmicos por meio de interação entre seus elementos através da seguinte expressão:

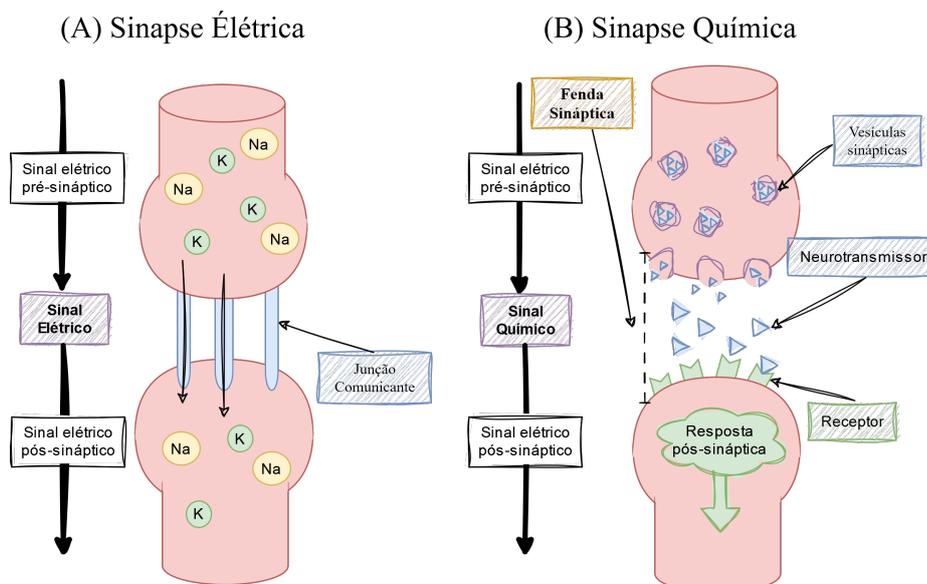
$$\frac{d}{dt}\vec{x}_n(t) = \vec{F}(\vec{x}_n(t)) + \zeta^{(n)}(\vec{X}_j(t)), \quad (3.3)$$

em que o subíndice  $n = 1, 2, \dots, N$  indica a quantidade de elementos da rede,  $\zeta^{(n)}$  é uma função que descreve como os estados  $\vec{x}_j$  dos  $j$ -ésimos elementos da rede interagem com os estados do elemento  $n$ . Neste exemplo,  $\zeta^{(n)}$  não depende do tempo, mas existem situações em que a função que rege o acoplamento entre os elementos se modifica com a evolução temporal da rede (46, 47, 48, 49, 50, 51, 52).

### 3.3 SINAPSES

O termo sinapse refere-se ao local microscópico em que ocorre a conexão entre dois neurônios e foi criado pelo fisiologista Charles Sherrington (1857-1952). Nela ocorre a *transferência sináptica* definida pelo mesmo fisiologista como a transferência de sinal pela sinapse (9, 11). Na sinapse ocorrem dois tipos de transferência sináptica, a sinapse elétrica e a sinapse química (11), veja a Figura 16. Como a transmissão sináptica é unidirecional, denomina-se o neurônio que transmite o sinal de pré-sináptico e o que recebe o sinal de pós-sináptico (1, 3, 9, 11, 24).

Figura 16 – Sinapses neuronais.



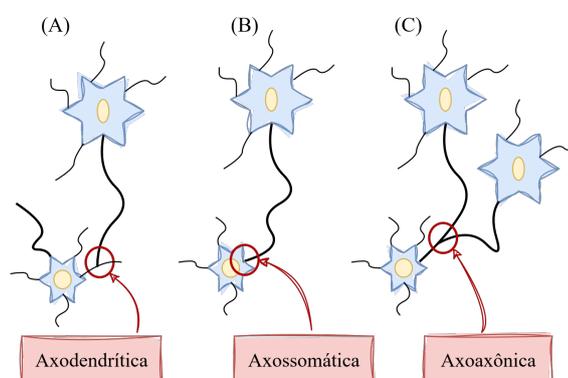
Fonte: Adaptado de (36).

As sinapses elétricas, também chamadas de junções comunicantes, são regiões de aproximadamente 3 nm de comprimento onde ocorre a aproximação entre neurônio pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico (9, 11). Ambas as membranas neuronais dessa região possuem canais iônicos especiais denominados junções comunicantes (ou *conexons*), veja a Figura 16(A), que em

determinadas situações formam canais acoplados de aproximadamente 2 nm de diâmetro, permissíveis a passagens de íons. Nesta situações, quando o neurônio pré-sináptico entra em atividade produzindo potenciais, as correntes iônicas podem fluir livremente pelas junções comunicantes (11). O fato de não existir intermediário químico faz com que esse tipo de transmissão sináptica seja da ordem de centésimos de milissegundos e produz um padrão de disparos sincronizante numa população neuronal (9, 11).

A maioria das sinapses no sistema nervoso são sinapses químicas, Figura 16(B), e elas têm um nível de complexidade funcional significativamente mais elevado do que as sinapses elétricas (9, 11). Sinapses químicas são especializadas em armazenamento e transporte de neurotransmissores e neuromoduladores por meio de vesículas sinápticas<sup>2</sup> que ao chegar nos terminais pré-sinápticos liberam conteúdo na *fenda sináptica*. Esse espaço denominado *fenda sináptica* mede entre 20-50 nm. Nela os neurotransmissores e neuromoduladores liberados estão livres para se conectar aos receptores do neurônio pós-sináptico, dessa maneira podem provocar alterações no potencial de membrana do neurônio alvo (11). Glutamato e GABA são os principais transmissores excitatórios e inibitórios no cérebro, e os principais receptores para o glutamato são chamados de AMPA e NMDA (1). Neste trabalho utilizamos o receptor AMPA.

Figura 17 – Classificação morfológica das sinapses. Em (A) uma sinapse axodendrítica, em (B) sinapse axossomática e em (C) uma sinapse axoaxônica.



Fonte: Adaptado de (11).

A morfofuncionalidade das sinapses químicas tem papel crucial em como os neurônios pré-sinápticos afetam o comportamento do potencial de membrana dos neurônios pós-sinápticos. Esse estímulo pode ser excitatório quando a densidade de vesículas sinápticas é igual ou inibitórias quando a quantidade de vesículas é assimétrica (11). Outro fator importante é a estrutura da sinapse, veja Figura 17, que pode ser (I) axodendrítica, quando o axônio pré-sináptico encontra o dendrito pós-sináptico, (II) axossomática quando o axônio pré-sináptico encontra o soma pós-sináptico e (III) axoaxônica quando axônio pré encontra o axônio pós-sináptico.

<sup>2</sup> Essas vesículas medem aproximadamente 50 nm de diâmetro.

### 3.4 REDES NEURONAIS

As redes neuronais se formam a partir da interação sináptica entre os neurônios. Segundo Gerstner e Kistler (24), em muitas áreas do cérebro, os neurônios são organizados em populações com propriedades semelhantes. Exemplos de populações neuronais são colunas no córtex somatossensorial e visual (53, 54) e grupos de neurônios motores (3).

Para construir uma população de neurônios similares por meio de uma rede, indexamos cada elemento com  $n$ . A Equação 3.4 mostra como é o potencial de membrana de cada neurônio na rede:

$$C_m \frac{dV_m^n}{dt} = -I_{\text{leak}} - I_{\text{ionic}} - I_{\text{syn}}^n + I_{\text{ext}}, \quad (3.4)$$

em que as correntes  $I_{\text{leak}}$ ,  $I_{\text{ionic}}$  são representadas pelas seguintes equações:

$$I_{\text{ionic}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V_m - E_{\text{Na}}) + \bar{g}_{\text{K}} n^4 (V_m - E_{\text{K}}) + \bar{g}_{\text{M}} p (V - E_{\text{K}}), \quad (3.5)$$

$$I_{\text{leak}} = \bar{g}_{\text{leak}} (V_m - E_{\text{leak}}). \quad (3.6)$$

A diferença da Equação 3.4 para a Equação 2.14 é a introdução da corrente sináptica  $I_{\text{syn}}^n$ . Esta corrente representa a interação entre os neurônio e pode ser expressa pela seguinte Equação:

$$I_{\text{syn}}^n = \sum_{k=1}^j A_{n,j} g_{\text{ex}} (V_{\text{rev}}^k - V_m^n), \quad (3.7)$$

em que a corrente sináptica  $I_{\text{syn}}^n$  que chega ao neurônio  $n$  depende da soma das  $j$ -ésimas correntes iônicas produzidas pelos outros  $j$ -ésimos neurônios da rede. A variável  $g_{\text{ex}}$  representa a condutância sináptica,  $V_{\text{rev}}^k$  é o potencial de reversão que assume o valor  $V_{\text{rev}}^n = 0$  em sinapses excitatórias, e  $V_m^n$  é o potencial de membrana do  $n$ -ésimo neurônio (55).

A matriz  $A_{n,j}$  é a matriz de adjacência que informa a estrutura conectiva da rede neuronal, e é definida pela seguinte condicionante:

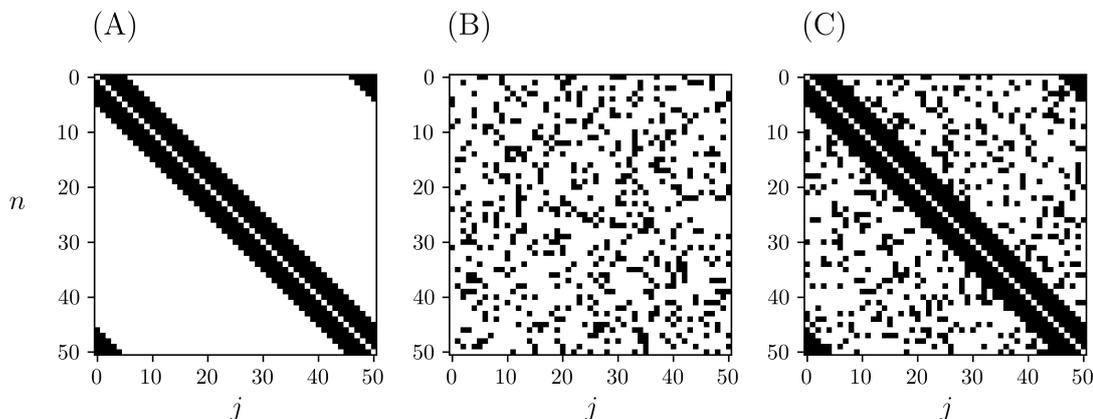
$$A_{n,j} = \begin{cases} 0, & \text{se o neurônio } n \text{ não esta conectado ao } j, \\ 1, & \text{se o neurônio } n \text{ esta conectado ao } j. \end{cases} \quad (3.8)$$

A partir de  $A_{n,j}$  define-se o grau  $d_n$  do  $n$ -ésimo neurônio que compõem a rede. O grau  $d_n$  do  $n$ -ésimo neurônio pode ser obtido meio da soma da  $n$ -ésima linha da matriz de adjacência. Como a matriz de adjacência da rede neuronal desconsidera as autoconexões,  $d_n$  indica quantidade total de conexões que o  $n$ -ésimo neurônio tem. Na Figura 18 é possível visualizar três matrizes de adjacências para diferentes estruturas de redes.

Neste trabalho, dentre as possíveis topologias das redes exploramos apenas a rede do tipo não-local. Redes não-locais tem grau  $1 < d_n \leq N$  e conexões dos  $n$ -ésimos neurônios ocorre apenas com os seus  $j$ -ésimos vizinhos à esquerda e a direita sem pular os elementos, conforme é mostrado na Figura 18(A). O único parâmetro modificado na estrutura das redes é quantidade de conexões  $c$ , definida pela seguinte expressão:

$$c = rN \quad \Rightarrow \quad r = \frac{c}{N}, \quad (3.9)$$

Figura 18 – Matrizes de adjacência pontos escuros tem valor 1 e brancos 0. Em (A) uma matriz de adjacência que descreve o acoplamento não-local cujo grau  $d_n = 10$ , em (B) uma matriz que descreve um acoplamento aleatório e em (C) uma matriz que representa a junção de acoplamento não-local com aleatório, ela foi construindo somando a matriz em (A) com a matriz em (B). Na construção dessas matrizes foi utilizada a condição: se  $n = j$  então  $A_{n,j} = 0$ , isto é, desconsideramos as autoconexões.

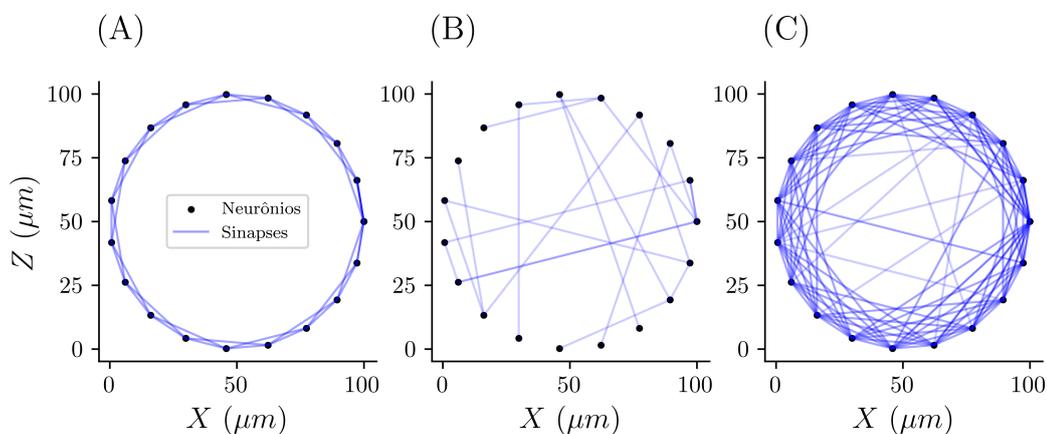


Fonte: O autor.

em que  $c$  é a quantidade de conexões em um sentido por neurônio e  $N$  o tamanho da rede. A variável  $r$  é chamada de raio de acoplamento que indica a quantidade a primeiros vizinhos em um sentido e assume valores entre  $0 < r < 0,5$ .

Com uma matriz de adjacência é possível construir a representação de redes em que os vértices representam os modelos de neurônios e as arestas são as sinapses. Porém, dependendo da quantidade de arestas e vértices, a visualização pode ser prejudicada, veja os grafos de exemplo na Figura 19.

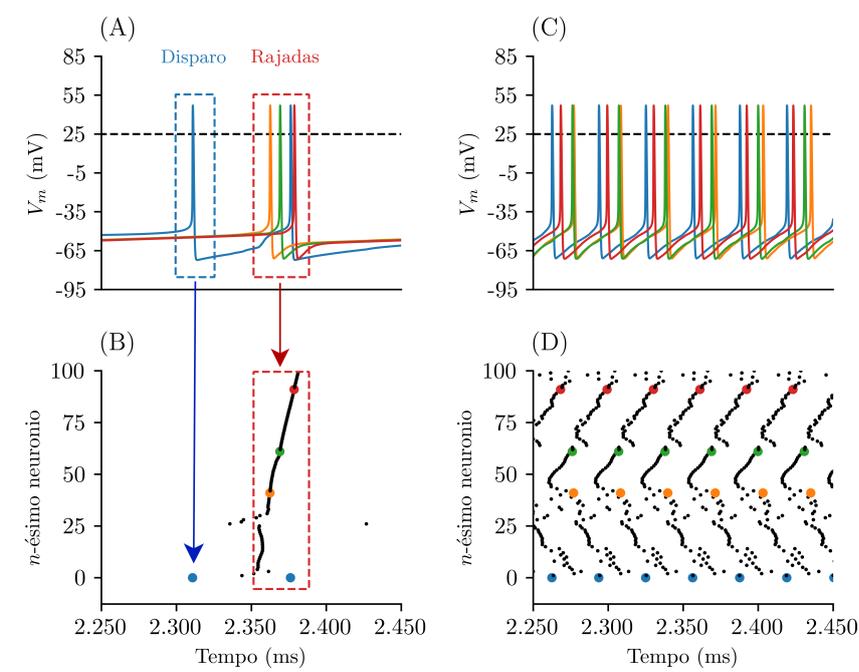
Figura 19 – Representação das redes definidas pelas matrizes de adjacência na Figura 18 em grafos. Em (A) uma rede com acoplamento de primeiros vizinhos (não-local). Em (B) acoplamento aleatório e em (C) a rede formada pela soma das matrizes de adjacência do acoplamento não-local e aleatório.



Fonte: O autor.

Quando se estuda um único neurônio é comum avaliar o gráfico do potencial de membrana

Figura 20 – Potencial de membrana e o *raster plot* de duas redes arbitrárias compostas por 100 neurônios. Os gráficos (A) e (C) representam os potenciais de membrana de 5 neurônios da rede e os gráficos (B) e (D) os *raster plots* com todos os neurônios. Sempre que houver um disparo nos gráficos (A) e (C) é marcado um ponto nos gráficos (B) e (D), as cores dos pontos referem-se às cores dos potenciais de membrana, por exemplo, note que o potencial de membrana azul no gráfico (A) quando ocorre o disparo anota-se um ponto neste instante no gráfico (B) para indicar que houve um disparo.



Fonte: O autor.

ao longo do tempo, mas quando se trata de redes a avaliação de todos os potenciais é prejudicada, tornando a visualização um tanto quanto difícil. No estudo de redes neuronais uma visualização relativamente comum é o chamado *Raster plot*, veja a Figura 20.

O *Raster plot* é um gráfico de eventos e o evento em questão é o potencial de ação do neurônio: toda vez que o potencial de membrana atinge o limiar para desencadear o potencial de ação anota-se um ponto no *Raster plot*.

Na Figura 20 o gráfico (A) apresenta 5 potenciais de membrana sobrepostos, quando o neurônio azul dispara anota-se o ponto azul no *raster plot* do gráfico (B), isso foi indicado pelas flechas azuis. Os outros pontos em preto no gráfico (B) são os disparos dos outros 90 neurônios da rede, os potenciais de membrana desses neurônios não foram desenhados no gráfico (A) para evitar ainda mais sobreposição de potenciais.

Quando os neurônios disparam todos juntos devido à sobreposição dos potenciais é difícil definir qual dos neurônios disparou primeiro apenas olhando para o potencial, porém ao visualizar o *raster plot* na Figura 20(B) podemos verificar no retângulo rosa próximo dos 2.350ms que existe uma sequência temporal de disparos e depois os outros neurônios vão disparando produzindo uma linha preta inclinada. Outra vantagem de utilizar o *raster plot* é a possibilidade de ter uma visualização geral da rede. Toda vez que é registrado o potencial de ação na Figura 20(C) anota-se

um ponto no gráfico (D) da mesma Figura.

### 3.5 ESTADOS COERENTES, QUIMERA E INCOERENTES

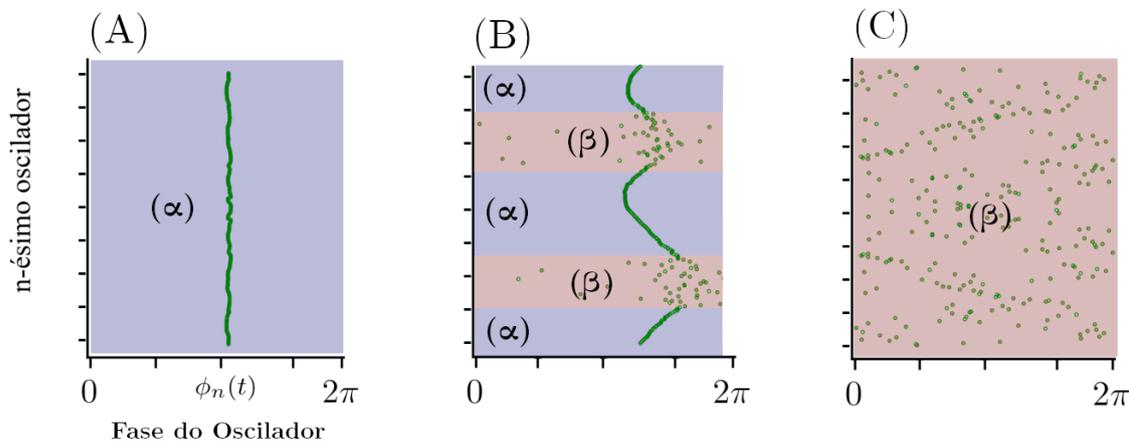
O estudo de redes de osciladores de fase é utilizado para modelar sistemas físicos, químicos, biológicos e sociais (56, 57, 58, 59, 60). Uma rede canônica composta por  $n$  osciladores de fase é a de Kuramoto, definida pela seguinte expressão (61):

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_n + \frac{K}{N} \sum_j^N \text{sen}(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (3.10)$$

em que  $K$  é a constante de acoplamento entre os osciladores e  $\omega_n$  a frequência natural de cada oscilado.

O comportamento que uma rede de osciladores de fase pode assumir depende da interação dos seus elementos. Esses estados são classificados como: (I) estado coerente, (II) estado incoerente e (III) estado quimera (62, 63, 61, 64). A Figura 21 mostra as possíveis configurações de rede de osciladores de fase.

Figura 21 – Estados possíveis de uma rede de osciladores de fase. Em (A) a região  $\alpha$  representa o estado coerente onde a fase é igual para os osciladores. Em (B) existem regiões  $\beta$ , que representa a região incoerente das fases, e regiões  $\alpha$  coerentes, isso caracteriza o estado quimera. Em (C) existe apenas a região  $\beta$  caracterizando o estado incoerente. Esta imagem representa apenas um instante de tempo.



Fonte: O autor.

Os estados coerentes ocorrem quando a fase dos osciladores que compõem a rede tem o mesmo valor, já os estados incoerentes emergem quando fase de cada oscilador evolui de maneira aparentemente independente (63), por fim, o estado quimera é caracterizado pela coexistência dos estados coerente e incoerente (64).

Para todos os macroestados de classificação das redes existem evidências experimentais em redes de osciladores óticos (65), sistemas químicos representados por osciladores de fase (66, 67, 68) e sistemas biológicos em que neurônios representados por osciladores de fase (23). Além disso, existem estudos analíticos e computacionais a respeito das condições para que redes apresentem o estado quimera (69, 70, 71).

Comparar os estados possíveis é uma tarefa que condicionada a escolhas de métricas capazes de estabelecer diferenças entre os elementos que compõem a rede e para isso é importante que eles tenham uma variável em comum, por exemplo, na Figura 21 as variáveis comuns são fases  $\phi_n(t)$  dos  $n$ -ésimos osciladores.

Tendo em vista que as principais regiões do potencial de membrana são o potencial de ação (disparo) e o período refratário (repouso) pode-se transformar o neurônio em um oscilador de fase levando em conta esses dois eventos. A maneira como isso será feito é apresentada Capítulo 4.

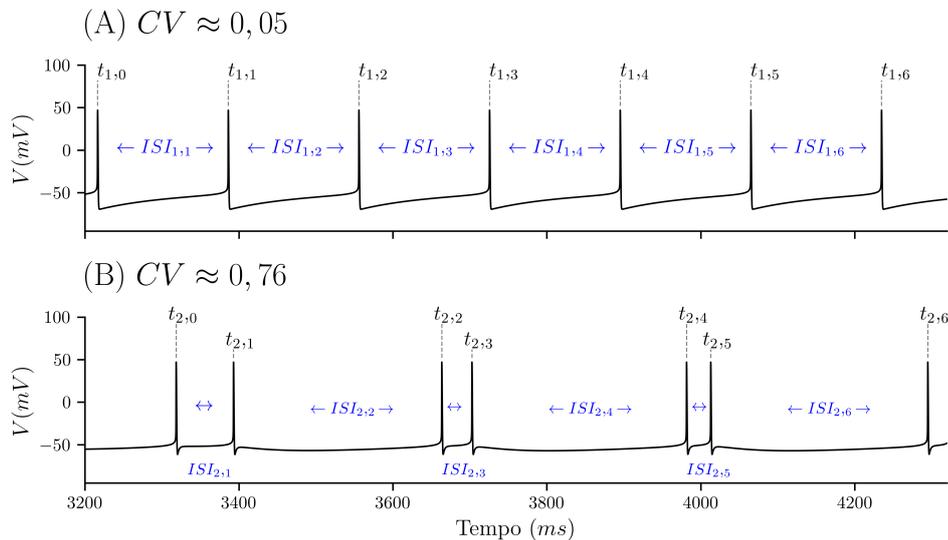
## 4 MÉTRICAS PARA DIAGNÓSTICOS E METODOLOGIA

Neste Capítulo são apresentadas as métricas utilizadas para caracterizar os estados das redes de neurônios de Hodgkin-Huxley. Existem métricas utilizadas para a caracterização individual dos elementos, como, por exemplo, Frequência de Disparos  $Fr$  (*Firing Rate*) e o coeficiente de variação  $CV$ , que fornecem informação a respeito do padrão de disparo individual do neurônio (72, 55). Outras métricas caracterizam a interação dos elementos que compõem a rede neuronal, por exemplo, o parâmetro de ordem de Kuramoto (61).

### 4.1 FREQUÊNCIA DE DISPAROS E *INTERSPIKE INTERVAL*

Um neurônio recebe estímulos que promovem a mudança do potencial de membrana, essa mudança ao atingir um determinado limiar acarreta um disparo neuronal. Dessa maneira podemos construir um conjunto  $T$  contendo todos os  $t_m$  tempos dos  $m$  disparos do neurônio em questão, em que  $m = 0, 1, 2, \dots, M$ , e através deste conjunto define-se então o conjunto de intervalos de tempo entre disparos  $ISI$  (*interspike interval*) do neurônio.

Figura 22 – Intervalo entre disparos ( $ISI$ ) e o Coeficiente de variação ( $CV$ ). Em (A) temos os tempos de disparo  $t_{1,m}$  e o  $ISI_{1,m}$  do neurônio 1. Em (B) temos os tempos de disparo  $t_{2,m}$  e o  $ISI_{2,m}$  do neurônio 2, foram colocadas setas para indicar entre quais disparos o  $ISI$  em questão se refere.



Fonte: O autor.

Os elementos do conjunto  $ISI$  são definidos pela diferença de tempo entre os disparos consecutivos, para o  $m$ -ésimo disparo temos a seguinte expressão:

$$ISI_m = t_{m+1} - t_m. \quad (4.1)$$

Assim é possível definir o conjunto  $ISI = \{ISI_0, ISI_1, \dots, ISI_M\}$  de um único neurônio. Quando se trata de vários neurônios utiliza-se dois subíndices separados por vírgula no tempo  $t$

e nos  $ISI_m$ , assim é possível representar os  $m$ -ésimos  $ISI$  dos  $n$ -ésimos neurônios na seguinte notação  $ISI_{n,m}$ . A Figura 22 apresenta uma representação visual dos tempos de disparos  $t_{1,m}$  e  $t_{2,m}$  de dois neurônios, e os seus respectivos  $ISI_{n,m}$ .

O conjunto  $ISI$  é utilizado para calcular a frequência de disparos em hertz de um neurônio, utilizamos a seguinte expressão:

$$Fr = \frac{1}{\mu(ISI)} \quad (4.2)$$

em que  $\mu(ISI)$  é a média aritmética de  $ISI$ .

O  $ISI$  também pode ser utilizado para estabelecer diferenças entre a regularidade de disparos neuronais, isso é feito através do coeficiente da variação do  $ISI$  que é uma medida de dispersão dos intervalos de tempo entre os disparos (1). O coeficiente de variação  $CV$  é definido pela seguinte expressão:

$$CV = \frac{\sigma(ISI)}{\mu(ISI)}, \quad (4.3)$$

em que  $\sigma(ISI)$  representa o desvio padrão e  $\mu(ISI)$  a média aritmética do conjunto de valores de  $ISI$ .

Um ponto importante é que para calcular  $Fr$  e  $CV$  a partir do  $ISI$  é necessário que existam pelo menos dois disparos, caso contrario os valores dessas métricas são zero. Com dois disparos é possível determinar pelo menos um intervalo entre disparos, porém o conjunto com única amostra não fornece  $\mu(ISI)$  e  $\sigma(ISI)$  representativos para avaliar o comportamento de um único neurônio.

Na Figura 22(A) é possível verificar que os valores de  $ISI_m$  do primeiro neurônio são aproximadamente iguais, o valor de  $CV \approx 0,05$  indica que os disparos são regulares ou *regular spikes* (RS), ao passo que, neurônio no gráfico (B) da mesma Figura tem um  $CV \approx 0,77$  indicando uma irregularidade nos disparos, que pode se manter no tempo produzindo rajadas de disparos ou *spike-burst* (SB) (72).

Ambas as métricas  $Fr$  e  $CV$  podem ser utilizadas em redes calculando a média dos elementos, segue a expressão para o cálculo da frequência média de disparos

$$\overline{Fr} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N Fr_n, \quad (4.4)$$

em que  $Fr_n$  é a frequência média de disparos do  $n$ -ésimo neurônio, e o coeficiente de variação uma rede composta por  $n$  elementos:

$$\overline{CV} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N CV_n, \quad (4.5)$$

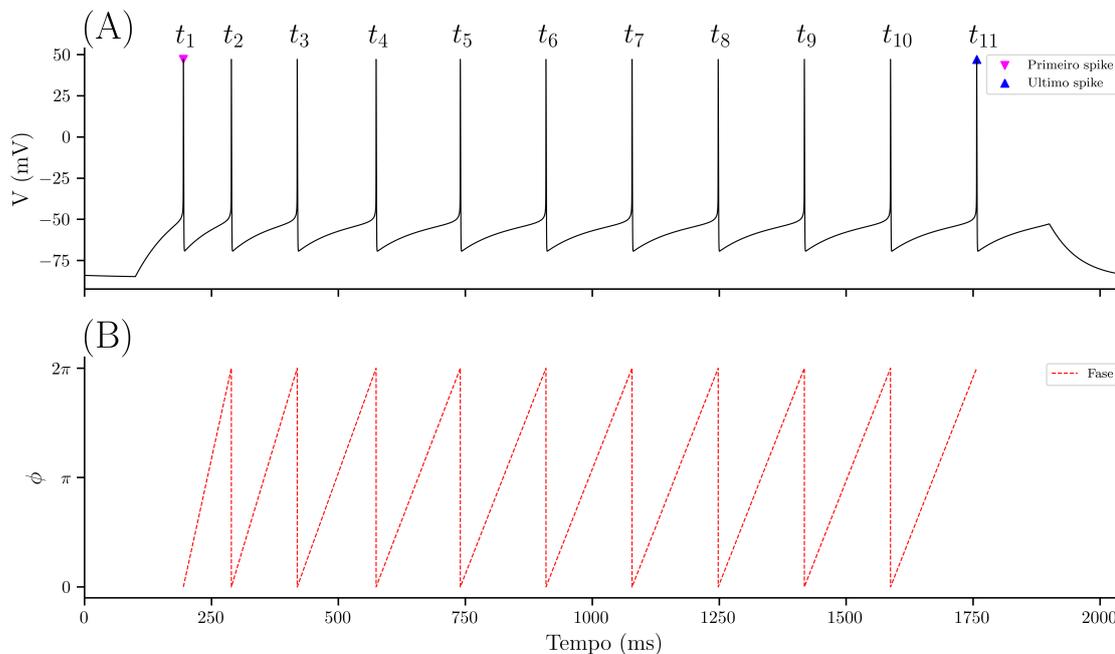
em que  $CV_n$  é o coeficiente de variação de cada um dos  $n$  elementos da rede.

## 4.2 FASE DO POTENCIAL DE MEMBRANA

Considerando o intervalo de tempo  $t$  em que ocorrem  $m = 1, 2, \dots, M$  disparos (*spikes*) de um neurônio, pode-se definir a fase do potencial de membrana desse neurônio da seguinte

maneira:

Figura 23 – Definindo a fase do potencial de membrana. No gráfico (A) é exibido o potencial da membrana do modelo de Hodgkin-Huxley com corrente de potássio lento,  $t_1, t_2, \dots, t_{11}$  são os tempos em que ocorrem spikes. No gráfico (B) é exibida a fase do potencial, note que a fase  $\phi(t)$  é definida apenas no intervalo de tempo entre o primeiro spike  $t_1$  (triângulo magenta para baixo) e o último spike  $t_{11}$  (triângulo azul para cima).



Fonte: O autor.

$$\phi(t) = 2\pi \frac{t - t_m}{t_{m+1} - t_m}, \quad (4.6)$$

em que  $t_m$  é o tempo do  $m$ -ésimo disparo e  $t_{m+1}$  é o tempo do  $m + 1$ -ésimo disparo.

Quando  $t - t_m = 0$  implica que o tempo  $t$  é igual ao tempo do  $m$ -ésimo disparo  $t_m$  e quando  $(t - t_m)/(t_{m+1} - t_m) = 1$ ,  $t$  é igual ao tempo do  $m + 1$ -ésimo disparo  $t_{m+1}$ . Dessa forma, sempre que  $\phi(t) = 0$  ou  $\phi(t) = 2\pi$  o neurônio está disparando. A Figura 23(A) ilustra o comportamento do potencial de membrana e na Figura 23(B) como é representada a fase do potencial.

Em redes compostas por  $n = 1, 2, \dots, N$  neurônios, cada  $n$ -ésimo elemento possui fase  $\phi_n$  que pode ser definida por meio de uma modificação da equação 4.6 adicionando subíndices aos tempos de disparos e um termo de defasagem:

$$\phi_n(t) = 2\pi n + 2\pi \frac{t - t_{n,m}}{t_{n,m+1} - t_{n,m}}. \quad (4.7)$$

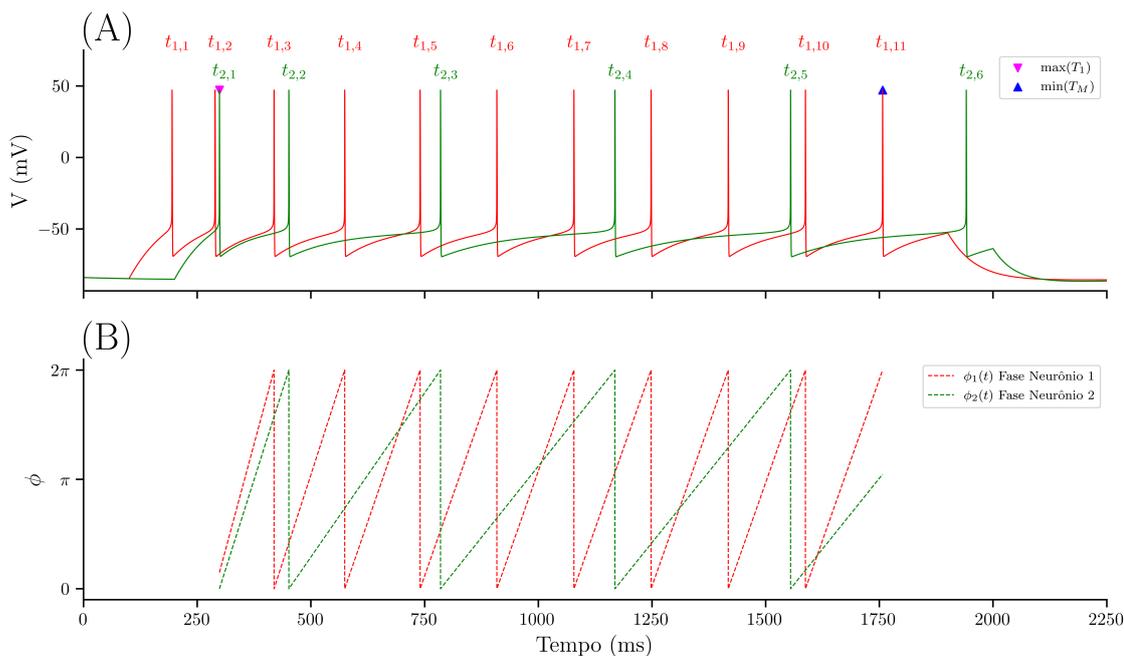
Na equação 4.7 o termo  $2\pi n$  serve para diferenciar as fases dos  $n$  neurônios entre si,  $t_{n,m}$  e  $t_{n,m+1}$  são os tempos do  $m$ -ésimo e  $m + 1$ -ésimo disparos do  $n$ -ésimo neurônio.

Cada  $n$ -ésimo neurônio tem o seu tempo de primeiro spike  $t_{n,1}$  e também o tempo do seu último spike  $t_{n,M}$ . Define-se então o conjunto de todos os tempos dos primeiros spikes  $T_1$  e o conjunto de tempo dos últimos spikes  $T_M$ . A fase  $\phi_n(t)$  dos neurônios da rede é definida dentro do intervalo de tempo  $t \in [\max(T_1), \min(T_M)]$ .

A Figura 24(A) ilustra como se comporta o potencial elétrico e a Figura 24(B) fases desses potenciais de uma rede composta por 2 neurônios com tempos de disparos diferentes.

A fase  $\phi_n(t)$  definida dentro do intervalo de tempo  $t \in [\max(T_1), \min(T_M)]$  deve-se a dois pontos. Primeiro é preciso garantir que todos os  $n$  neurônios tenham disparado pelo menos uma vez para definir suas respectivas fases. O segundo ponto, é preciso garantir a existência da fase de todos os neurônios da rede para um mesmo parâmetro de tempo  $t$ . Por exemplo, na Figura 24 o conjunto dos últimos spikes é  $T_M = \{t_{1,11}, t_{2,6}\}$ , após o tempo  $t_{1,11}$  não existe  $\phi_1(t)$  pela definição na equação 4.7, então não existe  $\phi_1(t)$  para  $t > t_{1,11}$  e isso limita também a existência da fase  $\phi_2(t)$  quando se trata de redes.

Figura 24 – Rede composta por 2 neurônios. No gráfico (A) temos o potencial de membrana de cada neurônio ao longo do tempo, os tempos dos spikes dos dois neurônios em cima de cada spike e os pontos em que ocorre  $\max(T_1)$  (triângulo magenta para baixo) e  $\min(T_M)$  (triângulo azul para cima), note que  $\max(T_1) = t_{2,1}$  e  $\min(T_M) = t_{1,11}$ . No gráfico (B) as fases dos potenciais de membrana dos neurônios 1 e 2 da rede. Foi desconsiderado o termo  $2\pi n$  de cada fase para que elas fiquem contidas no intervalo  $[0, 2\pi]$ .



Fonte: O autor.

### 4.3 PARÂMETRO DE ORDEM

O parâmetro de ordem de Kuramoto é uma ferramenta útil para identificar a sincronização global e local dos elementos que compõem uma rede. Para avaliar a sincronização global da rede utiliza-se o parâmetro de ordem global  $GOP$  (*Global Order Parameter*) (23, 72, 73, 74). Essa métrica considera as fases dos neurônios para construir  $N$  vetores de fase complexos utilizando a fórmula de Euler<sup>1</sup>, e então, avalia-se o módulo do vetor resultante da média aritmética entre

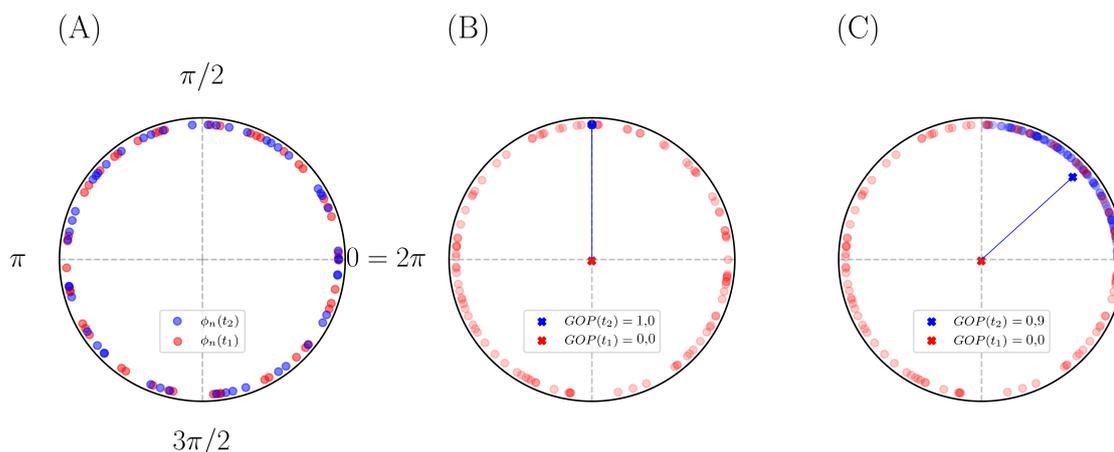
<sup>1</sup> Fórmula de Euler:  $e^{i\phi} = \cos(\phi) + i \sin(\phi)$

os vetores de fase complexos. O parâmetro de ordem global é definido por meio da seguinte expressão (23):

$$GOP(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_j^N \exp[i\phi_j(t)] \right|. \quad (4.8)$$

Caso os vetores de fase apontem para a mesmo sentido o valor de  $GOP(t) = 1$ , é dito então que rede está sincronizada neste instante  $t$ . Na situação em que cada vetor de fase aponta para um sentido ao avaliar o módulo do vetor resultante teremos  $GOP(t) \approx 0$  e isso indica que não existe sincronização de fase da rede neste instante  $t$ . A Figura 25 ilustra as fases de dois instantes arbitrários  $t_1$  e  $t_2$ .

Figura 25 – Comportamento do Parâmetro de Ordem Global em relação aos vetores de fase. Em (A) o conjunto de fases de uma rede em dois instantes azul e vermelho. Em (B) o conjunto das fases azuis está acumulado em  $\pi/2$  de forma de  $GOP(t_2) = 1$ , 0 ao passo que o conjunto das fases vermelhas esta cada uma em um sentido de modo de  $GOP(t_1) = 0$ . Em (C) o conjunto azul está no primeiro quadrante, o  $GOP$  assume então valores entre zero e um.



Fonte: O autor.

A média temporal do Parâmetro de Ordem Global fornece informação do comportamento temporal de rede e pode ser calculada através da seguinte equação:

$$\langle GOP \rangle = \frac{1}{(t_f - t_i)} \int_{t_i}^{t_f} GOP(t) dt, \quad (4.9)$$

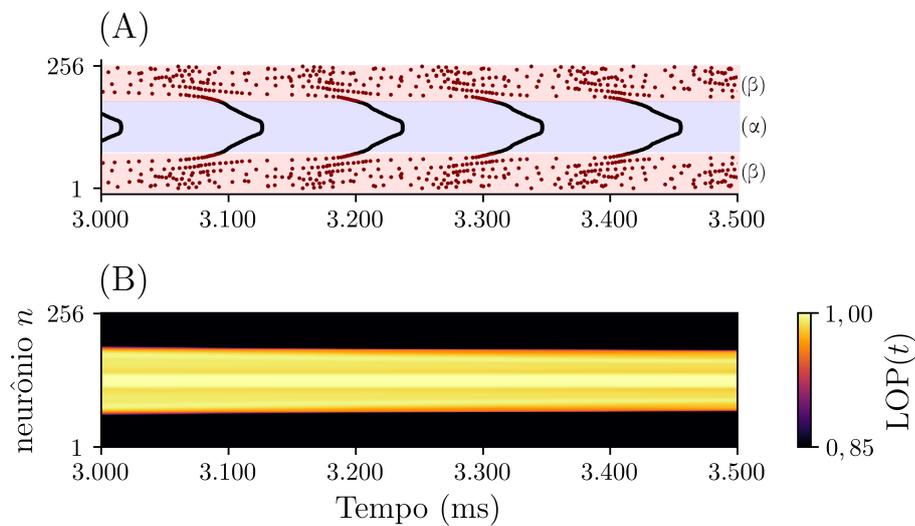
em que  $t_i$  e  $t_f$  são dois instantes de tempo arbitrários, tal que  $t_f > t_i$  para ser possível definir um intervalo de tempo em que será calculada a média temporal de  $GOP(t)$ .

O Parâmetro de Ordem Global é um bom estimador da configuração média da rede em função do tempo, com ele se é capaz de classificar o comportamento geral da rede em um instante apenas com um valor. Para se obter uma informação mais localizada com respeito ao comportamento local dos elementos utiliza-se o Parâmetro de Ordem Local  $LOP$  (*Local Order Parameter*) (23, 74) definido pela seguinte expressão:

$$LOP_n(t) = \left| \frac{1}{2\delta + 1} \sum_{j=n-\delta}^{n+\delta} \exp[i\phi_j(t)] \right|, \quad (4.10)$$

em que o parâmetro de ordem local  $LOP_n(t)$  do  $n$ -ésimo neurônio no instante  $t$  depende da soma das fases dos  $j$ -ésimos vizinhos. A quantidade de vizinhos em um sentido é determinada pela variável  $\delta$ . Neste trabalho o valor de  $\delta$  foi fixado em 5. Na Figura 26 é possível verificar o comportamento do  $LOP_n(t)$  com o *raster plot* da rede.

Figura 26 – Comparação do parâmetro de ordem local  $LOP_n(t)$  com o *raster plot* da rede neuronal. Em (A) é exibido o *raster plot* da rede e em (B) um mapa de calor do  $LOP_n(t)$  da rede. Note que no *raster plot* podemos identificar a região coerente  $\alpha$  na cor azul e a região incoerente  $\beta$  em vermelho e através do  $LOP_n(t)$  também é possível identificar essas regiões. A região com maior coerência local tende a ter um  $LOP_n(t) \approx 1$ , cor amarela, já a outra região (em preto) tem  $LOP_n(t) \leq 0,85$  é considerada incoerente.



Fonte: O autor.

A média temporal do Parâmetro de Ordem Local fornece a informação a respeito de como um neurônio  $n$  está em relação aos vizinhos ao longo do tempo, essa métrica pode ser calculada por meio da seguinte equação:

$$\langle LOP_n \rangle = \frac{1}{(t_f - t_i)} \int_{t_i}^{t_f} LOP_n(t) dt, \quad (4.11)$$

em que  $t_i$  e  $t_f$  são dois instantes de tempo que definem a janela onde será calculada a média temporal. Já a média espacial da média temporal pode ser calculada por meio da expressão:

$$\langle LOP \rangle = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \langle LOP_n \rangle. \quad (4.12)$$

A última métrica utilizada foi desenvolvida pelo Autor e consiste na determinação da quantidade de elementos incoerentes  $Q$ . Ela é calculada por meio de um algoritmo que leva em conta a média temporal do parâmetro de ordem local de cada neurônio e depois conta a quantidade de elementos acima de um limiar, isso pode ser feito através da seguinte função contagem, definida pela seguinte expressão

$$Q(s) = N - \sum_{n=1}^N H[\langle LOP_n \rangle - s], \quad (4.13)$$

em que  $N$  é a quantidade de neurônios na rede,  $\langle \text{LOP}_n \rangle$  representa a média temporal do  $\text{LOP}_n(t)$  dos  $n$ -ésimo neurônio e  $H$  é a função Heaviside, definida por:

$$H[x - s] = \begin{cases} 0, & \text{se } x < s, \\ 1, & \text{se } x \geq s, \end{cases} \quad (4.14)$$

sendo  $s$  o limiar do Parâmetro de Ordem Local a ser contabilizado na soma. A função  $H[\langle \text{LOP}_n \rangle - s]$  precisa retornar um vetor binário para ser possível contar a quantidade de elementos coerentes e subtrair do tamanho  $N$  da rede para obter a quantidade de elementos incoerentes  $Q$ .

Em princípio o que  $Q$  faz é determinar a quantidade de elementos incoerentes a partir de um limiar  $s$  em relação ao valor de  $\langle \text{LOP}_n \rangle$ , se a coerência local medida pela média temporal do  $\text{LOP}_n(t)$  ficar abaixo de  $s$  esse elemento é considerado incoerente com os seus vizinhos próximos.

#### 4.4 MÉTODOS NUMÉRICOS E COMPUTACIONAIS

Considerando o modelo de Hodgkin-Huxley padrão com as correntes de Sódio e Potássio na Equação 2.14 é necessário resolver seis equações para o sódio e três equações para o potássio (indicadas na Tabela 3). Ao adicionar as correntes persistentes de potássio lento são acrescentadas três equações. Solucionar todas essas equações em tempo hábil pode ser feito utilizando métodos numéricos. Os cálculos numéricos foram realizados nas linguagens Python e NEURON (75, 76).

O Python é uma linguagem de programação de alto nível, multiparadigma, amplamente utilizada na produção de scripts em vários setores, por exemplo, backend, desenvolvimento web, finanças, saúde, educação, *machine learning*, mídia, indústria, entre outros usos (77, 75).

O NEURON é uma linguagem de programação com interface gráfica construída para modelar neurônios individuais e redes neuronais. Com ela é possível construir neurônios biofísicos complexos de maneira fidedigna e gerenciá-los de maneira eficiente do ponto de vista computacional (76).

Existem bibliotecas que fazem a integração do NEURON ao Python chamadas PyNN e NetPyNE que facilitam a tarefa de criar neurônios, redes de neurônios e populações neuronais (78, 79, 80). As redes criadas utilizando essas ferramentas foram executadas em computadores locais da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

A integração das equações diferenciais é feita pelo NEURON, em algumas situações utiliza soluções analíticas para determinar o resultado e em outras situações utiliza o método escalonado de Crank-Nicholson (81).

Os códigos utilizados para calcular as métricas, os resultados das simulações e os gráficos para análise dos resultados estão disponíveis em um repositório do GitHub (82). Nele você pode consultar os algoritmos desenvolvidos para o cálculo das métricas, as estruturas das redes, as condições iniciais e as configurações para simulações para reproduzir os resultados.

## 5 RESULTADOS DE ÚNICO NEURÔNIO

Neste capítulo serão apresentados os resultados referentes a uma única célula do modelo neuronal de Hodgkin-Huxley com adição das correntes lentas de potássio. O tempo de simulação de uma única célula foi 5.000 ms com passo de integração de 0,01 utilizando a interface do NEURON para o Python.

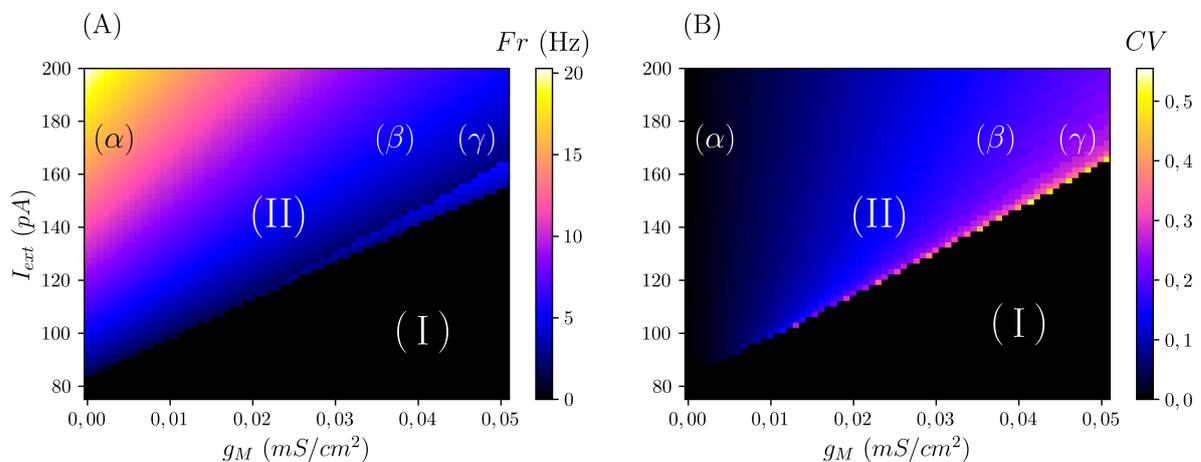
### 5.1 NEURÔNIO DE YAMADA, KOCH E ADAMS

O espaço de parâmetros de uma única célula do modelo de Yamada na Figura 27 foi separado em duas regiões (I) e (II).

Na região (I) da Figura 27, indicada pela cor preta na Figura 27(A), durante o tempo em que foi realizada a simulação não houve disparos. Não haver disparos pode ser porque a corrente injetada não atinge o *rheobase*, mas também pode ser devido tempo de simulação não atingir a *chronaxie*.

Na região (II) da Figura 27 ocorrem disparos com diferentes frequências como é possível verificar na escala de cores. Nessa região (II) onde ocorrem disparos pode-se verificar os diferentes *CV* gráfico (B) da Figura 27 que indica uma dispersão nos tempos de disparos. Os disparos em ( $\alpha$ ) têm frequência aproximada de 15Hz e *CV* próximo de zero indicando um disparo regular, os disparos em ( $\beta$ ) têm aproximadamente 5Hz e *CV* próximo de 0, 1, e existe uma região ( $\beta \rightarrow \gamma$ ) em que o *CV* chega próximo de 0, 2 indicando uma dispersão ainda maior do intervalo de tempo entre os disparos.

Figura 27 – Espaço de parâmetros de uma única célula do modelo de Yamada. No gráfico (A) é mostrada a variável frequências de disparos *Fr* em que na região (I) não há disparos e na região (II) existem disparos. No gráfico (B) a escala de cores indica o coeficiente de variação *CV* que permite estabelecer diferenças entre os tipos de disparos.



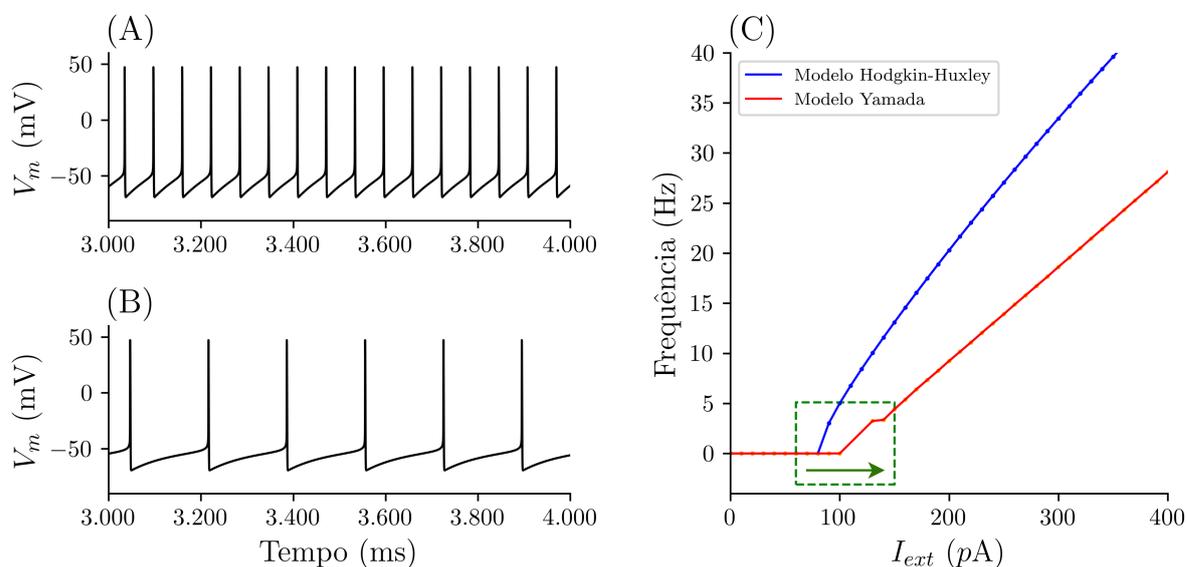
Fonte: O autor.

A inclusão de uma corrente iônica persistente de potássio ( $I_M$ ) é responsável pela adaptação da frequência de *spikes* no modelo de neurônio de Hodgkin-Huxley (22, 55) e combinada com outras correntes iônicas produzem biestabilidade na dinâmica do potencial de membrana (55), veja a Figura 27. Além disso, a adaptação da frequência de disparos tem um papel importante na sincronização de disparos neuronais (83, 2, 1).

Levando em conta este comportamento adaptativo da frequência de disparos, decidiu-se fixar a corrente de potássio lento no valor de  $g_m = 0,035\text{mS/cm}^2$ . Essa condutância foi escolhida por produzir frequências de disparos próxima à 5Hz. Para valores menores anulamos as correntes de potássio lento e recaímos no modelo de Hodgking-Huxley, e para valores maiores de  $g_m$  a frequência de disparos se torna cada vez menor e isso implica que é necessário aumentar o tempo de simulação para obter uma amostra representativa para o cálculo das métricas.

Os gráficos (A) e (B) da Figura 28 mostram uma comparação do potencial de membrana do modelo de Hodgkin-Huxley e o modelo de Yamada. A adaptação na frequência dos disparos pode ser observada nas curvas azul e vermelha no gráfico (C) da mesma Figura.

Figura 28 – Potencial de membrana do modelo de Hodgkin-Huxley e Yamada. Em (A) o modelo de Hodgkin-Huxley e em (B) o modelo de Yamada. Em (C) uma comparação entre a frequência de disparos dos dois modelos frente aplicações corrente externa  $I_{ext}$ . No retângulo verde tracejado, em (C), é possível verificar o deslocamento da corrente mínima para ocorrerem os disparos (*rheobase*).

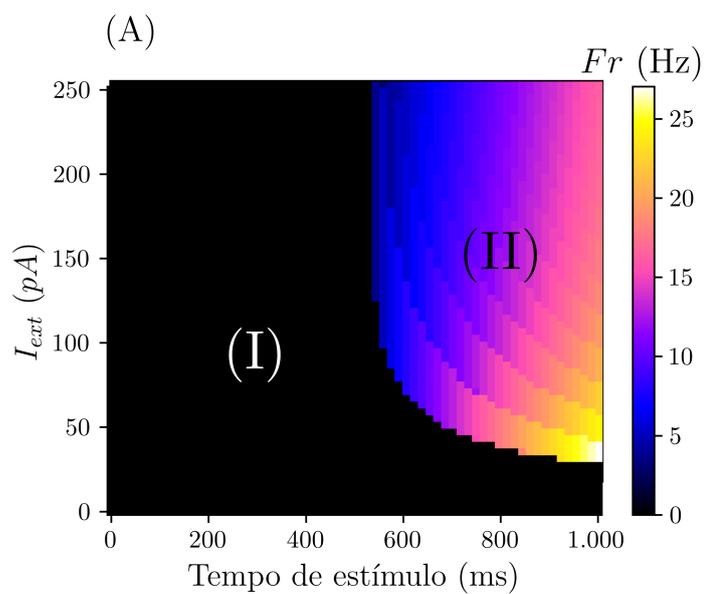


Fonte: O autor.

Outro aspecto observável no gráfico (C) da Figura 28 é no retângulo verde tracejado onde ocorre o deslocamento da corrente mínima aplicada para ocorrer os disparos (*rheobase*) ao comparar os dois modelos. A Figura 29 mostra a curva de *rheobase* e *chronaxie* do modelo de Yamada em que é possível verificar as combinações da corrente externa injetada na célula e o tempo mínimo dessa corrente para ocorrer os disparos em determinadas frequências.

Fixada a condutância dos canais de potássio lento, o próximo passo foi construir redes utilizando o modelo de Yamada.

Figura 29 – Espaço de parâmetros da corrente injetada pelo tempo de estímulo da corrente mostrando a curva *rheobase-chronaxie* do modelo de Yamada. Na região (I) não existem disparos neuronais, já na região (II) já foi superado o *rheobase* e a *chronaxie*, dessa forma a frequência de disparos aumenta conforme aplicação do estímulo externo, similar ao que acontece no modelo de Hodgkin-Huxley na Figura 14. O tempo de simulação foi de 1.000ms e a condutância  $g_m = 0,035\text{mS/cm}^2$ .



Fonte: O autor.

## 6 RESULTADOS REFERENTES AS REDES

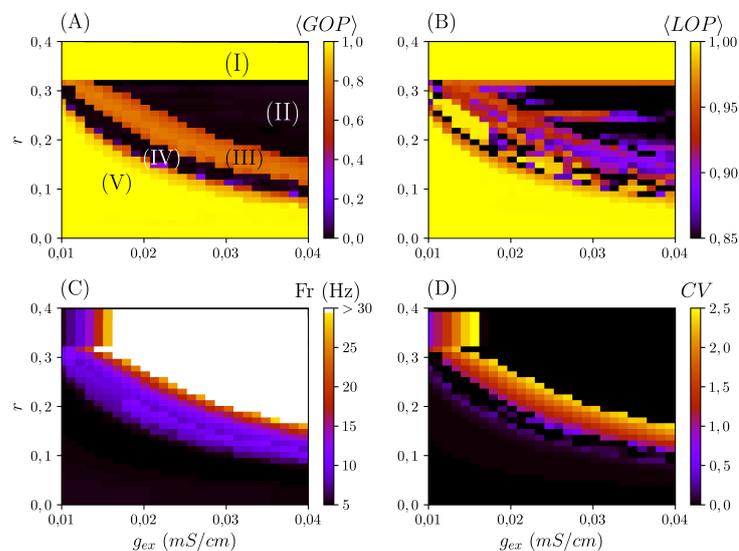
As redes neuronais utilizadas nessas simulações são compostas por 256 neurônios idênticos utilizando o modelo de Yamada, com estrutura similar à da Figura 19(A). Os resultados com respeito as redes foram separados subseções conforme a análise exploratória do espaço de parâmetros da condutância excitatória em função do raio de acoplamento e da corrente injetada. Em cada subseção também é apresentada a característica espaço temporal das redes norteadas por pontos específicos no espaço de parâmetros.

Para a construção dos espaços de parâmetros foi construída uma grade de 32 por 32 em ambas as variáveis de interesse. Em todas as simulações de redes foram simulados 25 segundos e desconsiderado o transiente de 22 segundos. O cálculo das métricas foi realizado na janela de amostral de 2 segundos e descartado o último segundo de simulação para ter uma amostra representativa para o cálculo das métricas.

### 6.1 RAI0 DE ACOPLAMENTO E CONDUTÂNCIA EXCITATÓRIA

Ao explorar o espaço de parâmetros do raio de acoplamento  $r$  em função da condutância excitatória  $g_{ex}$  foi necessário fixar a corrente externa em 170 pA, como resultado foi obtido os seguintes gráficos de  $\langle GOP \rangle$ ,  $\langle LOP \rangle$ ,  $\overline{Fr}$  e  $\overline{CV}$ , o espaço de parâmetros é mostrado na Figura 30. Utilizando o gráfico na Figura 30(A) subdividimos o espaço de parâmetros em cinco regiões representadas pelos algarismos romanos.

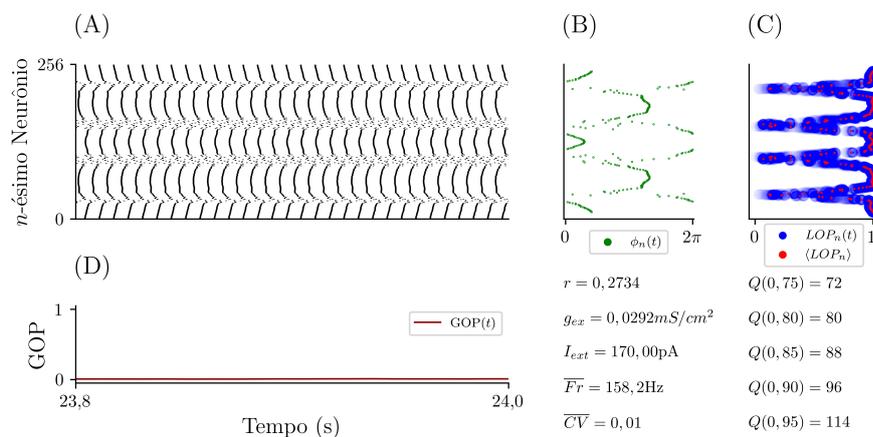
Figura 30 – Resultado da análise exploratória do espaço de parâmetros do raio de acoplamento em função da condutância excitatória. Os gráficos (A), (B), (C) e (D) representam  $\langle GOP \rangle$ ,  $\langle LOP \rangle$ ,  $\overline{Fr}$  e  $\overline{CV}$ , respectivamente. As redes são compostas por 256 neurônios, simulados o potencial de membrana por 25s com transiente de 22s.



Fonte: O autor.

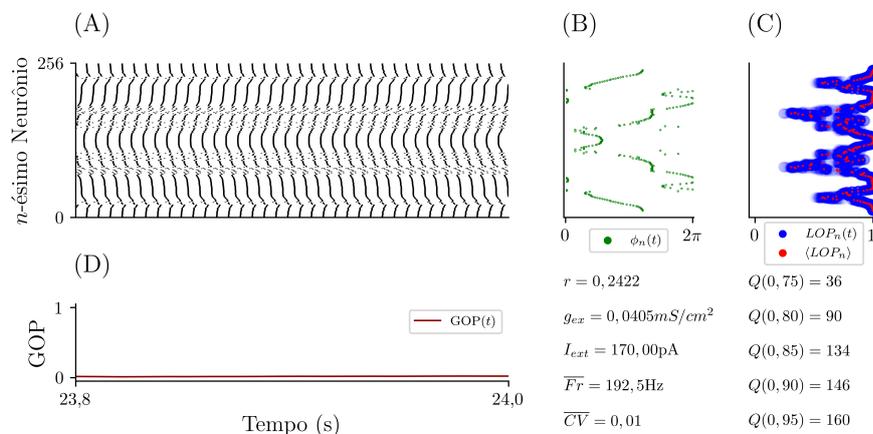
As regiões (I) e (I), na Figura 30(A), atingem frequências de disparos acima de 25 Hz, veja o gráfico (C) da mesma Figura. Nessas condições o modelo neuronal perde as características biofísicas e apresenta apenas o comportamento de um oscilador que não reflete o comportamento neuronal, veja as Figura 31 e Figura 32.

Figura 31 – Resultado da rede na região (I) do espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar.



Fonte: O autor.

Figura 32 – Resultado da rede na região (II) do espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar.

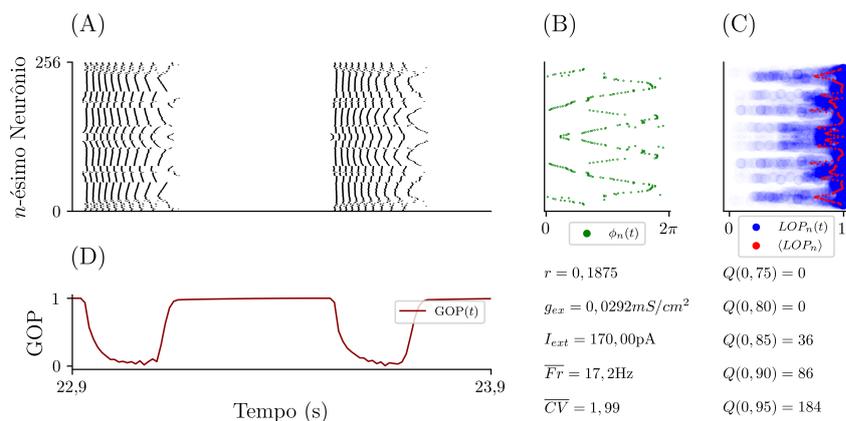


Fonte: O autor.

A região (III) é caracterizada pelo coeficiente de variação maior que 1, isso indica uma maior dispersão entre os intervalos entre disparos caracterizando a presença de rajadas de disparos (72), veja Figura 33. Durante a rajada de disparos é possível verificar que o parâmetro de ordem

global, Figura 33(D) se aproxima bastante de zero indicando que não existe coerência global da rede, porém o parâmetro de ordem local médio, pontos vermelhos na Figura 33(C), mostra que localmente ao longo do tempo existe uma coerência local.

Figura 33 – Rajadas de disparos (*burst*), região indicada por (III) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. Note que durante a rajada de disparos o valor de  $GOP(t)$  vai próximo de zero ao passo que o  $\langle LOP_n \rangle$  é próximo de 0,9 indicando uma coerência local.



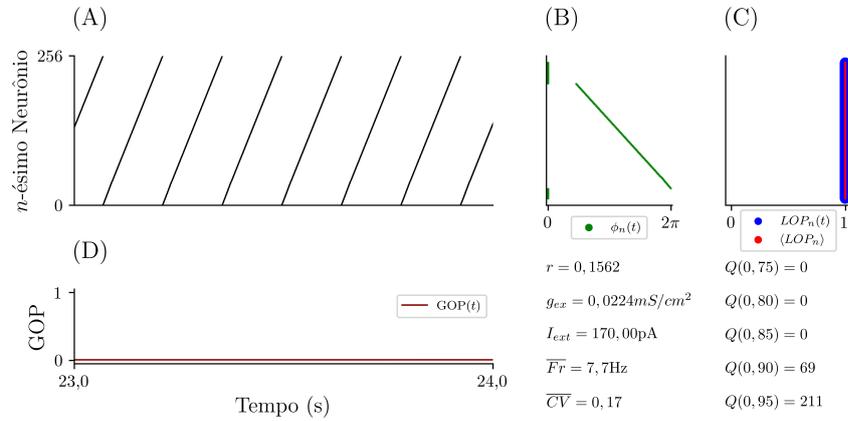
Fonte: O autor.

Na região (IV) da Figura 30 é caracterizada pela baixa frequência se comparada com as regiões anteriores, baixo parâmetro de ordem global médio, baixo coeficiente de variação e alto parâmetro de ordem local. Os valores dessas métricas são característicos de disparos regulares, veja a Figura 34, nela é possível verificar o padrão de disparos regulares diagonais no *raster plot*. Ainda nesta região (IV) em algumas condições se apresentam os estados quimera, veja Figura 35.

A região indicada (V) na Figura 30 tem alto valor de  $\langle GOP \rangle$  e  $\langle LOP \rangle$  ao passo que os valores de  $\overline{Fr}$  estão entre 0-20Hz e os valores de  $\overline{CV}$  próximos de 0. Isso caracteriza um estado coerente da rede, veja Figura 36. A métrica que distingue disparos regulares de disparos regulares diagonais (Figura 34) é o parâmetro de ordem global, em disparos regulares  $GOP(t) \approx 1$  e em diagonais  $GOP(t) \approx 0$ .

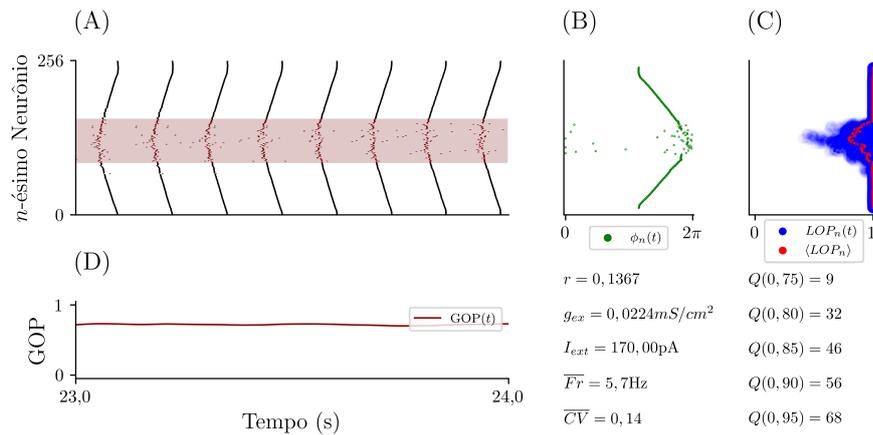
Para diferentes configurações de raio de acoplamento  $r$  e condutância sináptica excitatória  $g_{ex}$ , foi observado que a rede apresenta comportamentos dinâmicos distintos como se verifica nas Figuras 31-36. As regiões do tipo (I) e (II) são caracterizadas pela alta frequência dos disparos, nestas situações o modelo perde a capacidade de representar um modelo neuronal. As áreas do tipo (III) apresentam rajadas de disparos (*burst*), nas regiões do tipo (IV) aparecem disparos regulares (*regular spikes*) e estados quimera e na região (V) apenas disparos regulares.

Figura 34 – Disparos regulares diagonais, região indicada por (IV) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar.



Fonte: O autor.

Figura 35 – Estado quimera com disparos regulares, região indicada por (IV) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. A região vermelha no gráfico (A) indica a faixa incoerente na rede, também é possível notar a região incoerente no gráfico (C) onde existe a dispersão de  $LOP_n(t)$  (pontos azuis) e  $\langle LOP_n \rangle$  pontos vermelhos, e os demais neurônios apresentam disparos regulares sincronizados.

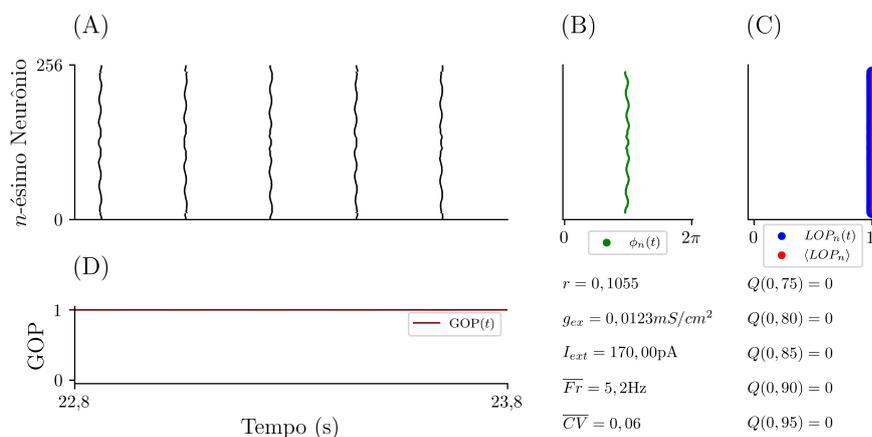


Fonte: O autor.

## 6.2 EXPLORANDO CORRENTE EXTERNA E CONDUTÂNCIA EXCITATÓRIA

Neste lote de simulações foi realizado uma varredura no espaço de parâmetros da corrente externa  $I_{ext}$  e condutância Excitatória  $g_{ex}$ , fixado o número de conexões em 30 por neurônio da rede ( $r = 30/256 \approx 0,1172$ ). Esses resultados mostrados na Figura 37 foram subdivididos regiões representadas por seis números romanos, similar ao que foi feito na Figura 30. As regiões

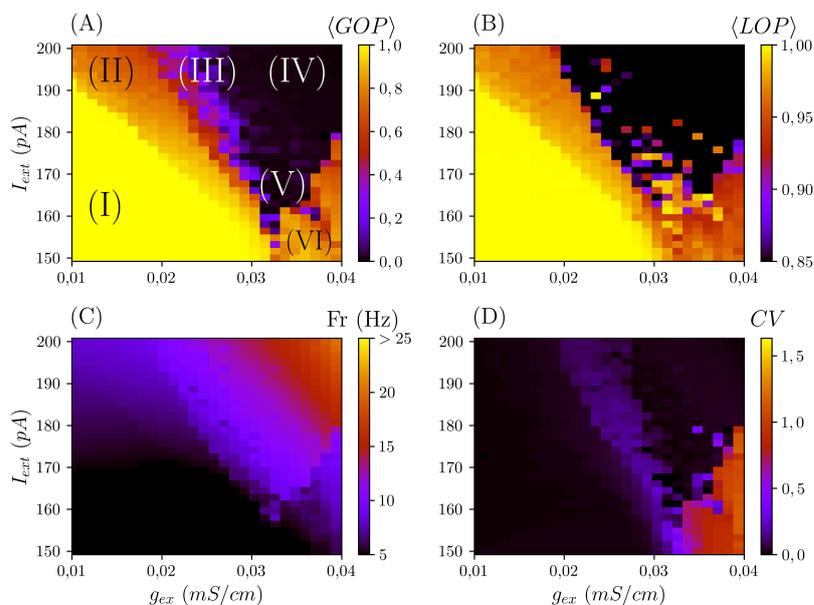
Figura 36 – Estado coerente com disparos regulares, região indicada por (V) no espaço de parâmetros da Figura 30. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar.



Fonte: O autor.

indicadas por (I) e (II) do espaço de parâmetro mostrado na Figura 37 coincidem com os padrões (V) e (IV), disparos regulares e quimera, respectivamente, da Figura 30.

Figura 37 – Espaço de parâmetros da corrente externa pela condutância excitatória. Os gráficos (A), (B), (C) e (D) representam  $\langle GOP \rangle$ ,  $\langle LOP \rangle$ ,  $\overline{Fr}$  e  $\overline{CV}$ , respectivamente. As redes são compostas por 256 neurônios, simulados o potencial de membrana por 25s com transiente de 22s.

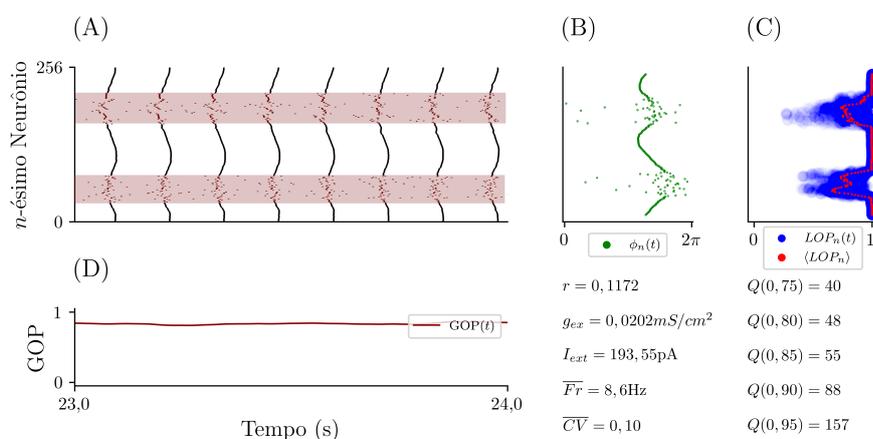


Fonte: O autor.

A região (III) apresenta estado quimera, veja a Figura 38. Nesta configuração de parâmetros é apresentando duas regiões incoerentes e duas regiões coerentes, Figura 38(A) e 38(B), típico do estado em questão. Note que avaliar o  $LOP_n(t)$  ajuda a identificar as regiões incoerentes através da dispersão dos pontos azuis, Figura 38(C). Além disso, o parâmetro de ordem global,

38(D), esta entre 0 e 1 mostrando que a rede não está completamente no estado coerente ou no incoerente. O estado quimera da região (III) apresentado na Figura 38(C) é do tipo que apresenta regiões com disparos regulares além das regiões incoerentes.

Figura 38 – Estado quimera regular obtido através da exploração do espaço de parâmetros, região (III) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. A região marcada em vermelho no gráfico (A) indica a região de disparos incoerentes em meio os disparos coerentes dos outros neurônios não marcados, a presença de disparos coerentes e incoerentes caracteriza o estado quimera da rede.



Fonte: O autor.

Partindo para a região (IV) onde encontramos a maior média de disparos  $\overline{Fr} = 25Hz$  apresentam-se os estados incoerentes, Figura 39. A incoerência dos estados pode ser verificada no *raster plot* Figura 39(A), nas fases Figura 39(B) e nos parâmetros de ordem Figura 39(C) e Figura 39(D).

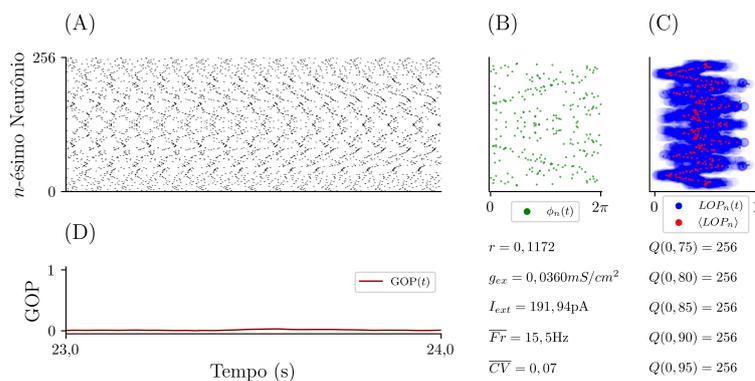
A região (VI) apresenta predominantemente padrões de rajadas de disparos (*burst*), veja Figura 40, entretanto em alguns casos no meio dessas regiões podem aparecer quimeras, veja a Figura 41, que mostra a região (V) do espaço de parâmetros da Figura 37.

Para esta análise, a quantidade de elementos incoerentes se mostra um importante quantificador para diferenciar a quantidade de elementos incoerentes, porém esta métrica esta condicionada ao parâmetro de ordem local  $\langle LOP_n \rangle$ . Ela então serve de complementação para a análise do parâmetro de ordem  $GOP$  e  $LOP$ , porém, é uma métrica é dependente do limiar  $s$  escolhido. Na Figura 42 é exibido o espaço de parâmetros de  $Q$  para quatro limiares.

A região denotada por (I) na Figura 42 para todos os valores de limiar  $s$  escolhidos resulta em uma quantidade de neurônios incoerentes igual a zero. Esses elementos estão com os disparos sincronizados caracterizado o estado coerente da rede, um exemplo de rede neste estado é apresentado na Figura 36.

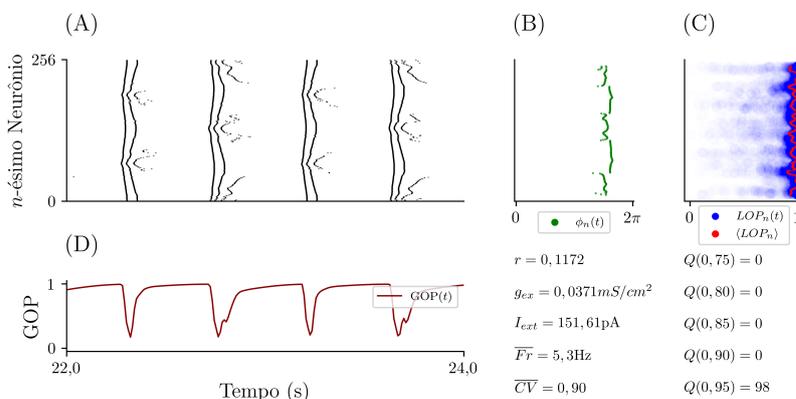
A região (II) na Figura 42 para o limiar  $s = 0,80$  e  $s = 0,85$  não é capaz de detectar elementos incoerentes, porém para os limiares de  $s = 0,90$  e  $s = 0,95$  a métrica capta a

Figura 39 – Estado incoerente de disparos obtido através da exploração do espaço de parâmetros, região (IV) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. O valor de  $Q$  mostra que para vários limiares a quantidade de elementos incoerentes é do tamanho da rede.



Fonte: O autor.

Figura 40 – Estados coerentes de rajadas/burst obtidos através da exploração do espaço de parâmetros, região (VI) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar.



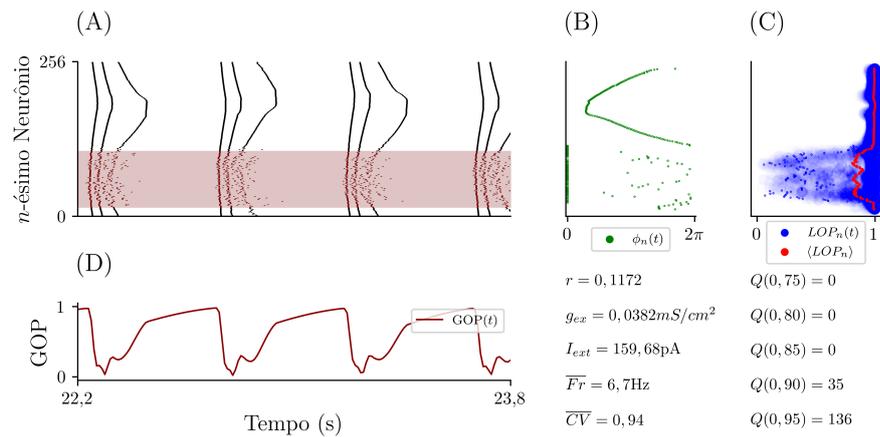
Fonte: O autor.

existência de 69 e 211 elementos incoerentes, respectivamente. Essa região é caracterizada pelos disparos coerentes diagonais, veja a Figura 34.

Na região (III) da Figura 42 para cada valor de limiar  $s$  temos diferentes quantidades de elementos incoerentes. Essa é uma região em que se apresentam os estados quimera com disparos regulares na rede, veja a Figura 35.

Os estados incoerentes podem ser localizado nas regiões (IV) da Figura 42, para os limiares  $s$  o valor de  $Q$  informa que a quantidade de elementos incoerentes é do tamanho da rede ( $N = 256$ ). Um exemplo de rede em estado incoerentes pode ser observado na Figura 39.

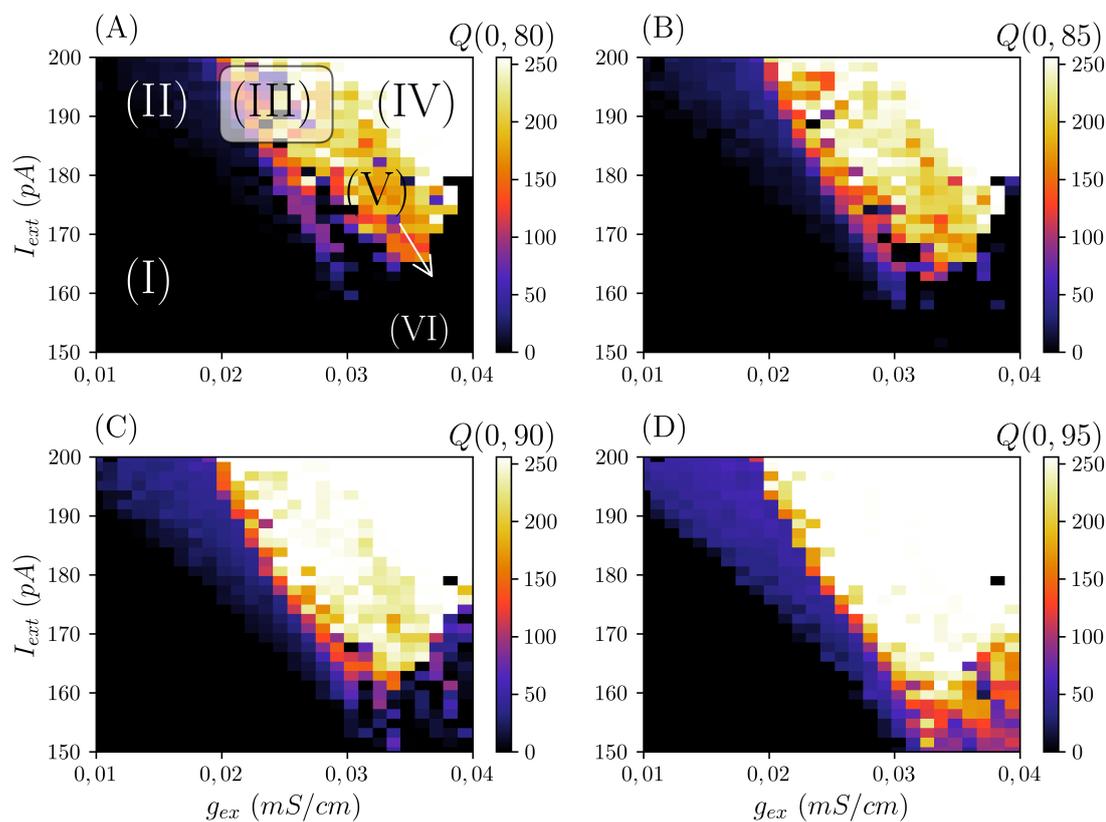
Figura 41 – Amostra de estados quimera com *burst* obtida através da exploração do espaço de parâmetros, região (V) da Figura 37. No gráfico (A) é mostrado o *raster plot*, em (B) a fase no último instante de tempo, (C) os valores de  $LOP_n(t)$  e  $\langle LOP_n \rangle$  e em (D)  $GOP(t)$ . No canto inferior direito são indicados os valores dos parâmetros e as métricas  $\overline{Fr}$ ,  $\overline{CV}$  e a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  em função do limiar. A região marcada em vermelho no gráfico (A) indica a região de disparos incoerentes em meio os *bursts* coerentes dos outros neurônios não marcados, a presença de disparos coerentes e incoerentes caracteriza o estado quimera da rede.



Fonte: O autor.

As regiões que apresentam rajadas de disparos (*bursts*) são as regiões (V) e (VI) da Figura 42. Na região (V) aparecem padrões de *bursts* com regiões incoerentes, esses estados são classificados como estados quimera *burst*, veja a Figura 41. Note que para os diferentes valores de  $s$  a quantidade de elementos incoerentes  $Q$  pode ser zero, Figura 42(A), mas também pode ser um valor entre 0 e  $N$ , Figura 42(D). Por fim, existe a região (VI) da Figura 42, em que aparecem as redes no estado coerente *burst*, veja Figura 40.

Figura 42 – Espaço de parâmetros da corrente externa pela condutância excitatória. Os gráficos (A), (B), (C) e (D) representam os valores de  $Q$  para os limiares de 0,80, 0,85, 0,90 e 0,95, respectivamente. A quantidade de elementos incoerentes  $Q$  é uma medida que depende do limiar  $s$  que esta relacionado com a quantidade de elementos com  $\langle \text{LOP}_n \rangle$  abaixo de  $s$ , isto é, se a coerência local medida pela média temporal do  $\text{LOP}_n(t)$  ficar a baixo de  $s$  considera-se esse elemento incoerente com os seus vizinhos proximos.



Fonte: O autor.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As correntes iônicas persistentes de potássio lento  $I_M$  produzem adaptação da frequência de disparos  $\overline{Fr}$  no modelo de neurônio de Hodgkin-Huxley (22, 55), esta adaptação da frequência de disparos tem um papel importante na sincronização de disparos neuronais. Este resultado corrobora o que já é encontrado na literatura (2, 1). Além disso, elas são capazes de mudar o *rheobase* e a *chronaxie* da célula.

Ao construir as redes neuronais com modelo de Yamada foi possível verificar que ao aumentar o raio de acoplamento sináptico obteve-se um aumento da frequência e sincronização de disparos. Em alguns casos o modelo perde a capacidade de representar o comportamento fisiológico do potencial de membrana neurônio ao longo do tempo, chegando a mais de 150 Hz, passando a se comportar como um oscilador de fase que não é compatível com modelos neuronais.

Ao fixar 30 conexões por neurônio ( $r = 30/256 \approx 0,1172$ ) observou-se maior eficiência para diferenciar os estados das redes se comparar com as simulações em que variamos o número de conexões. Neste caso, encontramos estados coerentes com disparos neuronais regulares, estados coerentes com disparos diagonais, estados quimera com disparos regulares, estados quimera com rajadas de disparos (*burst*), estados coerentes com rajadas de disparos e estados incoerentes.

Os estados coerentes são caracterizados pela coerência global e local, isso foi medido através do parâmetro de ordem global e local. Para o estado coerente regular foi calculado que os valores para os parâmetros de ordem são  $\langle \text{GOP} \rangle \approx 1$  e  $\langle \text{LOP} \rangle \approx 1$ , além disso o valor  $\overline{CV} \approx 0$  permite diferenciar que não existe uma dispersão entre os intervalos dos disparos da rede, diferenciando os estados coerentes regulares dos estados coerentes com *bursts*.

Na situação em que ocorrem os estados coerentes diagonais a única métrica capaz de diferenciar esse estado do estado coerente regular é a média espacial do parâmetro de ordem local  $\langle \text{LOP} \rangle \approx 1$ . Neste estado, globalmente os neurônios não estão disparando juntos, por isso  $\langle \text{GOP} \rangle \approx 0$ , entretanto localmente os disparos ocorrem juntos.

Os estados quimera nas redes neuronais têm as métricas  $\langle \text{GOP} \rangle$  e  $\langle \text{LOP} \rangle$  entre 0 e 1, isso porque não existe uma coerência global na rede e alguns neurônios disparam juntos, mas outros não. Para diferenciar os estados quimera regular, dos estados quimera *burst*, o coeficiente de variação médio da rede se mostrou uma ferramenta útil. Para os estados quimera regular  $\overline{CV} \approx 0$  e para os estados quimera *burst*  $\overline{CV} \approx 1$ .

O estado incoerente pode ser determinado pelos parâmetros de ordem local e global. Neste estado essas métricas se aproximam de zero, indicando que não existe coerência global e nem local. É feita então a avaliação da métrica  $Q$  que indica a quantidade de neurônios incoerentes, quando a rede apresenta o estado incoerente o valor de  $Q$  se aproxima da quantidade de elementos da rede.

Conforme os resultados apresentados existem várias frentes que podem ser exploradas em

trabalhos futuros. A primeira delas é incrementar as outras correntes iônicas em um único neurônio, por exemplo, as correntes do canal cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (31, 32) e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) (84) já descritos na literatura para avaliar como esses canais afetam o *rheobase*, *chronaxie* e as métricas *Fr* e *CV*. Outro aspecto que pode ser explorado é se existe diferença dos estados emergentes dessas redes quando adicionamos sinapses inibitórias com as excitatórias.

## REFERÊNCIAS

- 1 DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. *Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems*. [S.l.]: MIT press, 2005.
- 2 IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical systems in neuroscience*. [S.l.]: MIT press, 2007.
- 3 KANDEL, E. et al. *Principles of neural science*. [S.l.]: New York: McGraw Hill., 2021.
- 4 GOSZTOLAI, A.; RAMDYA, P. Connecting the dots in ethology: applying network theory to understand neural and animal collectives. *Current Opinion in Neurobiology*, Elsevier, v. 73, 2022.
- 5 SWANSON, L. W.; LICHTMAN, J. W. From cajal to connectome and beyond. *Annual Review of Neuroscience*, Annual Reviews, v. 39, 2016.
- 6 HIPPI, J. F.; ENGEL, A. K.; SIEGEL, M. Oscillatory synchronization in large-scale cortical networks predicts perception. *Neuron*, Elsevier, v. 69, n. 2, 2011.
- 7 GESCHEIDER, G. A. *Psychophysics: the fundamentals*. [S.l.]: Psychology Press, 2013.
- 8 HE, Y. et al. Neuronal networks in Alzheimer's disease. *The Neuroscientist*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 15, n. 4, 2009.
- 9 SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. [S.l.]: Artmed editora, 2010.
- 10 JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. [S.l.]: Guarabara Koogan, 2013.
- 11 LENT, R. 100 bilhões de neurônios. *Rio de Janeiro: Editora Atheneu*, 2010.
- 12 RULKOV, N. F. Modeling of spiking-bursting neural behavior using two-dimensional map. *Physical Review E*, APS, v. 65, n. 4, 2002.
- 13 CHIALVO, D. R. Generic excitable dynamics on a two-dimensional map. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 5, n. 3-4, 1995.
- 14 GALVES, A.; LÖCHERBACH, E. Infinite systems of interacting chains with memory of variable length—a stochastic model for biological neural nets. *Journal of Statistical Physics*, Springer, v. 151, 2013.
- 15 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, Wiley-Blackwell, v. 117, n. 4, 1952.
- 16 HINDMARSH, J. L.; ROSE, R. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal society of London. Series B. Biological sciences*, The Royal Society London, v. 221, n. 1222, 1984.
- 17 MORRIS, C.; LECAR, H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical Journal*, Elsevier, v. 35, n. 1, 1981.
- 18 IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, IEEE, v. 14, n. 6, 2003.

- 19 XU, B. et al. Parameters analysis of Fitzhugh-Nagumo model for a reliable simulation. In: IEEE. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. [S.l.], 2014.
- 20 ABBOTT, L. F. Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Research Bulletin*, Citeseer, v. 50, n. 5-6, 1999.
- 21 BARABÁSI, A.-L. *Linked: The new science of networks*. [S.l.]: American Association of Physics Teachers, 2003.
- 22 YAMADA, W. M.; KOCH, C.; ADAMS, P. R. *Multiple channels and calcium dynamics*. [S.l.]: MIT Press, 1989.
- 23 WANG, Z.; LIU, Z. A brief review of chimera state in empirical brain networks. *Frontiers in Physiology*, Frontiers Media SA, v. 11, 2020.
- 24 GERSTNER, W.; KISTLER, W. M. *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. [S.l.]: Cambridge university press, 2002.
- 25 FEE, M. *1: Course Overview and Ionic Currents - Intro to Neural Computation*. 2020. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=PnJEj6TokDA&list=PLUI4u3cNGP61I4aI5T6OaFfRK2gihjiMm&index=2>>. Acessado em: 7, Jun, 2023.
- 26 BERG, H. C. *Random walks in biology*. [S.l.]: Princeton University Press, 1993.
- 27 SCHWIENING, C. J. A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley. *The Journal of Physiology*, Wiley-Blackwell, v. 590, n. Pt 11, 2012.
- 28 KARLIN, S. *A first course in stochastic processes*. [S.l.]: Academic press, 2014.
- 29 KRYGER, M. H.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine: Expert Consult-Online and Print*. [S.l.]: Elsevier Health Sciences, 2010.
- 30 BRUNEL, N.; ROSSUM, M. C. V. Lapicque's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire. *Biological Cybernetics*, Springer, v. 97, n. 5-6, 2007.
- 31 POSPISCHIL, M. et al. Minimal Hodgkin–Huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons. *Biological Cybernetics*, Springer, v. 99, 2008.
- 32 HEINE, M. et al. Dynamic compartmentalization of calcium channel signalling in neurons. *Neuropharmacology*, Elsevier, v. 169, 2020.
- 33 HARARY, F. *GRAPH THEORY*. [S.l.]: CRC Press, 1999.
- 34 WEST, D. B. et al. *Introduction to graph theory*. [S.l.]: Prentice hall Upper Saddle River, 2001. v. 2.
- 35 NEWMAN, M. *Networks*. [S.l.]: Oxford university press, 2018.
- 36 BORGES, F. d. S. *FAIXA DINÂMICA EM REDES NEURONAIAS MODELADAS POR AUTÔMATOS CELULARES*. Tese (Doutorado), 2016.
- 37 FREITAS, C.; MACAU, E.; VIANA, R. L. Synchronization versus neighborhood similarity in complex networks of nonidentical oscillators. *Physical Review E*, APS, v. 92, n. 3, 2015.
- 38 WINFREE, A. T. *The geometry of biological time*. [S.l.]: Springer, 1980. v. 2.

- 39 KURAMOTO, Y.; KURAMOTO, Y. *Chemical turbulence*. [S.l.]: Springer, 1984.
- 40 MAY, R. M. *Stability and complexity in model ecosystems*. [S.l.]: Princeton University Press, 2019. v. 1.
- 41 CRUTCHFIELD, J. P.; KANEKO, K. Phenomenology of spatio-temporal chaos. In: *Directions In Chaos—Volume 1*. [S.l.]: World Scientific, 1987.
- 42 VIANA, R. L. Introdução às redes de mapas acoplados - modelos para o estudo de caos espaço-temporal. Instituto de Física USP, 2000. Disponível em: <<http://publica-sbi.if.usp.br/PDFs/pd1527.pdf>>.
- 43 GIUNTI M. E MAZZOLA, C. Dynamical systems on monoids: Toward a general theory of deterministic systems and motion. In: *Methods, models, simulations and approaches towards a general theory of change*. [S.l.]: World Scientific, 2012.
- 44 OTT, E. *Chaos in dynamical systems*. [S.l.]: Cambridge university press, 2002.
- 45 ALLIGOOD, K. T.; SAUER, T. D.; YORKE, J. A. *Chaos*. [S.l.]: Springer, 1996.
- 46 PROTACHEVICZ, P. R. et al. Plastic neural network with transmission delays promotes equivalence between function and structure. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 171, 2023.
- 47 HIGA, G. S. V. et al. 5-HT-dependent synaptic plasticity of the prefrontal cortex in postnatal development. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 12, n. 1, 2022.
- 48 BORGES, R. R. et al. Synaptic plasticity and spike synchronisation in neuronal networks. *Brazilian Journal of Physics*, Springer, v. 47, 2017.
- 49 LAMEU, E. L. et al. Alterations in brain connectivity due to plasticity and synaptic delay. *The European Physical Journal Special Topics*, Springer, v. 227, 2018.
- 50 BORGES, R. R. et al. Spike timing-dependent plasticity induces non-trivial topology in the brain. *Neural Networks*, Elsevier, v. 88, 2017.
- 51 SAYARI, E. et al. Dynamics of a perturbed random neuronal network with burst-timing-dependent plasticity. *The European Physical Journal Special Topics*, Springer, v. 231, n. 22-23, 2022.
- 52 CONINCK, J. C. et al. Network properties of healthy and Alzheimer brains. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 547, 2020.
- 53 HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of Physiology*, Wiley-Blackwell, v. 160, n. 1, 1962.
- 54 MOUNTCASTLE, V. B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 20, n. 4, 1957.
- 55 BORGES, F. S. et al. The roles of potassium and calcium currents in the bistable firing transition. *Brain Sciences*, MDPI, v. 13, n. 9, 2023.
- 56 STROGATZ, S. H.; MIROLLO, R. E. Collective synchronisation in lattices of nonlinear oscillators with randomness. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, IOP Publishing, v. 21, n. 13, 1988.

- 57 KURAMOTO, Y. Cooperative dynamics of oscillator community a study based on lattice of rings. *Progress of Theoretical Physics Supplement*, Oxford Academic, v. 79, 1984.
- 58 KAWATO, M.; SUZUKI, R. Two coupled neural oscillators as a model of the circadian pacemaker. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 86, n. 3, 1980.
- 59 PRIBUS, M.; ORLIK, M.; VALENT, I. From classical metal-catalyzed homogeneous oscillators to an uncatalyzed version of the Belousov–Zhabotinsky reaction: a review. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, Springer, v. 135, n. 3, 2022.
- 60 FREITAS, C.; MACAU, E.; VIANA, R. L. Synchronization versus neighborhood similarity in complex networks of nonidentical oscillators. *Physical Review E*, APS, v. 92, n. 3, 2015.
- 61 KURAMOTO, Y.; BATTOGTOKH, D. Coexistence of coherence and incoherence in nonlocally coupled phase oscillators. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*, v. 5, n. 4, 2002.
- 62 SIEBER, J.; KALMÁR-NAGY, T. Stability of a chain of phase oscillators. *Physical Review E*, APS, v. 84, n. 1, 2011.
- 63 BATISTA, C. et al. Synchronization of phase oscillators with coupling mediated by a diffusing substance. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 470, 2017.
- 64 ABRAMS, D. M.; STROGATZ, S. H. Chimera states for coupled oscillators. *Physical review letters*, APS, v. 93, n. 17, 2004.
- 65 HAGERSTROM, A. M. et al. Experimental observation of chimeras in coupled-map lattices. *Nature Physics*, Nature Publishing Group UK London, v. 8, n. 9, 2012.
- 66 TINSLEY, M. R.; NKOMO, S.; SHOWALTER, K. Chimera and phase-cluster states in populations of coupled chemical oscillators. *Nature Physics*, Nature Publishing Group UK London, v. 8, n. 9, 2012.
- 67 WICKRAMASINGHE, M.; KISS, I. Z. Spatially organized partial synchronization through the chimera mechanism in a network of electrochemical reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Royal Society of Chemistry, v. 16, n. 34, 2014.
- 68 TOTZ, J. F. et al. Spiral wave chimera states in large populations of coupled chemical oscillators. *Nature Physics*, Nature Publishing Group UK London, v. 14, n. 3, 2018.
- 69 DUDKOWSKI, D.; MAISTRENKO, Y.; KAPITANIAK, T. Occurrence and stability of chimera states in coupled externally excited oscillators. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP Publishing, v. 26, n. 11, 2016.
- 70 CANO, A.; COSENZA, M. Chimeras and clusters in networks of hyperbolic chaotic oscillators. *Physical Review E*, APS, v. 95, n. 3, 2017.
- 71 MARTENS, E. A.; PANAGGIO, M. J.; ABRAMS, D. M. Basins of attraction for chimera states. *New Journal of Physics*, IOP Publishing, v. 18, n. 2, 2016.
- 72 SANTOS, M. S. et al. Spike-burst chimera states in an adaptive exponential integrate-and-fire neuronal network. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP Publishing, v. 29, n. 4, 2019.

- 73 ZHAI, Y. et al. Extracting order parameters from global measurements with application to coupled electrochemical oscillators. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, Elsevier, v. 205, n. 1-4, 2005.
- 74 SANTOS, M. et al. Recurrence quantification analysis of chimera states. *Physics Letters A*, Elsevier, v. 379, n. 37, 2015.
- 75 FOUNDATION, P. S. *Applications for Python*. 2023. Disponível em: <<https://www.python.org/about/apps/>>. Acessado em: 10, Dez, 2023.
- 76 CARNEVALE, N. T.; HINES, M. L. *The NEURON book*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2006.
- 77 STACKOVERFLOW. *Why is Python Growing So Quickly?* 2019. Disponível em: <<https://stackoverflow.blog/2017/09/14/python-growing-quickly/>>. Acessado em: 10, Dez, 2023.
- 78 HINES, M.; DAVISON, A. P.; MULLER, E. Neuron and python. *Frontiers in Neuroinformatics*, Frontiers, v. 3, 2009.
- 79 BORGES, F. S. et al. Large-scale biophysically detailed model of somatosensory thalamocortical circuits in netpyne. *Frontiers in Neuroinformatics*, Frontiers, v. 16, 2022.
- 80 DURA-BERNAL, S. et al. Netpyne, a tool for data-driven multiscale modeling of brain circuits. *Elife*, eLife Sciences Publications, Ltd, v. 8, 2019.
- 81 FORUM, T. N. *What does cnexp do?* 2016. Disponível em: <<https://www.neuron.yale.edu/phpBB/viewtopic.php?t=3450>>.
- 82 BITTENCOURT, C. F. *Repositório: Resultados e Códigos Dissertação Mestrado*. 2024. <<https://doi.org/10.5281/zenodo.10557254>>. (Acessado em 19/01/2024).
- 83 PROTACHEVICZ, P. et al. Synchronous behaviour in network model based on human cortico-cortical connections. *Physiological Measurement*, IOP Publishing, v. 39, n. 7, 2018.
- 84 RAIMONDO, J. V.; RICHARDS, B. A.; WOODIN, M. A. Neuronal chloride and excitability—the big impact of small changes. *Current opinion in neurobiology*, Elsevier, v. 43, 2017.