

## Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências Instituto de Matemática e Estatística

Camila de Andrade Kalil

Modelagem Computacional de uma Rede Neuronal com Circuitos Reverberante e Paralelo

> Rio de Janeiro 2017

Camila de Andrade Kalil

# Modelagem Computacional de uma Rede Neuronal com Circuitos Reverberante e Paralelo

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Computacionais da ao Instituto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra Célia Martins Cortez Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra Maria Clicia Stelling de Castro

> Rio de Janeiro 2017

# CATALOGAÇÃO NA FONTE UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC-A

K14 Kalil, Camila de Andrade. Modelagem computacional de uma rede neural de circuitos reverberante e paralelo/Camila de Andrade Kalil. – 2017. 46f. : il.
Orientadora: Célia Martins Cortez Coorientadora: Maria Clicia Stelling de Castro. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) -Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Matemática e Estatística.
1. Redes neurais (Computação) - Teses. 2. Modelos matemáticos - Teses. 1. Cortez, Célia Martins. II. Castro, Maria Clicia Stelling de. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Matemática e Estatística. IV. Título.

Autorizo para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste projeto final.

Assinatura

Data

Camila de Andrade Kalil

# Modelagem computacional de uma rede neuronal de circuitos reverberante e paralelo

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Computacionais da ao Instituto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 20 de março de 2017.

Banca Examinadora:

Prof.<sup>a</sup> Dra. Célia Martins Cortez (Orientadora) Instituto de Matemática e Estatística – UERJ

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Clicia Stelling de Castro (Coorientadora) Instituto de Matemática e Estatística – UERJ

Prof. Dr. Dilson Silva Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

Prof. Dr. Leandro Augusto Justen Marzulo Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

Prof.<sup>a</sup> Dra. Viviane Nunes Fragoso Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Frederico Alan de Oliveira Cruz Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

> Rio de Janeiro 2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

#### AGRADECIMENTOS

Às Professoras Célia Martins Cortez e Maria Clicia Stelling de Castro pela orientação na realização deste trabalho, além do incentivo e compreensão ao longo desses anos.

A todos meus professores de graduação e pós-graduação, pois todos colaboraram de alguma forma para minha formação acadêmica.

Os números governam o mundo.

Platão

#### RESUMO

KALIL, Camila de Andrade. *Modelagem Computacional de uma rede Neuronal de Circuitos Reverberante e Paralelo.* 2017.xx f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

O objetivo do presente estudo foi aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento dos circuitos neuronais, pela implementação de um modelo de transmissão de sinais usando a teoria de grafos em uma pequena rede de neurônios composta por um circuito reverberante e um paralelo interconectados, a fim de investigar o processamento dos sinais em cada um deles e os efeitos sobre a saída da rede. Para isto, foi desenvolvido um simulador em linguagem C, e várias execuções foram realizadas utilizando dados neurofisiológicos obtidos na literatura.

Palavras-chave: Modelagem Computacional. Rede Neuronal. Circuito Reverberante.

Circuito Paralelo.

## ABSTRACT

KALIL, Camila de Andrade. Computational Modeling of a Neuronal Network of Reverberating and Parallel Circuits. 2017.xx f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

The objective of the present study was to deepen the knowledge about the functioning of the neural circuits by implementing a signal transmission model using graph theory in a small network of neurons composed of an interconnected reverberant and parallel circuit, in order to investigate the processing of the signals in each of them and the effects on the output of the network. For this, a simulator was developed in C language and a lot of executions were done using neurophysiological data obtained in the literature.

Keywords: Computational Modeling. Neuronal Network. Reverberating Circuit. Paralell Circuit.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Morfologia do neurônio e conexões sinápticas	15
Figura 2 -	Estrutura da membrana celular	16
Figura 3 -	Características funcionais da bomba de Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> e os canais de K <sup>+</sup>	17
Figura 4 -	Alterações da condutância de Na <sup>+</sup> e K <sup>+</sup> durante o curso do potencial de ação	19
Figura 5 -	O neurotransmissor e a molécula mensageira em uma sinapse química	21
Figura 6 -	As sinapses neurônio-neurônio	22
Figura 7 -	Potencial pós-sináptico nas sinapses excitatórias (a) e inibitórias (b).	23
Figura 8 -	Desenho esquemático da ultra-estrutura de uma sinapse química axo-dendrítica e axo-sômica	25
Figura 9 -	Organização básica de um grupamento neuronal	27
Figura 10 -	Circuitos de descargas repetitivas	27
Figura 11 -	Circuito paralelo	28
Figura 12 -	Circuitos reverberantes de complexidade crescente	29
Figura 13 -	Modelo de circuito neuronal de descargas repetitivas adotado	31
Figura 14 -	Modelo do circuito neuronal mostrando o tempo de propagação dos sinais nervosos	33
Figura 15 -	Rede neuronal representada pelo grafo orientado	35
Figura 16 -	Estrutura de dados dos neurônios	36
Figura 17 -	Espectro gerado na saída 1 circuito R com o circuito P desligado	38
Figura 18 -	Espectro gerado na saída 2 do neurônio 4 que compõe o circuito P	39
Figura 19 -	Espectro gerado na saída 1 do circuito completo, considerando a influência do circuito P sobre o circuito R	40
Figura 20 -	Espectro gerado na saída 1 do circuito completo, considerando a influência do circuito P sobre o circuito R	41

## LISTA DE SÍMBOLOS

- PA Potencial de ação.
- PR Período refratário.
- SNC Sistema nervoso central.
- PPSE Potencial pós-sináptico excitatório.
- PPSI Potencial pós-sináptico inibitório.
- RS Retardo sináptico.
- ms Milisegundo.
- Hz Hertz.
- Na<sup>+</sup> Íon sódio.
- K<sup>+</sup> Íon potássio.
- Cl<sup>-</sup> Íon cloreto.

# SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
1	NEURÔNIO E POTENCIAL DE AÇÃO	14
1.1	Morfologia do Neurônio	14
1.2	A Membrana Celular e o Potencial de Repouso	16
1.3	Potencial de Ação	17
2	SINAPSES E TRANSMISSÃO DE INFORMAÇÕES	20
2.1	A Estrutura da Sinapse	21
2.2	Tipos de Sinapses	22
2.3	Transmissão sináptica	23
3	CIRCUITOS NEURONAIS E A REVERBERAÇÃO	26
3.1	Bases dos Circuitos Neuronais	26
3.2	Circuitos de Descarga Repetitiva	27
3.2.1	Circuitos Paralelos	28
3.2.2	Circuitos Reverberantes	28
4	MODELO DE CIRCUITO NEURONAL REVERBERANTE E PARALELO	30
5	MODELAGEM COMPUTACIONAL DA REDE NEURONAL	34
5.1	Grafos	34
5.2	Neurônios	36
5.3	Temporização	36
5.4	Propagação de Sinais	37
5.5	Tratamento dos sinais	37
6	RESULTADOS	38
7	DISCUSSÃO	42
	CONCLUSÕES	44
	REFERÊNCIAS	45

#### INTRODUCÃO

É conhecido, desde o século XIX, que os neurônios formam no sistema nervoso uma complexa rede estrutural [BULLMORE e SPORNS, 2009]. Os neurônios se conectam uns aos outros através de sinapses e formam circuitos e grandes redes neuronais, que proporcionam uma enorme capacidade de processamento e armazenamento de informação [COOPER e HAUSMAN, 2007]. A configuração anatômica de circuitos e redes cerebrais, que incluem a conectividade interneuronal e conectividade inter-regional, e o mapeamento dos padrões de conectividade detalhados são objetivos da Neurociência [DAI et AL, 2014; SORGER et AL. 2013; TAO et AL., 2011; RICHARDSON et AL., 2009; SPORNS, 2003]. Quase a totalidade das sinapses nervosas são sinapses químicas, sendo a transmissão de informação de um neurônio (chamado neurônio pré-sináptico), para outro neurônio (neurônio pós-sináptico) dependente de processos químicos que envolvem um neurotransmissor. Esta substância é produzida no neurônio pré-sináptico e interage com uma molécula receptora localizada na membrana do neurônio pós-sináptico

Desde meados de 1990, a evolução da compreensão da física dos sistemas complexos deu lugar à Ciência de Rede como um esforço transdisciplinar para caracterizar a estrutura e função das redes [BULLMORE e SPORNS, 2009; ALBERT e BARABÁSI, 2002]. Entende-se que o comportamento de sistemas complexos (sejam sociedades, células ou cérebros) é moldado pelas interações entre seus elementos constitutivos. Dessa forma, a complexidade surge no comportamento macroscópico do sistema devido às interações dos elementos, que resultam da combinação da aleatoriedade estatística com a regularidade da rede [TONONI et AL. 1994].

A análise de circuitos e rede de neurônios oferece novas formas para caracterizar quantitativamente padrões anatômicos [DALCIN et AL. 2015; SORGER et AL. 2013; CARDOSO et AL. 2009; CRUZ et AL. 2008; SPORNS, 2003]. Nas redes neuronais há circuitos agrupados formando *clusters*, mantendo características integradoras de curta distância. Na atualidade, mapas detalhados de ligações dentro de cérebros humanos e de outros animais estão sendo gerados com as novas tecnologias disponíveis, e métricas de grafos têm sido usadas para a compreensão

das características gerais de organização destas estruturas [HADLEY et AL. 2012; STOBB et AL. 2012].

A teoria dos grafos é uma estrutura computacional cada vez mais popular para analisar dados de redes. A análise gráfica pode ser aplicada a circuitos neuronais em diferentes níveis espaciais [HADLEY et al. 2012; STOBB et al., 2012]. De acordo com a teoria dos grafos, redes cerebrais estruturais podem ser descritas como gráficos que são compostos de nós (vértices) denotando elementos neurais (neurônios ou regiões cerebrais) que são ligados por arestas que representam conexões físicas (projeções axonais em sinapses) [BULLMORE e SPORNS, 2009].

Ao longo dos anos, os modelos de redes neurais artificiais têm procurado aproximar o processamento dos computadores ao do cérebro. Muito conhecimento tem sido obtido pela modelagem de circuitos neurofisiológicos usando dados experimentais nas simulações para observar o comportamento e as limitações dos modelos [RODRIGUES et AL., 2015; DALCIN et AL., 2015; CARDOSO et AL. 2009; CRUZ et AL., 2008;2005]. Baseados nas características das redes neuronais acredita-se que surgirão novas gerações de sistemas computacionais, muito mais eficientes e inteligentes que os sistemas atuais. Sem dúvidas que, a partir do momento em que houve a evolução dos computadores, um grande desejo do homem tem sido a criação de uma máquina que possa operar livre do controle humano, ou seja, uma máquina autônoma de acordo com seu próprio aprendizado e que tenha a capacidade de interagir com ambientes [NOCKS, 2007; HECHT-NIELSEN, 1990, BROOKS, 1990].

O objetivo do presente estudo foi aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento dos circuitos neuronais. A proposta deste trabalho foi implementar um modelo de transmissão de sinais em uma pequena rede de neurônios composta por um circuito reverberante e um paralelo interconectados, aplicando a teoria de grafos, afim de investigar o processamento do sinal em cada um deles e os efeitos sobre a saída da rede. Para isto, foi desenvolvido um simulador em linguagem C e várias execuções foram realizadas utilizando dados neurofisiológicos obtidos na literatura.

No Capítulo 1 é apresentada uma breve revisão sobre a constituição dos neurônios, com a finalidade de explicar como ocorre a transmissão de impulsos nervosos de uma célula nervosa para outra. O Capítulo 2 apresenta a uma revisão sobre a morfologia das sinapses e o mecanismo da transmissão nervosa, e o

Capítulo 3 aborda alguns modelos básicos de circuitos neuronais e reverberação. A modelagem do circuito reverberante e paralelo de transmissão de sinais adotado é apresentada no Capítulo 4. O Capítulo 5 descreve o simulador desenvolvido para modelar o comportamento de uma rede neuronal composta por um circuito reverberante e paralelo e o Capítulo 6 apresenta os resultados obtidos, que são discutidos no Capítulo 7.

#### 1 NEURÔNIO E POTENCIAL DE AÇÃO

Os neurônios são células altamente excitáveis que se comunicam entre si ou com células efetuadoras (células musculares e secretoras), usando basicamente uma linguagem elétrica, qual sejam modificações do potencial de membrana [COOPER e HAUSMAN, 2007]. A membrana celular separa dois ambientes que apresentam composições iônicas próprias: o meio intracelular (citoplasma), onde predominam íons orgânicos com cargas negativas e potássio (K+); e o meio extracelular, onde predominam sódio (Na+) e cloro (CI-) [CORTEZ e SILVA, 2008].

#### 1.1 Morfologia do Neurônio

O neurônio é a unidade funcional do sistema nervoso. Uma unidade funcional é a menor estrutura que pode realizar as funções de um sistema. Os neurônios são células de formato único, com processos longos que se estendem a partir do corpo celular, como mostra a Figura 1. Esses processos são chamados como dendritos (que recebem sinais de entrada) ou axônios (que conduzem informações de saída). A forma, o número e a extensão dos dendritos e o comprimento dos axônios variam de um neurônio para o outro, mas estas estruturas são uma característica essencial dos neurônios que permite que eles se comuniquem entre si e com outras células [GUYTON e HALL, 2006].  Figura 1 – Morfologia do Neurônio e conexões sinápticas: ramificações dos axônios do neurônio pré-sináptico estabelecendo conexões sinápticas em dendritos do neurônio pós-sináptico



Fonte: KONKIEWITZ, 2011

Os dendritos são processos finos e ramificados que recebem informação das células vizinhas. Os dendritos aumentam a área de superfície de um neurônio, permitindo que este se comunique com muitos outros neurônios. A maioria dos neurônios periféricos tem um único axônio que se origina de uma região especializada do corpo celular denominada cone axônico. Os axônios variam em comprimento de mais de um metro até apenas alguns micrometros. No nosso neurônio modelo, cada colateral termina em uma região expandida denominada terminal axônico [COOPER e HAUSMAN, 2007].

Tradicionalmente, neurônios similares ao modelo de neurônio mostrado na Figura 1 são usados para ensinar como um neurônio funciona. Um neurônio típico tem um corpo celular e diversas projeções dendríticas. A região onde o terminal axônico se conecta com a sua célula-alvo é denominada sinapse (sin, junto + hapsis, unir-se). O neurônio que libera o neurotransmissor na fenda sináptica é conhecido como célula pré-sináptica, e o que recebe o sinal químico é denominado célula póssináptica. O estreito espaço entre as duas células é denominado fenda sináptica [GUYTON e HALL, 2006, LEVITAN e KACZMAREK, 2002].

#### 1.2 A Membrana Celular e o Potencial de Repouso

A maioria das organelas da célula é delimitada por membranas compostas primariamente por lipídios e por proteínas. Essas membranas incluem a membrana nuclear, a membrana do retículo endoplasmático, e as membranas das mitocôndrias, dos lisossomos e do complexo de Golgi [COOPER e HAUSMAN, 2007]. A membrana celular, que envolve a célula, tem uma estrutura fina, flexível e elástica, de 7,5 a 10 nanômetros de espessura. A composição aproximada desta membrana é a seguinte: proteínas, 55%; fosfolipídios, 25%; colesterol, 13%; outros lipídios, 4%; e carboidratos, 3% [MEDEIROS e WILDMAN, 2015].

A Barreira lipídica da membrana celular impede a penetração de água. A 2 mostra a estrutura da membrana celular, que tem como estrutura a bicamada lipídica, um fino filme, formado por uma dupla camada de lipídios tendo cada camada, contínua por toda a superfície da célula, a espessura de apenas uma molécula [PINTO et AL. 2014; CORTEZ et AL, 2007].

A Figura 2 mostra as proteínas integrais e periféricas da membrana celular mostra também massas globulares flutuando na bicamada lipídica, representando as proteínas de membrana, muitas das quais são glicoproteínas. Existem dois tipos de proteínas da membrana celular: as proteínas integrais, que atravessam toda a membrana, e as proteínas periféricas, ancoradas á superfície da membrana e não a penetram [CORTEZ e SILVA, 2008].

Figura 2 – Estrutura da membrana celular: a matriz lipídica, formada por moléculas de fosfolipídios e colesterol; as proteínas integrais; o glicocálice na face externa, formado por moléculas de carboidratos. Fixado à face interna da membrana se encontra o citoesqueleto. [GUYTON e HALL, 2011]



Os carboidratos na membrana (glicocálice) se encontram, quase invariavelmente, em combinação com proteínas ou lipídios, na forma de glicoproteínas ou glicolipídios. As porções "glico" dessas moléculas normalmente se estendem para fora da célula, na superfície externa da membrana celular [MEDEIROS e WILDMAN, 2015].

#### 1.3 Potencial de Ação

O potencial de repouso das membranas das fibras nervosas mais calibrosas, quando não estão transmitindo sinais nervosos, é de cerca de -75 mV. Isto é, o potencial dentro da fibra é cerca de 75 mV mais negativo do que o potencial no líquido extracelular, do lado de fora da fibra. Nos próximos parágrafos, iremos explicar todos os fatores que determinam esse nível do potencial de repouso, mas, antes disso, precisamos descrever as propriedades de transporte da membrana nervosa em repouso para o sódio e para o potássio e explicar os fatores que determinam o valor do potencial de repouso [CORTEZ e SILVA, 2008].

**Transporte ativo dos íons sódio e potássio através da membrana – A bomba de sódio-potássio (Na<sup>+</sup>- K<sup>+</sup>).** Primeiro, recordamos que todas as membranas celulares do corpo contêm uma potente bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> que transporta continuamente íons sódio para fora da célula, e íons potássio para dentro da célula, como ilustrado Figura 3. O lado esquerdo da figura mostra o sentido do fluxo de íons sódio (para meio externo) e íons potássio (para meio interno), e o lado direito mostra a mudança de permeabilidade da membrana.

**Figura 3** – Características funcionais da bomba de Na<sup>+</sup>- K<sup>+</sup> e os canais de K<sup>+</sup>. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. Os canais de difusão de K<sup>+</sup> também se ligam nos canais de difusão de Na<sup>+</sup>. [GUYTON e HALL, 2011].



Os sinais nervosos são transmitidos por potenciais de ação. Esses potenciais são rápidas alterações do potencial de membrana que se propagam com grande velocidade por toda a membrana da fibra nervosa [CORTEZ e SILVA, 2008]. Como mostra a Figura 4, o sinal nervoso começa com uma alteração súbita do potencial de membrana. O potencial que normalmente é negativo se converte em positivo. Após atingir um determinado máximo, que é o Potencial de Ação, o potencial da membrana retorna, quase tão rapidamente, para o potencial negativo. Essas alterações do potencial da membrana se deslocam ao longo da fibra nervosa até a sua extremidade final, isto é, o potencial de ação se propaga através da superfície ao longo fibra [GUYTON e HALL, 2006].

A parte inferior da Figura 4 mostra as alterações na condutância da membrana para os íons Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>. Durante o período de repouso, antes da deflagração do potencial de ação, a permeabilidade da membrana para o K<sup>+</sup> é cerca de 50 a 100 vezes maior que a condutância para Na<sup>+</sup>. Isto permite que o K<sup>+</sup> flua para o extracelular mais rapidamente para fora da célula do que o Na<sup>+</sup> pode entrar na célula. Todavia, o início da alteração do potencial da membrana, o canal de sódio é instantaneamente ativado, permitindo aumento de até 5.000 vezes da condutância do sódio, e a membrana se despolariza, pois a sua parte externa se torna negativa e interna, positiva. Esta polarização é inversa à polarização do estado de repouso. Em seguida, o processo de inativação dos canais de Na<sup>+</sup> diminui a condutância para este íon em fração de milissegundo. Em resposta à despolarização da membrana, ocorre a abertura dos canais de K<sup>+</sup> em fração de segundo, após a abertura dos canais de Na<sup>+</sup>, fazendo com K<sup>+</sup> flua rapidamente para fora da célula. Dessa forma, ao final do potencial de ação, ocorre uma repolarização da membrana (carga positiva externa e negativa internamente). Isto faz com que os canais de potássio se fechem; e a célula retorna ao seu estado de repouso; mas, somente após um período adicional de alguns milissegundos [GUYTON HALL, 2011].

Figura 4 – Alterações da condutância de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> durante o curso do potencial de ação. A condutância do Na<sup>+</sup> aumenta intensamente durante a primeira fase do potencial de ação, causando o aumento do potencial de membrana. Após cerca de 0,5 ms, o fluxo iônico inverte, porque o aumento da permeabilidade ao Na<sup>+</sup> é substituído pelo aumento da permeabilidade ao K<sup>+</sup>, por cerca de 0,5 ms [GUYTON e HALL, 2011].



A parte superior da Figura 4 mostra a proporção entre as condutâncias do sódio e do potássio a cada instante, durante o potencial de ação. Acima e a direita é mostrado o potencial de ação propriamente dito. Durante a parte inicial do potencial de ação, a proporção entre as condutâncias do sódio e potássio aumenta. Por isso, muito mais Na+ flui para o interior da fibra do que o K<sup>+</sup> para o exterior. Essa é a causa do potencial de membrana ficar positivo no início do potencial de ação. Em seguida, os canais de sódio começam a se fechar, e os canais de potássio a se abrir. Assim, a proporção entre as condutâncias varia para o predomínio da condutância do potássio, aumentando em muito a condutância do potássio e reduzindo a condutância do sódio. Isso permite perda muito rápida do K<sup>+</sup> para o exterior, mas, virtualmente, fluxo nulo de Na<sup>+</sup> para o interior. Consequentemente, o potencial de ação rapidamente retorna ao seu nível basal [GUYTON e HALL, 2011].

Cada fibra nervosa apresenta um limiar de excitação ou de disparo próprio. O estímulo limiar é o mínimo necessário para provocar o disparo do PA. Estímulos de energias menores que o limiar de excitação são chamados de subliminares e

estímulos de energias superiores são supraliminares. Para estímulos supraliminares, mais de um PA poderá ser disparado, desde que a intensidade do estímulo permita essa multiplicidade. É importante mencionar que a base do código de informação nervosa é a *modulação da frequência* de potenciais de ação. O sistema nervoso central faz uma análise com base na frequência dos sinais transportados por cada fibra nervosa [CORTEZ e SILVA, 2008].

Um PA produzido em qualquer ponto de uma fibra nervosa deixa uma trilha de refratariedade, e um segundo estímulo aplicado à fibra logo após o primeiro não produz um segundo PA. Assim, certo intervalo de tempo entre dois estímulos seguidos é necessário, esse período de refratariedade é chamado de *período refratário* (PR) [CORTEZ e SILVA, 2008].

As velocidades de propagação do PA em diferentes fibras nervosas são normalmente diferentes, pois dependem dos seguintes fatores: *diâmetro da fibra* - as fibras de maiores diâmetros transportam o impulso em maior velocidade do que as de menor diâmetro; *presença ou não de mielina* - a presença de mielina aumenta a velocidade de condução das fibras; *temperatura* - o aumento da temperatura do sistema, dentro dos limites fisiológicos, favorece a condução [CORTEZ e SILVA, 2008].

#### 2 SINAPSES E TRANSMISSÃO DE INFORMAÇÕES

A especificidade da comunicação neural depende de vários fatores, em especial: as moléculas sinalizadoras secretadas pelos neurônios, os receptores nas células-alvo para estas substâncias químicas e as conexões anatômicas entre os neurônios e seus alvos. Essas conexões ocorrem em regiões conhecidas como sinapses [CORTEZ e SILVA, 2008]. Os neurônios comunicam-se através de estruturas chamadas sinapses, que consistem cada uma delas em uma zona de contato entre dois neurônios, ou entre um e uma célula muscular. A sinapse é o *chip* do sistema nervoso; é capaz não só de transmitir mensagens entre duas células, mas também de bloqueá-las ou modificá-las inteiramente. Dessa forma, nas sinapses se realiza um verdadeiro processamento de informação [LEVITAN e KACZMAREK, 2002].

Como esquematizado na Figura 5, cada sinapse é constituída por (1) um terminal axônico do neurônio chamado pré-sináptico, que contata com (2) uma região da membrana da célula pós-sináptica; região chamada de membrana pós-sináptica 2.1.

Figura 5 - O neurotransmissor é a molécula mensageira em uma sinapse química. Em um terminal axônico há milhares de vesículas sinápticas contendo neurotransmissor, e também muitas mitocôndrias. A membrana pós-sináptica possui receptores específicos para o neurotransmissor. Quando as vesículas se abrem, este se difunde através da fenda sináptica, alcança os receptores, resultando na interação neurotransmissor-receptor. [Dee Unglaub Silverthorn,2010]



Como pode ser visto na figura acima, em uma via nervosa, a informação se move da célula pré-sináptica para a célula pós-sináptica. As células pós-sinápticas podem ser neurônios ou não. Na maioria das sinapses entre neurônios, os terminais axônicos pré-sinápticos estão próximos dos dendritos ou do corpo celular do neurônio pós-sináptico [COOPER e HAUSMAN, 2007].

#### 2.1 A Estrutura da Sinapse

O espaço entre as membranas pré e pós-sinápticas é conhecido como fenda sináptica e mede 20-50 nm. Esse espaço é ocupado por uma matriz proteica adesiva que favorece não só a fixação das duas células, mas também a difusão de moléculas no interior da fenda [LEVITAN e KACZMAREK, 2002].

Pelo fato da transmissão nervosa ser unidirecional, a região sináptica da primeira célula (o terminal axônico) é chamada de elemento pré-sináptico, e a região sináptica da segunda célula de elemento. Em uma sinapse neurônio-neurônio, o elemento pós-sináptico pode ser um dendrito (sinapse axo-dendrítica) ou uma região do soma (sinapse axo-sômica) ou do axônio (sinapse axo-axônica) do neurônio pós-sináptico, (ver Figura 6) [COOPER e HAUSMAN, 2007].

Figura 6 - As sinapses neurônio-neurônio podem ser (*a*) axo-sômica, entre o terminal axônico e o soma do neurônio; (*b*) axo-dendrítica, entre o terminal axônico e um dendrito e (*c*) axo-axônica, terminal axônico conectando com o axônio pós-sináptico [CORTEZ e SILVA, 2008].



#### 2.2 Tipos de Sinapses

As sinapses apresentam variantes morfológicas e funcionais, que permitem especializar bastante a sua ação. Quanto á função, por exemplo, as sinapses podem ser excitatória ou inibitórias. No primeiro caso, o resultado da transmissão é um potencial pós-sináptico despolarizante, que tende a deslocar o potencial da membrana do repouso para o nível limiar característico da zona de disparo. Esta região entre o soma e o axônio pós-sinápticos, aonde se origina o potencial de ação.

A despolarização crescente da membrana termina com a formação de potenciais de ação no neurônio pós-sináptico, e por isso se diz que ele foi excitado [LEVITAN e KACZMAREK, 2002].

No caso das sinapses inibitórias acontece o oposto: o resultado da transmissão é um potencial pós-sináptico hiperpolarizante, que afasta o potencial da membrana do limiar da zona de disparo do neurônio. Isto dificulta o disparo do neurônio pós-sináptico. Por isso, diz-se que ele foi inibido. Como mostra a Figura 7.

Figura 7 - Potencial pós-sináptico nas sinapses excitatórias (*a*) e inibitórias (*b*) [CORTEZ e SILVA, 2008].



#### 2.3 Transmissão sináptica

As etapas que compõem a transmissão sináptica podem ser resumidas em seguida. A despolarização da membrana pré-sináptica, ocorre com a chegada do potencial de ação ao terminal axônico, que abre canais de cálcio. A entrada deste íon no citoplasma provoca a fusão das vesículas com a membrana do terminal pré-sináptico de vesículas pré-sinápticas. O neurotransmissor, então, é liberado para a fenda sináptica. Ao alcançar a membrana pós-sináptica, o neurotransmissor interage

com o receptor. Ele gera uma alteração na permeabilidade desta membrana, que dá origem ao potencial pós-sináptico (PPS).

Na sinapse excitatória, a alteração da membrana causa a despolarização da membrana (Figura 7), estabelecendo um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE). Nas sinapses inibitórias, a interação do neurotransmissor com o receptor causa a hiperpolarização da membrana, gerando um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). Logo após a sua formação, o PPS (PPSE ou PPSI) começa a cair exponencialmente com o tempo, segundo uma constante de tempo. O valor do potencial pós-sináptico depende do tipo de neurotransmissor, do receptor sináptico e das propriedades da membrana pós-sináptica. [GUYTON e HALL, 2006]

Nas sinapses há proteínas com ação enzimática, são as enzimas das fendas sinápticas, cuja função é limitar o tempo de ação de cada descarga pré-sináptica, pela inativação do neurotransmissor. Assim, nem todas as moléculas neurotransmissoras lançadas na fenda irão alcançar o receptor [COOPER e HAUSMAN, 2007].

Uma característica das sinapses excitatórias é que um único PA não é capaz de causar o disparo do potencial pós-sináptico, já que o PPSE que é um evento localizado. A soma dos efeitos PPSE em diversas sinapses é que eleva o potencial da membrana pós-sináptica até o limiar. A transmissão sináptica apresenta características bem específicas. Em primeiro lugar, a transmissão ocorre em um único sentido, isto é, da membrana pré-para a pós-sináptica, e cada sinapse numa via neuronal representa um retardo na transmissão da informação, sendo que este tempo varia de 0,25 a 1 ms, no sistema nervoso central (SNC). Além disso, toda sinapse pode entrar em "fadiga", dependendo da frequência da descarga présináptica, pelo esgotamento dos estoques de neurotransmissor e a diminuição da sensibilidade dos receptores por uma exposição muito prolongada (segundos a poucos minutos) a seu neurotransmissor. Usualmente, a fadiga sucede em poucos. As sinapses nervosas são muito sensíveis a variações de pH do sangue e, consequentemente, do meio extracelular, bem como são suscetíveis á ação de drogas e outras substâncias, que podem estimular ou bloquear a resposta do receptor ou da(s) enzima(s) de fenda. Da mesma forma, as sinapses sofrem efeito da hipóxia [CORTEZ e SILVA, 2008].

Os efeitos sinápticos podem se somar sinapses no espaço e tempo, o mecanismo pós-descarga torna possível que um simples sinal instantâneo de

entrada cause um sinal sustentado de saída durante alguns milissegundos. A facilitação pós-tetânica (após disparos de alta frequência) faz com que, após uma salva de estímulos repetitivos em curto tempo, o disparo do neurônio pós-sináptico fique "facilitado", pois deixa o potencial de membrana próximo do limiar de disparo. Já a potenciação pós-tetânica ou de longo-prazo gera uma pronunciada e prolongada potenciação do potencial pós-sináptico excitatório após a estimulação tetânica, de poucos segundos, aumentando a probabilidade do neurônio pós-sináptico disparar com uma estimulação subsequente [LEVITAN e KACZMAREK, 2002].

A Figura 8 esquematiza o processamento de informação em um neurônio. Observe que na superfície do neurônio pós-sináptico, soma e dendritos são cobertos por sinapses excitatória e inibitórias, em média 1000 sinapses ao todo, que podem ser ativadas simultaneamente. Isto significa que um grande número de neurônios "converge" (neurônios convergentes) informações para um único neurônio.

Em cada botão sináptico excitatório ocorre um pequeno PPSE, enquanto em cada botão inibitório, a membrana pós-sináptica é hiperpolarizada e ocorre um pequeno PPSI. Os PPSEs e PPSIs que ocorrem simultaneamente podem se somar temporal e espacialmente. Se o somatório desses PPS alcançar o nível do disparo, um (ou mais) PA(s) se propaga(m) pelo axônio do neurônio pós-sináptico, sendo a frequência desse disparo dependente deste somatório [CORTEZ e SILVA, 2008].



**Figura 8** – Desenho esquemático da ultra-estrutura de sinapses químicas axo-dendríticas e axo-sômicas [CORTEZ e SILVA, 2008].

#### **3 CIRCUITOS NEURONAIS E A REVERBERAÇÃO**

O sistema nervoso central é composto por milhares a milhões de grupamentos neuronais. Alguns deles contém poucos neurônios e outros com grande quantidade de neurônios. A estrutura do neurônio permite que ele se associe a outros neurônios formando redes neuronais, que são estruturas extremamente complexas. Cada grupamento neuronal apresenta sua própria organização, que faz com que ele processe os sinais de maneira própria e única, possibilitando assim que as associações entre os diversos grupamentos realizem a multiplicidade de funções do sistema nervoso. Dessa forma, a despeito de suas diferentes funções, os grupamentos neuronais têm também muitos princípios similares de funcionamento, descritos nas seções seguintes [MARTINI et AL., 2007; LEVITAN e KACZMAREK, 2002].

#### 3.1 Bases dos Circuitos Neuronais

A Figura 9 mostra um esquema de um grupamento neuronal com vários neurônios. À esquerda estão as fibras nervosas aferentes 1 e 2, que trazem sinais para o grupamento - são as vias de entrada do agrupamento. À direita, as fibras nervosas eferentes (a, b, c, d) que são as vias de saída de sinais do agrupamento. Cada fibra aferente se ramifica por centenas a milhares de vezes, gerando milhares de terminações ou mais que se distribuem por uma grande área dentro do grupamento de neurônios, fazendo sinapses com dendritos ou corpos dos neurônios desse agrupamento. Geralmente, os dendritos também se arborizam e se espalham por centenas a milhares de micrômetros, dentro do grupamento neuronal [GUYTON e HALL, 2011].

A área de um neurônio estimulada por uma fibra nervosa aferente, ou seja, área onde as ramificações pré-sinápticas de uma fibra nervosa fazem sinapses é chamada de campo estimulatório. Observe, na Figura 9, que grande quantidade de terminais de uma fibra aferente se situa no neurônio pós-sináptico mais próximo desta, e que progressivamente menos terminais se situam nos neurônios mais distantes.

**Figura 9** – Organização básica de um grupamento neuronal. As fibras nervosas aferentes 1 e 2 são as vias de entrada do agrupamento e trazem sinais para o grupamento. As fibras nervosas *a*, *b*, *c* e *d* são eferentes (de saída) [GUYTON e HALL, 2011].



#### 3.2 Circuitos de Descarga Repetitiva

São circuitos montados de forma que o neurônio de saída dispare repetidamente para cada sinal de entrada. Existem dois tipos de circuitos: o circuito paralelo e o circuito reverberante. No primeiro o sinal de entrada estimula uma sequência de neurônios que se conectam com uma única célula de saída. Enquanto no segundo, o sinal de entrada retroalimenta o próprio circuito durante certo tempo, gerando um efeito reverberação, como mostra a Figura 10. [DI LAZZARO, 2013; JOHNSON et AL., 2009; MARTINI et AL., 2007].





#### 3.2.1 Circuitos Paralelos

Às vezes, o sinal aferente para o grupamento neuronal gera sinal excitatório eferente em uma direção e ao mesmo tempo sinal inibitório na outra. Este tipo de conexão é característica do circuito paralelo [CORTEZ e SILVA, 2008].

A Figura 11 mostra a maneira como a inibição é realizada. A fibra aferente faz sinapses excitatórias com dois nerônios, mas um deles é um interneurônio inibitório (neurônio 2), pois faz sinapse inibitória com um neurônio adiante, formando uma via inibitória nesse grupamento.

Figura 11 - Circuito Paralelo. O neurônio 2 tem ação inibitória sobre o neurônio 3 . [GUYTON e HALL, 2011].



#### **3.2.2 Circuitos Reverberantes**

Um dos mais importantes circuitos em todo o sistema nervoso é o circuito reverberante. Tal circuito apresenta um *feedback* positivo interno, quando o estímulo retorna excitando novamente uma aferência desse circuito. Como consequência, uma vez estimulado, o circuito pode produzir descargas repetidamente por longo período [JOHNSON et AL., 2009; MARTINI et AL. 2007].

Existem muitas variações de circuitos reverberantes [DI LAZZARO, 2013, CORTEZ e SILVA, 2008]. O mais simples dele é mostrado na Figura 12(*a*) que envolve apenas um só neurônio. Nesse caso, o neurônio eferente simplesmente envia uma ramificação colateral de volta a seus próprios dendritos ou corpo celular, reforçando a sua própria estimulação [GUYTON e HALL, 2006].



Figura 12 - Circuitos reverberantes de complexidade crescente [GUYTON e HALL, 2011].

A Figura 12(*b*) mostra alguns neurônios adicionais no circuito, que causa retardo maior entre a descarga inicial e o sinal de *feedback*. A Figura 12(*c*) apresenta um circuito reverberante ainda mais complexo, pois nele há sinapses excitatórias, que exercem efeito de facilitação, e sinapses inibitórias. O sinal excitatório aumenta a intensidade e a frequência da reverberação, enquanto o sinal inibitório reduz ou encerra a reverberação. A Figura 12(*d*) mostra um circuito em que as vias de entrada são constituídas por fibras paralelas. Nesse sistema, o sinal reverberatório total pode ser forte ou fraco, dependendo da quantidade de fibras nervosas paralelas que estão momentaneamente envolvidas na reverberação [GUYTON e HALL, 2006].

#### **4 MODELO DE CIRCUITO NEURONAL REVERBERANTE E PARALELO**

Um circuito neuronal complexo de descargas repetitivas é mostrado na Figura 13. Podemos observar nesta figura que no circuito há dois setores por onde o impulso nervoso, que entra pela entrada E, pode se propagar simultaneamente, o setor P e o setor R. No setor P há um circuito em paralelo gerador de descargas repetitivas, já que os sinais que entram por A3 e A7 geram sinais que transitam de neurônio para neurônio, são processados e, ao final, são enviados a um único neurônio de saída, o *N4*. Todas as sinapses neste setor são excitatórias.

No setor R pode-se ver um circuito reverberante simples. Neste, o sinal que entra no circuito pela via A1 chega ao neurônio N1, é processado, e o sinal gerado segue para N2. Por sua vez, o sinal gerado em N2, após o processamento, segue para S1 e simultaneamente retorna para N1. Desse retorno se forma um processo reverberante, isto é, depois do processamento em N2, um sinal retorna para N1, que depois de processado em N1, retorna para N2, assim por diante, retroalimentando por algum tempo. As sinapses entre esses dois neurônios também são excitatórias.



Figura 13 - Modelo de circuito neuronal de descargas repetitivas adotado.

Observe que a Figura 13 pode ser vista como um grafo, sendo que os axônios formam as arestas e os pontos de contato nos corpos dos neurônios são os nós. É através dos nós que ocorre a transmissão sináptica. Cada nó está associado a pelo menos duas arestas, uma de entrada e uma de saída. Consideramos que o circuito ocupa uma área do córtex equivalente a  $10^{\Box\Box}$  mm<sup>2</sup>, as distâncias percorridas pelo sinal (*L*) de elemento para elemento são mostradas na Figura 13.

Os dois circuitos se conectam através da aresta  $A_{4-2}$ , dessa forma, N2 também recebe sinais vindos de N4, mas a sinapse entre esses dois neurônios foi tida como inibitória. Esta conexão foi S2 representa a saída do resultado do processamento em N4 a partir dos sinais vindos de N3 a N10. Desta forma, o sinal que sai por S2 se refere ao processamento no setor P e é independente do setor R. Porém, a saída S1 sofre ação inibitória direta do processamento no setor P.

A seguir são apresentadas as características do sinal e sua propagação e processamento no circuito que foram consideradas no modelo.

(a) trem de pulsos (ou PAs) de amplitude fixa foi representado como uma

(b) tabela de 0 e 1, sendo 0 sem sinal, 1 com sinal;

- (b) ritmo e frequência podiam variar (dependentes da distribuição de 0 e 1);
- (c) duração de cada PA foi de 1 ms;
- (d) velocidade de propagação em cada aresta constante;
- (e) tempo de propagação de um nó para o subsequente dependente da distância e da velocidade característica da fibra (arestas);
- (f) velocidade de propagação adotada foi 20 m/s.

A Figura 14 mostra o circuito com os valores do tempo que cada sinal leva para alcançar um próximo nó (neurônio). Entre o tempo de chegada de um sinal e a saída do sinal processado há um intervalo de 6 ms, que é o retardo sináptico (RS). Os contatos aresta-nó podem ser positivos ou negativos. Os contatos positivos representam as sinapses excitatórias, onde os sinais se somam. Os contatos negativos representam sinapses inibitórias, onde a operação é de subtração entre os sinais de entrada.

Os sinais que chegavam pelas diversas arestas de um neurônio eram somados algebricamente até que a soma alcançasse o valor limiar (20 pulsos positivos), quando então um PA seria deflagrado pelo neurônio (ou nó), seguindo pela aresta de saída. Figura 14 - Modelo do circuito neuronal mostrando o tempo de propagação dos sinais nervosos  $t_{ij}$  em cada parte do circuito, sendo que *i* é referente ao neurônio pré-sináptico, origem do sinal, e *j* refere-se ao neurônio pós-sináptico, para o qual se destina o sinal.



Considerou-se que um sinal entraria na soma algébrica somente se o intervalo de tempo entre a sua chegada e a última soma não excedesse o valor de tempo igual a 40 ms. Quando o intervalo entre dois sinais excedia este valor e a soma algébrica dos sinais não tivesse alcançado o limiar disparo, a soma iniciava novamente, sendo desprezado tudo que fora somado até então.

#### **5 MODELAGEM COMPUTACIONAL DA REDE NEURONAL**

A modelagem computacional da rede neuronal é composta por um circuito reverberante e paralelo. As seções, a seguir, descrevem as estruturas de dados utilizadas para o desenvolvimento do simulador que representa esta modelagem, além da simulação de tempo, propagação e tratamento dos sinais. O simulador foi desenvolvido em linguagem C.

#### 5.1 Grafos

O modelo do circuito neuronal mostrado na Figura 15 pode ser visto como um grafo. Assim, a rede neuronal pode ser representada como um grafo orientado.

Um grafo G=(V(G),A(G)) consiste em um conjunto finito não vazio V(G) de elementos chamados vértices ou nós, e um conjunto finito A(G) de diferentes pares não ordenados de elementos distintos de V(G), chamado arestas.

Um grafo orientado consiste em um grafo G = (V, A) onde  $V = \{v1, ..., vn\}$  é um conjunto de vértices e  $A = \{a1, ..., ak\}$  é um conjunto de arcos tais que ak, k=1,...,m é representado por um par ordenado (vi, vj) de vértices, i, j = 1,...,n.

Um arco e=(x,y) é considerado direcionado de x para y, quando y é a cabeça do arco e x é a cauda do arco. Além disso, podemos dizer que y é o sucessor de x, e x é dito um predecessor de y.

A Figura 15 ilustra a rede neuronal simulada representada pelo grafo orientado. Os círculos (vértices) representam os neurônios e as setas (arestas) representam a conexão entre os neurônios, onde ocorrem as sinapses.



Figura 15 – Rede neuronal representada pelo grafo orientado.

O circuito reverberante (R) é um grafo cíclico, enquanto o circuito paralelo é um grafo acíclico (P). Um grafo cíclico é aquele que contém um caminho fechado sem vértices repetidos. Um grafo acíclico é o que não contém ciclos.

Um grafo pode ser facilmente representado por uma matriz. No simulador a rede neuronal foi armazenada como uma matriz de dimensão 12 x 11. As linhas representam o sinal de entrada (*E*) e os neurônios (*N1* a *N10*). As colunas representam os neurônios (*N1* a *N10*) e as saídas dos circuitos reverberante (*S1*) e paralelo (*S2*). O valor contido na matriz representa o tempo de tratamento do sinal em cada neurônio (retardo sináptico - 6ms) mais o tempo de propagação do sinal entre os neurônios (Figura 15). O tempo de deslocamento do sinal depende da distância entre os neurônios (ver Figura 13) e da velocidade de propagação (20m/s).

#### 5.2 Neurônios

Os neurônios são representados no simulador por uma estrutura de dados própria da linguagem C, denominada *struct*. Esta estrutura contém diferentes campos, como mostra a Figura 16.

Figura 16 – Estrutura de dados dos neurônios.

#### struct neuronio {

int limiar; /\* limiar = somatorio dos sinais de entrada \*/
int ti; /\* momento de chegada do i-esimo sinal \*/
int intervalo; /\* intervalo de tempo entre os sinais \*/
int trefracao; /\* tempo de refracao \*/
int fila[QSIZE]; /\* indica se ha sinal = 1 sinal, = 0 sem sinal \*/
};

O campo *limiar* indica o somatório dos sinais que chegam ao neurônio, que podem ser positivos (excitatórios) ou negativos (inibitórios). O campo *ti* armazena o tempo de chegada do sinal ao neurônio, já o campo *intervalo* armazena o tempo decorrido entre a chegada de dois sinais de entrada. O campo *trefracao* indica o tempo de refração do neurônio. Isto é, durante o tempo de refração se chegarem sinais de entrada eles são ignorados. Quando termina este tempo o campo *trefracao* é zerado, permitindo que novos sinais sejam tratados. O campo *fila* armazena os sinais enviados pelos seus neurônios predecessores.

### 5.3 Temporização

A representação do tempo no simulador é feita através de uma variável. Esta variável é um valor inteiro. O tempo é representado em milissegundos sendo sempre crescente.

#### 5.4 Propagação dos Sinais

Os pulsos de entrada chegam pela entrada *E*, dependendo da frequência definida na simulação. Os pulsos de entrada, então, são direcionados para os neurônios (*N1*, *N3* e *N7*). O tempo que o sinal leva para atingir o neurônio, depende da distância entre a entrada *E* e o neurônio. Após decorrido o tempo de propagação, um sinal é armazenado no campo f*ila* da estrutura mostrada na Figura 16.

Da mesma forma, ocorre a propagação entre quaisquer dois neurônios. Quando o sinal é enviado de um neurônio para outro, é considerada a distância entre estes neurônios e o tempo de chegada do sinal é armazenado no campo *fila* da *struct neuronio*.

#### 5.5 Tratamento dos sinais

A cada instante de tempo é verificada a fila de cada neurônio. Se o tempo de refração do neurônio terminou e o tempo encontrado na fila é igual ao tempo atual de simulação, é tempo de tratar o sinal.

Então, o neurônio ativa os tempos de tratamento do sinal, de refração e de propagação. Porém, o tempo de propagação é ativado somente nos neurônios que estejam conectados.

A cada sinal tratado o limiar é incrementado (excitatório) ou decrementado (inibitório) dependendo da sua conexão. Além disso, este sinal só é considerado se o intervalo de tempo entre a chegada de dois sinais não ultrapassar 40ms.

As saídas dos circuitos reverberante (S1) e paralelo (S2) ocorre a partir do limiar igual a 20.

#### **6 RESULTADOS**

A Figura 17 mostra o espectro gerado na saída 1 do circuito do circuito R (Figura 13) desligado do circuito P, em resposta após os 5 primeiros pulsos entrando por E, num total de 100 pulsos (1 pulso / 5 ms), para dois diferentes valores de período refratário (PR): 5 ms e 2 ms, considerando um retardo sináptico (RS) de 6 ms em todos os nós. A freqüência de saída esses valores de PR foram 97 Hz e 354 Hz. Para PR = 2 ms, o primeiro pico surgiu em 212 ms após o primeiro pulso de entrada e, em 77 ms, para PR = 5 ms.

Figura 17 - Espectro gerado na saída 1 circuito R (Figura 4.1) com o circuito P desligado, para 1 picos de entrada a cada 5 ms, sendo RS= 6 ms e PR = 5 (a) e 2 ms (b).

![](_page_39_Figure_3.jpeg)

A Figura 18 apresenta o espectro gerado na saída 2 (Figura 13), que é referente à saída do circuito P, para os mesmos 100 pulsos de entrada (1 pulso / 5 ms) da figura anterior e mesmos valores de PR e RS. Os valores da frequência nesta saída foram 105 Hz, para PR=5 ms, e 338 Hz, para PR=2 ms. O primeiro pico surgiu em 152 ms após o primeiro pulso de entrada para PR = 5 ms, e 78 ms, para PR = 2 ms.

![](_page_40_Figure_1.jpeg)

![](_page_40_Figure_2.jpeg)

A Figura 19 ilustra o espectro gerado na saída 1 do circuito completo, isto é, dois circuitos ligados e a saída do circuito R sob a influência direta do processamento no circuito P através da aresta ou conexão V<sub>4-2</sub> que o neurônio 4 faz com o neurônio 2. A entrada por E também é de 5 picos (1 pico/ms), PR = 5 ms e RS= 6 ms. A frequência nesta saída foi de 57 Hz e primeiro pico surge em 216 ms após o primeiro pulso de entrada.

Figura 19 - Espectro gerado na saída 1 do circuito completo, considerando a influência do circuito P sobre o circuito R (Figura 4.1), para 5 picos de entrada, PR = 5 ms e RS = 6 ms.

![](_page_41_Figure_2.jpeg)

A Figura 20 ilustra o espectro gerado na saída 1 do circuito completo para a mesma entrada, mas PR = 2 ms. A frequência nesta saída foi de 328 Hz e primeiro pico surge em 106 ms após o primeiro pulso de entrada.

Figura 20 - Espectro gerado na saída 1 do circuito completo, considerando a influência do circuito P sobre o circuito R (Figura 4.1), para 5 picos de entrada e PR = 2 ms e RS= 6 ms.

![](_page_42_Figure_1.jpeg)

#### 7 DISCUSSÃO

O programa desenvolvido usando a teoria de grafos para representar o modelo adotado, com todas as suas características, mostrou-se em condições de ser aplicado para simular o comportamento de uma rede neuronal dentro do especificado no modelo.

O modelo foi testado para dois valores diferentes de período refratário (PR), 5 ms e 2 ms, e um mesmo valor de retardo sináptico (RS) 6 ms, tendo respondido satisfatoriamente ao esperado para mudanças no PR. Este período representa o tempo necessário após o disparo de um impulso nervoso, para a membrana do neurônio restabelecer a condição eletroquímica que a torna capaz de se despolarizar novamente e produzir um outro impulso nervoso (GUYTON e HALL, 2010, CORTEZ e SILVA, 2008),

Com a redução do PR nos nós, observa-se na Figura 15, a mudança importante na forma dos espectros, para o mesmo nível de estímulo, 1 pulso a cada 5 ms. Os espectros nesta figura correspondem à saída 1 do circuito sem a influência do circuito paralelo, representando apenas o processamento no circuito reverberante. O valor da freqüência para PR = 2 ms (Figura 15(*b*)), 354 Hz, foi aproximadamente 3,6 vezes maior (97 Hz) do que o valor observado para PR = 5 ms (Figura 15(*a*)), ou seja, um aumento de 2,5 vezes no valor de PR causou uma redução de mais de 260% na frequência de saída.

Esses resultados relativos à descarga do circuito reverberativo usando a teoria de grafo foram diferentes de resultados apresentados por RODRIGUES et AL. (2013), que simularam o funcionamento de tal tipo de circuito usando um modelo matemático no qual o potencial pós-membranar crescia exponencialmente com as descargas pré-sinápticas. Neste, para um único pulso de entrada, o circuito reverberativo entrava em *looping* que perdurava por pelo menos 1 s. Tal fenômeno não foi observado no presente modelo, no qual experimentamos PRs dentro da mesma ordem de grandeza.

Essa importante alteração observada na freqüência na saída 1 se deve, em parte, à mudança no tempo necessário para o surgimento do primeiro pulso, que dá início do processo de reverberação. Aumentando o PR de 2,5 vezes, verificou-se a

necessidade de um tempo quase 2,7 vezes menor (77 ms, para PR = 5 ms e 212 ms, para PR=2ms) para a deflagração do primeiro pulso.

Devido à refratariedade que segue o disparo sináptico, um único PA (ou pulso) pré-sináptico não teria energia para gerar um disparo no neurônio póssináptico, no início do seu período refratário. Mas, através da somação temporal dos seus efeitos na membrana pós-sináptica, os PA(s) subsequente(s) podiam levar o potencial da membrana do neurônio pós-sináptico ao limiar de excitação e um PA ser "disparado" e seguir pelo seu axônio.

Os espectros gerados na saída 2 (Figura 18) mostram o funcionamento do circuito paralelo, circuito P, para o mesmo nível de estimulação da figura anterior, 1 pulso de entrada a cada 5 ms e os mesmos valores de PR e RS. Esta saída diz respeito apenas ao processamento nesse circuito, que é completamente independente do processamento no circuito R. Para uma redução de 2,5 vezes no valor de PR, a frequência de saída de P aumentou de 105 Hz (Figura 18(*b*)) e 338 Hz (Figura 18(*a*)), ou seja, aumentou 3,2 vezes. Da mesma forma que no circuito R, se observou uma redução no tempo de latência para o primeiro disparo, que passou de 152 ms para 78 ms, ou seja 1,9 vezes menor.

A comparação da Figura 17 com as Figuras 19 e 20 retrata a supressão que o efeito inibitório do processamento no circuito P podia exercer sobre as descargas reverberativas do circuito R através da aresta  $V_{4-2}$ , na dependência do valor de PR. Verificou-se que a freqüência na saída S1, para a mesma entrada de 1 pulso a cada 5 ms, diminuiu para os dois valores de PR. Com PR = 5 ms (Figura 19), a frequência caiu para 57 Hz, que significa uma redução de cerca de 31%. Para PR = 2 ms (Figura 20), a redução da frequência foi 7%. Quanto aos primeiros disparos, para 5 ms e 2 ms, estes ocorreram, respectivamente, 2% e 27% mais rápidos.

A redução do PR em 2,5 vezes provocou aumentos de 3,6 e 5,7, respectivamente, na freqüência na saída 1 e no momento do primeiro disparo.

#### CONCLUSÕES

Os resultados permitem concluir que nosso modelo computacional usando a teoria de grafos está preparado para simular a dinâmica de uma rede de neurônios composta por um circuito reverberante e um paralelo interconectados, visando aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento de um circuito biológico similar.

Nesse modelo, que usa a teoria de grafos, o PR foi um parâmetro determinante no padrão do espectro de saída do circuito reverberante, tendo um aumento de 2,5 vezes no valor neste parâmetro causado uma redução de mais de 260% na frequência de disparo de R. Quanto à saída da rede, na qual o circuito P atuava como inibidor sobre o circuito R, observou-se que essa variação em PR produziu uma redução na frequência de saída de mais de 500%.

Como uma perspectiva futura, temos como meta verificar o comportamento dos circuitos e da rede diante da variação de outros parâmetros, e estudar detalhadamente as diferenças entre o método utilizando a teoria de grafos e o modelo que considera a dinâmica do potencial pós-sináptico como uma função exponencial apresentado por Rodrigues et al. em 2013.

Como a modelagem computacional da rede neuronal pode ser representada como um grafo podemos explorar a paralelização desta rede seguindo o modelo *dataflow*.

## REFERÊNCIAS

- ADLEY, M.W.; MCGRANAGHAN M.F.; AARON WILLEY, A.; LIEW, C.W.; REYNOLDS, E.R. A new measure based on degree distribution that links information theory and network graph analysis. Neural Syst. Circ. 2012; 2:7-23.
- ALBERT, R.; BARABÁSI, A.L. Statistical mechanics of complex networks. Rev. Mod. Phys.2002; 74, 47–97.
- BROOKS, R.A. Elephants Don't Play Chess. Rob. Auton. Syst. 1990; 6:3-15.
- BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nature Reviews 2009; 186: 187-198.
- CARDOSO F.R.G., CRUZ F.A.O., SILVA D., CORTEZ C.M. "Computational Modeling of Synchronization Process of the Circadian Timing System of Mammals". Biol Cybern. 2009;100:385-393.

COOPER G.M.; HAUSMAN, R.E. The Cell: A Molecular Approach. 4<sup>th</sup> ed., Sinauer Associates, Incorporated, 2007.

- CORTEZ C.M., CRUZ F.A.O., SILVA D., COSTA L.F. Influence of Fixed Electric Charges on Potential Profile Across the Squid Axon Membrane. Physica B, Condensed Matter 2007; 403:644-652.
- CORTEZ, C.M.; SILVA, D. Fisiologia Aplicada à Psicologia. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, Grupo Gen, 2008.
- CRUZ F.A.O., CORTEZ C.M. Computer Simulation of a Central Pattern Generator via Kuramoto Model. Physica A, Statist Theor Phys. 2005; 353:258-270
- CRUZ F.A.O., SILVA D., CORTEZ C.M. Simulation of a Spinal Reflex Circuit Model Controlled by a Central Pattern Generator. Far East J Applied Math. 2008; 33:307-336.

DAI, Z.; YAN, C.; LI, K.; WANG, Z.; WANG, J.; MIAO CAO, M.; LIN, Q.; SHU, N.; XIA, M.; BI, Y.; HE, Y. Identifying and Mapping Connectivity Patterns of Brain Network Hubs in Alzheimer's Disease. Cerebral Cortex 2014; 1–20. https://cercor.oxfordjournals.org/content/early/2014/10/18/cercor.bhu246.full.pdf

- DALCIN B., CRUZ F.A.O., CORTEZ C.M., PASSOS, E. L. Computer Modeling of a Spinal Reflex Circuit. Braz J Physics 2005; 35:987-994.
- DALCIN B.L.G., CRUZ F.A.O., CORTEZ C.M., PASSOS E.L. Applying backpropagation neural network in the control of medullary reflex pattern. AIP Conf Proc. 2015; 1702: 130006; doi: 10.1063/1.4938913.
- DI LAZZARO V. Brain Stimulation: Chapter 30. Biological effects of non-invasive brain. In Handbook of Clinical Neurology, Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. 3<sup>a</sup> Ed. Amsterdam: Elsevier, 2013.
- GUYTON, A.C. HALL, J.E. Textbook of medical physiology. 11<sup>a</sup> ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

HECHT-NIELSEN, R. Neurocomputing. Addison-Wesley Publishing Co., 1990.

JOHNSON, L.R.; LEDOUX, J.E.; DOYÈRE, V. Hebbian reverberations in emotional memory micro circuits. Frontiers in Neurosc. 2009; 3:198-2005.

- LEVITAN, I.B., KACZMAREK, L.K.. The Neuron: Cell and Molecular Biology. 3<sup>a</sup> Ed. Oxforf University Press, 2002.
- MARTINI, F.H.; OBER, W.C.; GARRISON, C.W.; WELCH, K.; HUTCHINGS, R.T.; IRELAND, K. Anatomy and Physiology. Chap. 12. Pearson Education Inc., 2007. pp.331-333.
- MEDEIROS, D.M.; WILDMAN, R.E.C. Advanced Human Nutrition. 3<sup>a</sup> ed. Kansas City Jones & Bartlett Learning, 2015.
- NOCKS, L. The robot : the life story of a technology. Westport, CT: Greenwood Pub. Group, 2007.
- PINTO T.M., WEDEMANN R. S., CORTEZ C.M. Modeling the Electric Potential across Neuronal Membranes: The effect of fixed charges on spinal ganglion neurons and neuroblatoma cells. Plos One 2014; 9:e96194.
- RICHARDSON, R.J.; BLUNDON, J.A.; BAYAZITOV, I.T.; ZAKHARENKO, S.S. Connectivity Patterns Revealed by Mapping of Active Inputs on Dendrites of Thalamorecipient Neurons in the Auditory Cortex. J. Neurosc. 2009; 29: 6406-6417.
- RODRIGUES, V.F, DE CASTRO, M.C.S, WEDEMANN, R.S., CORTEZ, C.M. A model for reverberating circuits with controlled feedback. AIP Conf Proc. 2015; 1702: 130005; doi: 10.1063/1.4938912 130006-4.
- SORGER, J.; KATJA, BÜHLER, K.B.; SCHULZE, F.; LIU, T.; DICKSON, B. NeuroMap - Interactive Graph-Visualization of the Fruit Fly's Neural Circuit. IEEE Symposium on Biological Data Visualization. October/ 2013, Atlanta, Georgia, USA. 978-1-4799-1659-7/13/\$31.00 ©2013 IEEE.
- SPORNS, O. Graph Theory Methods for the Analysis of Neural Connectivity Patterns. In Neurosc. Databases, Cap. 12, pp. 171-185. 2003.
- TAO, L; LAUDERDALE, J.D.; SORNBORGER, A.T. Mapping Functional Connectivity between Neuronal Ensembles with Larval Zebrafish Transgenic for a Ratiometric Calcium Indicator. Front Neural Circuits 2011; 5:2.
- TONONI, G.; SPORNS, O.; EDELMAN, G. M. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. Proc. Natl Acad. Sci. USA 1994; 91: 5033-5037.