

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS-UFAL  
CAMPUS A.C. SIMÕES  
FÍSICA

JOANA MÉRCIA GUIMARÃES LIRA SILVA

DINÂMICA DE CIRCUITOS NEURONAIS

MACEIÓ - AL  
2023

JOANA MÉRCIA GUIMARÃES LIRA SILVA

**DINÂMICA DE CIRCUITOS NEURONAIS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Física da Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Campus A.C. Simões.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Selingardi Matias

Maceió - AL  
2023

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Helena Cristina Pimentel do Vale – CRB4 –661

S586d Silva, Joana Mércia Guimarães Lira.  
Dinâmica de circuitos neuronais / Joana Mércia Guimarães Lira Silva. – 2023.  
38 f : il.

Orientadora: Fernanda Selingardi Matias.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Física: Bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Física. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 31.  
Apêndices: f. 32-36.  
Anexos: f. 37-38.

1. Física. 2. Conectividade. 3. Dinâmica. 4. Neurociência. I. Título.

CDU: 53:612.822



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE FÍSICA

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso da aluna **Joana Mércia Guimarães Lira Silva**, matrícula **18112201**, intitulado *Dinâmica de circuitos neuronais*.

Às **15:00** horas do dia **vinte e oito de junho de dois mil e vinte e três**, foi instalada na plataforma Google Meet, a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso a qual se submeteu a aluna **Joana Mércia Guimarães Lira Silva** do Curso de Física Bacharelado. A banca foi composta pelos professores: **Profa. Dra. Fernanda Selingardi Matias (Orientadora do trabalho, IF-UFAL)**, **Prof. Dr. Samuel Teixeira de Souza (IF-UFAL)** e o **Dr. Leonardo Dalla Porta Dornelles**. Os membros desta banca avaliaram o referido trabalho e conferiram-lhe a seguinte menção **\_\_APROVADO\_\_**, atribuindo ao mesmo, respectivamente, as notas **10 ( DEZ ); 10 ( DEZ ); 10 ( DEZ )**, computando assim média **10 ( DEZ )** e autorizando os trâmites legais. Por oportuno, tendo em vista a melhoria da qualidade do trabalho, a banca sugere a tomada das seguintes providências:

a implementação das sugestões propostas pode ser avaliada pela estudante e pela orientadora.

Estando todos de acordo, lavrou-se a presente Ata.

Maceió, 28 de junho de 2023.

1º Examinador: \_\_\_\_\_

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** FERNANDA SELINGARDI MATIAS  
Data: 28/06/2023 20:58:21-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

2º Examinador: \_\_\_\_\_

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** SAMUEL TEIXEIRA DE SOUZA  
Data: 30/06/2023 10:36:28-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

3º Examinador: \_\_\_\_\_

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** LEONARDO DALLA PORTA DORNELLES  
Data: 30/06/2023 13:11:45-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Visto da Coordenação: \_\_\_\_\_

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** VINICIUS MANZONI VIEIRA  
Data: 07/07/2023 12:16:51-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedico,  
Aos meus pais, Silvio Belarmino da Silva (*in  
memoriam*) e Nancy Guimarães Lira.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram para minha formação, tanto acadêmica quanto social. Em especial, agradeço: aos meus pais e meus irmãos por me darem todo suporte e apoio; à minha orientadora por me encorajar e incentivar; aos meus professores por tudo que me ensinaram; aos meus amigos por tornarem minha vida mais agradável e ao meu namorado por tudo que me fez e tem feito.

*"How can a three-pound mass of jelly that you can hold in your palm imagine angels, contemplate the meaning of infinity, and even question its own place in the cosmos? [...] With the arrival of humans, it has been said, the universe has suddenly become conscious of itself."*

Vilayanur S. Ramachandran

## RESUMO

Dois sistemas dinâmicos autônomos idênticos, acoplados unidirecionalmente em uma configuração transmissor-receptor, podem exibir um regime dinâmico contra-intuitivo chamado de sincronização antecipada (AS, do inglês *anticipated synchronization*) se o receptor também receber uma retroalimentação atrasada e negativa. Esse fenômeno foi proposto no ano 2000 e em seguida verificado em experimentos e simulações computacionais em circuitos eletrônicos e lasers de semicondutores. Recentemente, foi mostrado que a AS pode ocorrer em um circuito de três neurônios com sinapses químicas, onde a retroalimentação do neurônio receptor é fornecida por um interneurônio enviando uma sinapse inibitória. Além disso, foi mostrado que um modelo de dois neurônios na presença de uma autapse inibitória, que é uma autoinervação maciça presente na arquitetura cortical, também pode apresentar AS. Tanto a autapse inibitória quanto o interneurônio regulam a dinâmica interna do neurônio receptor e atuam como a retroalimentação atrasada e negativa necessária para que estes circuitos de poucos neurônios exibam AS. Nessas situações, biologicamente plausíveis, uma transição suave da sincronização atrasada usual (DS do inglês *delayed synchronization*) para a AS ocorre tipicamente quando a condutância inibitória é aumentada. O fenômeno mostrou-se robusto quando os parâmetros do modelo foram variados dentro de uma faixa fisiologicamente aceitável. Para valores extremamente grandes da inibição, os sistemas também podem apresentar um regime de deriva de fase no qual o receptor é mais rápido que o transmissor. A inibição também promove uma dinâmica interna mais rápida do receptor quando o transmissor e o receptor estão desacoplados, o que pode ser o mecanismo subjacente à sincronização antecipada e à transição DS-AS por meio da sincronização a tempo zero. Neste trabalho, reproduziu-se esses resultados e mostrou-se que eles são robustos para diferentes conjuntos de parâmetros e modelos de neurônios.

**Palavras-Chave:** Conectividade. Dinâmica. Neurociência.

## ABSTRACT

Two identical autonomous dynamical systems, unidirectionally coupled in a sender-receiver configuration, can exhibit a counterintuitive regime called anticipated synchronization (AS) if the receiver also receives a negative delayed self-feedback. This phenomenon was proposed in years 2000 and was verified in experiments and computational simulations in electronic circuits and semiconductor lasers. Recently, it was shown that AS may occur in a circuit with three neurons with chemical synapses, where the self-feedback of the receiver neuron is provided by an interneuron sending an inhibitory synapse. Furthermore, it was shown that a two-neuron model in the presence of an inhibitory autapse, which is a massive self-innervation present in cortical architecture, may also presents AS. Both the inhibitory autapse and the interneuron regulate the internal dynamics of the receiver neuron and acts as a negative delayed self-feedback required for this circuits of few neurons to exhibit AS. In these biologically plausible scenarios, a smooth transition from the usual delayed synchronization (DS) to AS typically occurs when the inhibitory conductance is increased. The phenomenon was shown to be robust when model parameters were varied within an acceptable physiological range. For extremely large values of the inhibition the systems can also present a phase-drift regime in which the receiver is faster than the sender. The inhibition also promotes an internal dynamic faster from the receiver when sender and receiver are uncoupled, which could be the mechanism underlying anticipated synchronization and the DS-AS transition via zero lag synchronization. Here, we reproduce these results and show that they are robust for different sets of parameters and neuron models.

**Keywords:** Connectivity. Dynamics. Neuroscience.

## LISTA DE FIGURAS

1	Estrutura neuronal de um neurônio multipolar típico, com vários dendritos conectados ao corpo celular com uma protuberância axonal acabando nas ramificações dos terminais pré-sinápticos. . . . .	13
2	Estrutura dos canais iônicos para os estados aberto e fechado. Refere-se a transições entre os estados por alteração (a) conformacional em uma região, (b) estrutura geral, enquanto que (c) devido a partícula bloqueadora. . . . .	14
3	Potenciais de ação de diversas amostras neuronais. (A) Axônio gigante da lula (a temperatura de 16°C). (B) Disparo axonal de uma fibra de sapo mielinizada no nodo de Ranvier (22°C). (C) Córtex visual de gato (37°C). . . . .	15
4	Retratos de fase neuronal para diversas configurações iniciais. . . . .	17
5	Circuito elétrico equivalente para um pedaço do axônio da lula. . . . .	19
6	Curvas isóclinas ( <i>nullclines</i> ) do sistema bidimensional reduzido a partir do modelo de Hodgkin-Huxley. . . . .	21
7	Potenciais de ação para correntes externas de 0, 65, 180 e 280 pA. . . . .	23
8	Frequência média de disparos em função da corrente externa. . . . .	24
9	Dinâmica dos canais de ativação e das correntes de $K^+$ e $Na^+$ para uma corrente externa $I = 280pA$ . . . . .	24
10	Esquema SRI utilizado para as simulações com o Modelo de Hodgkin-Huxley. . . . .	25
11	Diferença entre os tempos dos picos dos disparos entre os neurônios transmissor (S) e receptor (R). . . . .	25
12	Dinâmica neuronal com acoplamento sináptico SRI para uma corrente externa $I = 280pA$ e $g_A = 10nS$ . Potencial de membrana $V$ , receptores $r$ e correntes sinápticas $I$ em função do tempo. . . . .	26
13	Tempo médio de atraso entre os neurônios $S$ e $R$ em função das condutâncias sinápticas $g_A$ e $g_G$ para as correntes de 280, 300 e 320 pA. . . . .	27
14	Potencial de ação para um neurônio sem acoplamento utilizando o Modelo de Izhikevich com corrente externa de 10 pA em função do tempo. . . . .	28
15	Esquema SRA utilizado para as simulações com o Modelo de Izhikevich. . . . .	28
16	Potencial de membrana neuronal com acoplamento sináptico SRA para uma corrente externa de 10 pA e $g_A = 0.3 nS$ em função do tempo para diversos valores de condutância inibitória. . . . .	29
17	Convergência do $\tau$ para diversos valores de $g_G$ e corrente externa de 10 pA. (a) Apresenta o DS, (b) AS e (c) PD. . . . .	29

## LISTA DE TABELAS

1	Valores das constantes utilizadas nas simulações utilizando o modelo de Hodgkin-Huxley. . . . .	38
2	Valores das constantes utilizadas nas simulações utilizando o modelo de Izhi-kevich. . . . .	38
3	Valores das constantes utilizadas nas simulações utilizando o modelo sináptico. . . . .	38

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1	Morfologia Neuronal . . . . .	12
1.2	Sistemas Dinâmicos . . . . .	16
1.2.1	Fenômenos de sincronização . . . . .	17
<b>2</b>	<b>MODELOS DE DINÂMICA NEURONAL</b>	<b>19</b>
2.1	Modelo de Hodgkin-Huxley . . . . .	19
2.2	Modelo de Izhikevich . . . . .	21
2.3	Modelo sináptico . . . . .	22
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>23</b>
3.1	Atividade de um neurônio de Hodgkin-Huxley . . . . .	23
3.2	Circuito com três neurônios de Hodgkin-Huxley . . . . .	25
3.3	Circuito com dois neurônios de Izhikevich acoplados e autapse inibitória . . . . .	27
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>31</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>32</b>
A	Eletrodinâmica . . . . .	33
B	Lei de Ação das Massas . . . . .	35
C	Métodos de integração numérica . . . . .	36
	<b>ANEXOS</b>	<b>37</b>
1	Tabelas de constantes com os valores utilizados nas simulações . . . . .	38

# 1 INTRODUÇÃO

Compreender o cérebro tem se mostrado uma tarefa árdua e complexa. No entanto ao longo das últimas décadas, avanços significativos têm sido feitos na área da neurociência, impulsionados pelo desenvolvimento de técnicas de imageamento cerebral e pelo refinamento de métodos de análise e modelagem. Para analisar a causa de possíveis efeitos emergentes, é comum fazer uso de circuitos neuronais, os quais contêm neurônios conectados por sinapses. Com eles consegue-se investigar como as conexões entre os neurônios são estabelecidas e como a atividade dessas conexões é modulada para realizar diferentes funções no cérebro.

Um fenômeno intrigante observado nos circuitos neuronais é a sincronização antecipada. Observada em diversos sistemas, desde lasers de semicondutores a circuitos eletrônicos, a sincronização antecipada é um regime de sincronização contra-intuitivo que pode ocorrer em sistemas dinâmicos autônomos interligados em uma configuração transmissor-receptor. No cérebro, a sincronização antecipada pode desempenhar um grande papel elucidativo na questão de atrasos sinápticos entre áreas distantes.

Neste trabalho buscou-se simular a atividade neuronal e a transmissão de informação entre neurônios a fim de encontrar o regime de sincronização antecipada entre neurônios em circuitos biologicamente plausíveis. Para isso, utilizou-se modelos matemáticos que descrevem a atividade elétrica dos neurônios e simulam seus padrões de disparo, como os modelos de Hodgkin-Huxley e Izhikevich, além dos que descrevem as sinapses químicas<sup>1</sup>.

## 1.1 Morfologia Neuronal

Com a descoberta das células no século XVII pelo físico Robert Hooke [1], um crescente estudo se desenvolveu sobre todos os tipos de tecidos vivos. Ao se analisar o tecido cerebral algumas incongruências foram observadas, visto que esse apresentava emaranhados contínuos de fibras (retículos) com formas complexas e tamanhos extremamente discrepantes<sup>2</sup>. Com a técnica de tingimento desenvolvida por Golgi, com dicromato de potássio e nitrato de prata, Santiago Ramón y Cajal conseguiu mostrar que, apesar de se entrelaçarem e se sobreporem, os tecidos do sistema nervoso são compostos por estruturas físicas distintas, as quais foram, posteriormente, alcunhadas de neurônios [2].

Os constituintes básicos do sistema nervoso são as células gliais (ou simplesmente glia), associadas à sustentação, plasticidade sináptica<sup>3</sup> e transmissão neuronal<sup>4</sup>, e as células nervosas (os neurônios), responsáveis pela sinalização, através dos quais a informação é recebida, processada e transmitida [2]. Neste trabalho, apenas as células do segundo tipo foram estudadas em maior profundidade.

Estima-se que existam cerca de  $10^{11}$  neurônios no encéfalo humano. Embora haja tamanha diversidade, esta não é apontada como a principal responsável pela complexidade do comportamento, sendo determinada pela organização e interação desses neurônios por meio das vias anatômicas e das sinapses, que desempenham um papel fundamental na comunicação entre os neurônios [2]. Como existem mais de mil tipos de neurônios no cérebro, nem todos possuem a mesma configuração estrutural. Há três grandes classificações referentes à organização estrutural neuronal relacionadas às conexões no corpo celular: unipolares, bipolares e multipolares.

---

<sup>1</sup>As sinapses químicas são a forma mais comum de comunicação entre neurônios no sistema nervoso.

<sup>2</sup>Um único axônio pode medir de alguns micrômetros a até 2 metros.

<sup>3</sup>Estudos recentes mostram que deficiências na glia podem estar relacionados ao Alzheimer.

<sup>4</sup>Com a produção de mielina pelos oligodendrócitos.

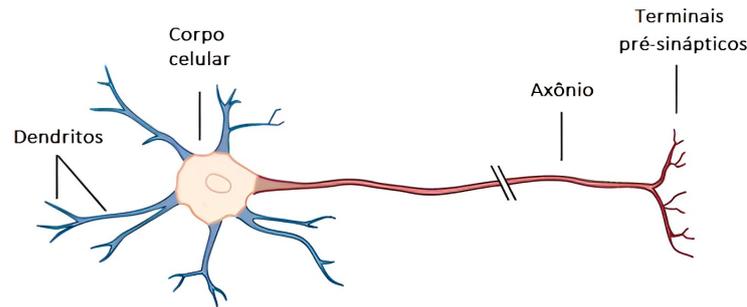


Figura 1: Estrutura neuronal de um neurônio multipolar típico, com vários dendritos conectados ao corpo celular com uma protuberância axonal acabando nas ramificações dos terminais pré-sinápticos.

Fonte: Referência [2], modificado pela Autora.

Além disso, os neurônios podem ser classificados quanto à funcionalidade, apresentando diversas subclassificações, como os neurônios sensoriais e motores, dentre muitas outras [2].

Em um neurônio (multipolar) típico, como representado na Figura 1, os dendritos são as ramificações por onde os sinais de outras células são recebidos. Esses sinais são enviados até o corpo celular, ou *soma*, que possui como constituintes o núcleo e o retículo endoplasmático, onde ocorrem as sínteses proteicas. A partir daí, os impulsos se propagam até o axônio, sendo esse uma longa protuberância do corpo celular em formato tubular envolto por uma substância rica em gordura, a bainha de mielina. É nessa região que os sinais se somam e que são transmitidos a longas distâncias, sem perda de informação e em grande velocidade<sup>5</sup>, até os terminais pré-sinápticos. Essas ramificações se conectam aos dendritos de outras células nervosas pela fenda sináptica, onde a informação é repassada adiante por meio de sinapses. Caso essas ramificações se encontrem com os dendritos da própria célula, a sinapse recebe um nome especial de autapse [2].

Além do mais, há uma fina película lipoproteica que separa os meios intra e extracelular conhecida como membrana celular. Formada por duas camadas de fosfolipídios e proteínas, a membrana celular é hidrofóbica, não permitindo a passagem de íons. Esses que devido ao seu campo elétrico, discutido em detalhes no Apêndice A, atraem as moléculas dipolares de água presentes no meio tornando assim a membrana impermeável aos íons. Entretanto, existem pequenas passagens na membrana que permitem o tráfego de íons [2].

A passagem de íons através da membrana celular ocorre devido a presença de duas proteínas, uma com transporte passivo, os canais iônicos, e outra com transporte ativo, as bombas iônicas [3]. Os canais iônicos não requerem gasto energético para o seu processo de transporte já que os íons transitam a favor de seu gradiente de concentração e gradiente elétrico, permitindo que eles passem em uma rápida taxa de transferência [2]. Em contrapartida, as bombas iônicas sofrem alterações conformacionais, mudanças estruturais reversíveis no desempenho de sua função biológica, e movem um ou um grupo de íons, comumente contra seus gradientes, ao passo que para realizar esse transporte há gasto energético, geralmente de trifosfato de adenosina (ATP) [2].

Existem três possíveis estados funcionais para um canal iônico: aberto e fechado, sendo este passível de ativação ou inativo, que são regidos por três principais mecanismos: por alterações conformacionais, alterações da estrutura geral ou por partícula bloqueadora, como

<sup>5</sup>Podendo chegar a até 100 m/s.

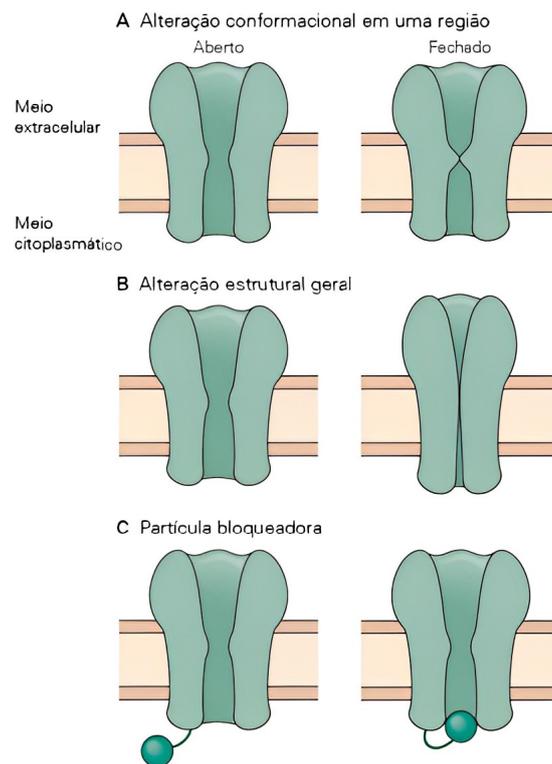


Figura 2: Estrutura dos canais iônicos para os estados aberto e fechado. Refere-se a transições entre os estados por alteração (a) conformacional em uma região, (b) estrutura geral, enquanto que (c) devido a partícula bloqueadora.

Fonte: Referência [2].

mostrado na Figura 2. Ocorrendo transições entre os estados funcionais devido a ligações químicas, alterações na diferença de potencial às quais estão sujeitos, como tratado no Apêndice A, ou por estiramento mecânico da membrana, sendo os dois primeiros denominados de canais agonistas e canais dependentes de voltagem, respectivamente. Transições entre os estados funcionais também podem ocorrer graças a mudanças de curto prazo no estado metabólico da célula [2].

Contudo, os íons não passam por qualquer canal iônico aberto, passam apenas pelos quais são permeáveis, visto que os íons estão ligados à moléculas dipolares de água por interação coulombiana, como abordado no Apêndice A. O raio iônico influencia a atração da água pelo íon, fazendo com que moléculas aquosas se concentrem ao redor do íon, quanto menor o raio iônico maior concentração de água ao redor, e vice-versa. Assim, os canais iônicos conseguem selecionar os íons através da balança energética da quebra das ligações com as moléculas de água e baseado no tamanho do íon [2].

Nas células nervosas as maiores concentrações iônicas, e conseqüentemente, as maiores influências para sinalização são dos íons de sódio e potássio, doravante  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  respectivamente. Além disso, um tipo específico de bomba assume o papel de protagonista, a Bomba de Sódio-Potássio, a partir de agora referida como Bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , que bombeia  $\text{Na}^+$  para fora e  $\text{K}^+$  para dentro da célula, fazendo com que a concentração de  $\text{K}^+$  seja cerca de 20 vezes maior dentro da célula comparado com fora dela [2].

Na ausência de estímulos externos, há mais canais de  $\text{K}^+$  abertos que os de  $\text{Na}^+$ , permitindo a passagem de  $\text{K}^+$  para fora da célula a favor de seu gradiente de concentração

deixando uma carga negativa líquida na parte intracelular. Toda essa configuração permite às células nervosas diferentes acúmulos de carga nos meios intra e extracelular, criando assim uma diferença de potencial, discutido no Apêndice A, alcunhado de Potencial de Repouso da Membrana, que varia de cerca de  $-80\text{mV}$  a  $-40\text{mV}$ , dependendo do neurônio [2]. Neste trabalho, o potencial de repouso foi considerado como  $-65\text{mV}$ .

Devido à estímulos externos suficientes, como a chegada de potencial de receptor ou sináptico acima de um certo limiar na célula nervosa, há transições entre os estados funcionais dos canais iônicos, permitindo um rápido fluxo de  $\text{Na}^+$  para dentro da célula, fazendo com que o potencial de membrana *despolarize*, ou seja, diminua sua distância do máximo de potencial, de forma brusca e explosiva, alcançando valores de  $+40\text{mV}$ . Esta mudança no potencial de membrana é conhecido como Potencial de Ação, como na Figura 3, que mostra medidas dos potenciais de ação em experimentos. Por outro lado, um aumento na *polarização* do potencial, chamado de hiperpolarização, faz com que o potencial atinja valores ainda mais negativos. Logo após o grande influxo de  $\text{Na}^+$ , os canais de  $\text{K}^+$  são abertos permitindo a saída de íons positivos da célula e o retorno do potencial de membrana ao seu valor de repouso. Esta fase é conhecida como repolarização da membrana [2].



Figura 3: Potenciais de ação de diversas amostras neuronais. (A) Axônio gigante da lula (a temperatura de  $16^\circ\text{C}$ ). (B) Disparo axonal de uma fibra de sapo mielinizada no nodo de Ranvier ( $22^\circ\text{C}$ ). (C) Córtex visual de gato ( $37^\circ\text{C}$ ).

Fonte: Referência [4], modificado pela autora.

Para gerar um potencial de ação, é necessário que a soma dos estímulos seja grande o suficiente para atingir um limiar. Abaixo desse limiar, os estímulos não conseguem gerar um potencial de ação. Sendo assim, o potencial de ação é considerado um evento do tipo tudo-ou-nada. Entretanto, uma vez gerado, o potencial de ação não se dispersa ao longo do axônio, devido à bainha de mielina, sendo regenerado nos nodos de Ranvier, sempre com as mesmas amplitudes e durações, independente da intensidade ou duração dos estímulos que geraram o potencial de ação [2].

A alta velocidade de propagação do potencial de ação, isto é, a rápida sinalização, está diretamente relacionada com a abertura dos canais iônicos, os quais permitem a passagem de milhares de íons por segundo. Contudo, mesmo tendo estímulos o suficiente, existe um período após o disparo de um potencial de ação que é impossível a geração de outro, conhecido como período refratário [2].

Portanto, a transmissão de informação está, na verdade, ligada ao número de potenciais de ação e ao intervalo de tempo entre eles. Com o primeiro relacionado com a intensidade do estímulo e o segundo à duração. Obviamente, as células não respondem da mesma maneira aos mesmos estímulos, dependendo do tipo de neurônio, os padrões de potencial de ação serão diferentes. Entretanto, este trabalho considerou apenas neurônios do tipo *regular spiking*, doravante RS (do inglês, disparo regular), que representam neurônios do córtex, tálamo e hipocampo [2].

A chegada do potencial de ação nos terminais pré-sinápticos provoca a liberação de substâncias químicas transmissoras, os neurotransmissores, das vesículas sinápticas na região

conhecida como fenda sináptica, que se difundem até os receptores das células pós-sinápticas, gerando um estímulo. A quantidade de neurotransmissores liberados pela célula depende da quantidade e da frequência dos potenciais de ação que alcançam o terminal nervoso. Além disso, o efeito do estímulo, se é excitatório ou inibitório, não depende dos neurotransmissores, mas dos receptores aos quais os neurotransmissores se ligam [2].

Este trabalho considerou o potencial de membrana como uniforme ao longo de toda estrutura neuronal, de forma que não necessitou-se a preocupação com a morfologia neuronal, nem com mudanças devido à posição onde está se medindo a diferença de potencial.

## 1.2 Sistemas Dinâmicos

Em 1687, Isaac Newton descreveu os fenômenos de dinâmica, em seu livro "*Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*", através de equações diferenciais e, assim, conseguiu solucionar o conhecido "*Problema de dois corpos*". Desde então, pesquisadores tentam utilizar os métodos analíticos empregados por Newton para a resolução de outros problemas, sejam eles físicos ou de qualquer outra natureza. Entretanto, esses métodos se mostram ineficazes para encontrar uma solução quantitativa do "*Problema de três corpos*", sendo um problema na física em aberto até a presente data, mesmo assim, é possível conseguir uma análise qualitativa desse problema. Com uma abordagem geométrica, Henri Poincaré deu luz sobre uma nova área de pesquisa: os sistemas dinâmicos, com aplicações em diversas áreas do conhecimento [5, 6].

Na natureza, as grandezas comumente se modificam a depender de outras, de maneira que muitos sistemas naturais são dinâmicos, incluindo os neurônios. Considera-se um sistema dinâmico um conjunto de variáveis que descrevem o estado de um sistema e que evoluem sob uma lei, seja ela dada por equação diferencial ou por mapas iterados, a qual descreve as mudanças dessas variáveis a partir de uma configuração inicial. O estado de um sistema dinâmico que evolui continuamente, cujo desenvolvimento é descrito por equações diferenciais, pode ser expresso de modo geral na forma

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x}), \quad (1)$$

onde  $\mathbf{x}$  são as variáveis dependentes cujas derivadas,  $\dot{\mathbf{x}}$ , se expressam pela função  $f$  [3, 5, 6].

A evolução do sistema em questão na variável independente, partindo de uma configuração inicial, percorre uma trajetória no espaço de fase, representando assim uma solução da equação diferencial a partir dessa configuração inicial. O espaço de fase é composto por pares ordenados da variável dependente e suas derivadas, sendo que cada ponto no espaço de fase corresponde a um possível estado do sistema [3, 5, 6].

Para descrever qualitativamente o comportamento de um sistema dinâmico, é comum utilizar retratos de fase, que são coleções das possíveis trajetórias que o sistema pode descrever no espaço de fase. Esses retratos de fase proporcionam uma visualização clara e intuitiva das características e padrões de comportamento do sistema ao longo do tempo [3, 5].

Ao utilizar retratos de fase, é possível observar padrões geométricos nos sistemas, como pontos fixos e ciclos limite. Em sistemas com algum tipo de dissipação, o espaço de fase apresenta pontos  $\mathbf{x}^*$  nos quais  $f(\mathbf{x}^*) = 0$ , denominados pontos fixos. Isso significa que se o sistema estiver inicialmente em uma determinada configuração  $\mathbf{x}_0 = \mathbf{x}^*$ , ele permanecerá estagnado nessa configuração. Tais pontos podem ser encontrados através da interseção de curvas denominadas isóclinas (*nullclines* em inglês) [5]. Considerando pequenas perturbações nas vizinhanças dos pontos fixos, podemos classificá-los como pontos fixos estáveis se o sistema tender ao ponto  $\mathbf{x}^*$  ao se tomar tempo suficiente ( $t \rightarrow \infty$ ), ou pontos fixos instáveis, nos quais o sistema diverge de  $\mathbf{x}^*$  [5].

Por outro lado, um ciclo limite é uma trajetória fechada e isolada, não havendo curvas fechadas em sua vizinhança. Trata-se de um fenômeno naturalmente não linear, no qual o sistema passa repetidamente pelos mesmos estados em intervalos regulares de tempo. Quando as trajetórias vizinhas se aproximam do ciclo limite, ele é considerado um ciclo limite estável ou atrator. Caso contrário, o ciclo limite é instável ou semi-estável, dependendo se o sistema é atraído ou repellido para diferentes direções [5].

Mudanças na estabilidade, ou mesmo na existência, de um ponto fixo ou ciclo limite devido a variação de um parâmetro são chamadas de bifurcações do sistema. Os pontos em que ocorrem essas bifurcações são os pontos de bifurcação, já os parâmetros que causam essas bifurcações são os parâmetros de controle do sistema [5].

Devido às propriedades físicas e químicas presentes no funcionamento neuronal, os neurônios podem ser estudados como um sistema dinâmico, como ilustrado na Figura 4 que apresenta diversas respostas neuronais a estímulos e seu comportamento no espaço de fase. A Figura 4 (a) mostra o potencial de repouso, quando não tem estímulos, correspondendo a um ponto fixo, esse é estável devido a pequenos estímulos não conseguirem fazer o neurônio disparar, como observado pela Figura 4 (b) com a perturbação A. Enquanto que, ainda na Figura 4 (b), a perturbação B, por ser de maior intensidade, conseguiu fazer com que o estado do neurônio percorresse uma trajetória no espaço de fase. Já a Figura 4 (c), mostra o sistema em um ciclo limite, com isso o neurônio dispara periodicamente [3, 5].

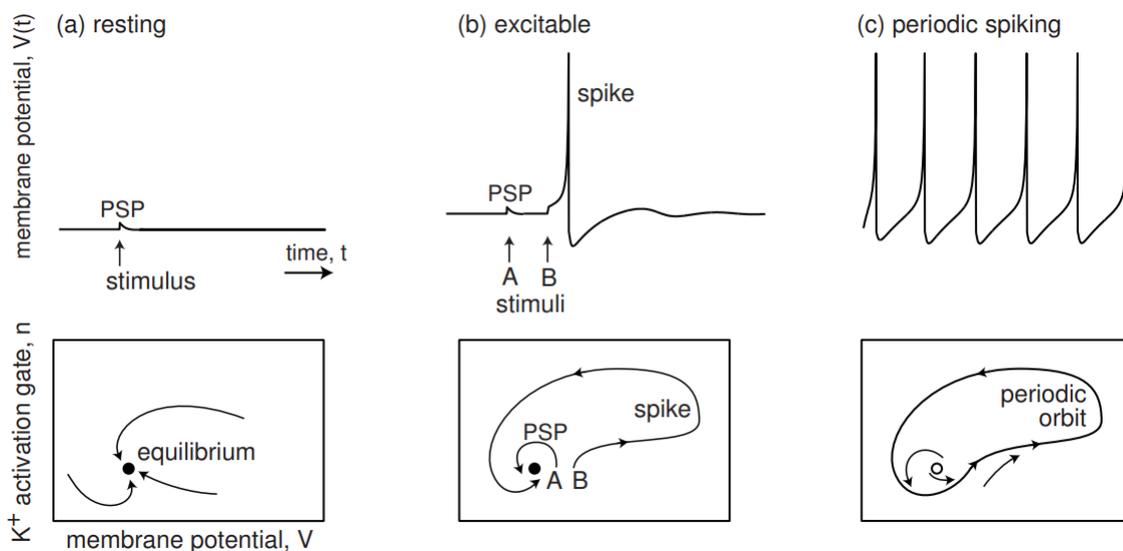


Figura 4: Retratos de fase neuronal para diversas configurações iniciais.

Fonte: Referência[3].

### 1.2.1 Fenômenos de sincronização

Presente em diversos sistemas, desde vaga-lumes aos neurônios, a sincronização refere-se ao fenômeno em que dois ou mais sistemas acoplados exibem um comportamento coordenado ou em harmonia ao longo do tempo. Isso significa que as variáveis dos sistemas se tornam correlacionadas e suas trajetórias no espaço de fase seguem padrões semelhantes.

Sistemas acoplados, como os circuitos de neurônios, podem se encontrar no regime denominado *phase drift* (deriva de fase, traduzido do inglês), quando estão fora de fase, ou no regime de sincronização. A sincronia em sistemas de neurônios acoplados é caracterizada pela diferença de fase (*phase lag*) constante, configuração denominada *phase-locking*, ou quando

ocorrem ao mesmo tempo, alcunhado por sincronização a *zero lag*. Caso os disparos ocorram com uma diferença de fase de  $k = 2n\pi$ , com  $n = 0, 1, \dots$ , os neurônios estão em fase, sendo comum referir-se a esse regime simplesmente como sincronização por ser o mais recorrente. Já se os disparos ocorrerem com uma diferença de fase  $k = (2n - 1)\pi$  os neurônios encontram-se em fases opostas (ou anti-fase) [3].

Sendo um fenômeno presente em inúmeros modelos de dinâmica não-linear e resultado puro da presença de retroalimentação retardada no tempo e dissipação, a sincronização antecipada corresponde a um comportamento contraintuitivo em que dois sistemas idênticos acoplados unidirecionalmente, no sentido de um emitir impulsos e o outro responder (com o receptor sendo retroalimentado com um atraso negativo), apresentam a característica do elemento receptor antecipar sua resposta aos impulsos do emissor de forma a sincronizar-se com seus estados futuros [7].

Naturalmente dois sistemas dinâmicos não necessariamente apresentam sincronia em seu comportamento. No entanto, ao apresentar tal regime, este pode ser estável ou não. Em particular, mostrou-se [7] que dois sistemas dinâmicos acoplados unidirecionalmente na presença de uma retroalimentação atrasada e negativa no receptor pode apresentar sincronização antecipada e ser descrito pelo seguinte conjunto de equações:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x(t)) \\ \dot{y} &= f(y(t)) + K[x(t) - y(t - \tau)]\end{aligned}\tag{2}$$

onde  $\dot{x}$  e  $\dot{y}$  simbolizam as derivadas dos sistemas emissor  $x(t)$  e receptor  $y(t)$ , enquanto  $f$  é uma função que caracteriza a dinâmica do emissor,  $K$  é uma constante de acoplamento e  $\tau$  é o tempo de antecipação do sistema receptor em relação ao emissor. De modo que com a sincronização do sistema com antecipação de  $\tau$  pelo emissor,  $y(t) = x(t + \tau)$ , a dinâmica de ambos os constituintes será exatamente a mesma de maneira estável [7].

## 2 MODELOS DE DINÂMICA NEURONAL

A descrição do funcionamento de neurônios individuais e redes neurais permite investigar inúmeras características do comportamento, como o pensamento, a percepção, o processo de aprendizado e diversas outras funções cognitivas, bem como elucidar o entendimento de diversas doenças neurológicas, como epilepsia, Alzheimer e esquizofrenia. Dessa forma, a formulação de modelos matemáticos que descrevam a dinâmica neuronal e os padrões observados no comportamento dos neurônios são de enorme importância para a compreensão dos mecanismos que regem o funcionamento do cérebro e do sistema nervoso.

Para expressar matematicamente a dinâmica neuronal pode-se utilizar dos modelos de Hodgkin-Huxley [4] e de Izhikevich [8], dentre outros. O primeiro descreve os processos envolvidos na geração e propagação dos potenciais de ação nos axônios gigantes da lula ao se utilizar de equações diferenciais que representam as correntes iônicas e seus canais correspondentes. Já o segundo é capaz de reproduzir uma gama de comportamentos neuronais numa abordagem mais eficiente (no sentido computacional). Ademais, é de extrema importância na análise de redes neuronais se considerar a influência das sinapses na comunicação entre os neurônios, que aqui foram descritas pelos modelos cinéticos simplificados de sinapses químicas [9] para as sinapses AMPA e GABA<sub>A</sub>.

### 2.1 Modelo de Hodgkin-Huxley

Com o axônio gigante da lula, Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley desenvolveram um modelo fenomenológico através de experimentos com as técnicas desenvolvidas por eles [4], como a *space clamp*, que mantém o potencial de membrana ao longo de todo o axônio uniforme, e *voltage clamp*, que fixa o potencial de membrana em um valor escolhido, e usando fármacos que bloqueiam correntes, como a tetrodotoxina e tetraetilamônio, que bloqueiam as correntes de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, respectivamente [2].

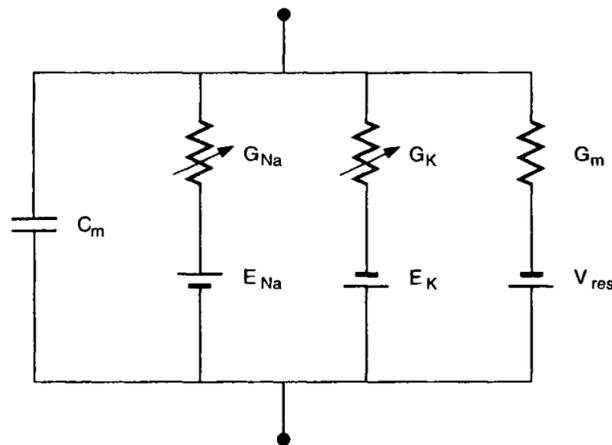


Figura 5: Circuito elétrico equivalente para um pedaço do axônio da lula.

Fonte: Referência[4].

Esse modelo foi postulado com base em um circuito equivalente, disposto na Figura 5, no qual fazendo uso das leis de Kirchhoff, apresentadas no Apêndice A, deriva-se a dinâmica do potencial de membrana  $V$

$$C \frac{dV}{dt} = G_{Na}(E_{Na} - V) + G_K(E_K - V) + G_m(V_{rest} - V) + I_{ext} + \sum I_{syn} \quad (3)$$

onde  $E_i$ , com  $i = \text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$ , são constantes obtidas ao calcular o potencial de equilíbrio para um dado íon, conhecidos como potenciais de reversão ou potenciais de Nernst. Além disso, a expressão  $G_m(V_{rest} - V)$  corresponde a uma corrente de vazamento devido aos outros íons presentes na célula, onde  $G_m$  é a condutância de vazamento e  $V_{rest}$  o potencial de Nernst associado. Enquanto que  $I_{ext}$  corresponde a corrente introduzida, por meio de eletrodos, e  $\sum I_{syn}$  as correntes sinápticas que chegam ao neurônio, além das condutâncias  $G_i$ , com  $i = \text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$ , que dependem da abertura e fechamento dos canais, estes, por sua vez, dependem do potencial de membrana. Ademais,  $C$  representa a capacitância da membrana (ver Apêndice A) [3, 4].

Para um canal iônico há dois estados possíveis (aberto ou fechado), sendo  $x$  a probabilidade do portão de ativação de um íon e  $h$  a probabilidade do portão de inativação do mesmo íon estarem abertos, por meio das leis das massas (ver Apêndice B) pode se obter a dinâmica dos portões de ativação como

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x, \quad (4)$$

em que  $x$  representa o portão de ativação de um dado canal iônico, ou seja,  $x = m, n$  ou  $h$ .<sup>6</sup> Ademais, como a proporção de canais abertos em uma população é

$$p = m^a h^b, \quad (5)$$

de modo que  $a$  é o número de portões de ativação e  $b$  o de inativação, as condutâncias para  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$

$$\begin{aligned} G_K &= \bar{G}_K n^4, \\ G_{Na} &= \bar{G}_{Na} m^3 h, \end{aligned} \quad (6)$$

no qual  $\bar{G}_k$  e  $\bar{G}_{Na}$  correspondem, respectivamente, à condutância máxima de Potássio e Sódio. Assim, o modelo por completo pode ser representado como

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V) + G_m (V_{rest} - V) + I_{ext} + \sum I_{syn}, \\ \frac{dx}{dt} &= \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x, \end{aligned} \quad (7)$$

com as funções das constantes de taxa para esses íons descritas por

$$\begin{aligned} \alpha_n(V) &= \frac{10-V}{100(e^{(10-V)/10}-1)} & \beta_n(V) &= 0.125e^{-V/80}, \\ \alpha_m(V) &= \frac{25-V}{10(e^{(25-V)/10}-1)} & \beta_m(V) &= 4e^{-V/18}, \\ \alpha_h(V) &= 0.07e^{-V/20} & \beta_h(V) &= \frac{1}{e^{(30-V)/10}+1}, \end{aligned} \quad (8)$$

cujo os valores das constantes utilizadas na simulação se encontram na Tabela 1[2–4].

<sup>6</sup>O portão  $m$  e  $h$  representam, respectivamente, a ativação e inativação de Sódio ( $\text{Na}^+$ ), e  $n$  a ativação do Potássio ( $\text{K}^+$ ).

## 2.2 Modelo de Izhikevich

Através da redução das equações do modelo de Hodgkin-Huxley para um modelo bidimensional obtém-se o modelo de Izhikevich, que muitas vezes é mais fácil de se obter uma análise matemática. Para isso, define-se

$$x_{\infty} = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x}, \quad (9)$$

onde  $x = m, n$  ou  $h$ . Além disso, supondo que  $h = 1$ , isto é, que  $\text{Na}^+$  não tem portões de inativação, devido a rápida dinâmica de  $m$ , e que  $m$  tenha uma ativação instantânea,  $m = m_{\infty}$ , as equações do modelo se tornam

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= \bar{G}_{\text{Na}} m_{\infty}^3 (E_{\text{Na}} - V) + \bar{G}_{\text{K}} n^4 (E_{\text{K}} - V) + G_m (V_{\text{rest}} - V) + I_{\text{ext}} + \sum I_{\text{syn}}, \\ \frac{dn}{dt} &= \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n}, \end{aligned} \quad (10)$$

onde  $\tau_n = (\alpha_n + \beta_n)^{-1}$  é a constante de tempo dependente de voltagem [3, 4].

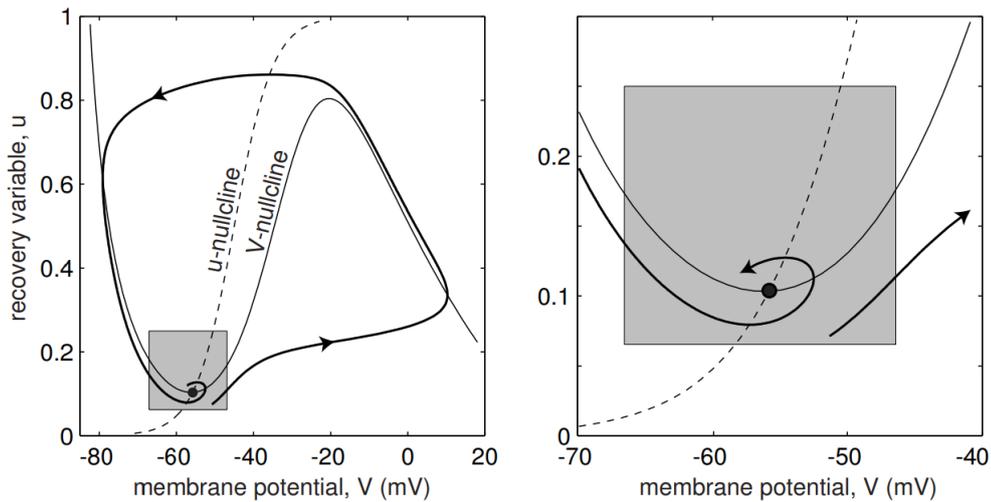


Figura 6: Curvas isóclinas (*nullclines*) do sistema bidimensional reduzido a partir do modelo de Hodgkin-Huxley.

Fonte: Referência[3].

A Figura 6 mostra as curvas isóclinas do sistema reduzido, no qual o ponto em destaque (onde as curvas se interceptam) define um ponto de equilíbrio, a figura da esquerda mostra o comportamento geral do sistema, enquanto que a figura da direita está delimitada à região de interesse destacada, perto do ponto fixo. Tomando aproximações para  $V$  e para a variável de recuperação  $u$  na região de interesse, é possível derivar

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= 0.04V^2 + 5V + 140 - u + I_{\text{ext}}, \\ \frac{du}{dt} &= a(bV - u), \end{aligned} \quad (11)$$

se  $V \geq 30 \text{ mV}$ , então se efetuam as alterações  $V \rightarrow c$  e  $u \rightarrow u + d$ . As constantes  $a, b, c$  e  $d$  são parâmetros adimensionais que ditam o tipo neuronal do modelo, valores das constantes vide Tabela 2 para um neurônio do tipo RS [3, 8].

### 2.3 Modelo sináptico

Ao conectar neurônios é comum fazer o uso de sinapses químicas de neurotransmissores de glutamato, para sinapses excitatórias, e GABAérgicos, para sinapses inibitórias. Com a liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica pela chegada do potencial de ação nos terminais pré-sinápticos, glutamato ativa os canais receptores AMPA e NMDA, enquanto o GABA ativa os receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> na célula pós-sináptica. Devido a rápida transmissão [9], neste trabalho estudou-se mais a fundo apenas sinapses químicas dadas por AMPA, excitatória, e GABA<sub>A</sub>, inibitória.

Modelos cinéticos de receptores podem ser muito complexos de se obter solução, assim, no presente trabalho foram utilizados apenas os modelos cinéticos simplificados dos receptores (mantendo as principais características e apresentando maior eficiência computacional reproduzindo de forma satisfatória e bem aproximada os referidos fenômenos). A simplificação desses modelos é obtida considerando que os receptores dos neurônios pós-sinápticos possuem apenas dois possíveis estados, aberto  $O$  ou fechado  $C$ , de modo que pode-se descrever os modelos cinéticos pelo diagrama de dois estados



no qual os receptores fechados são abertos pelos neurotransmissores  $T$  com uma constante de taxa  $\alpha$ , fechando eventualmente com  $\beta$ . Tal relação pode ser descrita qualitativamente por meio da lei de ação das massas (ver Apêndice B), de forma que

$$\frac{dr^{(i)}}{dt} = \alpha_i [T] (1 - r^{(i)}) - \beta_i r^{(i)} \quad (13)$$

onde  $i = \text{AMPA}$  ou  $\text{GABA}_A$ ,  $r^{(i)}$  é o número de canais receptores abertos e a concentração do transmissor  $[T]$  é dado por

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + e^{[-(V_{pre} - V_p)/K_p]}}, \quad (14)$$

sendo uma função do potencial de membrana do neurônio pré-sináptico  $V_{pre}$ , devido à liberação dos neurotransmissores feitas por ele.  $T_{max}$  é a concentração máxima do neurotransmissores na fenda sináptica,  $V_p$  especifica o valor no qual a função está semi-ativada, e  $K_p$  a inclinação, são constantes com valores dispostos na Tabela 3. Em acréscimo, a corrente sináptica  $I_{syn}^{(i)}$  pode ser dada por

$$I_{syn}^{(i)} = G_{(i)} r^{(i)} (E_i - V) \quad (15)$$

no qual  $G_{(i)}$  é a condutância máxima e  $E_i$  o potencial de reversão de cada canal (valores na Tabela 3) [9–11].

### 3 RESULTADOS

Desde a proposta de um novo modo de sincronização, feita por Henning Voss em 2000 [7], a busca pelo regime de sincronização antecipada, como visto na Subsubseção 1.2.1, tem se estendido a diversos sistemas, incluindo os circuitos neuronais, os quais possuem enorme potencial elucidativo em questões envolvendo integração de informações, percepção, coordenação motora e funções cognitivas superiores, além de contribuir significativamente para a compreensão do funcionamento do sistema nervoso e das atividades cerebrais complexas.

Este estudo teve a finalidade de reproduzir a dinâmica do potencial de ação e identificar o referido regime de sincronização antecipada nos neurônios, encontrando os principais resultados das Referências [10] e [11], e para isso foram utilizadas as equações dos modelos descritos na Seção 2. Vale ressaltar que as equações desses modelos não possuem solução analítica, exigindo o desenvolvimento de rotinas numéricas para computá-las, como os Métodos de Euler e Runge-Kutta de quarta ordem, conforme detalhado no Apêndice C.

Realizou-se simulações para diferentes valores de corrente externa, condutâncias sinápticas e outras constantes (ver Subseção 1), além de terem sido empregados esquemas distintos para a simulação computacional dos dois modelos apresentados na Seção 2. No entanto, manteve-se a consistência na escolha das sinapses químicas, com o uso de AMPA para a sinapse excitatória e GABA<sub>A</sub> para a sinapse inibitória.

#### 3.1 Atividade de um neurônio de Hodgkin-Huxley

Inicialmente, utilizou-se o modelo de Hodgkin-Huxley, apresentado na Subseção 2.1, para reprodução da dinâmica temporal do potencial de ação de um neurônio sem interação com outros neurônios. Com isso, observou-se os disparos do potencial de ação para as correntes de 0, 65, 180 e 280 pA, dispostos na Figura 7, pela qual fica evidente uma relação entre a frequência dos disparos e a corrente externa.

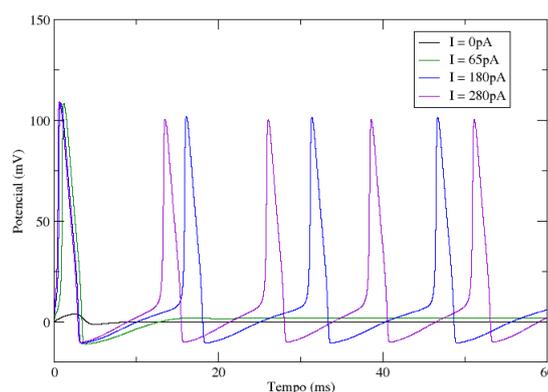


Figura 7: Potenciais de ação para correntes externas de 0, 65, 180 e 280 pA.

Fonte: Autora, 2022.

Para investigar essa relação entre a corrente externa e a frequência dos disparos neuronais, aumentou-se gradualmente a corrente inserida no neurônio, resultando na Figura 8. Essa figura ilustra a dependência entre a corrente externa e a frequência dos disparos neuronais. Salienta-se que, para correntes menores que, aproximadamente, 180 pA, o neurônio produz

apenas um único disparo, havendo ausência de um comportamento periódico e, consequentemente, a inexistência de uma frequência associada. Ao alcançar esse valor, o sistema perde sua estabilidade e evolui ao longo de um ciclo limite, como abordado na Subseção 1.2, exibindo uma sequência de disparos em concordância com as observações feitas em [4].

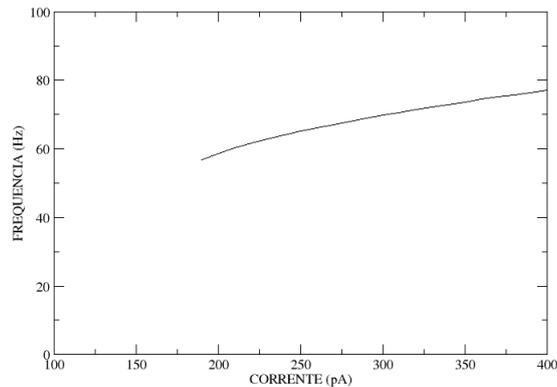
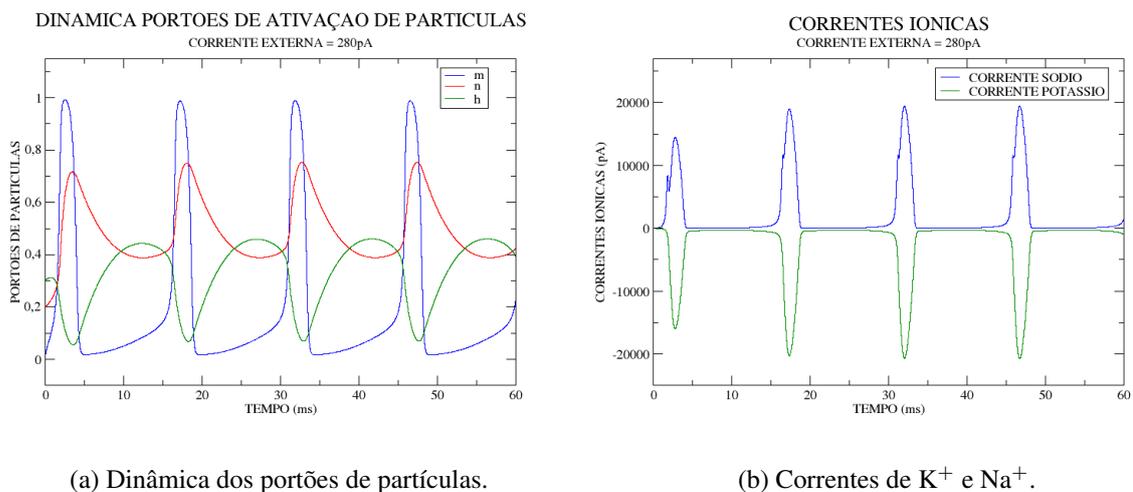


Figura 8: Frequência média de disparos em função da corrente externa.

Fonte: Autora, 2022.

Tendo em vista a dependência das constantes de ativação no modelo de Hodgkin-Huxley fez-se a Figura 9, para uma corrente externa de  $280 \text{ pA}$ , na qual (a) observa-se a dinâmica dos portões de ativação que apresenta um padrão periódico como o visto na Figura 7. Quando  $m$  aumenta bruscamente, indicando que há mais íons de  $\text{Na}^+$  entrando na célula (início do potencial de ação), a constante de recuperação  $h$  e a ativação de  $\text{K}^+$   $n$  entram em ação, fazendo com que o neurônio volte para seu potencial de repouso. A Figura 9 (b) dispõe a relação das correntes iônicas de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  com o potencial de ação gerado e com a dinâmica dos portões de ativação.



(a) Dinâmica dos portões de partículas.

(b) Correntes de  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$ .

Figura 9: Dinâmica dos canais de ativação e das correntes de  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$  para uma corrente externa  $I = 280 \text{ pA}$ .

Fonte: Autora, 2022.

### 3.2 Circuito com três neurônios de Hodgkin-Huxley

Com a finalidade de observar os efeitos de sincronização antecipada nos circuitos neuronais, utilizou-se de base o conjunto de equações (Equação 2), descrito na Subsubseção 1.2.1, para a construção de um circuito neuronal biologicamente plausível, o modelo denominado SRI (*Sender, Receiver and Interneuron*, em inglês), esquematizado na Figura 10. Nesse modelo ocorre um acoplamento por sinapses químicas, sendo excitatória entre os neurônios Emissor ( $S$ ) e Receptor ( $R$ ), assim como entre o Receptor e o Interneurônio ( $I$ ), juntamente com uma resposta inibitória do Interneurônio para o Receptor ( $I \rightarrow R$ ). Cada nó desse sistema foi simulado usando o modelo de Hodgkin-Huxley. Aqui, a condutância inibitória  $g_G$  exerce uma função comparável a da constante  $K$  na Equação 2.

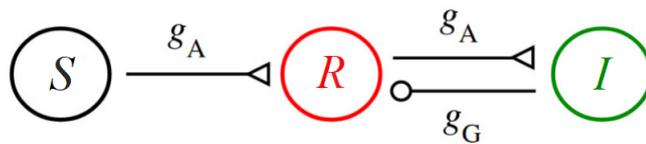


Figura 10: Esquema SRI utilizado para as simulações com o Modelo de Hodgkin-Huxley.

Fonte: Referência[10], modificado pela autora, 2022.

Com o intuito de realizar análises nesta seção, precisa-se definir um parâmetro para classificar os regimes de sincronização. Define-se  $\tau$  como:

$$\tau_i \equiv t_i^R - t_i^S, \quad (16)$$

no qual  $t_i^R$  e  $t_i^S$  correspondem, respectivamente, aos tempos do pico do disparo dos neurônios  $R$  e  $S$ , como explicitado na Figura 11. Assim, quando  $\tau > 0$  significa que o  $S$  dispara antes de  $R$ , estando então na DS (sincronização atrasada, do inglês *delayed synchronization*). Já quando  $\tau < 0$  temos que  $R$  dispara antes de  $S$ , caracterizando AS (sincronização antecipada, *anticipated synchronization* em inglês). Caso  $\tau_i$  não convirja, dizemos que o sistema está em *Phase Drift*, ou *PD*.

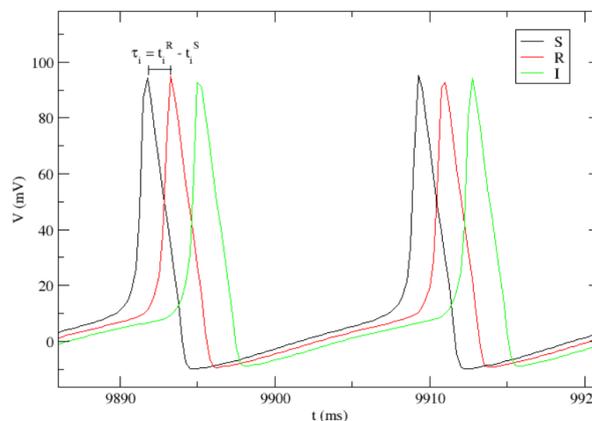


Figura 11: Diferença entre os tempos dos picos dos disparos entre os neurônios transmissor ( $S$ ) e receptor ( $R$ ).

Fonte: Autora, 2023.

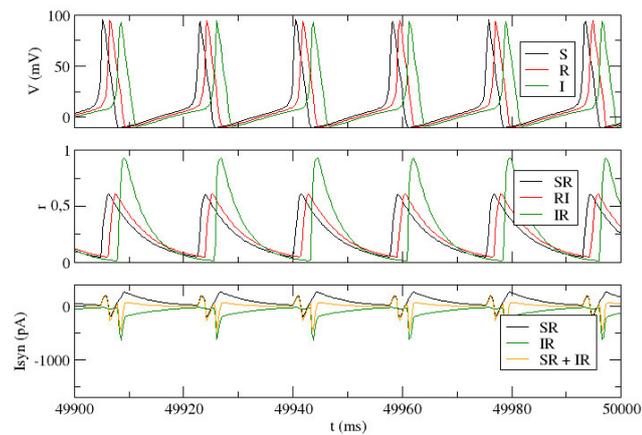
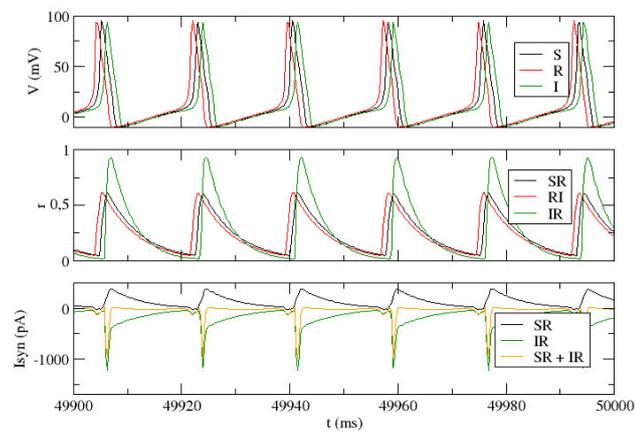
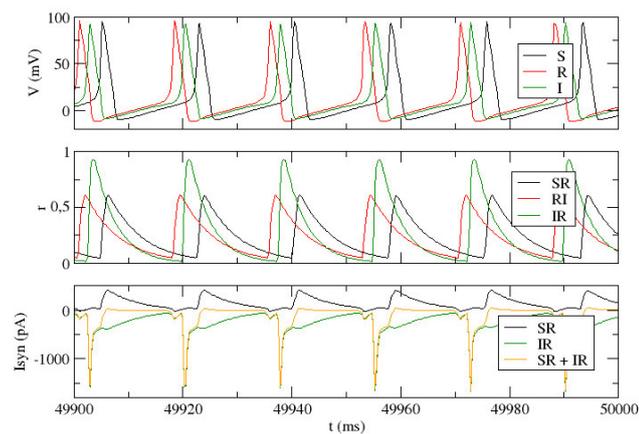
(a) Dinâmica neuronal para  $g_G = 20nS$ , no regime de *DS*.(b) Dinâmica neuronal para  $g_G = 40nS$ , no regime de *AS*.(c) Dinâmica neuronal para  $g_G = 60nS$ , no regime de *PD*.

Figura 12: Dinâmica neuronal com acoplamento sináptico *SRI* para uma corrente externa  $I = 280pA$  e  $g_A = 10nS$ . Potencial de membrana  $V$ , receptores  $r$  e correntes sinápticas  $I$  em função do tempo.

Fonte: Autora, 2022.

Utilizando o modelo SRI, simulou-se a dinâmica neuronal dos três neurônios, a dinâmica dos canais receptores e a corrente sináptica para diversos valores de condutância inibitória, que se encontram na Figura 12, no qual usou-se  $g_A = 10$  nS. Nela é possível ver todos os regimes definidos na Subsubseção 1.2.1, sendo (a) o regime de sincronização atrasada com  $g_G = 20$  nS, no qual o S dispara antes do R. A Figura 12 (b) mostra o regime de sincronização antecipada, com o R disparando antes de S para  $g_G = 40$  nS. A Figura 12 (c) corresponde ao regime de PD, para  $g_G = 60$  nS, de modo que  $\tau$  não converge e os neurônios disparam fora de fase, com o neurônio R apresentando uma frequência de disparo maior do que o neurônio S.

Ademais, a Figura 12 contém, além do potencial de ação, a fração de receptores ativadas e as correntes sinápticas no neurônio R, figuras central e inferior respectivamente. É notável que a variação da condutância inibitória  $g_G$  não modifica o padrão da dinâmica dos receptores ou das correntes sinápticas, afetando apenas a amplitude das correntes.

A fim de averiguar como se dá a transição entre os regimes de sincronização, fez-se a Figura 13. Nessa figura observa-se a variação de  $\tau$  em função da condutância inibitória  $g_G$ , para alguns valores de  $g_A$ . É perceptível que a transição entre esses regimes ocorre de forma suave até atingir o PD, onde as curvas acabam.

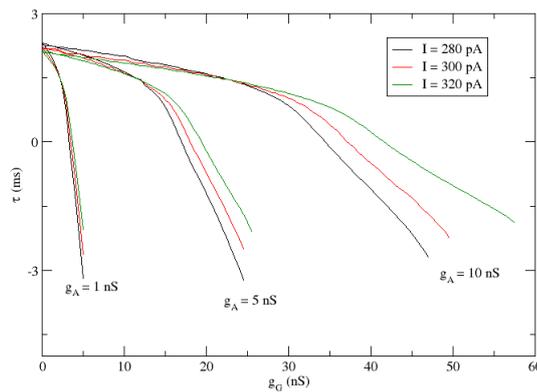


Figura 13: Tempo médio de atraso entre os neurônios S e R em função das condutâncias sinápticas  $g_A$  e  $g_G$  para as correntes de 280, 300 e 320 pA.

Fonte: Autora, 2022.

Desse modo, foi possível obter alguns dos resultados apresentados em [10]. Vale ressaltar que a Figura 13 é espelhada em relação ao eixo  $g_G$  comparada com a figura apresentada no artigo devido a definição do  $\tau$  usado no artigo ser  $-\tau$  utilizado no presente trabalho.

### 3.3 Circuito com dois neurônios de Izhikevich acoplados e autapse inibitória

Com o modelo de Izhikevich, apresentado na Subseção 2.2, simulou-se a dinâmica temporal do potencial de membrana de um neurônio sem acoplamento sináptico, a qual produziu a Figura 14 utilizando uma corrente de 10 pA, reproduzindo o resultado de [8] para RS.

Adicionando acoplamento sináptico de forma a cumprir as exigências descritas na Subsubseção 1.2.1, utilizou-se o modelo SRA (do inglês *Sender, Receiver, Autapse*), demonstrado na Figura 15, que consiste de dois neurônios acoplados por uma sinapse química excitatória

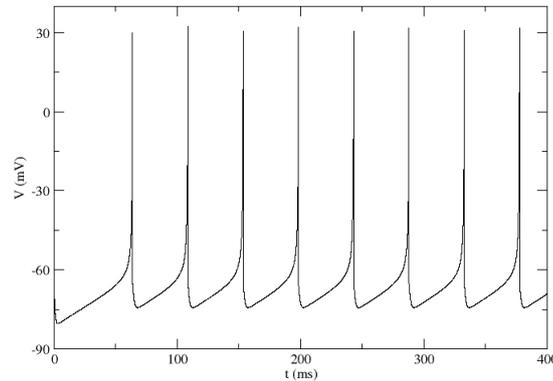


Figura 14: Potencial de ação para um neurônio sem acoplamento utilizando o Modelo de Izhikevich com corrente externa de 10 pA em função do tempo.

Fonte: Autora, 2023.

em sentido único ( $S \rightarrow R$ ), com o R recebendo uma retroalimentação dada por uma autapse inibitória, no qual os nós foram simulados empregando o modelo de Izhikevich.



Figura 15: Esquema SRA utilizado para as simulações com o Modelo de Izhikevich.

Fonte: Referência[11], modificado pela Autora, 2023.

Assim, a dinâmica neuronal dada pelo SRA, exposta na Figura 16, contém na figura superior o DS, a qual utilizou-se  $g_G = 0.15$  nS, já na figura central observa-se AS, com  $g_G = 1$  nS, a parte inferior apresenta o PD, para  $g_G = 2$  nS. É evidente a influência da condutância inibitória da autapse nos disparos do neurônio R, a qual reduz o intervalo de tempo entre os disparos dos neurônios S e R, até que o neurônio R dispare antes do S. Essa observação sugere que as autapses podem desempenhar um papel biologicamente importante ao superar atrasos sinápticos entre regiões distantes[11].

A Figura 17 mostra o comportamento do  $\tau$  em função dos ciclos. Observa-se que o  $\tau$  converge para os regimes de DS e AS, figuras superior e central, respectivamente, enquanto que a figura inferior, para o PD, não apresenta uma convergência. Foi possível, portanto, obter alguns dos resultados apresentados em [11]. No entanto, a figura correspondente a Figura 17 possui um formato diferente para o PD, devido à escolha do cálculo do  $\tau$ .

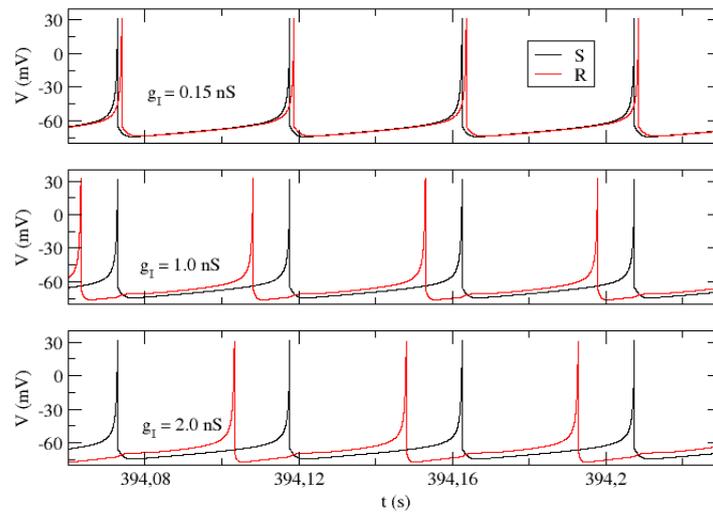


Figura 16: Potencial de membrana neuronal com acoplamento sináptico SRA para uma corrente externa de 10 pA e  $g_A = 0.3$  nS em função do tempo para diversos valores de condutância inibitória.

Fonte: Autora, 2023.

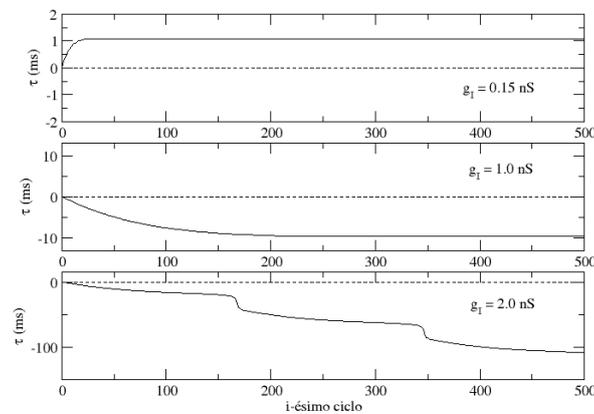


Figura 17: Convergência do  $\tau$  para diversos valores de  $g_G$  e corrente externa de 10 pA. (a) Apresenta o DS, (b) AS e (c) PD.

Fonte: Autora, 2023.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho fez-se uso do modelo de Hodgkin-Huxley para realizar simulações computacionais de neurônios isolados e de circuitos de três neurônios com acoplamento dado por sinapses químicas. O acoplamento sináptico se deu unidirecionalmente de forma excitatória dos neurônios transmissor para receptor e do receptor para um interneurônio e uma sinapse inibitória do interneurônio para o receptor. Este circuito é biologicamente plausível e portanto é de interesse da comunidade de neurociência entender os possíveis padrões dinâmicos desta rede neuronal.

Para o caso de um único neurônio, observou-se a influência da corrente externa introduzida no sistema no potencial de membrana, que produz disparos a partir de 65 pA e apresenta periodicidade nos disparos quando maior que, aproximadamente, 180 pA, além da dinâmica dos canais de ativação. Sendo assim, mostrou-se que o programa computacional utilizado é capaz de reproduzir resultados bem conhecidos da literatura para a frequência de disparos em função da corrente externa aplicada ao neurônio de Hodgkin-Huxley.

No circuito de três neurônios foi possível averiguar a influência das condutâncias sinápticas na dinâmica do sistema. Os resultados obtidos reproduziram descobertas publicadas anteriormente, mostrando que o sistema pode exibir regimes de travamento de fase com fase positiva (DS) e fase negativa (AS), além de um regime de deriva de fase (PD) onde os neurônios transmissor e receptor possuem frequências distintas. Observou-se que, ao aumentar os valores da condutância inibitória ( $g_G$ ) do interneurônio, os neurônios passam a exibir AS. No entanto, ao atingir determinados valores de  $g_G$ , o sistema sofre uma transição para o PD.

Para o circuito com apenas dois neurônios de Izhikevich acoplados unidirecionalmente na presença de uma autapse inibitória no receptor, os resultados reproduziram recentes descobertas do grupo de pesquisa. Nesse circuito ainda mais simples, também foi possível obter uma transição de sincronização com fase negativa para fase positiva via sincronização a tempo zero, modificando a condutância inibitória do circuito.

Portanto, em um cenário biologicamente plausível é admissível a existência de AS no cérebro mediada por diferentes mecanismos. Tendo isso em vista, essa retroalimentação atrasada pode desempenhar um papel importante no estudo biológico, permitindo superar os atrasos sinápticos entre áreas distantes. Como perspectivas futuras, pretende-se utilizar outros tipos de neurônios e acoplamentos, a fim de obter o mesmo resultado apresentado para uma diversidade maior de sistemas.

---

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup>L. R. Griffing, “The lost portrait of Robert Hooke?”, *Journal of Microscopy* **278**, 114–122 (2020).
- <sup>2</sup>E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell, S. Siegelbaum e A. Hudspeth, *Princípios de neurociências-5* (AMGH Editora, 2014).
- <sup>3</sup>E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience* (MIT press, 2007).
- <sup>4</sup>C. Koch e G. Laurent, “Complexity and the nervous system”, *Science* **284**, 96–98 (1999).
- <sup>5</sup>S. H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos with student solutions manual: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering* (CRC press, 2018).
- <sup>6</sup>E. Ott, *Chaos in dynamical systems* (Cambridge university press, 2002).
- <sup>7</sup>H. U. Voss, “Anticipating chaotic synchronization”, *Physical review E* **61**, 5115 (2000).
- <sup>8</sup>E. Izhikevich, *Simple model of spiking neurons. IEEE Transaction on Neural Networks*, *14* (6), 1569–1572, 2003.
- <sup>9</sup>A. Destexhe, Z. F. Mainen, T. J. Sejnowski et al., “Kinetic models of synaptic transmission”, *Methods in neuronal modeling* **2**, 1–25 (1998).
- <sup>10</sup>F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso e M. Copelli, “Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs”, *Physical Review E* **84**, 021922 (2011).
- <sup>11</sup>M. A. Pinto, O. A. Rosso e F. S. Matias, “Inhibitory autapse mediates anticipated synchronization between coupled neurons”, *Physical Review E* **99**, 062411 (2019).
- <sup>12</sup>M. Alonso e E. J. Finn, *Física: Um curso universitário-Mecânica*, vol. 1 (Editora Blucher, 2018).
- <sup>13</sup>H YOUNG e R. A. FREEDMAN, *Física III: eletromagnetismo: Sears e Zemansky*, 2003.
- <sup>14</sup>D. J. Griffiths, “INTRODUCTION TO ELECTRODYNAMICS Fourth Edition”, (2021).
- <sup>15</sup>J. Keener e J. Sneyd, *Mathematical physiology: II: Systems physiology* (Springer, 2009).
- <sup>16</sup>N. B. Franco, *Cálculo numérico* (Pearson, 2006).

---

## **APÊNDICES**

---

## A Eletrodinâmica

A eletrodinâmica consiste no ramo da Física que se atém ao estudo dos fenômenos decorrentes da existência da carga elétrica. Tal característica intrínseca da matéria, assim como outras, é inerente ao objeto, substância ou entidade que a apresente e independe de sua relação com elementos externos, contudo, é capaz de modificar uma propriedade do espaço ao seu redor, chamada campo elétrico, de modo que impele ao movimento outros objetos que também sejam dotados dessa [12–14].

A força  $\vec{F}$  causada pela presença de campo elétrico  $\vec{E}$  é proporcional a esse, de maneira que,

$$\vec{F} = q\vec{E}, \quad (17)$$

onde  $q$  simboliza a carga elétrica. O campo elétrico consiste na soma dos campos gerados por cargas pontuais, que são inversamente proporcionais ao quadrado da distância a suas fontes, comportamento que caracteriza a interação eletrostática como interação coulombiana [12–14].

Ademais, visto que a força eletrostática é conservativa, equivalentemente, pode-se definir um potencial elétrico  $V$  cujo gradiente corresponde ao campo elétrico, ou seja,

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}V, \quad (18)$$

que por sua vez é sempre proporcional à carga elétrica, de maneira que pode-se definir a capacidade elétrica  $C$  como

$$C = \frac{q}{V}, \quad (19)$$

dessa forma,  $C$  é independente da carga. Em um capacitor, dois condutores separados por um isolante ou inseridos no vácuo, a capacidade elétrica leva outro nome, capacitância. Podendo ser entendida como a capacidade de um capacitor de armazenar energia [12–14].

A variação da carga elétrica no tempo é conhecida como corrente elétrica, aqui referenciada como  $I$ . Em uma classe de materiais, os chamados ôhmicos, a corrente elétrica sofre uma resistência  $R$  a sua passagem de maneira que

$$V = RI, \quad (20)$$

assim,  $R$  é uma função da geometria, de mesmo modo que a capacitância, e da capacidade do meio entre os eletrodos de conduzir corrente, propriedade denominada de condutância  $g$  [12–14].

Um circuito elétrico consiste em um sistema fechado formado pela interconexão de componentes elétricos, como resistores e capacitores, por onde há a passagem de corrente elétrica. Para que haja fluxo de cargas elétricas nesse, é necessário um agente causador de tal movimento, que se alcunha por força eletromotriz,<sup>7</sup> cuja fonte é o dispositivo elétrico denominado bateria [12–14].

Circuitos podem ser das mais diversas formas, podendo haver interligação de trajetos, gerando malhas, estratos que por si já compõem outro circuito, e nós, pontos onde o circuito apresenta uma bifurcação. As Leis de Kirchhoff correspondem a leis sobre o comportamento elétrico num circuito que possua nós e malhas, conhecidas também como Lei dos Nós e Lei das Malhas. A Lei dos Nós afirma que nos nós de um circuito, pela Lei de Conservação das Cargas, não há acúmulos de carga, de forma que

$$\sum I = 0. \quad (21)$$

---

<sup>7</sup>A força eletromotriz não é de fato uma força no sentido mecânico, tendo esse nome apenas por ser o agente que impulsiona as cargas elétricas no circuito elétrico.

---

Já a Lei das Malhas é dada por

$$\sum V = 0, \tag{22}$$

advinda da conservação de energia, uma vez que ao percorrer todo um caminho fechado a variação na energia da carga deve ser nula [12–14].

---

## B Lei de Ação das Massas

Para se descrever quantitativamente a dinâmica com a qual produtos químicos, de íons a moléculas complexas, por meio de reações elementares, utiliza-se a denominada lei de ação das massas. Sendo dois reagentes, denotados por  $A$  e  $B$ , que produzem um produto,  $C$ , segundo



pode-se descrever a evolução de suas concentrações por meio de

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B], \quad (24)$$

onde  $[A]$  e  $[B]$  são as concentrações dos objetos químicos e  $d[C]/dt$  a taxa de acumulação do produto, já a constante de proporcionalidade  $k$  é conhecida como constante de taxa e depende da geometria, tamanho dos reagentes e da temperatura da mistura [15].

Naturalmente reações químicas unidirecionais não são comuns, sendo necessário descrever quantitativamente reações mais gerais, como uma reação bidirecional. Sendo ela uma reação elementar, dois reagentes, denotados por  $A$  e  $B$ , com um esquema bidirecional resultando em  $C$ , ou seja,



Tendo assim por descrição quantitativa da mudança da concentração de  $A$  dada por

$$\frac{d[A]}{dt} = k_-[C] - k_+[A][B]. \quad (26)$$

com  $k_+$  denotando a constante de taxa de reação direta e  $k_-$  a de reversão [15].

---

## C Métodos de integração numérica

Compreender analiticamente a dinâmica de sistemas complexos é comumente muito difícil, senão impossível, devido à recorrente aparição de equações diferenciais não-lineares na sua descrição. De maneira que, para obter o seu comportamento ao evoluir o tempo, métodos de integração numérica, tais quais os Métodos de Euler e de Runge-Kutta de quarta ordem, regularmente precisam ser empregados, estes servem para solucionar equações diferenciais ordinárias de primeira ordem. Os métodos de integração numérica correspondem a algoritmos iterativos para computar a dinâmica da variável dependente, onde se toma uma discretização da variável independente,

$$t_n = t_{n-1} + h, \text{ com, } h > 0, \quad (27)$$

onde  $h$  denomina-se passo de integração e fixa-se  $t_0 = 0$ ,  $\mathbf{x}_n$  denota a aproximação obtida pelo método para o  $n$ -ésimo ponto da discretização [5, 16].

### Método de Euler

O método de Euler consiste num método explícito linear de integração numérica de passo único, obtido pela expansão de Taylor da variável dependente até a primeira ordem e utilizar o sistema dinâmico que o represente, tal qual descrito na Equação 1, para a computação da derivada, tendo sua regra recursiva definida como

$$\mathbf{x}_n = \mathbf{x}_{n-1} + hf(\mathbf{x}_{n-1}). \quad (28)$$

Tal método, apresenta um erro de truncamento da ordem do passo de integração, sendo assim um método de baixa ordem que fornece apenas rudimentos para a simulação da dinâmica [16].

### Método de Runge-Kutta de 4ª Ordem

O método de Runge-Kutta de quarta ordem consiste num método geral de integração numérica de passo único, obtido ao se efetuar a integração do sistema dinâmico do sistema, como o descrito na Equação 1, por meio de quadraturas, tendo assim sua regra recursiva definida como

$$\mathbf{x}_n = \mathbf{x}_{n-1} + \frac{h}{6}(\mathbf{k}_1 + 2(\mathbf{k}_2 + \mathbf{k}_3) + \mathbf{k}_4), \quad (29)$$

onde cada  $\mathbf{k}_i$  é denominado por  $i$ -ésimo Coeficiente de Runge-Kutta e pode ser obtido mediante a aplicação da derivada em pontos intermediários, ou seja,

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_1 &= f(\mathbf{x}_{n-1}), \\ \mathbf{k}_2 &= f\left(\mathbf{x}_{n-1} + \frac{h}{2}\mathbf{k}_1\right), \\ \mathbf{k}_3 &= f\left(\mathbf{x}_{n-1} + \frac{h}{2}\mathbf{k}_2\right), \\ \mathbf{k}_4 &= f(\mathbf{x}_{n-1} + h\mathbf{k}_3). \end{aligned} \quad (30)$$

Tal método, por ser de quarta ordem, corresponde a um método de aproximação com um erro de truncamento da ordem da quarta potência do passo de integração [16].

---

## **ANEXOS**

---

## 1 Tabelas de constantes com os valores utilizados nas simulações

Constantes	Valores
$C$	$9\pi \mu\text{F}$
$\bar{G}_{Na}$	$1080\pi \text{ mS}$
$E_{Na}$	$115 \text{ mV}$
$\bar{G}_K$	$324\pi \text{ mS}$
$E_K$	$-12 \text{ mV}$
$G_m$	$2.7\pi \text{ mS}$
$V_{rest}$	$10.6 \text{ mV}$

Tabela 1: Valores das constantes utilizadas nas simulações utilizando o modelo de Hodgkin-Huxley.

Constantes	Valores
$a$	$0.02$
$b$	$0.2$
$c$	$-65$
$d$	$8$

Tabela 2: Valores das constantes utilizadas nas simulações utilizando o modelo de Izhikevich.

Constantes	Valores
$\alpha_{AMPA}$	$1.1 \text{ mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$
$\beta_{AMPA}$	$0.19 \text{ ms}^{-1}$
$\alpha_{GABA_A}$	$5 \text{ mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$
$\beta_{GABA_A}$	$0.3 \text{ ms}^{-1}$
$T_{max}$	$1 \text{ mM}^{-1}$
$K_p$	$5 \text{ mV}$
$V_p$	$62 \text{ mV}$
$E_{AMPA}$	$60 \text{ mV}$
$E_{GABA_A}$	$-20 \text{ mV}$

Tabela 3: Valores das constantes utilizadas nas simulações utilizando o modelo sináptico.