



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA – CCEN  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

**ALFREDO JOÃO DOS SANTOS NETO**

**SINCRONIZAÇÃO ANTECIPADA EM MICROCIRCUITOS NEURONAIS:  
DE OSCILADORES DE FASE A MODELOS BASEADOS EM CONDUTÂNCIA**

Recife  
2018

**ALFREDO JOÃO DOS SANTOS NETO**

**SINCRONIZAÇÃO ANTECIPADA EM MICROCIRCUITOS NEURONAIS:  
DE OSCILADORES DE FASE A MODELOS BASEADOS EM CONDUTÂNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Área de concentração: Dinâmica Não-Linear, Caos e Sistemas Complexos.

Orientador: Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva.

Recife  
2018

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Elaine Freitas CRB4-1790

S237s Santos Neto, Alfredo João dos  
Sincronização antecipada em microcircuitos neuronais: de osciladores de fase a modelos baseados em condutância / Alfredo João dos Santos Neto. – 2018. 76 f.

Orientador: Mauro Copelli Lopes da Silva.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Física. Recife, 2018.  
Inclui referências e apêndices.

1. Dinâmica não linear. 2. Sistemas complexos. 3. Neurociência Computacional. 4. Sincronização Antecipada. I. Silva, Mauro Copelli Lopes da (Orientador). II. Título.

532.05            CDD (22. ed.)            UFPE-FQ 2018-72

ALFREDO JOÃO DOS SANTOS NETO

**SINCRONIZAÇÃO ANTECIPADA EM MICROCIRCUITOS NEURONAIS:  
DE OSCILADORES DE FASE A MODELOS BASEADOS EM CONDUTÂNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Aprovada em: 28/09/2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva  
Orientador  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Pedro Valadão Carelli  
Examinador Interno  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Ricardo Luiz Viana  
Examinador Externo  
Universidade Federal do Paraná

# AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sua infinita bondade para comigo e pela graça de estar completando mais um ciclo. E a Nossa Senhora por estar sempre cuidando de mim e me protegendo com seu manto protetor.

Aos meus pais Marcondes e Márcia por todo ensinamento e valores que me passaram. Agradeço imensamente a eles por tudo que tenho e que sou. À minha irmã Altamires pelas caronas nas horas necessárias. E aos familiares que de alguma forma contribuirão na minha formação.

Ao meu orientador professor Mauro Copelli, pela excelente orientação. Agradeço por todo conhecimento transmitido nessa minha jornada acadêmica desde o segundo período da graduação. Ao professor Pedro Carelli, pelas contribuições no meu conhecimento em Neurociência. Agradeço a Fernanda Matias e Leonardo Dalla Porta, pelas discussões e comentários essenciais na conclusão deste trabalho. Aos colegas de laboratório Prof. Nivaldo, Italo, Antônio, Tawan, Jenifer, Leandro, Thaís, Daniel e Mauro. Aos amigos, formados durante a vida acadêmica, Romero, Mário e Daniel Souto, pelas discussões e ajudas. Aos professores do Departamento de Física da UFPE, bem como a todos os técnicos e servidores, que desempenham diariamente um incrível trabalho junto ao Departamento de Física.

Agradeço especialmente a minha noiva Cláudia Michele, por toda paciência, incentivo, cuidado e amor. Ter sua presença, nas horas boas e também nas difíceis, nesses últimos anos foi a coisa mais incrível que me aconteceu.

Agradeço ao CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.

# RESUMO

Sincronização é um fenômeno universal e que tem sido observado nos mais diversos sistemas, inclusive em sistemas neurais. Por volta do ano 2000, Voss provou a existência de sincronização antecipada (AS, da sigla em inglês *anticipated synchronization*) em sistemas caóticos. Sincronização antecipada ocorre quando um sistema escravo, que é guiado por um sistema mestre, antecipa a dinâmica desse no tempo. Uma das condições que favorecem o surgimento de AS é que, dados dois sistemas iguais acoplados numa configuração mestre-escravo, o escravo possua uma retroalimentação negativa e atrasada no tempo. Uma década depois, Matias et al. (2011) mostraram a existência de sincronização antecipada num *motif* biologicamente plausível de três neurônios acoplados numa configuração mestre-escravo-interneurônio (MSI), onde um acoplamento inibitório, por meio de sinapse química do interneurônio para o escravo, faz o papel de uma retroalimentação negativa e atrasada. O objetivo dessa dissertação é estudar o fenômeno de AS em um *motif* do tipo MSI, construído com modelos baseados em condutância e sinapses químicas, explorando novas dimensões do espaço de parâmetros que permaneceram constantes até então, como por exemplo as diferenças entre as frequências intrínsecas dos neurônios. Adotamos como ponto de partida um modelo analítico de osciladores de fase, que usamos como uma simplificação do nosso microcircuito neuronal, com a finalidade de testarmos sua capacidade preditiva em comparação com modelos mais detalhados. Obtemos diagramas de estabilidade, em diferentes planos do espaço de parâmetros, para os regimes de sincronização antecipada, sincronização atrasada e deriva de fase. As previsões analíticas dos *motifs* de osciladores de fase são comparadas aos resultados numéricos dos *motifs* com modelos de FitzHugh-Nagumo e duas variantes do modelo de Hodgkin-Huxley. Encontramos uma boa concordância qualitativa entre os resultados para os diferentes tipos de modelos de neurônios.

**Palavras-chave:** Neurociência Computacional. Sincronização Antecipada. Osciladores de Fase. Modelos Baseados em Condutância.

# ABSTRACT

Synchronization is a universal phenomenon and has been observed in the most diverse systems, including in neural systems. Around the year 2000, Voss proved the existence of anticipated synchronization in chaotic systems. Anticipated synchronization occurs when a slave system, which is driven by a master system, anticipates the dynamics of the latter. One of the conditions conducive to AS is that, given two equal systems coupled in a master-slave configuration, the slave has negative and time-delayed feedback. A decade later, Matias et al. (2011) have shown the existence of anticipated synchronization in a biologically plausible motif of three neurons coupled in a master-slave-interneuron (MSI) configuration, where an inhibitory coupling, through a chemical synapse from the interneuron to the slave, plays the role of negative and time-delayed feedback. The objective of this dissertation is to study the AS phenomena in an MSI motif, built with conductance-based models and chemical synapses, exploring new dimensions of parameter space that remained constant until now such as the differences between the intrinsic frequencies of the neurons. We adopted as a starting point an analytical model of phase oscillators, which we use as a simplification of our neuronal microcircuit, in order to test their predictive power compared to more detailed models. We obtain stability diagrams, in different planes of parameter space, for the anticipated synchronization, delayed synchronization and phase drift regimes. The analytical predictions of the phase oscillator motifs are compared to the numerical results of the motifs with FitzHugh-Nagumo models and two variants of the Hodgkin-Huxley model. We found a good qualitative agreement between the results for the different types of neuron models.

**Key words:** Computational Neuroscience. Anticipated Synchronization. Phase Oscillators. Conductance-based Models.

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Neurônios e Sinapses</b>	<b>9</b>
<b>1.2</b>	<b>Sincronização</b>	<b>12</b>
1.2.1	O que é sincronização?	12
1.2.2	Sincronização antecipada	14
1.2.3	Redução de fase e modelo de Kuramoto	16
<b>1.3</b>	<b>Microcircuitos neuronais</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>MODELOS</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Osciladores de fase acoplados com atraso</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Neurônios</b>	<b>20</b>
2.2.1	Hodgkin-Huxley	20
2.2.2	Hodgkin-Huxley modificado	23
2.2.3	FitzHugh-Nagumo	25
<b>2.3</b>	<b>Sinapses</b>	<b>29</b>
2.3.1	Sinapse química modelada por dinâmica de primeira ordem	29
2.3.2	Sinapse química modelada por função alfa	31
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Motif de dois neurônios com acoplamento unidirecional</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Motif MSI</b>	<b>45</b>
3.2.1	$\delta_{12}$ vs $\delta'$	48
3.2.2	$\delta'$ vs $K_{23}$	52
3.2.3	$K_{12}$ vs $K_{32}$	56
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b>	<b>62</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>64</b>

APÊNDICE A – LIMITAÇÕES DO MODELO COM SINAPSE QUÍ- MICA MODELADA POR DINÂMICA DE PRI- MEIRA ORDEM . . . . .	68
APÊNDICE B – ANÁLISE DE ESTABILIDADE DO MOTIF MSI .	72

# 1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo apresentaremos inicialmente alguns pontos mais relevantes sobre os neurônios e a forma com que se comunicam entre si por meio das sinapses. Na seção 1.2 abordaremos sincronização, com ênfase em sincronização antecipada. Finalizando, na seção 1.3 especificaremos os microcircuitos neuronais que serão abordados nessa dissertação.

## 1.1 Neurônios e Sinapses

O sistema nervoso central é basicamente composto por neurônios. Eles são tão importantes que são considerados unidades de processamento elementar, estando conectados entre si num complexo padrão (GERSTNER; KISTLER, 2002). Um neurônio característico pode ser dividido, funcionalmente, em quatro partes: o soma, os dendritos, o axônio e os terminais pré-sinápticos (Figura 1(a)). O soma é o centro de metabolismo da célula. É, também, uma unidade de processamento de sinais. Se a quantidade de sinais recebidos, geralmente pelos dendritos, ultrapassar um limiar, então um pulso elétrico será propagado através do axônio e entregue aos neurônios vizinhos por meio dos terminais pré-sinápticos (KANDEL, 2014; GERSTNER; KISTLER, 2002).

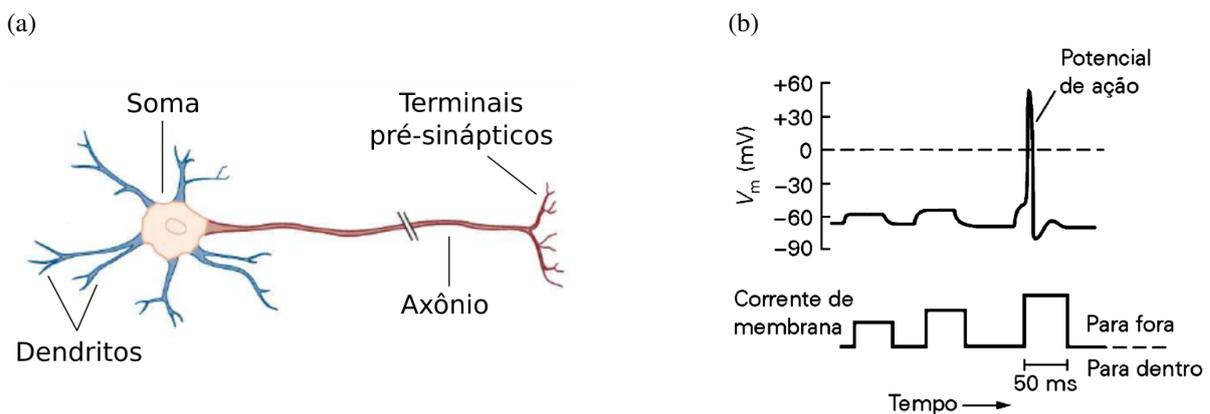


Figura 1 – **Biofísica de um neurônio.** (a) Representação esquemática de um neurônio mostrando suas quatro partes funcionais. (b) Resposta do potencial de membrana para pulsos de corrente de membrana de diferentes amplitudes. Quando o pulso de corrente for o suficiente para fazer o potencial de membrana ultrapassar seu limiar, um potencial de ação será emitido. Obtido de (KANDEL, 2014) (com adaptações).

A membrana celular do neurônio é composta por canais iônicos e receptores que são proteínas personalizadas para facilitar o fluxo de íons entre o meio interior e exterior celular, alterando a distribuição de cargas e gerando correntes elétricas que modificam a voltagem através da membrana, podendo gerar um potencial de ação (KANDEL, 2014). Potencial de ação ou *spike* é um breve pulso elétrico pelo qual se dá a sinalização neuronal (GERSTNER; KISTLER, 2002; WILSON, 1999) (Figura 1(b)). A unidade essencial da transmissão de sinal é o potencial de ação, no entanto o entendimento atual na literatura é que seu formato não carrega informações (GERSTNER; KISTLER, 2002).

O potencial de repouso, o potencial de ação e o período refratário caracterizam três distintos estados que a membrana celular do neurônio pode assumir. O potencial de repouso é dado quando a membrana está em equilíbrio iônico. O seu valor é em torno de  $-60$  a  $-70$  mV e isso se deve ao desbalanço entre os íons que se encontram dentro e fora da célula. O potencial de ação possui quatro importantes propriedades: 1) ele possui um limiar em torno de  $-50$  mV para que seja efetivamente gerado (Figura 1(b)); 2) ele é do tipo tudo-ou-nada e não depende do quanto a despolarização ultrapassou o limiar: o tamanho e o formato do potencial de ação permanecerão os mesmos (Figura 1(b)); 3) o potencial de ação é propagado sem perdas; 4) após a ocorrência do potencial de ação existe um período refratário que impede que outro potencial de ação seja gerado. Portanto, a frequência com que pode ocorrer sucessivos potenciais de ação é limitada superiormente (KANDEL, 2014).

Geralmente, os neurônios do córtex nos vertebrados estão conectados, cada um, com mais de 10,000 (dez mil) neurônios pós-sinápticos. Essa comunicação entre dois neurônios adjacentes é mediada pela sinapse. Sinapse é a região onde um terminal do neurônio pré-sináptico (geralmente o axônio) se conecta com um terminal do neurônio pós-sináptico (dendrito ou soma) (GERSTNER; KISTLER, 2002).

Podemos dividir a região onde ocorre a sinapse em três componentes básicos: terminal do axônio pré-sináptico, ponto na célula pós-sináptica e zona de junção entre as células. Essa zona de junção caracteriza dois principais tipos de sinapses: elétricas e químicas (KANDEL, 2014). Nos cérebros de vertebrados as sinapses químicas são muito mais comuns que as sinapses elétricas (GERSTNER; KISTLER, 2002).

A comunicação entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico mediada por sinapses elétricas ocorre por meio de canais de junção (em inglês, *gap junctions*). Esses canais estão

presentes tanto no neurônio pré- quanto no neurônio pós-sináptico e formam uma passagem contínua por onde passa corrente iônica. Normalmente as sinapses elétricas são bidirecionais. Devido as suas características, a transmissão de sinais entre os neurônios por meio de sinapses elétricas é praticamente instantânea (KANDEL, 2014).

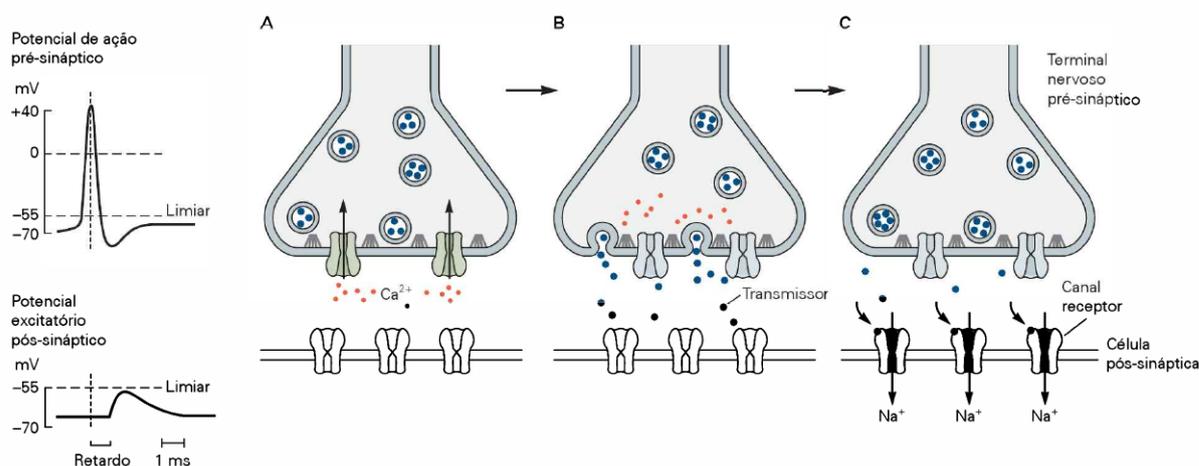


Figura 2 – **Transmissão sináptica por meio de sinapses químicas.** (a) Quando um potencial de ação chega no terminal pré-sináptico, canais de cálcio dependentes da voltagem são ativados. (b) Com o aumento da concentração de cálcio no meio intracelular, pequenas esferas contendo neurotransmissores se fundem na membrana celular liberando-os na fenda sináptica. (c) Os neurotransmissores são disseminados através da fenda sináptica até se ligarem a receptores no neurônio pós-sináptico, promovendo a abertura ou o fechamento de canais iônicos que modificam a condutância e o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico. Obtido de (KANDEL, 2014).

Na sinapse química (Figura 2), a comunicação entre o neurônio pré- e o pós-sináptico não acontece por um canal direto como na sinapse elétrica. Os terminais dos neurônios estão separados a uma distância em torno de 20 a 40 nm (KANDEL, 2014) formando a fenda sináptica. No terminal do neurônio pré-sináptico existem pequenas vesículas esféricas contendo neurotransmissores. Ao chegar um potencial de ação no terminal pré-sináptico, canais de cálcio dependentes da voltagem serão ativados fazendo com que as pequenas esferas se fundam na membrana celular liberando os neurotransmissores na fenda sináptica. Esses neurotransmissores serão disseminados através da fenda sináptica até se ligarem a receptores no neurônio pós-sináptico, promovendo nestes a abertura ou o fechamento de canais iônicos. Isto modifica a condutância da membrana, permitindo a passagem de correntes iônicas e, conseqüentemente, alterando o potencial do neurônio pós-sináptico (KANDEL, 2014; DAYAN; ABBOTT, 2001).

Os receptores localizados no neurônio pós-sináptico são classificados em dois tipos:

ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos ao receberem os neurotransmissores ativam os canais iônicos de forma direta. Os receptores metabotrópicos ativam os canais iônicos de forma indireta, geralmente por intermédio de segundos mensageiros, e por isso costumam ser mais lentos. Os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios são glutamato e GABA, respectivamente. Ambos atuam em receptores ionotrópicos e metabotrópicos. AMPA e NMDA são os principais tipos de receptores ionotrópicos para Glutamato. GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> são receptores do tipo ionotrópico e metabotrópico, respectivamente, ambos para GABA (KANDEL, 2014; DAYAN; ABBOTT, 2001). Nesta dissertação abordaremos as sinapses mediadas por receptores AMPA e GABA<sub>A</sub>.

## 1.2 Sincronização

### 1.2.1 O que é sincronização?

Sincronização pode ser definida como um ajuste de ritmos entre objetos oscilantes que estejam interagindo fracamente. Podemos citar o cientista holandês Christiaan Huygens como um dos pioneiros a descrever o fenômeno de sincronização ao observar dois relógios de pêndulo suspensos por um suporte em comum (PIKOVSKY, 2003).

Indubitavelmente sincronização é um fenômeno universal e que tem sido observado nos mais diversificados sistemas biológicos e físicos, quer sejam periódicos ou caóticos. Apesar de sincronização ser observada em sistemas caóticos, nos restringiremos a sistemas periódicos e sem ruído.

O fenômeno de sincronização é essencialmente não-linear e que ocorre apenas em sistemas auto-sustentados, que são elementos oscilantes naturais e são essencialmente não-lineares (ROSENBLUM; PIKOVSKY, 2003). Osciladores periódicos (que possuem curvas fechadas no espaço de fase) possuem amplitude, forma e período bem definidos. O movimento deles se repete em períodos de tempos iguais. Ao plotar a trajetória em função do tempo, a forma de onda se repete em cada período. Essa forma de onda pode ser desde formas simples como uma senoidal, que é dada pelo movimento de um pêndulo de relógio em pequenas amplitudes, até uma forma mais distorcida como os spikes de um neurônio.

A capacidade de objetos oscilantes auto-sustentados sincronizarem pode ser formalizada através de uma variável chamada fase  $\theta$ . Podemos parametrizar o movimento de um objeto

oscilante sobre um ciclo limite estável no espaço de fase e definir (ROSENBLUM; PIKOVSKY, 2003):

$$\frac{d\theta}{dt} = \omega, \quad (1.1)$$

onde  $\omega$  será a frequência intrínseca do objeto oscilante na ausência de qualquer ação externa ou acoplamento com outros objetos.

Se acoplarmos dois objetos oscilantes não idênticos, cada um com sua própria frequência intrínseca, eles podem ou não sincronizar e isso depende de dois fatores: a força de acoplamento entre eles e o desajuste de frequência. O desajuste de frequência expressa a faixa de diferença entre as frequências intrínsecas permitidas para que haja sincronização. Geralmente, essa faixa deveria ser aumentada conforme se aumenta a força de acoplamento (PIKOVSKY, 2003).

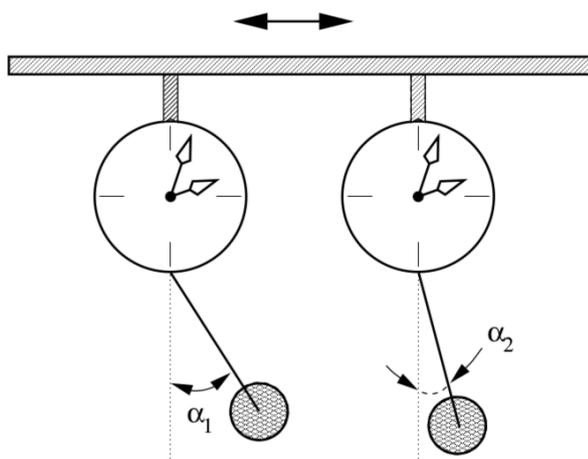


Figura 3 – **Dois relógios de pêndulo acoplados por meio de um suporte em comum.** O suporte pode vibrar levemente, como indicado pelas setas acima do mesmo. Experimento similar ao originalmente estudado por Huygens. Obtido de (PIKOVSKY, 2003).

Sejam dois osciladores (auto-sustentados) acoplados, como por exemplo dois relógios de pêndulo acoplados similar ao estudado por Huygens (Figura3). Na literatura, diz-se que esse sistema está sincronizado se ele estiver com travamento de fase e suas fases forem iguais no tempo, ou seja,  $\theta_1(t) = \theta_2(t)$ . Ou se houver uma diferença de fase constante entre eles (IZHIKEVICH; KURAMOTO, 2006; IZHIKEVICH, 2006). Se suas fases forem iguais no tempo, então eles estão sincronizados em fase. Se existir um diferença de fase constante e igual a  $\pi$ , ou seja, eles movendo-se com fases opostas, então diz-se que eles estão sincronizados em anti-fase. Para qualquer valor de diferença de fase constante no tempo diferente das duas citadas

anteriormente, diz-se que os osciladores estão sincronizados fora de fase. Essa relação entre as fases dos osciladores é comumente chamada de travamento de fase. Se os osciladores estiverem em travamento de fase, necessariamente eles estarão em travamento de frequência também. A relação inversa não é válida para todos os casos (e a explicação matemática não será abordada nesta dissertação) (IZHIKEVICH; KURAMOTO, 2006; PIKOVSKY, 2003).

Considere dois osciladores acoplados descritos de forma geral por:

$$\begin{aligned}\dot{\theta}_1 &= h_1(\theta_1, \theta_2), \\ \dot{\theta}_2 &= h_2(\theta_1, \theta_2),\end{aligned}$$

onde  $h_1$  e  $h_2$  são funções positivas. Cada variável de fase é definida sobre um círculo  $\mathbb{S}^1$  e, portanto, o espaço de estados do sistema está sobre um toro  $\mathbb{T}^2 = \mathbb{S}^1 \times \mathbb{S}^1$ . Seja  $p$  o número de rotações que  $\theta_1$  realiza e  $q$  o número de rotações que  $\theta_2$  realiza.  $p$  e  $q$  são números inteiros e primos entre si. Os osciladores estarão em travamento de fase se a relação  $p:q$  for um número racional e

$$q\theta_1(t) - p\theta_2(t) = \text{constante.} \quad (1.2)$$

Se a relação acima não for uma constante e a relação  $p:q$  for um número irracional então teremos um caso de deriva de fase (IZHIKEVICH, 2006). Nessa dissertação estaremos interessados apenas no caso de travamento de fase com a relação 1:1.

### 1.2.2 Sincronização antecipada

Por volta do ano 2000, Voss introduziu na literatura um tipo de sincronização até então desconhecido e bastante contra-intuitivo. Esse novo tipo de sincronização foi primeiramente provado existir em dois sistemas caóticos dissipativos idênticos acoplados unidirecionalmente e com um laço de retroalimentação atrasada no tempo (VOSS, 2000).

Sejam dois sistemas dinâmicos idênticos acoplados unidirecionalmente. O sistema que envia um sinal para o outro sistema chamaremos de mestre e o que recebe um sinal por meio do acoplamento com o primeiro será chamado de escravo. Se o escravo estiver submetido a um laço de retroalimentação negativa e atrasada no tempo, as equações que regem o sistema acoplado são dadas por:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}(t)), \\ \dot{\mathbf{y}} &= \mathbf{f}(\mathbf{y}(t)) + K[\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t - t_d)],\end{aligned} \quad (1.3)$$

onde  $\mathbf{x}$  e  $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$  são as variáveis dinâmicas para os sistemas mestre e escravo, respectivamente.  $\mathbf{f}(\mathbf{x})$  é um campo vetorial que determina o sistema dinâmico,  $K$  é uma matriz para os parâmetros de acoplamento e  $t_d$  é uma constante positiva de tempo de atraso (VOSS, 2001; MATIAS, 2014). Uma solução para o sistema acima é:

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{x}(t + t_d), \quad (1.4)$$

devido à existência da retroalimentação, que também é conhecida por “memória” (VOSS, 2001). A solução mostrada na equação (1.4) significa que o estado do sistema  $\mathbf{y}$  num tempo  $t$  é igual ao estado do sistema  $\mathbf{x}$  num tempo  $t + t_d$ , ou seja, num tempo futuro. Portanto, o escravo antecipa a dinâmica do mestre. A esse novo tipo de sincronização foi dado o nome de sincronização antecipada (AS, da sigla em inglês *anticipated synchronization*). O que torna esse fenômeno de AS ainda mais singular é o fato de existir em sistemas caóticos, cuja previsibilidade é limitada (pelo tempo de Lyapunov), e também de não depender que os sistemas sejam caóticos (VOSS, 2000; VOSS, 2001).

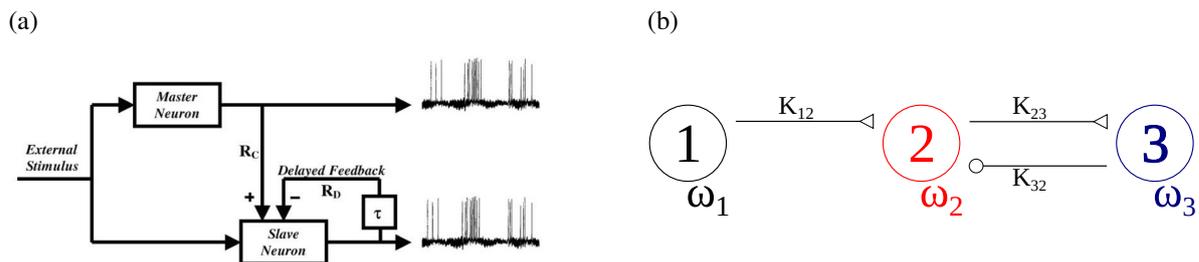


Figura 4 – **Exemplos de sistemas com neurônios que foram usados para investigar AS por diferentes autores.** (a) Obtido de (CISZAK, 2003). (b) Sistema com três neurônios acoplados no esquema master-slave-interneuron (MSI) proposto por Matias et al. (MATIAS, 2011).

Em seus dois artigos (VOSS, 2000; VOSS, 2001) Voss sugeriu ser interessante investigar a existência de AS em sistemas fisiológicos, em especial no processamento de informação neuronal. Um dos primeiros trabalhos realizados na área de neurociência na busca por sincronização antecipada foi feito por Cizak et al. em 2003 (CISZAK, 2003) ao simularem computacionalmente dois neurônios do tipo FitzHugh-Nagumo acoplados unidirecionalmente. Os dois neurônios recebiam um mesmo estímulo externo e aperiódico (sendo portanto sistemas não-autônomos, diferentemente da prescrição da equação 1.3). O neurônio escravo estava submetido a uma retroalimentação negativa e atrasada no tempo, conforme mostrado na Figura 4(a). Os autores observaram que a dinâmica do neurônio escravo antecipava a dinâmica do neurônio

mestre, para determinadas condições de acoplamento. No entanto, é importante observar que um laço de retroalimentação negativa e atrasada como proposto por Ciszak et al. (CISZAK, 2003) não representa nenhum mecanismo biofísico que seja atualmente conhecido no cérebro.

Motivados a estudar o fenômeno de sincronização antecipada no cérebro usando um sistema que fosse biofísicamente plausível, Matias et al. (MATIAS, 2011) propuseram um motif de três neurônios do tipo Hodgkin-Huxley acoplados com sinapses químicas onde o terceiro neurônio (interneurônio) inibitoriamente acoplado com o neurônio escravo representa uma retroalimentação negativa e atrasada no tempo, como mostrado na Figura 4(b). Esse acoplamento excitatório-inibitório entre escravo e interneurônio é um dos mais regulares no cérebro (MILO, 2002; SPORNS; KÖTTER, 2004; MATIAS, 2014).

### 1.2.3 Redução de fase e modelo de Kuramoto

Nesta subseção introduziremos um sistema composto por osciladores acoplados com atraso temporal. Adotaremos como ponto de partida um modelo analítico de osciladores de fase que usaremos como uma simplificação dos microcircuitos neuronais em comparação aos compostos por modelos de neurônios mais detalhados. Nessa direção, um atraso temporal nas conexões entre dois osciladores torna-se crucial.

Por meio da redução de fase é possível simplificar as equações diferenciais multi-dimensionais não-lineares que caracterizam um oscilador de ciclo-limite em uma equação de fase unidimensional (WINFREE, 1967; KURAMOTO, 2012; NAKAO, 2016). Os primeiros a estudarem dois osciladores de Kuramoto reciprocamente acoplados com atraso foram Schuster e Wagner (SCHUSTER; WAGNER, 1989).

Considere um caso mais geral, ou seja, uma rede com  $N$  sistemas acoplados com atraso (MIRASSO, 2017):

$$\dot{\mathbf{x}}_i(t) = \mathbf{f}_i(\mathbf{x}_i(t)) + \sum_j W_{ij} \mathbf{h}_i(\mathbf{x}_i(t), \mathbf{x}_j(t - \tau_{ij})), \quad (1.5)$$

onde  $\mathbf{f}_i$  é o  $i$ -ésimo campo vetorial para o respectivo sistema desacoplado de todos os demais,  $W_{ij}$  é uma matriz de acoplamento que será diferente de zero se  $i$  recebe uma conexão de  $j$  e igual a zero para o caso contrário,  $\mathbf{h}_i$  é a função de acoplamento,  $\tau_{ij}$  representa os atrasos na transmissão e propagação do sinal e  $i = 1, \dots, N$ .

Se todos os elementos de um sistema tiverem uma órbita periódica estável  $\xi$  em sua

dinâmica isolada, então é possível realizar uma redução de fase perto da órbita e obter uma descrição em termos da fase para os osciladores acoplados. Alguns autores introduziram essa abordagem anteriormente, como por exemplo (SAKAGUCHI; KURAMOTO, 1986; IZHIKEVICH, 1998; KOPELL; ERMENTROUT, 1988). Se considerarmos uma cadeia com  $N$  elementos onde cada um tem uma órbita periódica estável  $\xi_i$ , é possível parametrizar essa órbita por sua fase (MIRASSO, 2017):

$$\xi_i(t) = \xi_i(\theta_i(t)). \quad (1.6)$$

Pequenos acoplamentos podem causar grandes variações na fase, enquanto a amplitude será levemente modificada (ROSENBLUM; PIKOVSKY, 2003), sendo possível descrever todas as dinâmicas relevantes pelas fases  $\theta_i$ 's (MIRASSO, 2017). Se as órbitas periódicas de cada oscilador surgirem de uma bifurcação de Hopf, então a dinâmica relevante de cada oscilador será dada pelo modelo de Kuramoto com tempo de atraso explícito (MIRASSO, 2017)

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sum_{j \neq i} K_{ji} \sin(\theta_j(t - \tau_{ij}) - \theta_i(t)), \quad (1.7)$$

onde  $i = 1, \dots, N$ . Na seção 2.1 veremos como as equações 1.7 ficarão mais simplificadas quando no regime de travamento de fases.

Para uma visão geral sobre os últimos estudos sobre sistemas acoplados com atraso, ver (FLUNKERT, 2013). Para um tratamento matemático mais detalhado acerca da técnica de redução de fase, ver (NAKAO, 2016). D'Huys et al. estudaram anéis de osciladores de Kuramoto acoplados com atraso unidirecional e bidirecionalmente em redes de lasers semicondutores e circuitos neuronais (D'HUYS, 2008).

A técnica de redução de fase foi previamente abordada em sistemas compostos por modelos de neurônios, como por exemplo, neurônios do tipo Hodgkin-Huxley (HANSEL, 1993) e neurônios do tipo FitzHugh-Nagumo (NAKAO, 2016) ambos acoplados fracamente.

### 1.3 Microcircuitos neuronais

Pequenas redes compostas por poucos neurônios têm sido estudadas ao longo dos últimos anos. Elas têm um importante papel na construção do entendimento em nível de população de neurônios e quiçá em modelos de massa neural (GOLLO, 2014). Desta forma, as propriedades de sincronização têm sido intensivamente estudadas analítica, numérica e experimentalmente a nível de alguns neurônios acoplados (MATIAS, 2014).

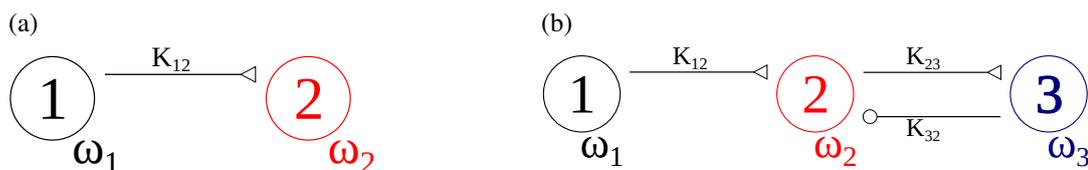


Figura 5 – **Exemplos de dois sistemas (motifs) compostos por osciladores acoplados.** (a) Sistema composto por dois osciladores acoplados unidirecionalmente. (b) Sistema composto por três osciladores acoplados na configuração MSI(master-slave-interneuron).

No presente trabalho focaremos no estudo de microcircuitos neuronais. Em particular, investigaremos duas configurações: dois osciladores (ou neurônios) com acoplamento positivo e unidirecional (em termos de sinapses será um acoplamento excitatório) e três osciladores acoplados no formato MSI. Também abordaremos em cada configuração de microcircuito diferentes níveis de modelagem neuronal. O primeiro, e o mais simples, motif (Figura 5(a)) será estudado para verificar a influência do atraso na conexão e com diferentes frequências intrínsecas para os osciladores. Esta análise tem por base o fato de que, dados dois osciladores acoplados unidirecionalmente, se o oscilador que recebe o acoplamento tiver sua frequência intrínseca maior que o outro, então sua fase manda na dinâmica do sistema, se antecipando à fase do outro oscilador (STROGATZ, 1997).

O segundo motif (Figura 5(b)) a ser estudado é biologicamente plausível e foi proposto por Matias et al. (MATIAS, 2011) para investigar o fenômeno de sincronização antecipada. O acoplamento excitatório-inibitório formando um laço escravo-interneurônio é um dos mais regulares no cérebro (MILO, 2002; SPORNS; KÖTTER, 2004). Essa configuração MSI foi estudada posteriormente na relação entre diferentes regimes de sincronização e plasticidade, abordando os níveis neuronal e populacional (MATIAS, 2015). O motif MSI pode ser encontrado em núcleos envolvidos com a produção de sons no cérebro de pássaros (MINDLIN; LAJE, 2006) como também no tálamo (DEBAY, 2004; KIM, 1997) e no córtex (SHEPHERD, 2003) do sistema nervoso.

O objetivo deste trabalho é estudar o fenômeno de AS em um motif do tipo MSI, construído com modelos baseados em condutância, em diferentes níveis de modelagem, e sinapses químicas, explorando novas dimensões do espaço de parâmetros que permaneceram constantes até agora como por exemplo a diferença entre as frequências intrínsecas dos neurônios. Nosso ponto de partida é um modelo analítico de osciladores de fase, usado como uma simplificação do microcircuito neuronal, com a finalidade de testar sua capacidade preditiva em comparação com

modelos mais detalhados. No capítulo 2 apresentaremos os modelos que serão usados ao decorrer do trabalho. No capítulo 3 mostramos nossos principais resultados obtidos de simulações computacionais. Finalizamos no capítulo 4 expondo nossas conclusões e perspectivas futuras.

## 2 MODELOS

Nesse capítulo abordaremos os modelos usados para construir os motifs. Na seção 2.1 será abordado de forma geral o modelo de osciladores de fase. Na seção 2.2 serão explicados os modelos de neurônios usados. E por fim na seção 2.3 serão abordados os modelos de sinapses químicas que usamos para fazer o acoplamento que permite a comunicação entre os neurônios, como explicado anteriormente na seção 1.1.

### 2.1 Osciladores de fase acoplados com atraso

Nesse trabalho estudaremos motifs de osciladores acoplados e será calculada a fase entre dois osciladores acoplados. Portanto, nosso interesse estará concentrado nos casos de fase travada

$$\theta_i(t) = \theta_1(t) + \phi_i, \quad (2.1)$$

onde  $\phi_i$  é uma constante (MIRASSO, 2017). Sejam dois osciladores  $j$  e  $i$  acoplados e em fase travada. Nesse caso, o efeito de um tempo de atraso na conexão entre eles é representado por uma fase constante  $\delta_{ji}$  (MIRASSO, 2017). Sendo assim,

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sum_{j \neq i} K_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i - \delta_{ji}), \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.2)$$

onde  $K_{ji}$  são os parâmetros de acoplamento,  $\delta_{ji} = \omega_j \tau_{ji}$  e  $\omega_i$  são as frequências intrínsecas. Os parâmetros de acoplamento podem ser positivos ou negativos, que representam, respectivamente, acoplamentos sinápticos excitatórios ou inibitórios em sistemas neuronais (MIRASSO, 2017).

## 2.2 Neurônios

### 2.2.1 Hodgkin-Huxley

Em 1952, Hodgkin e Huxley descreveram em detalhes os processos relacionados à geração e propagação do potencial de ação no axônio gigante da lula (que recebe este nome por ter um diâmetro atipicamente grande, da ordem de 1 mm, facilitando enormemente as medidas

experimentais) (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Isso os levou a compartilharem, juntamente com John Eccles, o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1963 (KOCH, 1999).

O modelo de Hodgkin-Huxley (HH) é composto por quatro equações diferenciais ordinárias (EDOs). As equações são:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V) + G_m (V_{rest} - V) + I_{ext} + \sum I_{syn}, \quad (2.3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (2.4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \quad (2.5)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (2.6)$$

$V$  é o potencial de membrana e as demais variáveis são as que controlam a abertura e o fechamento dos canais de sódio ( $m$  e  $h$ , respectivamente) e a abertura dos canais de potássio ( $n$ ).  $C_m$  é a capacitância em um fragmento equipotencial de membrana de  $30 \times 30 \times \pi \mu\text{m}^2$  com  $C_m = 9\pi \mu\text{F}$  (KOCH, 1999).  $I_{ext}$  é uma corrente constante externa e  $I_{syn}$  é a corrente sináptica recebida de outros neurônios que estão diretamente conectados (e que descreveremos em maior detalhe na seção 2.3). As condutâncias máximas para o sódio ( $\text{Na}^+$ ), para o potássio ( $\text{K}^+$ ) e para as correntes de vazamento são, respectivamente,  $\bar{G}_{Na} = 1080\pi \text{ mS}$ ,  $\bar{G}_K = 324\pi \text{ mS}$  e  $\bar{G}_m = 2.7 \text{ mS}$  (MATIAS, 2011). Os potenciais de reversão são  $E_{Na} = 115 \text{ mV}$ ,  $E_K = -12 \text{ mV}$  e  $V_{rest} = 10.6 \text{ mV}$ , respectivamente. Os valores das constantes levam em conta que o fragmento de membrana está a  $6.3^\circ\text{C}$ .

O modelo de HH pode, também, ser escrito em função das correntes iônicas. Dessa forma, a equação (2.3) pode ser reescrita como:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_m + I_{ext} + \sum I_{syn}. \quad (2.7)$$

$I_K$  é uma corrente persistente de íons de potássio.  $I_{Na}$  é uma corrente transiente de íons de sódio e  $I_m$  é uma corrente de vazamento linear, que em sua maioria carrega íons de cloro, e que obedece a lei de Ohm (IZHIKEVICH, 2006).

As funções  $\alpha(V)$  e  $\beta(V)$  são funções dependentes do potencial de membrana que representam as taxas médias de transição entre os estados abertos e fechados dos canais iônicos (KOCH, 1999; IZHIKEVICH, 2006). Elas são expressas como:

$$\alpha_m(V) = \frac{25 - V}{10(e^{(25-V)/10} - 1)}, \quad (2.8)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-V/18}, \quad (2.9)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-V/20}, \quad (2.10)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{(e^{(30-V)/10} + 1)}, \quad (2.11)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{10 - V}{100(e^{(10-V)/10} - 1)}, \quad (2.12)$$

$$\beta_n(V) = 0.125e^{-V/80}. \quad (2.13)$$

Nas equações acima,  $V$  está medido em mV. Os valores dos parâmetros e das constantes foram calculados de forma a ter corrente total na membrana igual a zero para um potencial de repouso convenientemente transladado para  $V = 0$  mV.

Esse modelo de neurônio, recebendo apenas uma corrente externa  $I_{ext}$ , com  $\sum I_{syn} = 0$ , apresenta um ponto fixo estável para  $I_{ext} \lesssim 177.13$  pA. Esse ponto fixo perde sua estabilidade numa bifurcação de Hopf subcrítica em  $I_{ext} \lesssim 276.51$  pA. Há a coexistência do ponto fixo estável com um ciclo limite estável para  $177.13$  pA  $\lesssim I_{ext} \lesssim 276.51$  pA (RINZEL; MILLER, 1980.).

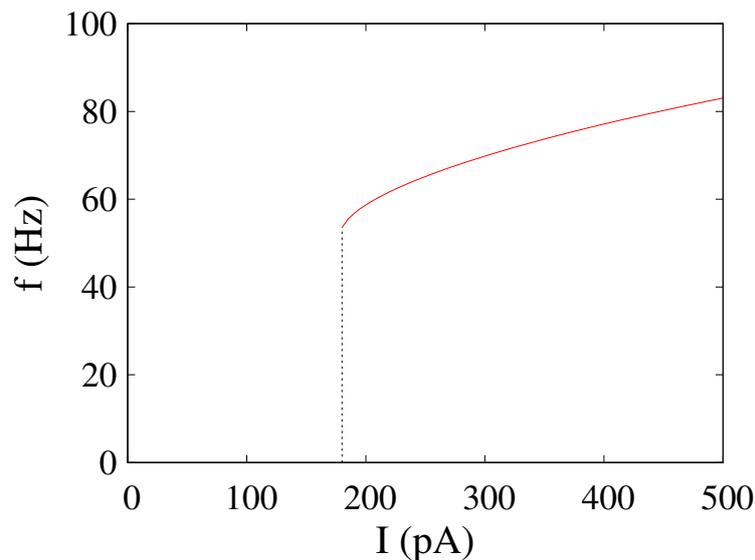


Figura 6 – **Curva de frequência para o modelo de Hodgkin-Huxley.** Para correntes menores que 180.0 pA o potencial de membrana está no estado excitável. A partir desse valor o sistema perde estabilidade e entra no estado excitado gerando infinitos potenciais de ação.

Uma das principais características desse modelo (ou, de modo geral, das bifurcações de Hopf) é a não existência de frequências arbitrariamente baixas para uma corrente externa e constante injetada. Ou seja, quando o sistema está no estado excitado, com repetitivos potenciais de ação, ele possui um mínimo de frequência que a membrana celular consegue sustentar, como podemos ver na Figura 6. Esse mínimo é em torno de 53 Hz, ou, em termos de corrente, 180.0 pA, se a membrana estiver a 6.3 °C (KOCH, 1999). Essa é uma característica de um sistema que sofreu uma bifurcação de Hopf subcrítica e é comum a uma ampla classe de osciladores (RINZEL; ERMENTROUT, 1998). De acordo com a classificação de Hodgkin, que primeiro estudou e classificou os mecanismos de bifurcação de excitabilidade neuronal em 1948, esse modelo é classificado como de classe 2 (IZHIKEVICH, 2006).

### 2.2.2 Hodgkin-Huxley modificado

No modelo de Hodgkin-Huxley modificado (HHm), o potencial de membrana do neurônio é governado pelas seguintes equações:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V) + \bar{G}_M p (E_K - V) + G_m (V_{rest} - V) + I_{ext} + \sum I_{syn}, \quad (2.14)$$

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1-x) - \beta_x(V)x, \quad (2.15)$$

onde  $E_{Na} = 50$  mV,  $E_K = -100$  mV,  $V_{rest} = -70$  mV,  $\bar{G}_{Na} = 50$  mS/cm<sup>2</sup>,  $\bar{G}_K = 5$  mS/cm<sup>2</sup>,  $\bar{G}_M = 0.07$  mS/cm<sup>2</sup>,  $G_m = 0.1$  mS/cm<sup>2</sup> e  $C_m = 1$  μF/cm<sup>2</sup> (POSPISCHIL, 2008; MATIAS, 2014). A equação (2.14) é similar ao modelo “padrão” de Hodgkin-Huxley composta por uma corrente de sódio e uma corrente de potássio responsáveis pelos disparos tônicos do potencial de membrana, mas conta adicionalmente com uma segunda corrente de potássio que é lenta e responsável pela adaptação da frequência de spikes (POSPISCHIL, 2008). Os demais termos de corrente são idênticos aos do modelo “padrão” apresentados na subseção anterior. Na equação (2.15),  $x \in \{m, h, n\}$  representa as variáveis de *gating*, que estão relacionadas à abertura e ao fechamento dos canais iônicos (KOCH, 1999). As taxas dependentes da voltagem são:

$$\alpha_m(V) = \frac{-0.32(V - V_T - 13)}{e^{-(V - V_T - 13)/4} - 1}, \quad (2.16)$$

$$\beta_m(V) = \frac{0.28(V - V_T - 40)}{e^{(V - V_T - 40)/5} - 1}, \quad (2.17)$$

$$\alpha_h(V) = 0.128e^{-(V - V_T - 17)/18}, \quad (2.18)$$

$$\beta_h(V) = \frac{4}{1 + e^{-(V - V_T - 40)/5}}, \quad (2.19)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{-0.032(V - V_T - 15)}{e^{-(V - V_T - 15)/5} - 1}, \quad (2.20)$$

$$\beta_n(V) = 0.5e^{-(V - V_T - 10)/40}, \quad (2.21)$$

onde  $V_T = -55$  mV. O potencial de repouso para esse modelo é  $-55$  mV. As equações para a variável de *gating* ( $p$ ) da corrente iônica lenta de potássio são dadas por:

$$\frac{dp}{dt} = \frac{(p_\infty(V) - p)}{\tau_M(V)}, \quad (2.22)$$

$$p_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{-(V + 35)/10}}, \quad (2.23)$$

$$\tau_M(V) = \frac{\tau_{max}}{3.3e^{(V + 35)/20} + e^{-(V + 35)/20}}, \quad (2.24)$$

onde  $\tau_{max} = 1$  s (POSPISCHIL, 2008; MATIAS, 2014). As taxas dependentes da voltagem podem ser calculadas, fazendo:  $\alpha_p(V) = p_\infty(V)/\tau_M(V)$  e  $\beta_p(V) = (1 - p_\infty(V))/\tau_M(V)$ .

Para verificar qual o tipo de bifurcação que esse modelo sofre ao passar do regime excitável para o regime de disparos tônicos (repetitivos potenciais de ação), implementamos uma rampa triangular de corrente. Na Figura 7(a) temos a resposta do potencial de membrana para uma rampa triangular de corrente. Vemos que há uma assimetria da curva (em vermelho) para o potencial de membrana em relação ao centro da rampa de corrente. Essa assimetria mostra que há um efeito de histerese nesse modelo, característico de uma bifurcação do tipo Hopf subcrítica (WILSON, 1999). O efeito de histerese nesse modelo tem, como consequência, uma região de coexistência entre um ponto fixo estável e um ciclo limite estável.

A curva de frequência para esse modelo (Figura 7(b)) cobre uma grande faixa de valores de frequência. Inclusive para valores de frequência menores do que as do modelo HH, o que atende ao nosso interesse de verificar se os fenômenos observados são replicáveis também em frequências mais baixas. Consistentemente com uma bifurcação de Hopf (subcrítica, neste caso), apesar da curva de frequência alcançar valores bem baixos, ela não vai continuamente a zero. O

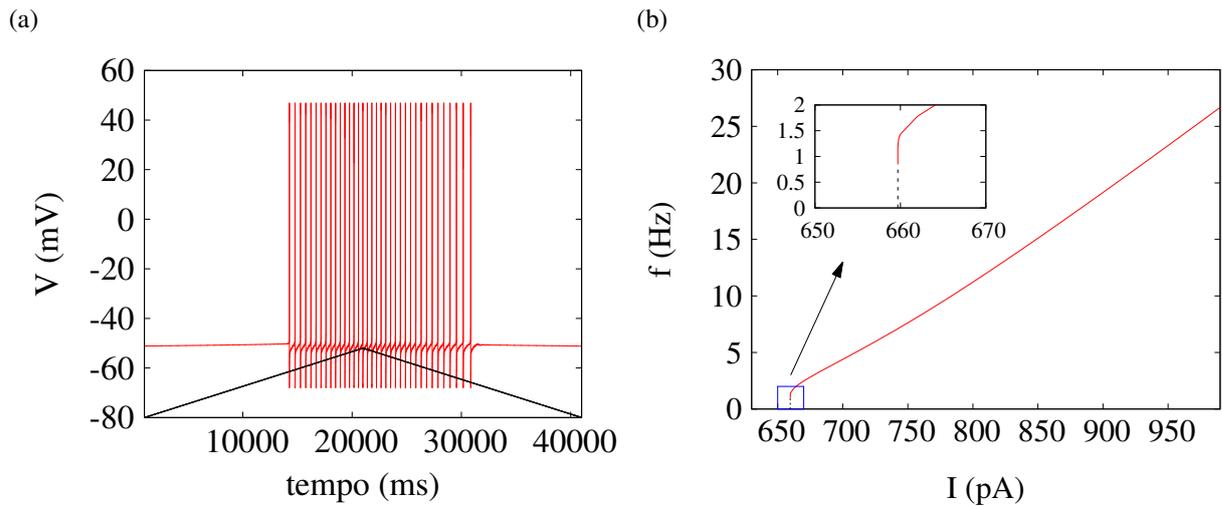


Figura 7 – (a) Resposta do potencial de membrana para uma rampa triangular de corrente no modelo de Hodgkin-Huxley modificado. A assimetria em relação à rampa triangular de corrente revela o efeito de histerese, característico de bifurcação do tipo Hopf subcrítica. (b) Curva de frequência para o modelo de Hodgkin-Huxley modificado. Esse modelo apresenta uma ampla faixa de frequência que se estende à valores mais baixos em relação ao modelo “padrão” de HH.

valor mais baixo de frequência obtido foi 0.858 Hz, para  $I = 659.69624158186$  pA. Esse valor de frequência é uma média sobre 20 períodos. Dadas as características desse modelo, de acordo com a classificação de Hodgkin, podemos classificá-lo como de classe 2 (IZHIKEVICH, 2006).

### 2.2.3 FitzHugh-Nagumo

O modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN) é conhecido como uma simplificação do modelo de Hodgkin-Huxley (HH). É composto por apenas duas equações diferenciais ordinárias. A redução de quatro EDOs para duas EDOs pode ser explicada pela similaridade das escalas de tempo, durante um potencial de ação, entre as variáveis  $V(t)$  e  $m(t)$  e entre as variáveis  $h(t)$  e  $n(t)$ , como podemos ver na Figura 8. Como temos 4 variáveis onde duas a duas são similares em escalas de tempo, então o potencial de membrana  $V(t)$  e a variável de ativação do sódio  $m(t)$ , que são variáveis rápidas, foram transformadas em uma única variável de “ativação”  $V$ , enquanto as variáveis de inativação de sódio  $h(t)$  e ativação de potássio  $n(t)$ , que são variáveis mais lentas, foram transformadas em uma única variável de “refratariedade” do sistema, chamada  $W$  (KOCH, 1999).

FitzHugh, em 1961 (FITZHUGH, 1961), e Nagumo, Arimoto e Yoshizawa, em 1962 (NAGUMO, 1962), propuseram o então chamado modelo de FitzHugh-Nagumo que simula um

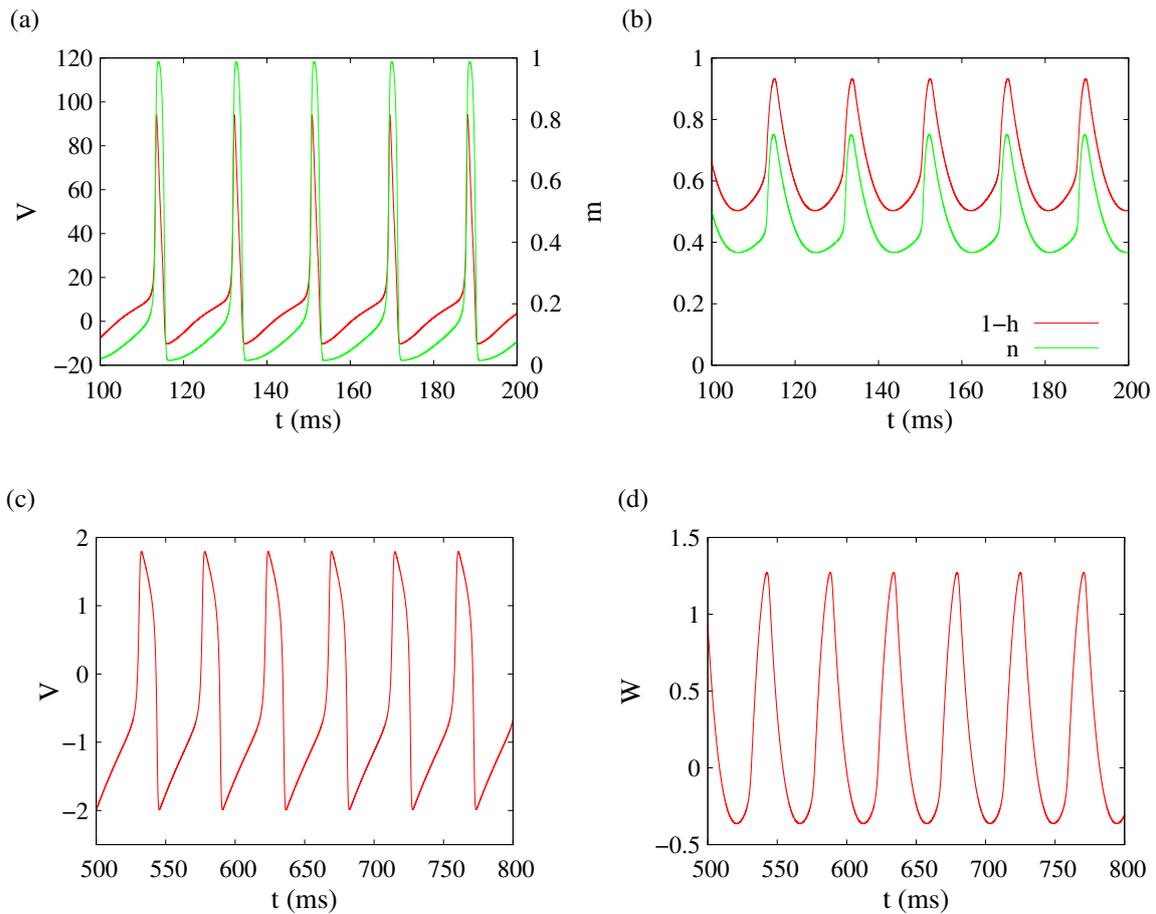


Figura 8 – Comparação entre o modelo de Hodgkin-Huxley e o sistema de FitzHugh-Nagumo. (a) Potencial de membrana  $V(t)$  (em vermelho) e variável de ativação do sódio  $m(t)$  (em verde). (b) Variáveis de inativação do sódio  $1-h$  e ativação do potássio  $n$ . As figuras (a) e (b) são para o modelo de Hodgkin-Huxley com uma corrente constante aplicada  $I = 180.0$  pA. (c) Variável de “ativação”  $V(t)$  para o sistema de FitzHugh-Nagumo. (d) Variável de “refratariedade” para o sistema de FitzHugh-Nagumo. As figuras (c) e (d) são para o sistemas de FitzHugh-Nagumo com uma corrente constante aplicada  $I = 0.35$ .

potencial de ação similar ao modelo HH (KOCH, 1999; IZHIKEVICH, 2006). As equações que regem o modelo estão mostradas nas equações (2.25) e (2.26). Para esse sistema temos uma equação não-linear cúbica para a variável  $V$  e uma equação linear para a variável  $W$ .

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W + I_{ext}, \quad (2.25)$$

$$\dot{W} = \phi(V + a - bW), \quad (2.26)$$

onde  $\phi = 0.08 \ll 1$  quantifica a diferença entre as duas escalas de tempo,  $a = 0.7$ ,  $b = 0.8$  e  $I_{ext}$  é uma corrente externa constante (KOCH, 1999).

Como o modelo de FitzHugh-Nagumo é bidimensional, podemos calcular suas isóclinas

e plotar o espaço de fase do sistema. De forma geral, uma isóclina é uma curva no plano das variáveis onde uma das derivadas é constante em toda sua extensão (KOCH, 1999). Para o estudo de dinâmica não-linear, comumente uma isóclina será uma curva ao longo da qual uma das derivadas será igual a zero (STROGATZ, 1997).

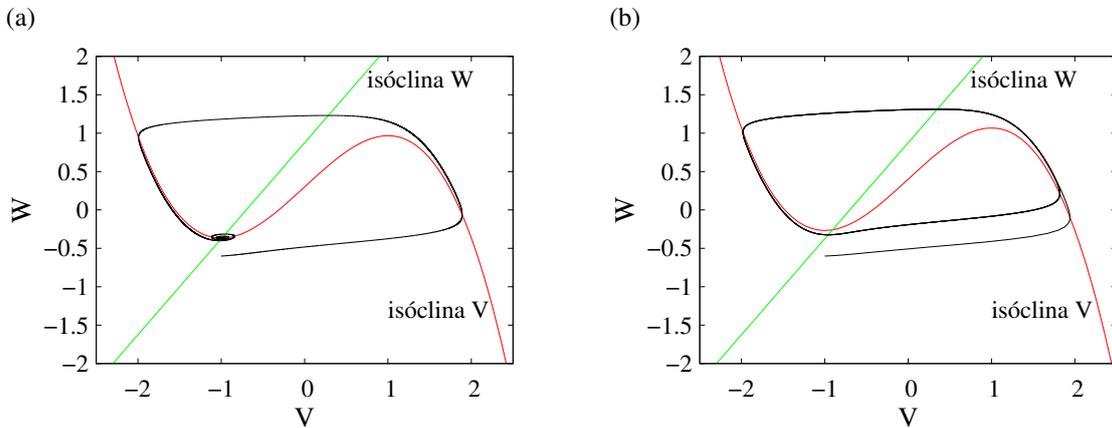


Figura 9 – **Espaço de fase do modelo de FitzHugh-Nagumo.** (a) Espaço de fase para  $I_{ext} = 0.3$ . O ponto de equilíbrio, na intersecção das isóclinas, se encontra em  $(V_{eq}, W_{eq}) = (-0.99, -0.37)$ . (b) Espaço de fase para  $I_{ext} = 0.4$ . O ponto fixo instável, na intersecção das isóclinas, se encontra em  $(V_{eq}, W_{eq}) = (-0.91, -0.26)$ .

Para o modelo de FitzHugh-Nagumo teremos que as isóclinas são duas curvas no plano  $(V, W)$ , onde uma curva é para  $\dot{V} = 0$  e a outra para  $\dot{W} = 0$ . As equações para  $\dot{V} = 0$  e  $\dot{W} = 0$  são, respectivamente,

$$W = V - \frac{V^3}{3} + I_{ext}, \quad (2.27)$$

$$W = \frac{(V + a)}{b}. \quad (2.28)$$

A Figura 9(a) mostra o espaço de fase com as isóclinas para  $I_{ext} = 0.3$  e os valores dos parâmetros  $a$  e  $b$  são os mesmos da equação (2.25). Pontos de equilíbrio existem apenas onde  $\dot{V} = 0$  e  $\dot{W} = 0$  simultaneamente, ou seja, nos pontos de intersecção entre as isóclinas. Para  $I_{ext} = 0$  temos apenas um ponto onde elas se cruzam. Através de uma análise de estabilidade do ponto de equilíbrio, que não será demonstrada aqui, o ponto de equilíbrio quando  $I_{ext} = 0.3$  é uma espiral (ou atrator) estável (KOCH, 1999). O ponto fixo ser uma espiral estável significa que dado qualquer ponto aleatório no espaço de fase, a evolução temporal do sistema o levará até o ponto de equilíbrio de forma espiralada, circulando pelo espaço de fase em torno do ponto de equilíbrio. Uma vez que a evolução temporal alcance o ponto de equilíbrio, o mesmo ficará lá por tempo indefinido a menos que uma perturbação tire o sistema do equilíbrio.

Como o modelo de FitzHugh-Nagumo é um modelo que simula o potencial de membrana de um neurônio, para o caso onde  $I_{ext} = 0.3$  temos uma situação onde o sistema evolui para o potencial de repouso da membrana, que nesse caso é  $V_{repouso} = V_{eq} = -0.99$ .

Ao aumentar o valor da corrente externa, o efeito gráfico gerado no espaço de fase é um deslocamento, no sentido positivo de  $W$ , da isóclina de  $\dot{V}$ . Esse deslocamento no espaço de fase muda o ponto onde ocorre a intersecção das isóclinas que, por conseguinte, muda a estabilidade do ponto fixo. A isóclina de  $\dot{V}$  possui um ponto de mínimo e um ponto de máximo locais. Quando as isóclinas se cruzam em cima desses pontos de mínimo e máximo o ponto fixo será o ponto onde ocorre uma bifurcação do sistema, classificada como de Hopf subcrítica. Os valores da corrente externa onde ocorrem as duas bifurcações são:  $I_{min} = 0.3313$  para o ponto fixo situado no ponto de mínimo e  $I_{max} = 1.4187$  para o ponto fixo situado no ponto de máximo da isóclina de  $\dot{V}$ . Os pontos fixos que ocorrem para valores menores que  $I_{min}$  e maiores que  $I_{max}$ , ou seja, pontos fixos situados à esquerda do ponto mínimo e à direita do ponto máximo, ambos relativos à isóclina de  $\dot{V}$ , são pontos fixos estáveis. Para  $0.3278 < I_{ext} < 0.3313$  há a coexistência do ponto fixo estável com o ciclo limite estável (ROA, 2006).

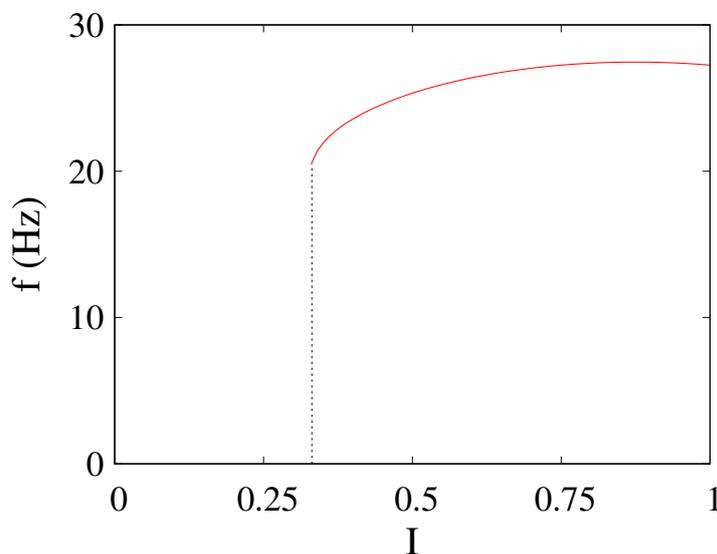


Figura 10 – **Curva de frequência para o sistema de FitzHugh-Nagumo.** A curva é descontínua e começa para valores de corrente externa a partir de  $I = 0.3313$ .

Na região onde  $I_{min} < I < I_{max}$  temos um ponto fixo instável e um ciclo limite estável em torno desse ponto. Portanto, as trajetórias tendem a se afastar do ponto fixo instável e a se aproximarem do ciclo limite estável, percorrendo o espaço de fase de forma contínua e, uma vez

que a trajetória tenha convergido para o ciclo-limite, periódica (Figura 9(b)). Essa circulação pelo espaço de fase em torno do ponto fixo instável representa os potenciais de ação de um neurônio quando plotamos a variável  $V$  em função do tempo. Na Figura 10 temos a curva de frequência para o sistema de FitzHugh-Nagumo. Assim como no modelo de Hodgkin-Huxley, a curva possui uma descontinuidade onde valores relativamente pequenos de frequência não são permitidos. Isso é devido à transição do estado excitável para o estado de disparos tônicos ocorrer por meio de uma bifurcação de Hopf subcrítica. Devido a essa característica, esse sistema é classificado como de classe 2, segundo a classificação de Hodgkin (IZHIKEVICH, 2006).

## 2.3 Sinapses

### 2.3.1 Sinapse química modelada por dinâmica de primeira ordem

Para simular computacionalmente uma sinapse química, vamos usar o modelo proposto por Destexhe et al. (DESTEXHE, 1998). A corrente sináptica é governada pela seguinte equação:

$$I = gr(E_{rev} - V), \quad (2.29)$$

onde  $g$  é a condutância máxima,  $r$  é a fração de receptores sinápticos abertos,  $E_{rev}$  é o potencial de reversão e  $V$  é o potencial pós-sináptico. Com este modelo de corrente podemos modelar sinapses excitatórias rápidas do tipo AMPA e sinapses inibitórias rápidas do tipo GABA<sub>A</sub>. Para as sinapses do tipo AMPA usaremos  $E_{AMPA} = 60$  mV e para as do tipo GABA<sub>A</sub>,  $E_{GABA_A} = -20$  mV (MATIAS, 2011), que correspondem aos potenciais de reversão dos íons sódio (Na<sup>+</sup>) e potássio (K<sup>+</sup>) para AMPA e cloro (Cl<sup>-</sup>) para GABA<sub>A</sub> que passam pelos canais (KOCH, 1999). A dinâmica da fração de receptores sinápticos abertos é governada pela equação cinética de primeira ordem:

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_r [T](1 - r) - \beta_r r, \quad (2.30)$$

onde  $[T]$  é a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica e  $\alpha_r$  e  $\beta_r$  são taxas constantes. A concentração de neurotransmissores na fenda sináptica é dependente do potencial pré-sináptico e é definida como (DESTEXHE, 1998):

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + e^{[-(V_{pre} - V_p)/K_p]}}, \quad (2.31)$$

onde  $V_{pre}(t)$  é o potencial pré-sináptico,  $T_{max} = 1$  mM<sup>-1</sup> é a concentração máxima de neurotransmissores,  $V_p = 62$  mV determina o valor em que a função é semi-ativada e  $K_p = 5$  mV indica a inclinação da função (MATIAS, 2011).

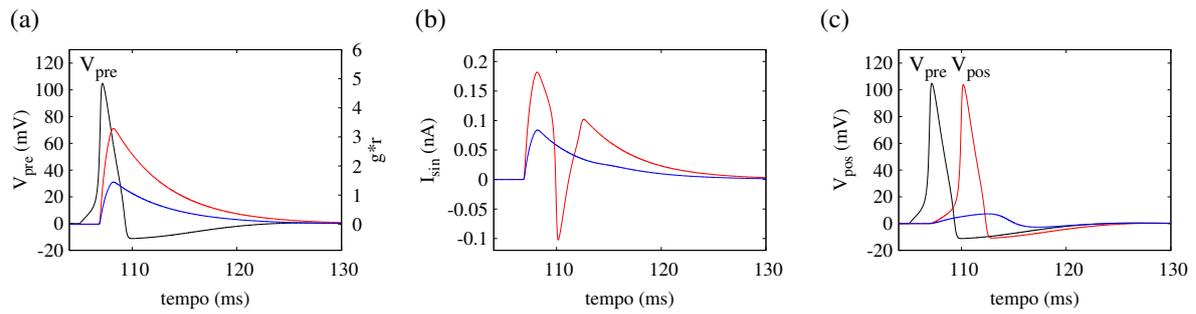


Figura 11 – **Transmissão sináptica por sinapse química modelada por dinâmica de primeira ordem.** (a) (preto) Potencial de membrana pré-sináptico para um neurônio do modelo HH e fração de receptores sinápticos multiplicado pela condutância sináptica máxima. O neurônio pré-sináptico é ativado por um pulso de corrente  $I_{ext} = 280$  pA. Para esse exemplo, usamos:  $\alpha_r = 1.1$   $\text{mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$ ,  $\beta_r = 0.19$   $\text{ms}^{-1}$ ,  $g = 2.2$  nS (azul) e  $g = 5.0$  nS (vermelho). (b) Corrente sináptica. (c) Potencial de membrana do neurônio pós-sináptico recebendo unicamente a corrente sináptica mostrada em (b).

Na Figura 11 mostramos um exemplo de como se dá a transmissão sináptica para esse modelo. Na Figura 11(a) podemos ver como se comporta a dinâmica da fração de receptores sinápticos multiplicado pela condutância máxima ao longo do tempo após ser ativada pelo potencial de membrana de um neurônio pré-sináptico (preto). Nas Figuras 11(b)-(c) temos o comportamento da corrente sináptica e a resposta do potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, respectivamente, ambas em função do tempo. Na Figura 11(b) temos a corrente sináptica para dois valores distintos da condutância máxima:  $g = 2.2$  nS (azul) e  $g = 5.0$  nS (vermelho). A única corrente externa recebida pelo neurônio pós-sináptico vem da corrente sináptica. Vemos que, para  $g = 2.2$  nS a corrente sináptica não foi suficiente para provocar um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Os neurônios pré- e pós-sinápticos são do modelo de HH.

Apesar de ser um modelo biofisicamente realista, esse modelo de sinapse química não possui um parâmetro explícito de tempo de latência que possa ser controlado e que seja análogo à fase constante de atraso no modelo de osciladores de fase (equação (2.2)). Tentamos encontrar uma adaptação a esse modelo em que um tempo de latência pudesse ser simulado, como mostrado no apêndice A. Por fim, optamos por um outro modelo mais simples e bem estabelecido na literatura (VICENTE, 2008), conforme será visto na subseção 2.3.2.

### 2.3.2 Sinapse química modelada por função alfa

Uma alternativa à dinâmica de primeira ordem para descrever a fração de neurotransmissores ligados (equação (2.30)) é admitir que a dependência temporal da condutância se comporta de maneira estereotípica (Figura 11(a)), podendo ser descrita diretamente por uma função  $\alpha(t)$ . Assim, é possível reduzir o custo computacional da integração numérica da equação (2.30). Esta alternativa também simplifica a inclusão de atrasos temporais explícitos na dinâmica.

Para esse modelo a corrente sináptica é dada por:

$$I_{sin} = g_{sin} \sum_{spikes} \alpha(t - t_{spikes} - t_d)(E_{sin} - V), \quad (2.32)$$

onde  $g_{sin}$  é a condutância sináptica máxima,  $E_{sin}$  é o potencial de reversão e  $V$  é o potencial pós-sináptico. O tempo de latência  $t_d$  na função  $\alpha$  contabiliza os atrasos no acoplamento devido à velocidade de condução finita nos axônios (VICENTE, 2008). O somatório é sobre todos os  $spikes$  pré-sinápticos que ocorreram em  $t_{spikes}$ . A função  $\alpha$  expressa as mudanças na condutância pós-sináptica e é dada por:

$$\alpha(t) = \frac{1}{\tau_- - \tau_+} [\exp(-t/\tau_-) - \exp(-t/\tau_+)] \Theta(t), \quad (2.33)$$

onde  $\tau_+$  e  $\tau_-$  significam os tempos de subida e de descida da função e determinam a duração de resposta da sinapse (VICENTE, 2008).  $\Theta(t)$  é a função de Heaviside. Os valores, usados nessa dissertação, dos tempos de subida e de descida da sinapse e dos potenciais de reversão para cada modelo podem ser encontrados na tabela 1.

	$\tau_-$ (ms)	$\tau_+$ (ms)	$E_{AMPA}$ (mV)	$E_{GABA_A}$ (mV)
FitzHugh-Nagumo	6.0	0.1	x	x
Hodgkin-Huxley	2.0	0.1	60.0	-20.0
Hodgkin-Huxley modificado	2.0	0.1	5.0	-75.0

Tabela 1 – Valores dos tempos de subida e de descida e dos potenciais de reversão usados para cada modelo.

Para o modelo de FitzHugh-Nagumo foram empregadas sinapses baseadas em corrente, mantendo constante  $(E_{sin} - V) = 1$  mV (MIRASSO, 2017).

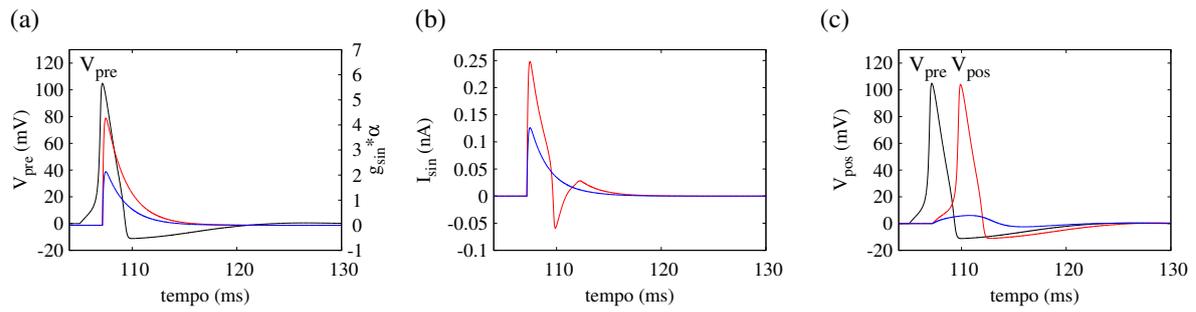


Figura 12 – **Transmissão sináptica por sinapse química modelada por função alfa.** (a) (preto) Potencial de membrana pré-sináptico para um neurônio do modelo HH e função alfa multiplicado pela condutância sináptica máxima. O neurônio pré-sináptico é ativado por um pulso de corrente  $I_{ext} = 280$  pA. Os tempos de subida e de descida da função alfa são, respectivamente:  $\tau_+ = 0.1$  ms e  $\tau_- = 2.0$  ms. Os valores das condutâncias sinápticas máximas foram:  $g = 5.0$  nS (azul) e  $g = 10.0$  nS (vermelho). (b) Corrente sináptica. (c) Potencial de membrana do neurônio pós-sináptico recebendo, como única corrente externa, a corrente sináptica dada em (b).

Apesar de ser um modelo mais simples, sem a necessidade de integração numérica, a função alfa reproduz de forma satisfatória a dinâmica de primeira ordem da fração de receptores sinápticos (Figura 12(a)). Como existe uma boa concordância entre as respostas da função alfa e da equação que rege a dinâmica da fração de receptores sinápticos, a corrente sináptica desse modelo (Figura 12(b)) tem uma resposta muito semelhante à do modelo anterior. Na Figura 12(c) vemos a resposta do potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, para dois diferentes valores de condutância sináptica máxima, que recebe apenas a corrente sináptica (Figura 12(b)) como estímulo externo. Os neurônios pré- e pós-sinápticos são do modelo de HH.

### 3 RESULTADOS

Neste capítulo apresentamos nossos resultados obtidos das simulações computacionais dos modelos. Na seção 3.1 mostramos os resultados para um motif de dois neurônios conectados unidirecional e excitatoriamente. Na seção 3.2 mostraremos os resultados para um motif de três neurônios acoplados no formato MSI (Master-Slave-Interneuron).

Em todos os cenários que foram estudados e que serão apresentados a seguir, nossos sistemas podem apresentar dois diferentes comportamentos: cada sistema pode estar ou sincronizado (com travamento de fase 1:1) ou em deriva de fase. Para determinar qual comportamento o sistema apresenta para um dado conjunto de parâmetros, definimos  $t_i^M$  como sendo o instante em que o spike do neurônio mestre está em seu valor máximo no  $i$ -ésimo ciclo e  $t_i^S$  como sendo o instante em que o spike do neurônio escravo está em seu valor máximo e mais próximo de  $t_i^M$  (MATIAS, 2011). Seja um tempo de atraso definido por:

$$\tau_i \equiv t_i^S - t_i^M. \quad (3.1)$$

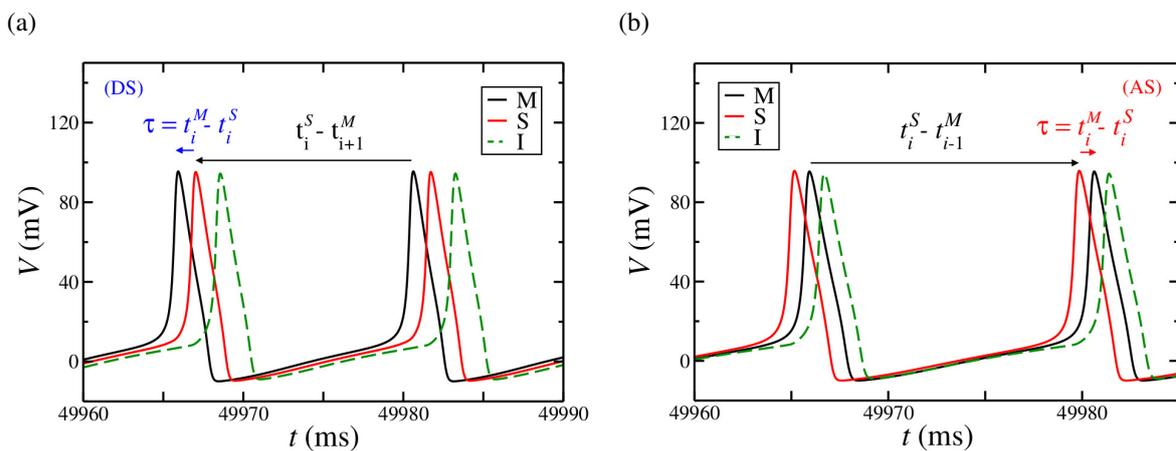


Figura 13 – **Potencial de membrana em função do tempo ilustrando os dois regimes de sincronização encontrados nos nossos sistemas.** (a) Regime de sincronização atrasada. (b) Regime de sincronização antecipada. Obtido de (MATIAS, 2011).

O sistema estará num regime de travamento de fase quando  $\tau_i$  convergir para um valor  $\tau$  constante (STROGATZ, 1997; MATIAS, 2011). Se  $\tau > 0$ , então o spike do mestre precede o spike do escravo. Nesse caso dizemos que o sistema está em sincronização atrasada (DS,

do inglês *delayed synchronization*). Se  $\tau < 0$ , o spike do neurônio escravo precede o spike do mestre. Nesse caso o sistema está em sincronização antecipada (AS, do inglês *anticipated synchronization*). Se  $\tau_i$  não convergir para um valor constante, o sistema estará em deriva de fase (PD, do inglês *phase drift*) (STROGATZ, 1997; MATIAS, 2011).

É preciso deixar claro que os termos ‘antecipado’ e ‘atrasado’ são usados apenas por conveniência. Se o  $i$ -ésimo disparo do neurônio escravo ocorre *antes* do  $i$ -ésimo disparo do neurônio mestre, ele também ocorre *depois* do  $i-1$ -ésimo disparo do neurônio mestre. Como os disparos do neurônio mestre são indistinguíveis num sistema periódico, não é possível distinguir inequivocamente se isso é antecipação ou atraso. Baseamo-nos na intuição que qualquer leitor terá no caso, por exemplo, de um acoplamento unidirecional (como veremos a seguir) entre um mestre e um escravo: se um neurônio mestre dispara e o neurônio escravo dispara logo em seguida, em geral não há questionamento em chamar esta diferença de fase de “atraso”. Assim, os intervalos relativos de disparos  $\tau$  são sempre definidos com relação ao período das oscilações  $T$ :  $-T/2 \leq \tau \leq T/2$ . Traduzindo os tempos de atraso para fases relativas, trabalharemos com diferenças de fase entre  $-\pi$  e  $\pi$ .

### 3.1 Motif de dois neurônios com acoplamento unidirecional

Aqui mostraremos os resultados obtidos com o motif de dois neurônios conectados unidirecionalmente como exemplificado na Figura 14. Nos momentos em que for oportuno, o neurônio 1 será chamado de *mestre* e o neurônio 2 de *escravo*.

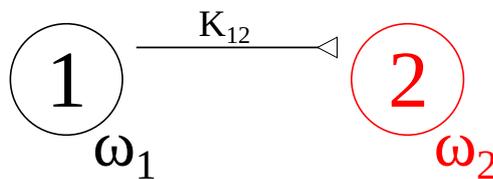


Figura 14 – **Motif de dois neurônios com acoplamento unidirecional excitatório.**  $\omega_1$  e  $\omega_2$  representam as frequências intrínsecas dos neurônios e  $K_{12}$  o parâmetro de acoplamento excitatório entre eles.

Dados dois osciladores de fase com atraso acoplados unidirecionalmente, as equações que regem o sistema são, de acordo com a equação (2.2):

$$\dot{\theta}_1 = \omega_1, \quad (3.2)$$

$$\dot{\theta}_2 = \omega_2 + K_{12} \sin(\theta_1 - \theta_2 - \delta_{12}), \quad (3.3)$$

onde  $\omega_1$  e  $\omega_2$  são as frequências intrínsecas,  $K_{12}$  é o parâmetro de acoplamento e  $\delta_{12}$  é uma fase constante que representa um tempo de atraso na conexão entre os osciladores.

Para saber quais as condições para um regime de sincronização em travamento de fase entre os osciladores, vamos calcular os pontos fixos. Definindo a diferença de fase entre os osciladores como:

$$\theta_{12} \equiv \theta_1 - \theta_2, \quad (3.4)$$

o ponto fixo será dado por:

$$\theta_{12}^* = \delta_{12} + \arcsin\left(\frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}}\right), \quad (3.5)$$

onde a condição para existência do ponto fixo é  $|(\omega_1 - \omega_2)/K_{12}| \leq 1$ .

Nas Figuras 15(a) e 15(b) exploramos um pouco os parâmetros do sistema para observar como eles se comportam. Na Figura 15(a) temos um caso genérico onde consideramos  $(\omega_1 - \omega_2)/K_{12}$  como um parâmetro único. Observa-se que variando a fase constante  $\delta_{12}$  do sistema temos um deslocamento vertical das curvas e, também, que elas não se cruzam. A curva crescente tem uma interpretação imediata: quanto mais intrinsecamente rápido for o mestre, em comparação com o escravo, mais “adiantado” o primeiro estará em relação ao segundo no regime de travamento de fase. Quando  $\theta_{12}^* < 0$ , temos o regime de sincronização antecipada, que neste caso tem explicação trivial: o escravo é intrinsecamente mais rápido do que o mestre, e consegue se “antecipar” a ele mesmo havendo um atraso (representado por  $\delta_{12}$ ) no acoplamento.

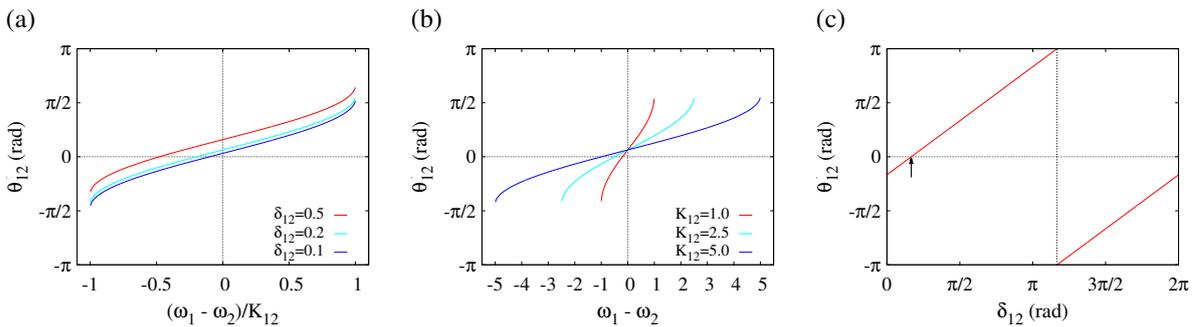


Figura 15 – **Dependência da diferença de fase com a diferença entre as frequências intrínsecas dos osciladores e com a fase constante.** (a) Caso geral para diferentes valores de  $\delta_{12}$ . (b) Diferentes valores do parâmetro de acoplamento para uma fase constante  $\delta_{12} = 0.2$  rad. (c) Corte horizontal na Figura 17 onde  $(\omega_1 - \omega_2)/K_{12} = -0.5$  (linha cheia azul).

Na Figura 15(b) fixamos a fase constante em  $\delta_{12} = 0.2$  rad e observamos a dependência da fase de travamento como função da diferença entre as frequências intrínsecas para diferentes

valores do parâmetro  $K_{12}$ , que controla o acoplamento do sistema. Este parâmetro controla a abertura da curva em relação ao eixo vertical. Para diferentes valores de  $K_{12}$  as curvas se cruzam em um único ponto quando  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ . Esse ponto é  $\theta_{12}^* = 0.2$  rad que é idêntico à fase constante de atraso aplicada ao sistema.

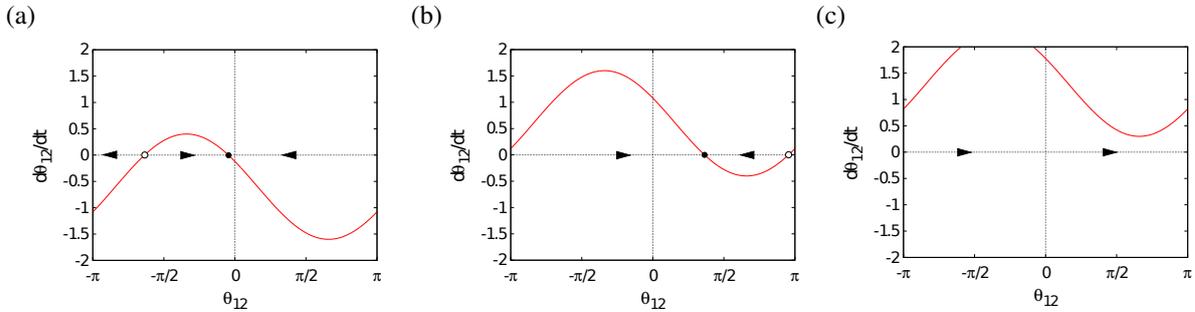


Figura 16 – **Retrato de fase para dois osciladores de fase com atraso acoplados unidirecionalmente.** (a) O círculo preto cheio em  $\theta_{12} < 0$  é um ponto do fixo estável do sistema. Nesse caso teríamos uma sincronização antecipada. (b) O círculo preto cheio em  $\theta_{12} > 0$  é um ponto do fixo estável do sistema. Nesse caso teríamos uma sincronização atrasada. (c) Não há pontos fixos no sistema. Esse retrato de fase representa uma situação de deriva de fase. Por meio de um parâmetro de controle passamos de (a) para (b) onde a principal diferença é a mudança de sinal do ponto fixo estável. Também por meio de um parâmetro de controle passamos de (b) para (c) onde o ponto fixo estável (círculo preto cheio) e o ponto fixo instável (círculo preto vazio) se aproximam, colidem e desaparecem numa bifurcação sela-nó.

Na Figura 15(c) observamos como o travamento de fase depende do atraso no acoplamento. Aqui podemos ver em detalhe a diferença entre uma transição contínua e uma transição descontínua. A seta indica a transição contínua e a linha tracejada vertical indica a transição descontínua. Uma transição contínua ocorre quando há uma transição suave de  $\theta_{12}^* < 0$  para  $\theta_{12}^* > 0$ , ou vice-versa. Nosso sistema está limitado a ter uma diferença de fase entre  $-\pi$  e  $+\pi$ . Portanto, quando a diferença de fase exceder esses limites haverá uma transição descontínua. Salientamos que, do ponto de vista formal de sistemas dinâmicos, o que chamamos de “transição” entre AS e DS corresponde apenas a uma mudança de sinal no valor de um ponto fixo, não correspondendo nem mesmo a uma bifurcação. Já a fronteira entre os regimes de travamento de fase e deriva de fase corresponde a uma bifurcação sela-nó (Figura 16) (STROGATZ, 1997).

A Figura 17 sintetiza, através de um mapa de calor, a dependência de  $\theta_{12}^*$  em relação aos dois parâmetros efetivos da equação (3.5). Podemos ver que, dados dois osciladores de fase acoplados com atraso, podemos ter uma transição contínua de uma situação de sincronização atrasada para sincronização antecipada variando a frequência intrínseca dos osciladores e/ou a

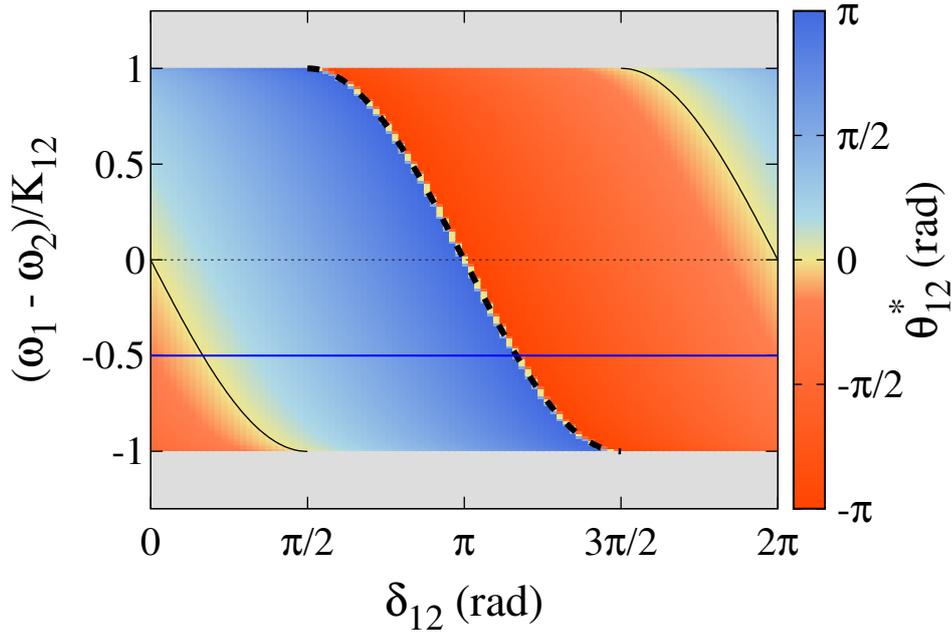


Figura 17 – **Diagrama de estabilidade do modelo de osciladores de fase.** As linhas pretas cheias indicam uma transição contínua e a linha preta tracejada indica uma transição descontínua. A região em cinza representa uma área de deriva de fase (PD). A diferença de fase está indicada no código de cores à direita da figura.  $\theta_{12}^* < 0$  representa uma sincronização antecipada (AS) e  $\theta_{12}^* > 0$  representa uma sincronização atrasada (DS).

fase constante  $\delta_{12}$ . Vemos também que, para  $\delta_{12} = 0$ , temos uma sincronização antecipada para qualquer valor onde  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . Ou seja, desde que a frequência intrínseca do oscilador 2 seja maior, teremos uma sincronização antecipada, não importando quão pequena seja a diferença relativa entre as frequências intrínsecas dos dois osciladores.

Vamos em seguida, apresentar os resultados de simulações computacionais para os modelos de neurônios HH, HHm (ambos baseados em condutância) e FHN, comparando-os aos resultados dos osciladores de fase. Para os casos onde a diferença entre as frequências intrínsecas dos modelos de neurônios for um parâmetro, a frequência intrínseca do mestre (que é relativa à corrente externa constante) será mantida fixa e a frequência intrínseca do escravo será modificada em relação à do primeiro. O valor da corrente mantida fixa no mestre será informado em cada caso.

Para se manter uma coerência entre as notações e facilitar a comparação entre os diferentes modelos, usaremos as seguintes equivalências:

$$\theta_{12}^* = 2\pi \frac{\tau}{T_1}, \quad \delta_{12} = 2\pi \frac{t_d}{T_1} \quad (3.6)$$

onde  $T_1$  é o período do mestre e  $t_d$  o tempo de latência expresso na função  $\alpha$  da corrente sináptica (equação 2.32).

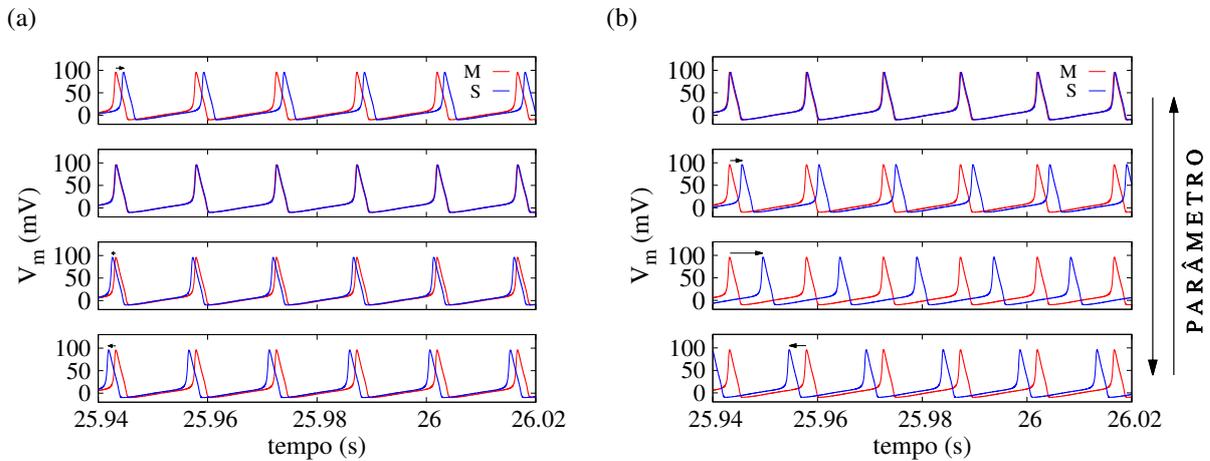


Figura 18 – Sequência de gráficos do potencial de membrana em função do tempo ilustrando os tipos de transição entre dois regimes de sincronização. (a) Transição suave de um regime DS para um regime AS. (b) Transição descontínua de um regime DS para um regime AS.

Vimos na Figura 15(c) como ocorre uma transição suave e uma transição descontínua para o modelo de osciladores de fase. Na Figura 18 ilustramos duas situações para explicar como ocorre, em uma série temporal, esses dois tipos de transição. Partindo de um estado em que dois neurônios estão num regime DS, e tomando os picos dos disparos tônicos como referência, ao variarmos lentamente um parâmetro, dois fenômenos podem acontecer: (i) os picos dos disparos tônicos do escravo vão lentamente se aproximar dos picos dos disparos tônicos do mestre, passar por um regime de sincronização sem atraso (“zero lag”) e sequencialmente chegar ao regime de sincronização antecipada. Sendo assim, o sistema terá passado por uma transição suave (Figura 18(a)). (ii) os picos dos disparos tônicos do escravo vão lentamente se afastar dos picos dos disparos tônicos do mestre e, ao ter um atraso temporal maior que meio período do mestre, atingirão um regime de sincronização antecipada em relação ao pico de disparo tônico mais próximo (ver equação 3.1 e Figura 13). Portanto, o sistema terá sofrido uma transição descontínua (Figura 18(b)).

Como mostrado na equação (3.5), temos três parâmetros que influenciam no valor do ponto fixo: a diferença entre as frequências intrínsecas,  $\omega_1 - \omega_2$ ; o parâmetro de acoplamento (condutância sináptica máxima para os modelos de neurônios),  $K_{12}$  ( $g_{12}$ ); fase constante de atraso (tempo de latência para os modelos de neurônios),  $\delta_{12}$  ( $t_d$ ).

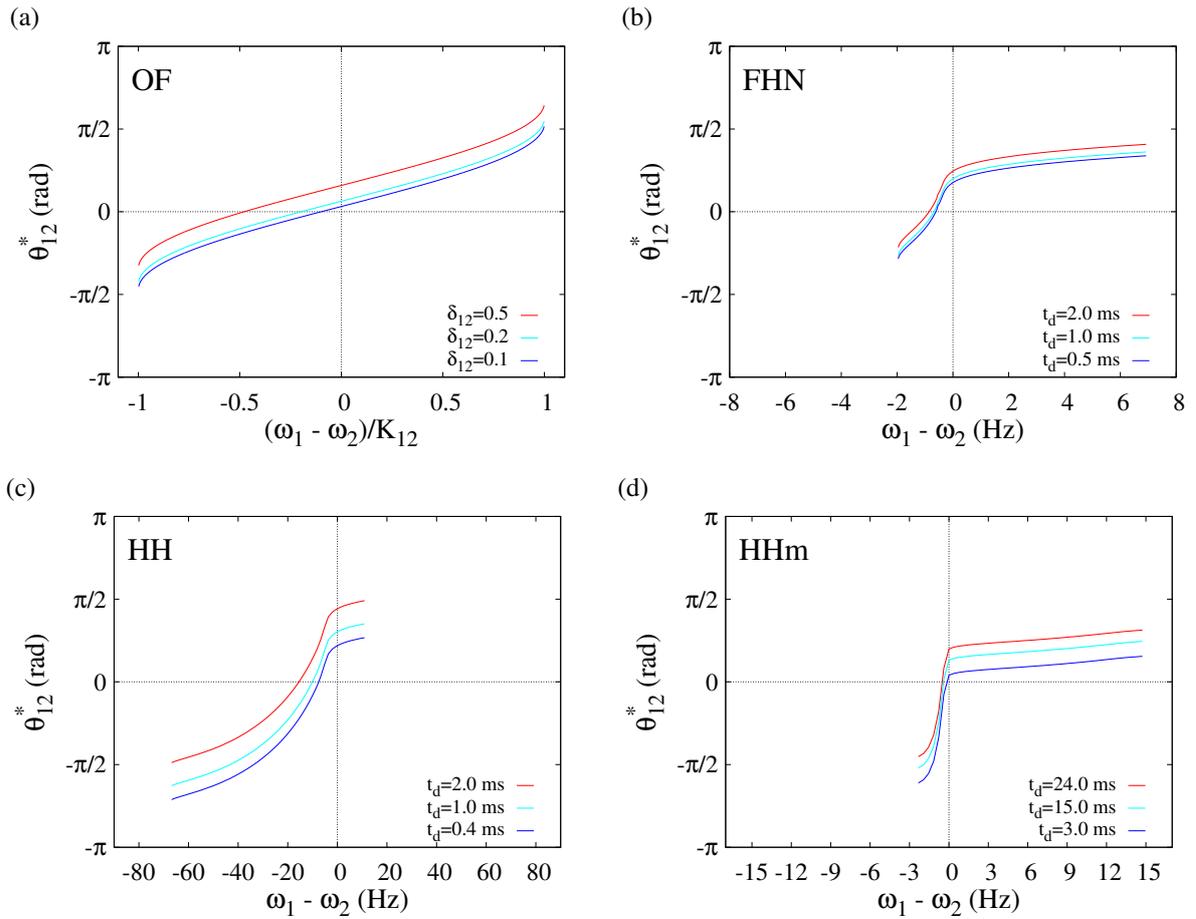


Figura 19 – **Dependência da diferença de fase com a diferença entre as frequências intrínsecas.** (a) Modelo de osciladores de fase. Caso geral. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.38$  e  $g_{12} = 0.30$ . (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 300$  pA e  $g_{12} = 10.0$  nS. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  pA e  $g_{12} = 15.0$  nS.

Na Figura 19 fazemos uma comparação entre os quatro modelos que utilizamos. Na Figura 19(a) reproduzimos novamente o resultado para dois osciladores de fase acoplados para efeitos de comparação com os demais modelos. A Figura 19(b) mostra o resultado usando o modelo de FitzHugh-Nagumo. Para esse modelo,  $I_1 = 0.38$  e  $g_{12} = 0.30$ . Na Figura 19(c) temos um resultado similar usando o modelo de Hodgkin-Huxley. Para esse caso  $I_1 = 300$  pA e  $g_{12} = 10$  nS. Finalmente, na Figura 19(d) temos o comportamento do sistema para o modelo de Hodgkin-Huxley modificado. Nesse caso,  $I_1 = 690$  pA e  $g_{12} = 15$  nS. Vemos que o comportamento do sistema com os diferentes modelos de neurônios estão qualitativamente de acordo com o previsto pelo modelo de osciladores de fase mostrado na Figura 19(a): i) as curvas nunca se cruzam; ii) quanto maior o valor do tempo de latência, maior será o valor de  $\theta_{12}^*$  para  $\omega_{10} - \omega_{20} = 0$  Hz; e iii) quanto maior o tempo de latência, maior a diferença entre as frequências intrínsecas dos

neurônios para que ocorra uma transição suave de DS para AS (uma consequência natural da monotonicidade das curvas).

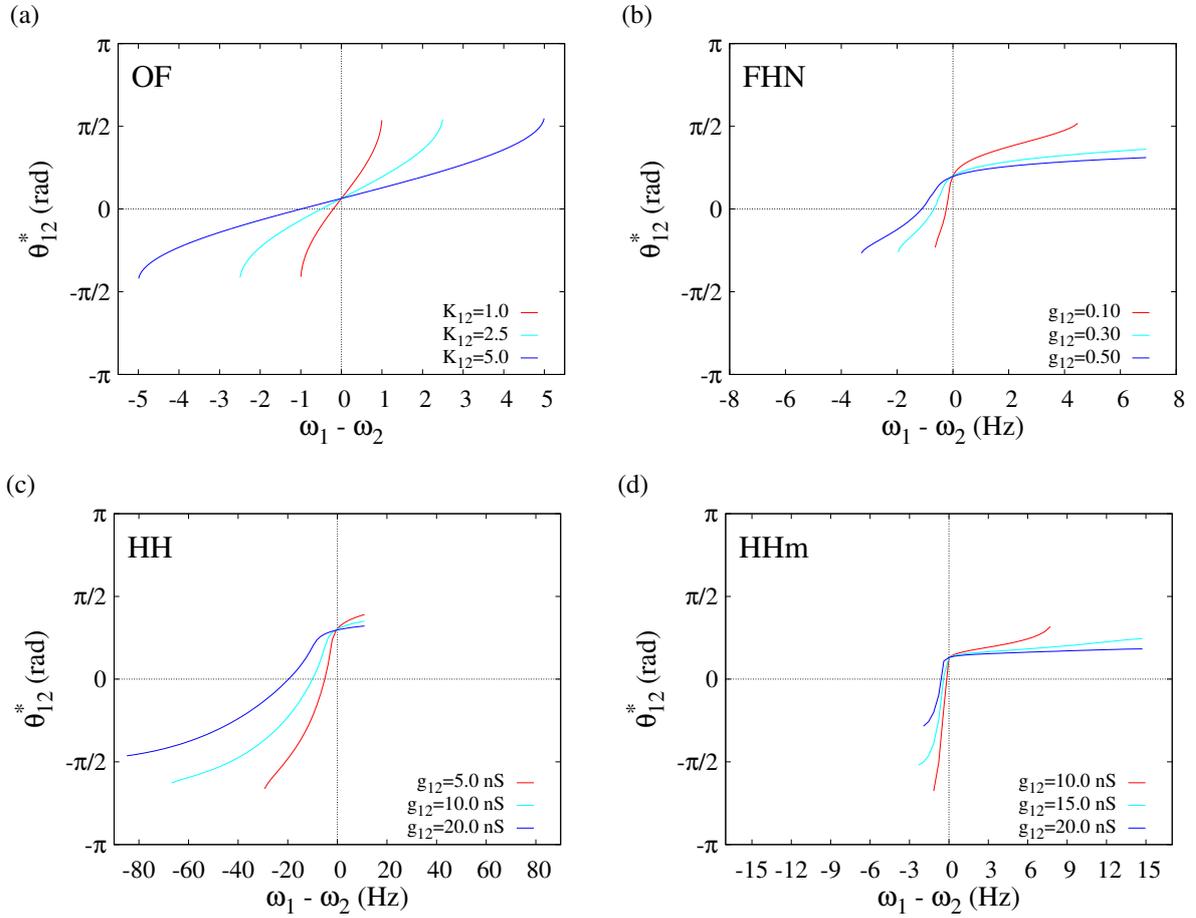


Figura 20 – Dependência da diferença de fase com a diferença entre as frequências intrínsecas. (a) Modelo de osciladores de fase com  $\delta_{12} = 0.2$  rad. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.38$  e  $t_d = 1.0$  ms. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 300$  pA e  $t_d = 1.0$  ms. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  pA e  $t_d = 15.0$  ms.

Na Figura 20 analisamos como diferentes valores do parâmetro de acoplamento influenciam na resposta do sistema. Para o modelo de FitzHugh-Nagumo (Figura 20(b)) temos que  $I_1 = 0.38$  e  $t_d = 1.0$  ms são os valores fixos para os parâmetros. Para o modelo de HH (Figura 20(c)) os parâmetros fixos são  $I_1 = 300$  pA e  $t_d = 1.0$  ms. E para o modelo de HH modificado (Figura 20(d)) os valores fixos são  $I_1 = 690$  pA e  $t_d = 15.0$  ms.

Todos os modelos de neurônio usados nesse trabalho têm uma frequência mínima de disparos para uma corrente suficientemente pequena. Como estamos mantendo  $\omega_1$  constante e variando  $\omega_2$  em torno do primeiro, as curvas nas Figuras 19 e 20 são limitadas do lado direito. Exceto nas figuras 20(b) e 20(d) para  $g_{12} = 0.10$  e  $g_{12} = 10.0$  nS, respectivamente. Nesses casos

valores além dos extremos dessas duas curvas são classificados como PD.

O sistema composto por osciladores de fase (Figura 20(a)) nos mostra que, quanto maior o parâmetro de acoplamento entre os osciladores, maior a diferença entre as frequências intrínsecas dos mesmos que é possível impor e ainda conseguir um regime de travamento de fase (consistentemente com o argumento do arco-seno na equação (3.5)). Quando as frequências intrínsecas dos osciladores são iguais, a diferença de fase depende apenas do valor da fase constante de atraso. As curvas se cruzam apenas uma vez, quando  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ , sobre o ponto

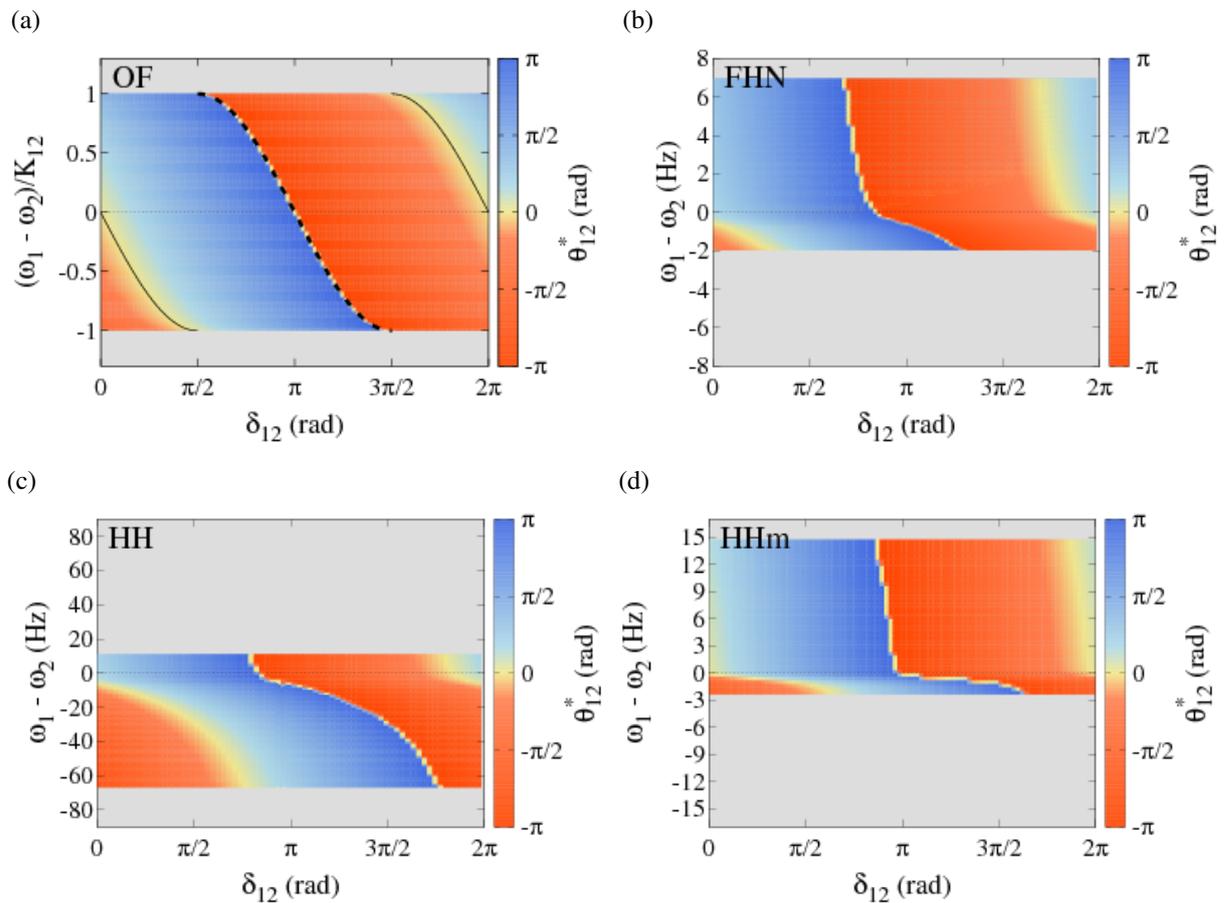


Figura 21 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros. (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.38$  e  $g_{12} = 0.3$ . (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 300.0$  pA e  $g_{12} = 10.0$  nS. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690.0$  pA e  $g_{12} = 15.0$  nS.

cujo valor é o correspondente a fase constante de atraso  $\delta_{12}$ . Com relação aos modelos de FitzHugh-Nagumo (Figura 20(b)) e de Hodgkin-Huxley (Figura 20(c)), vemos que eles têm um comportamento bastante similar ao previsto pelo sistema de osciladores de fase, embora não tenham a simetria em torno de  $\omega_1 - \omega_2 = 0$  dos osciladores de fase. Podemos perceber que, em ambos os modelos, suas curvas se cruzam apenas uma vez, também quando as frequências

intrínsecas dos neurônios são iguais, e que quanto maior a condutância sináptica máxima, maior é a amplitude da diferença entre as frequências intrínsecas entre os neurônios que permite o travamento de fase.

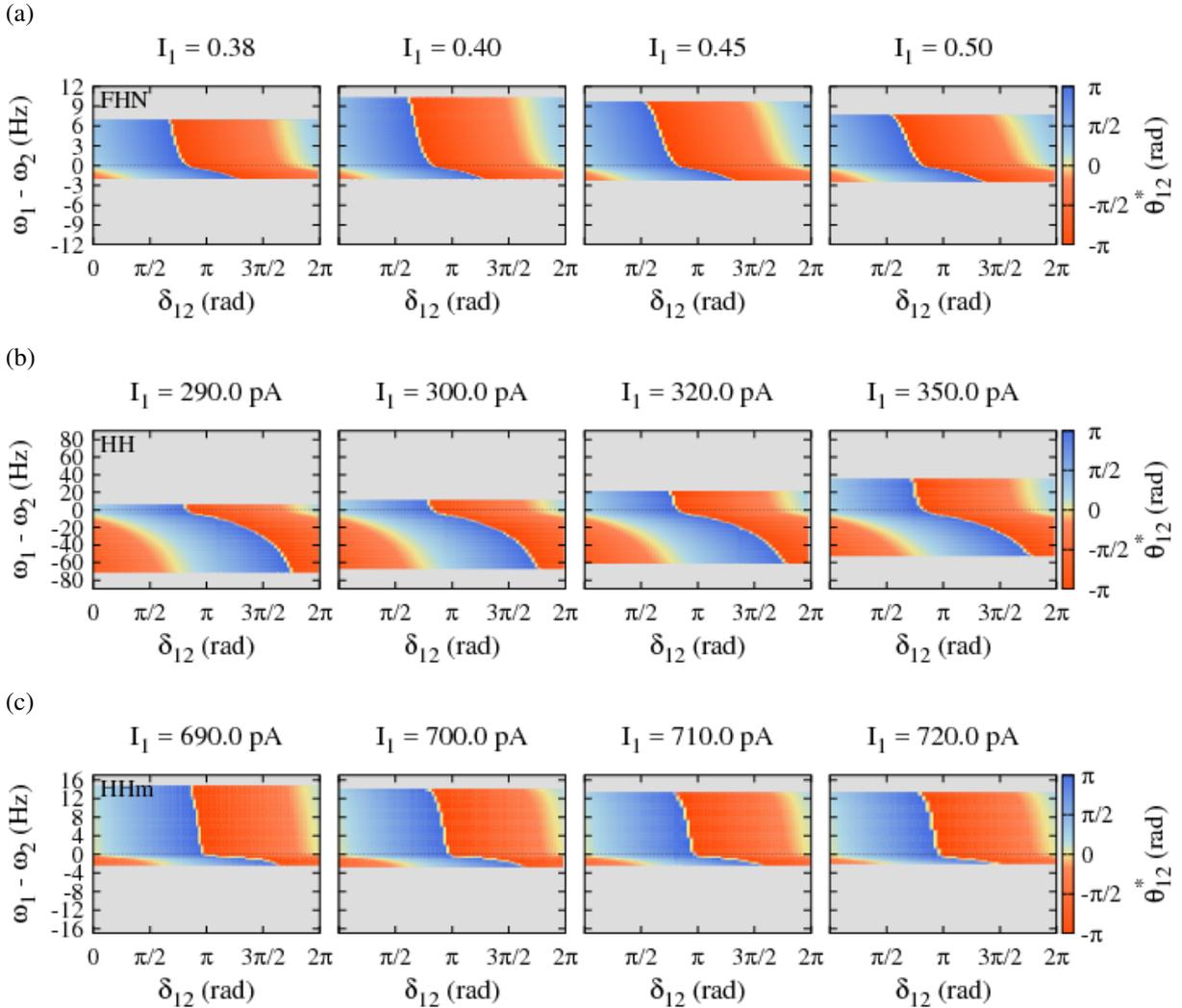


Figura 22 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores de corrente externa aplicada no mestre. (a) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $g_{12} = 0.30$ . (b) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $g_{12} = 10$  nS. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $g_{12} = 15$  nS.

O ponto onde as curvas se cruzam não é exatamente igual ao tempo de latência  $t_d$  da sinapse porque, além de serem modelos complexos e não-lineares, os valores dos demais parâmetros influenciam na resposta do sistema. Com relação ao modelo de HH modificado (Figura 20(d)) observamos que ele também segue as características gerais citadas acima para os outros modelos. No entanto, a principal diferença é que para valores maiores de condutância sináptica máxima, o sistema não suporta grandes diferenças entre as frequências intrínsecas dos osciladores no regime de AS.

Na Figura 21 mostramos um diagrama de estabilidade para cada modelo. Para os modelos de neurônio, o diagrama de estabilidade é em relação a um determinado conjunto de parâmetros mantido constante. Comparando os modelos de neurônio com o modelo de osciladores de fase, observamos que todos os modelos de neurônio reproduzem as características qualitativas do modelo de osciladores de fase. Os modelos de FHN (Figura 21(b)) e HHm (Figura 21(d)) têm uma maior região de travamento de fase para  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  do que para  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . No modelo de HH (Figura 21(c)) acontece o contrário.

Para o modelo de osciladores de fase temos apenas um caso geral a ser analisado no espaço de parâmetros (Figura 21(a)). No entanto, para os modelos de neurônios (FHN, HH e HH modificado) existem dois parâmetros que precisam ser explorados para entendermos sua influência na resposta do sistema. Um dos parâmetros é a corrente externa aplicada no mestre,  $I_1$  (que expressa a frequência intrínseca  $\omega_1$ ) e o outro parâmetro é a condutância sináptica máxima  $g_{12}$ .

Na Figura 22 temos quatro espaços de parâmetros para cada modelo de neurônio, onde abordamos diferentes valores de corrente externa aplicada ao mestre. Para cada modelo foi fixado um certo valor de  $g_{12}$  para que as mudanças ocorridas no espaço de parâmetros seja inteiramente proveniente da mudança do valor fixado para a corrente externa no mestre. A Figura 22(a) mostra a dependência do modelo FHN em relação à variação da corrente externa aplicada no mestre. O primeiro espaço de parâmetros desse modelo para  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  é limitado pela menor corrente permitida. Nos demais espaços de parâmetros para esse modelo as regiões de PD acontecem naturalmente (isto é, ambos os neurônios continuam disparando, mas o regime de travamento de fase desaparece numa bifurcação sela-nó, conforme a Figura 16). A variação na largura de  $\omega_1 - \omega_2$  se deve ao formato da curva de frequência do modelo. Observa-se que o modelo é mais estável à sincronização para frequências menores do que para frequências maiores para o escravo.

Para o modelo de HH (Figura 22(b)) todas as regiões de deriva de fase (PD) para  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  em todos os quatro espaços de parâmetros surgem devido à mínima corrente externa, aplicada ao escravo, ser alcançada. Apesar da curva de frequência do modelo ter influência na largura de  $\omega_1 - \omega_2$ , observamos que: i) a região de travamento de fase é crescente com a variação de  $I_1$  para  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ ; e ii) quanto maior a corrente externa injetada no mestre, menor a região de travamento de fase para  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . Já o modelo de HH modificado tem uma resposta à variação da corrente externa aplicada ao mestre parecida com a do modelo de FHN. Apenas

para o primeiro espaço de parâmetros temos que o valor superior de  $\omega_1 - \omega_2$  foi limitado pelo mínima corrente externa aplicada ao escravo. Esse modelo também mostrou-se mais estável a sincronizar quando o escravo é intrinsecamente mais lento que o mestre, implicando numa maior faixa de  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  do que  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ .

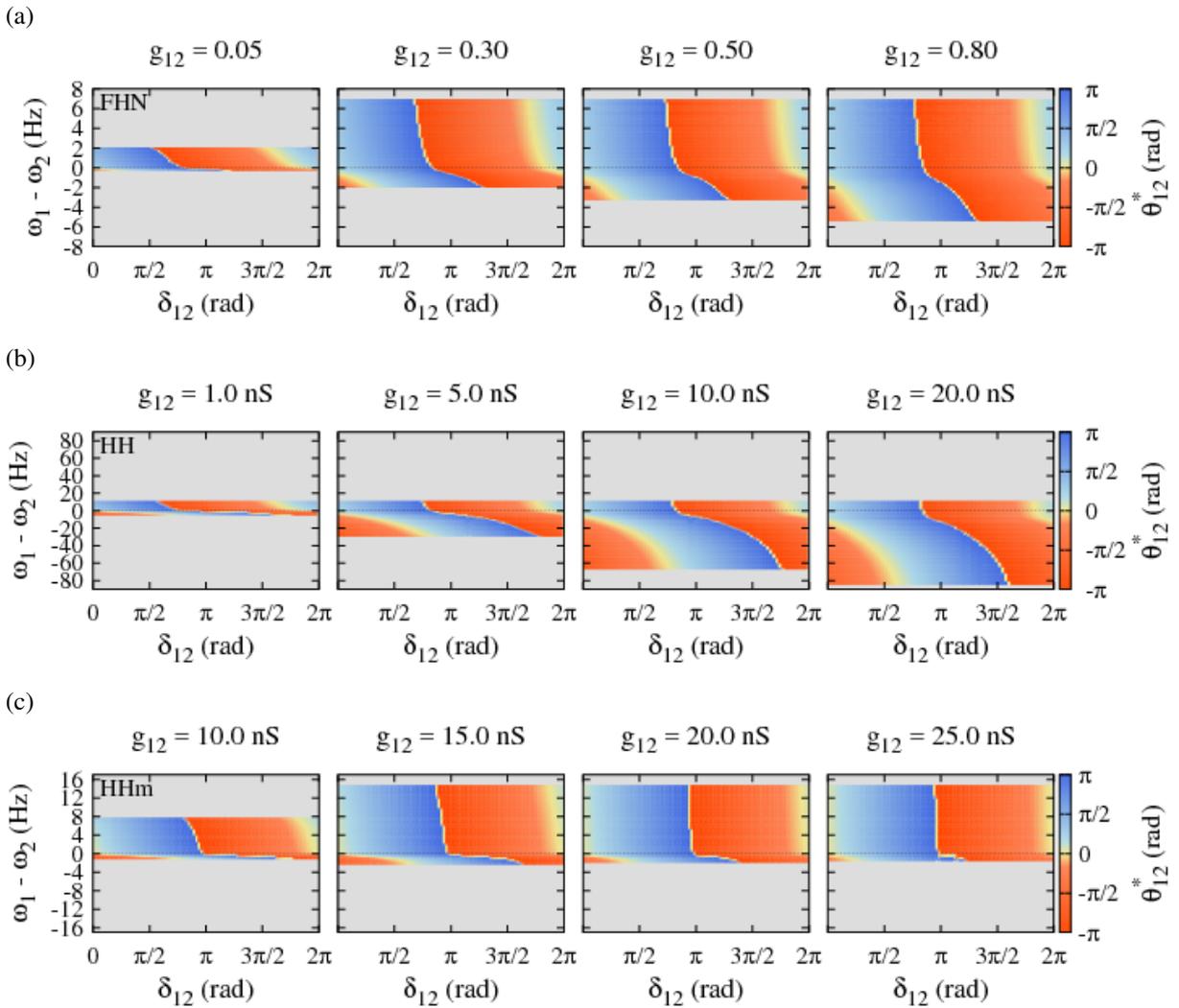


Figura 23 – **Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores da condutância sináptica máxima.** (a) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.38$ . (b) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 290 \text{ pA}$ . (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690 \text{ pA}$ .

A Figura 23 nos mostra numa projeção do espaço de parâmetros o que fora comentado acima na Figura 20. Linhas verticais nesses diagramas de estabilidade reproduzem os resultados mostrados na Figura 20. Observamos que todos os diagramas de estabilidade mantiveram coerência com o resultado previsto, ou seja, quanto maior a condutância sináptica máxima, maior será a faixa de sincronização coberta por  $\omega_1 - \omega_2$ , exceto para o modelo de HH modificado que, para  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ , houve uma diminuição na região de travamento de fase para  $g_{12} > 15.0 \text{ nS}$ .

Vale ressaltar que nos modelos de HH e HH modificado é notória uma diminuição na área da região de AS onde  $\omega_1 - \omega_2 < 0$  e  $\delta_{12} < \pi$ .

## 3.2 Motif MSI

Nesta seção serão apresentados os resultados para o motif de três neurônios acoplados dispostos no formato mestre-escravo-interneurônio (MSI), como mostrado na Figura 24.

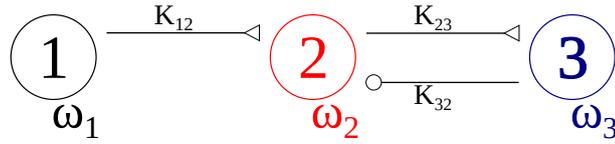


Figura 24 – **Motif de três osciladores de fase (neurônios) acoplados no formato mestre-escravo-interneurônio (MSI, do inglês *master-slave-interneuron*)**. Os acoplamentos do mestre (1) para o escravo (2) e do escravo para o interneurônio (3) são excitatórios, e do interneurônio para o escravo é inibitório.

Cada oscilador possui uma frequência natural  $\omega_i$ . Para os neurônios essa frequência é dada pela corrente externa quando estão desacoplados. O acoplamento excitatório entre neurônios é por meio de sinapse química excitatória AMPA (com condutância sináptica máxima  $g_{12}$  e  $g_{23}$ ) e o acoplamento inibitório é mediado por sinapse química inibitória GABA<sub>A</sub> (com condutância sináptica máxima  $g_{32}$ ). Ambas as sinapses são modeladas por função alfa.

As equações que regem a evolução temporal dos osciladores de fase no motif MSI são:

$$\dot{\theta}_1 = \omega_1, \quad (3.7)$$

$$\dot{\theta}_2 = \omega_2 + K_{12} \sin(\theta_1 - \theta_2 - \delta_{12}) - K_{32} \sin(\theta_3 - \theta_2 - \delta_{32}), \quad (3.8)$$

$$\dot{\theta}_3 = \omega_3 + K_{23} \sin(\theta_2 - \theta_3 - \delta_{23}). \quad (3.9)$$

onde  $\delta_{ij}$  é uma fase constante de atraso do oscilador  $i$  para o  $j$ ,  $K_{ij}$  é o parâmetro de acoplamento do oscilador  $i$  para o  $j$  e  $\omega_i$  representa a frequência natural do respectivo oscilador.

Para caracterizar as situações onde ocorrem os regimes DS, AS ou PD precisamos saber as condições sob as quais existem soluções de fase travada entre o mestre e o escravo e entre o escravo e o interneurônio. Essas soluções são dadas pelos pontos fixos  $\theta_{12}^*$  e  $\theta_{23}^*$ :

$$\theta_{12}^* = \delta_{12} + \arcsin \left\{ \left( \frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}} \right) - \frac{K_{32}}{K_{12}} \sin \left[ \arcsin \left( \frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}} \right) + 2\delta' \right] \right\}, \quad (3.10)$$

$$\theta_{23}^* = \delta' + \arcsin \left( \frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}} \right), \quad (3.11)$$

onde, por conveniência, foi escolhido  $\delta_{23} = \delta_{32} = \delta'$ . A análise de estabilidade dos pontos fixos para esse motif encontra-se no apêndice B.

Devido à vasta quantidade de parâmetros na equação (3.10), analisaremos, nas próximas subseções, os parâmetros em pares enquanto os demais serão mantidos constantes. Para todos os casos que se seguem, restringimos a frequência intrínseca do interneurônio ser sempre maior que a do mestre e a do escravo, ou seja,  $\omega_3 > \omega_1, \omega_2$ . Essa restrição não só facilita a análise dos espaços de parâmetros como é biologicamente plausível, pois neurônios inibitórios tipicamente têm frequência intrínseca maior que a dos excitatórios (MARKRAM, 2004; IZHKEVICH, 2006).

Matias et al. propuseram, em seu artigo (MATIAS, 2011), o motif de três neurônios no formato MSI citado acima. Eles usaram neurônios do tipo Hodgkin-Huxley mediados por sinapse química modelada por dinâmica de primeira ordem para simular computacionalmente o motif MSI. Eles mantiveram iguais as frequências intrínsecas dos três neurônios. Um dos

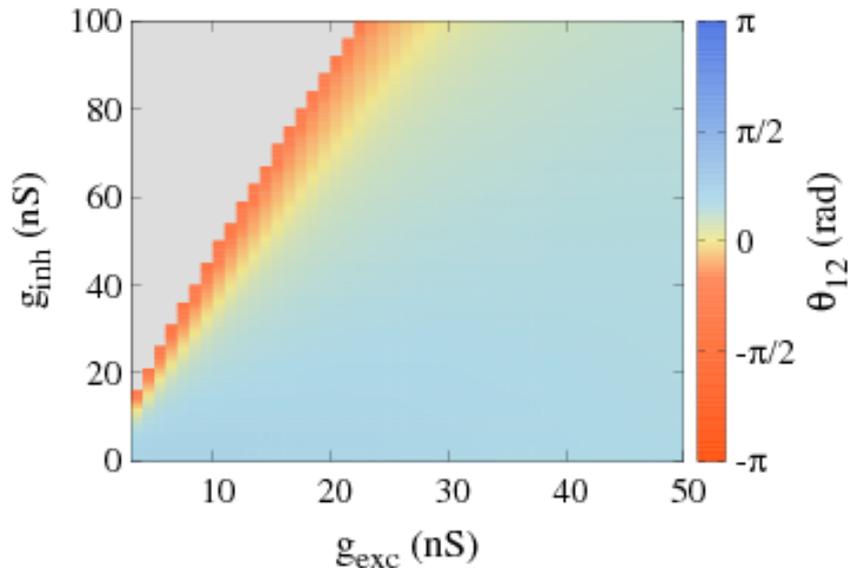


Figura 25 – **Diagrama de estabilidade para as condutâncias máximas inibitória e excitatória.** Diagrama de estabilidade para um motif MSI composto por neurônio do tipo HH acoplados por sinapse química modelada por dinâmica de primeira ordem. Para essa figura,  $\omega_1 = \omega_2 = \omega_3$ . Figura reproduzida com os mesmos parâmetros de (MATIAS, 2011).

principais resultados obtidos por eles encontra-se reproduzido na Figura 25. Vemos que há uma transição suave do regime de DS para o regime de AS. É observável também que há uma relação praticamente linear entre  $g_{inh}$  e  $g_{exc}$ . Veremos que esse é um resultado previsto no modelo de

osciladores de fase.

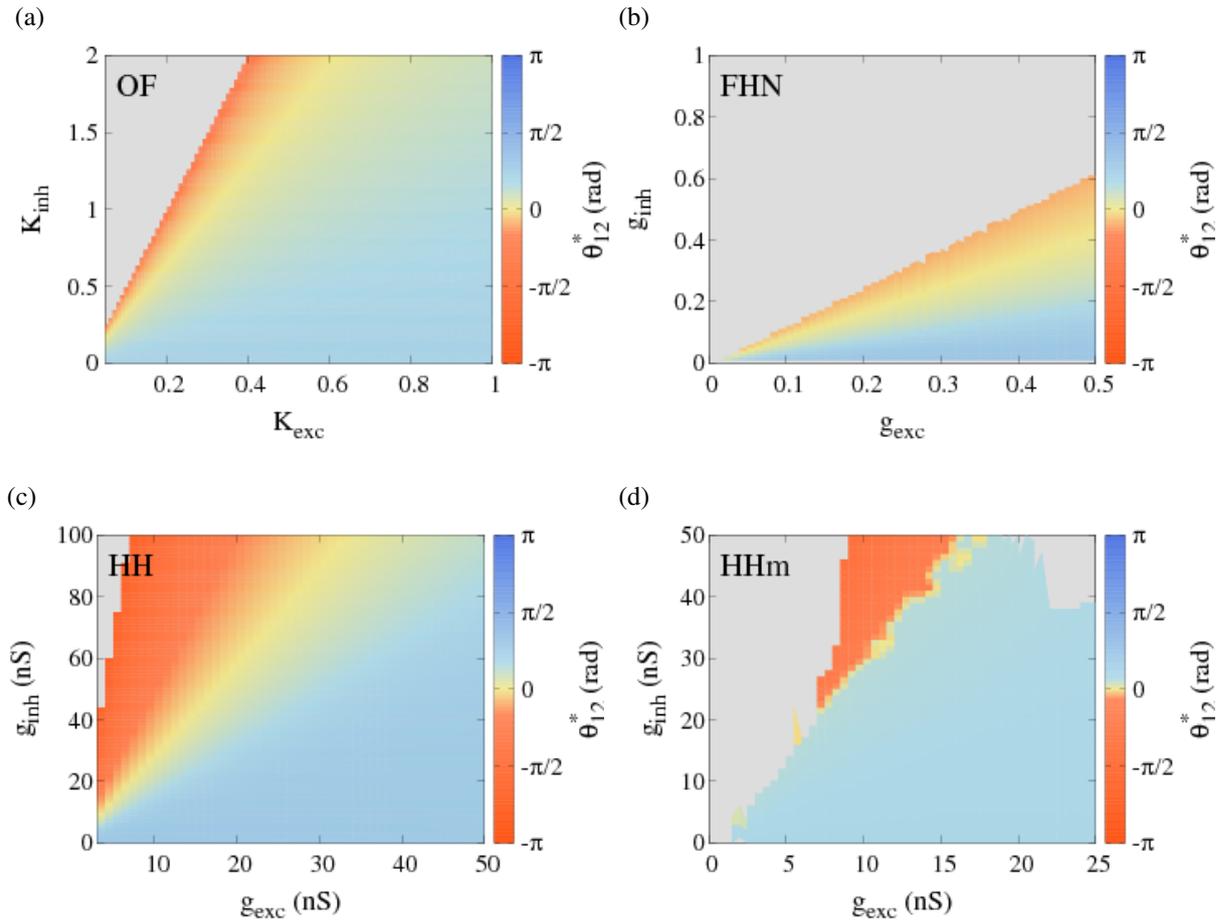


Figura 26 – **Diagrama de estabilidade para diferentes valores das condutâncias sinápticas máximas inibitórias e excitatórias no modelo de osciladores de fase e nos modelos de neurônio.** Em cada modelo as frequências intrínsecas dos neurônios foram mantidas iguais. (a) Modelo de osciladores de fase. Nas figuras (b), (c) e (d) temos modelos de neurônios do tipo FHN, HH e HH modificado, respectivamente, acoplados por sinapse química modelada por função alfa. A região em azul é sincronização atrasada (DS) e a região em vermelho é sincronização antecipada (AS).

Reproduzimos o resultado obtido por Matias et al. (2011) utilizando nossos modelos, tanto o de osciladores de fase quanto os modelos de neurônio (Figura 26). Os resultados mantiveram as características qualitativas gerais do original. Os resultados não são idênticos porque cada modelo tem suas particularidades, mas duas características principais foram reproduzidas por nossos modelos em comparação ao resultado de Matias et al. (2011): as regiões em que o sistema está no regime DS ou AS ou PD são similares e existe também, nos nossos resultados, uma relação linear entre inibição e excitação separando os regimes de DS e AS.

Desse ponto em diante mostraremos nossos resultados explorando novas dimensões do espaço de parâmetros, que Matias et al. (2011) mantiveram constantes e que foram pouco

exploradas até então, como por exemplo as diferenças entre as frequências intrínsecas dos neurônios.

### 3.2.1 $\delta_{12}$ vs $\delta'$

Para explorarmos como esses dois parâmetros influenciam na sincronização do sistema, em especial a sincronização antecipada, iremos fixar os demais parâmetros. A tabela 2 apresenta todos os valores dos parâmetros mantidos constantes para todos os modelos.

	$I_1$	$I_3$	$g_{12}$	$g_{23}$
FitzHugh-Nagumo	0.380	0.382	0.3	0.3
Hodgkin-Huxley	285.0 pA	293.0 pA	10.0 nS	10.0 nS
Hodgkin-Huxley modificado	690.0 pA	692.0 pA	15.0 nS	15.0 nS

Tabela 2 – Valores dos parâmetros mantidos constante em cada modelo de neurônio.

Para o modelo de osciladores de fase, a equação (3.10) pode ser simplificada para:

$$\theta_{12}^* = \delta_{12} + \arcsin\{(\omega_1 - \omega_2) - K_{32} \sin[\arcsin(-0.8) + 2\delta']\}, \quad (3.12)$$

considerando  $\omega_1 - \omega_3 = -0.8$  e  $K_{12} = K_{23} = 1$ .

Para esse caso, buscamos analisar três cenários:  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ ,  $\omega_1 - \omega_2 = 0$  e  $\omega_1 - \omega_2 < 0$  que estão Para cada cenário, procuramos verificar a influência do acoplamento inibitório em relação às áreas de sincronização antecipada, uma vez que esse foi um dos parâmetros estudados por Matias et al. (2011) e que tem grande influência no surgimento de AS (MATIAS, 2011).

Nas Figuras 27, 28 e 29 estudamos os três cenários supracitados. Procuramos, em cada um, analisar o mesmo conjunto de valores para o acoplamento inibitório. Cada figura apresenta uma sequência de espaços de parâmetros para cada modelo.

Para  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  (Figura 27), ou seja, a frequência intrínseca do escravo menor que a do mestre, e considerando os valores intermediários de  $K_{32}$ , o espaço de parâmetros apresenta uma estrutura oscilatória. Quando o acoplamento inibitório é muito pequeno, em relação ao valor do acoplamento excitatório, as oscilações são suaves. Para  $K_{32} = 0.5$  (Figura 27(a)) temos a estrutura oscilatória com uma amplitude maior, no entanto para pequenos valores de  $\delta_{12}$  não existem regiões de AS. Para valores de  $K_{32}$  maiores, surgem duas regiões de AS: uma para valores próximos de  $\delta' \approx \pi/2$  rad e uma para  $\delta' \approx 3\pi/2$  rad. Também aparecem regiões de PD em faixas verticais que aumentam em quantidade (até um valor máximo de 5 faixas). Conforme

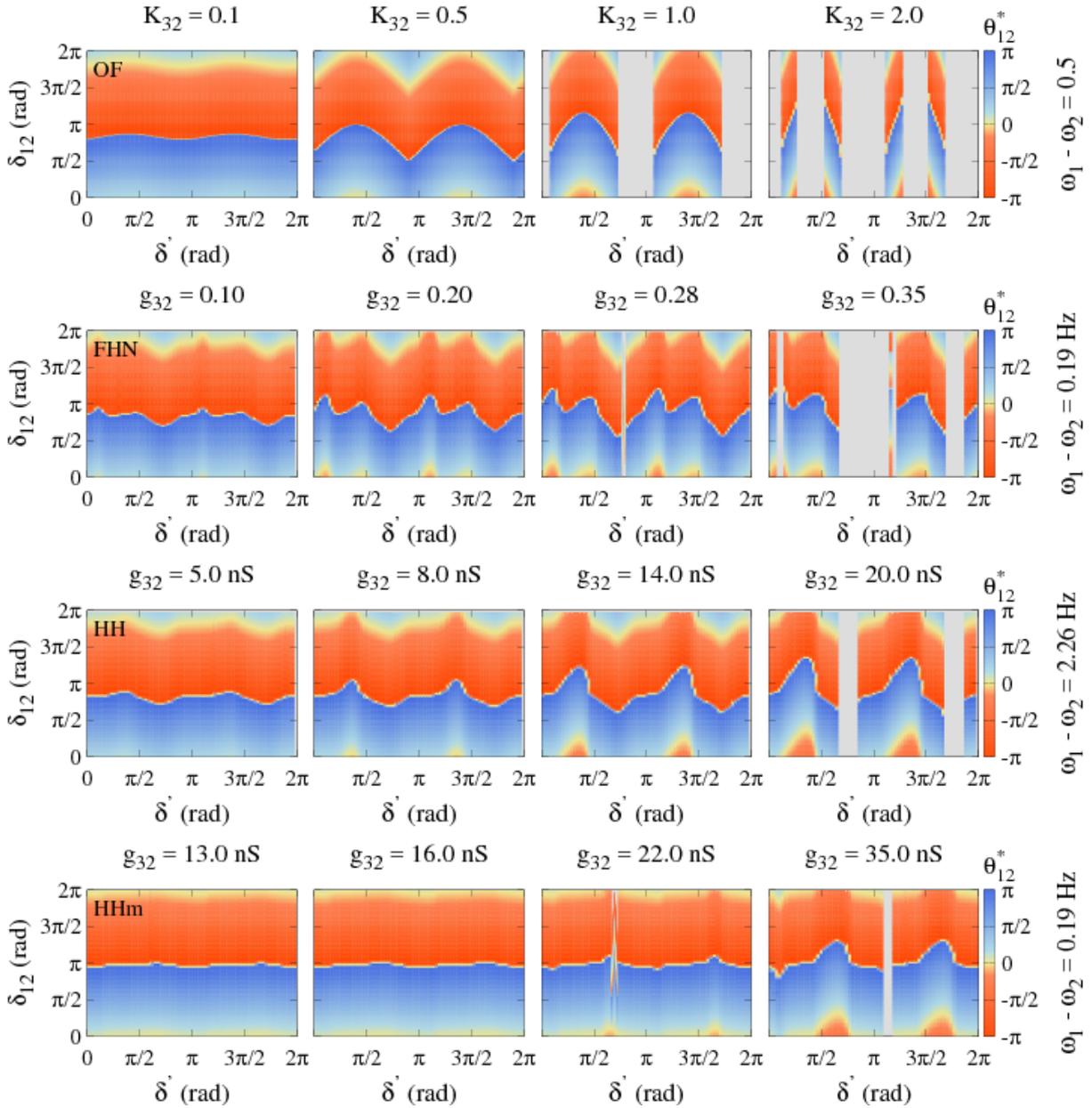


Figura 27 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores do acoplamento inibitório. Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$  e  $g_{12} = g_{23} = 0.3$ . (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS e  $g_{12} = g_{23} = 10$  nS. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS e  $g_{12} = g_{23} = 15$  nS.

aumenta o acoplamento inibitório, as regiões de PD tendem a ficar mais largas, reduzindo as regiões onde existem sincronização. Os modelos de neurônios seguem o padrão apresentado pelo modelo de osciladores de fase. Devido à complexidade e não-linearidade das equações que regem cada modelo de neurônio e o modelo de sinapse, a estrutura oscilatória não tem o mesmo

padrão para todos os modelos.

Para o modelo de FHN (Figura 27(b)) a estrutura oscilatória apresenta picos duplos. E

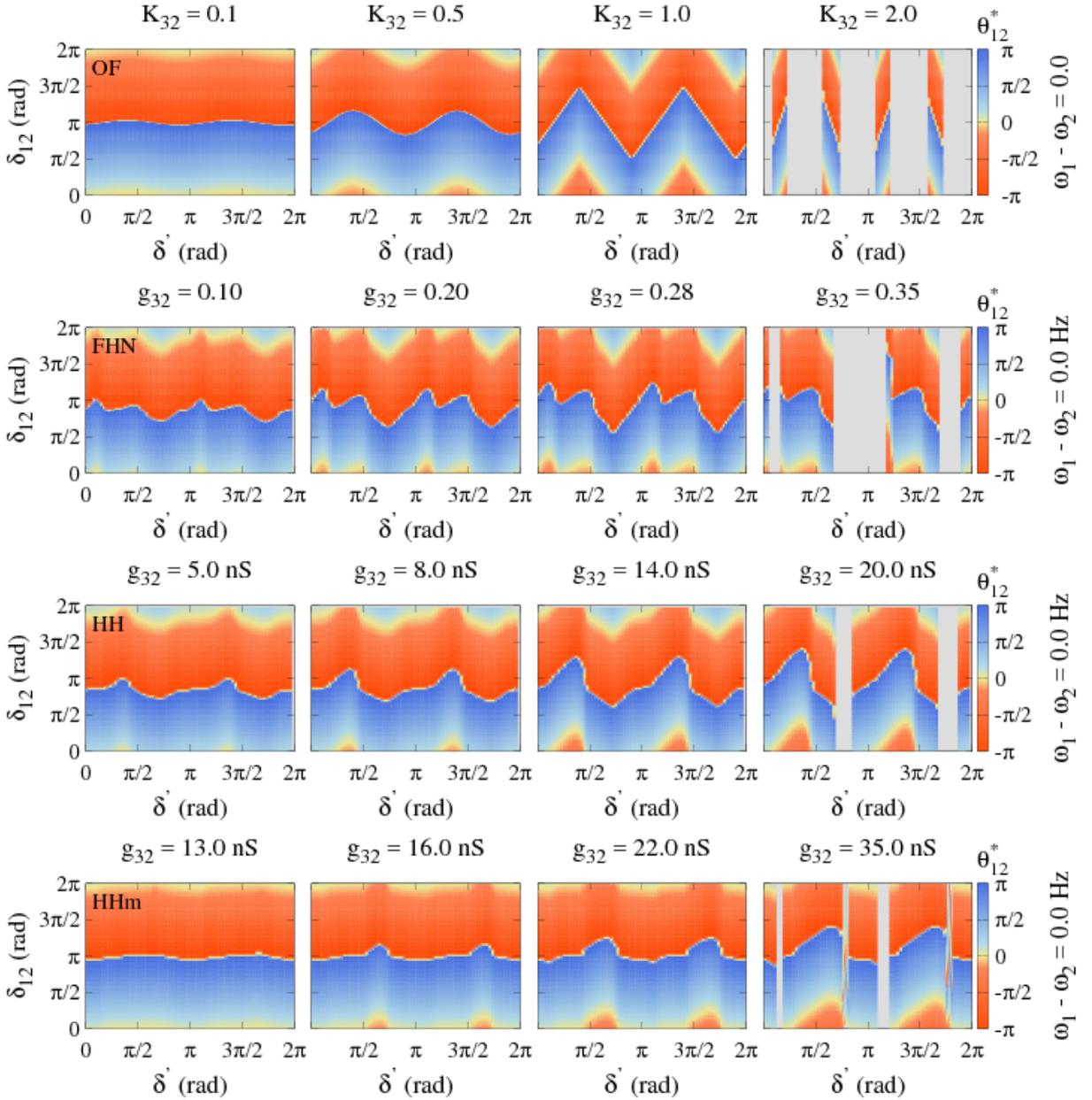


Figura 28 – **Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores do acoplamento inibitório.** Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380, I_2 = 0.380, I_3 = 0.382$  e  $g_{12} = g_{23} = 0.3$ . (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 285$  nS,  $I_3 = 293$  nS e  $g_{12} = g_{23} = 10$  nS. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 690$  nS,  $I_3 = 692$  nS e  $g_{12} = g_{23} = 15$  nS.

as regiões de AS surgem para  $\delta' \approx 0$  rad e  $\delta' \approx \pi$  rad. Para o modelo de HH (Figura 27(c)) observamos um padrão de oscilação mais regular. Para o modelo de HH modificado (Figura 27(d))

vemos que as oscilações são muito mais suaves e que é preciso impor grandes valores de condutância máxima inibitória (em comparação com o valor da condutância máxima excitatória) para se ter uma forma mais expressiva de oscilação no espaço de parâmetros.

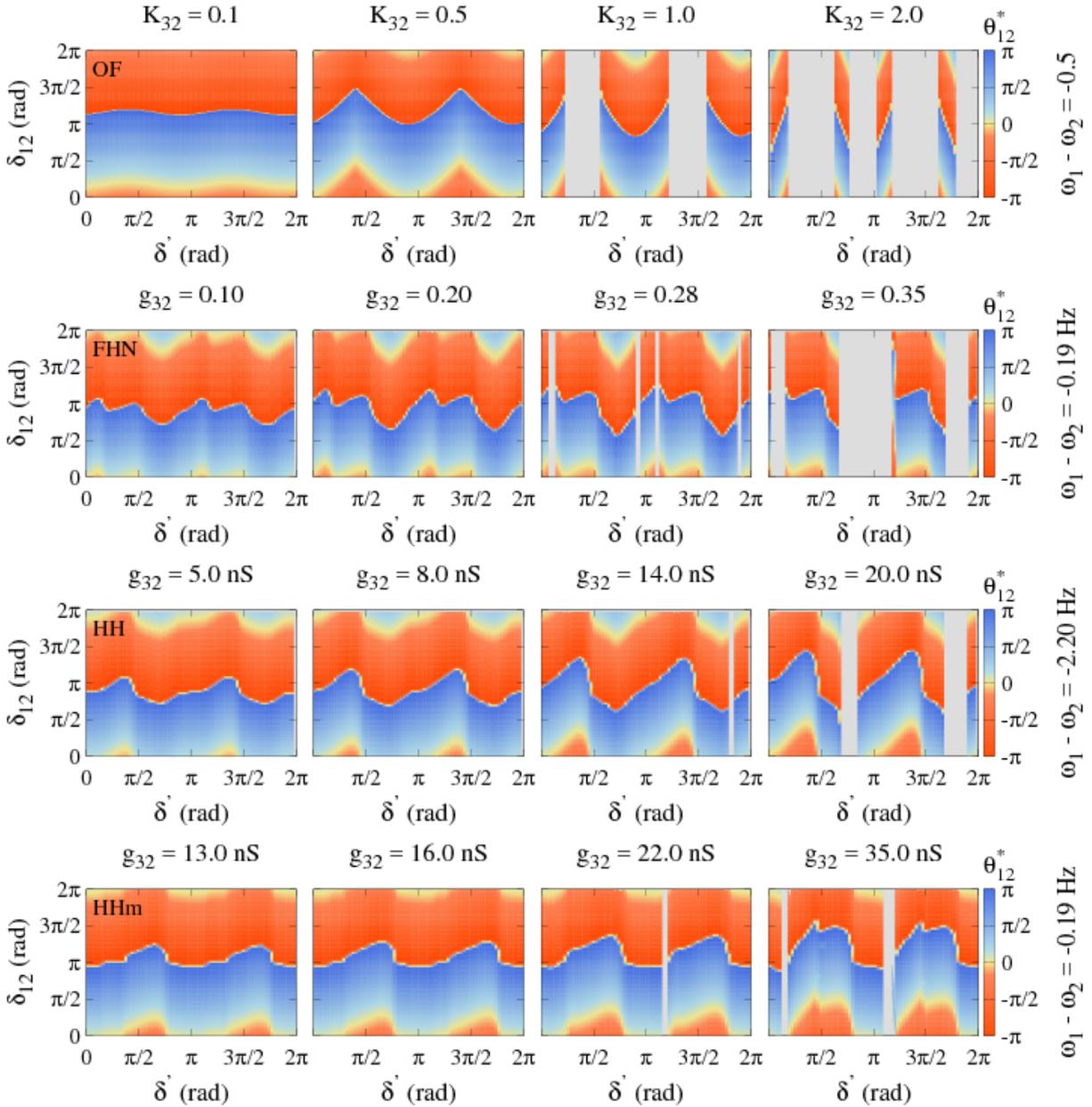


Figura 29 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores do acoplamento inibitório. Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.381$ ,  $I_3 = 0.382$  e  $g_{12} = g_{23} = 0.3$ . (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 289$  nS,  $I_3 = 293$  nS e  $g_{12} = g_{23} = 10$  nS. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 690,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS e  $g_{12} = g_{23} = 15$  nS.

Para  $\omega_1 - \omega_2 = 0$  (Figura 28), ou seja, o mestre e o escravo com a mesma frequência

intrínseca, o cenário é razoavelmente parecido com o anterior. No entanto, os picos das regiões de AS surgem de forma gradual com a requisição de valores menores de acoplamento inibitório. Ou seja, o mestre e o escravo terem a mesma frequência intrínseca facilita o surgimento das regiões de AS para valores menores de acoplamento inibitório. Em  $K_{32} = 1.0$ , no modelo de osciladores de fase (Figura 28(a)), temos um ápice da região de AS para pequenos valores de  $\delta_{12}$ . Para valores maiores há a presença de regiões de PD, onde não há um regime de fase travada do sistema. Para o motif MSI usando modelos de neurônio (FHN, HH e HH modificado), observamos que todos estão qualitativamente de acordo com o previsto pelo modelo de osciladores de fase. Para o menor valor de  $g_{32}$  mostrado em cada modelo temos oscilações suaves e sem regiões de AS bem definidas para  $\delta_{12} < \pi$  rad. Para valores de  $g_{32}$  maiores as regiões de AS ficam visíveis e maiores conforme aumenta a condutância máxima inibitória. Como previsto também pelo modelo de osciladores de fase, as regiões que apresentam regime de PD surgem apenas para o maior valor de  $g_{32}$  mostrado.

Por fim, quando a frequência intrínseca do mestre é menor que a do escravo, ou seja,  $\omega_1 - \omega_2 < 0$  (Figura 29), as regiões de PD surgem para valores intermediários de acoplamento inibitório, assim como na Figura 27. No entanto, as regiões de AS aparecem para valores ainda menores de acoplamento inibitório e de forma mais evidente do que nos cenários anteriores. Esse fato está de acordo com o mostrado na seção 3.1 (Figura 21), onde foi mostrado que para pequenos valores de  $\delta_{12}$ , o escravo ser intrinsecamente mais rápido que o mestre favorecia sincronização antecipada. As regiões de PD para o terceiro valor de  $g_{32}$  são mais expressivas, nesse cenário, para os modelos de FHN, HH e HH modificado, em comparação ao mostrado no primeiro cenário (Figura 27).

### 3.2.2 $\delta'$ vs $K_{23}$

Nesta subseção, buscamos entender a influência do acoplamento excitatório do escravo para o interneurônio juntamente com a fase constante de atraso  $\delta'$ . A tabela a seguir mostra os valores atribuídos aos demais parâmetros.

	$I_1$	$I_3$	$g_{12}$	$t_d^{12}$ (ms)
FitzHugh-Nagumo	0.380	0.382	0.3	0.46
Hodgkin-Huxley	285.0 pA	293.0 pA	10.0 nS	0.46
Hodgkin-Huxley modificado	690.0 pA	692.0 pA	15.0 nS	8.43

Tabela 3 – Valores dos parâmetros mantidos constante em cada modelo de neurônio.  $t_d^{12}$  é o tempo de latência no acoplamento mestre-escravo.

A equação (3.10), que fornece o ponto fixo do sistema em função de todos os parâmetros para o modelo de osciladores de fase, pode ser expressa como:

$$\theta_{12}^* = 0.2 + \arcsin \left\{ (\omega_1 - \omega_2) - K_{32} \sin \left[ \arcsin \left( \frac{-0.8}{K_{23}} \right) + 2\delta' \right] \right\}, \quad (3.13)$$

onde consideramos  $\delta_{12} = 0.2$  rad,  $K_{12} = 1$  e  $(\omega_1 - \omega_3) = -0.8$ .

Assim como no caso anterior, analisamos três cenários:  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ ,  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ ,  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . Foi escolhido  $\delta_{12}$  pequeno (próximo a zero) para se ter uma maior região de AS em relação a  $\delta'$  e com transição suave entre os regimes DS-AS, como mostrado na subseção 3.2.1.

Para todos os três cenários (Figuras 30, 31 e 32) existe uma região (cor cinza) para pequenos valores de condutância sináptica máxima excitatória do escravo para o interneurônio ( $K_{23}$  para o modelo de osciladores de fase e  $g_{23}$  para os modelos de neurônios) onde não há sincronização, ou seja, uma região de deriva de fase (PD). Esse fato pode ser entendido analiticamente a partir da equação 3.13 (o módulo do argumento do arco-seno tem que ser menor do que um). Observa-se que com relação ao eixo vertical ( $\delta'$ ), todos os cenários, considerando o modelo de osciladores de fase, são coerentes com os respectivos cenários da subseção anterior. Ou seja, as regiões de PD que apareceram na subseção anterior para determinados valores de  $\delta'$ , foram mantidas para o presente caso ao longo de toda faixa de valores analisada para o acoplamento excitatório entre escravo e interneurônio ( $K_{23}$ ).

A principal característica para o presente par de parâmetros estudados é que quanto menor o valor de  $K_{23}$  ( $g_{23}$ ) maiores serão os valores de  $\delta'$  onde ocorre AS. E quanto maior o valor de  $K_{23}$  ( $g_{23}$ ) menores os valores de  $\delta'$  para a ocorrência de AS. Ou seja, dado um conjunto de parâmetros, quanto maior o valor da condutância sináptica máxima excitatória do escravo para o interneurônio, menor será o tempo de latência das sinapses escravo-interneurônio e interneurônio-escravo para que haja uma região de sincronização antecipada.

O modelo de FHN mostrou-se instável numa região para pequenos valores de  $g_{23}$  e  $\delta' \approx \pi$  rad (Figuras 30(b), 31(b) e 32(b)), apresentando uma mancha que não segue o padrão apresentado por todo espaço de parâmetros. Uma possível explicação é o fato da sinapse nesse modelo ser baseada em correntes, o que torna o acoplamento mais instável, juntamente ao fato de ser numa região onde o acoplamento excitatório escravo-interneurônio é fraco e o tempo de latência ser em torno de meio período do tempo entre dois spikes. As figuras para os modelos de HH e HH modificado seguem o previsto pelo modelo de osciladores de fase. As faixas de PD horizontais são para valores específicos de  $\delta'$ , como vimos na subseção anterior.

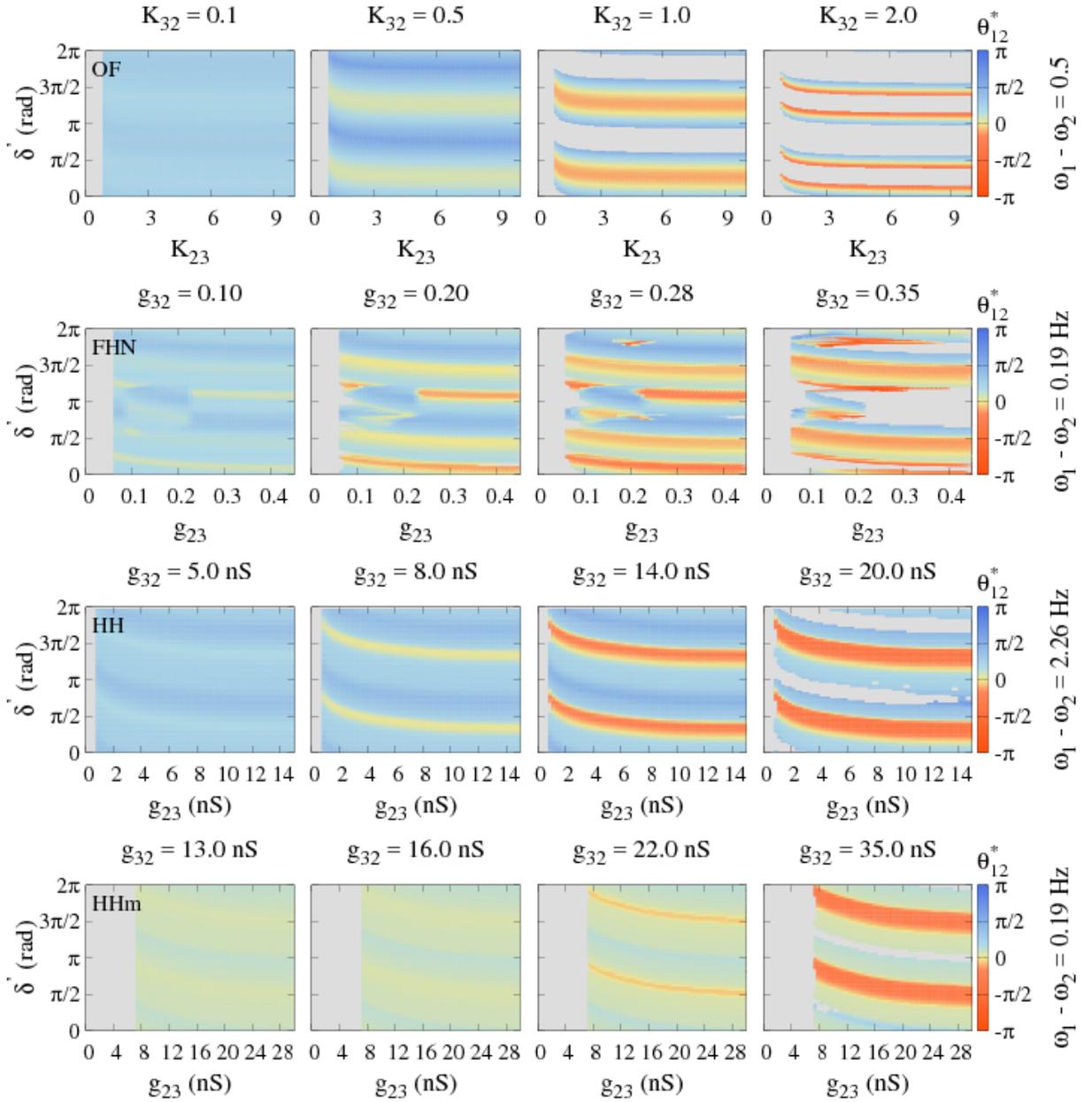


Figura 30 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores do acoplamento inibitório. Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$ ,  $g_{12} = 0.3$  e  $\delta_{12} = 0.21$  rad. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS,  $g_{12} = 10$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS,  $g_{12} = 15$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad.

Vale ressaltar dois pontos: (i) uma linha vertical no espaço de parâmetros para determinado valor de  $K_{23}$  ( $g_{23}$ ) para o presente caso (Figuras 30, 31, 32) representa um linha horizontal no respectivo espaço de parâmetros do caso anterior (Figuras 27, 28, 29); (ii) analisando a equação (3.13), vemos que  $\omega_1 - \omega_3$  e  $K_{23}$  estão relacionados por meio de uma fração. Portanto,

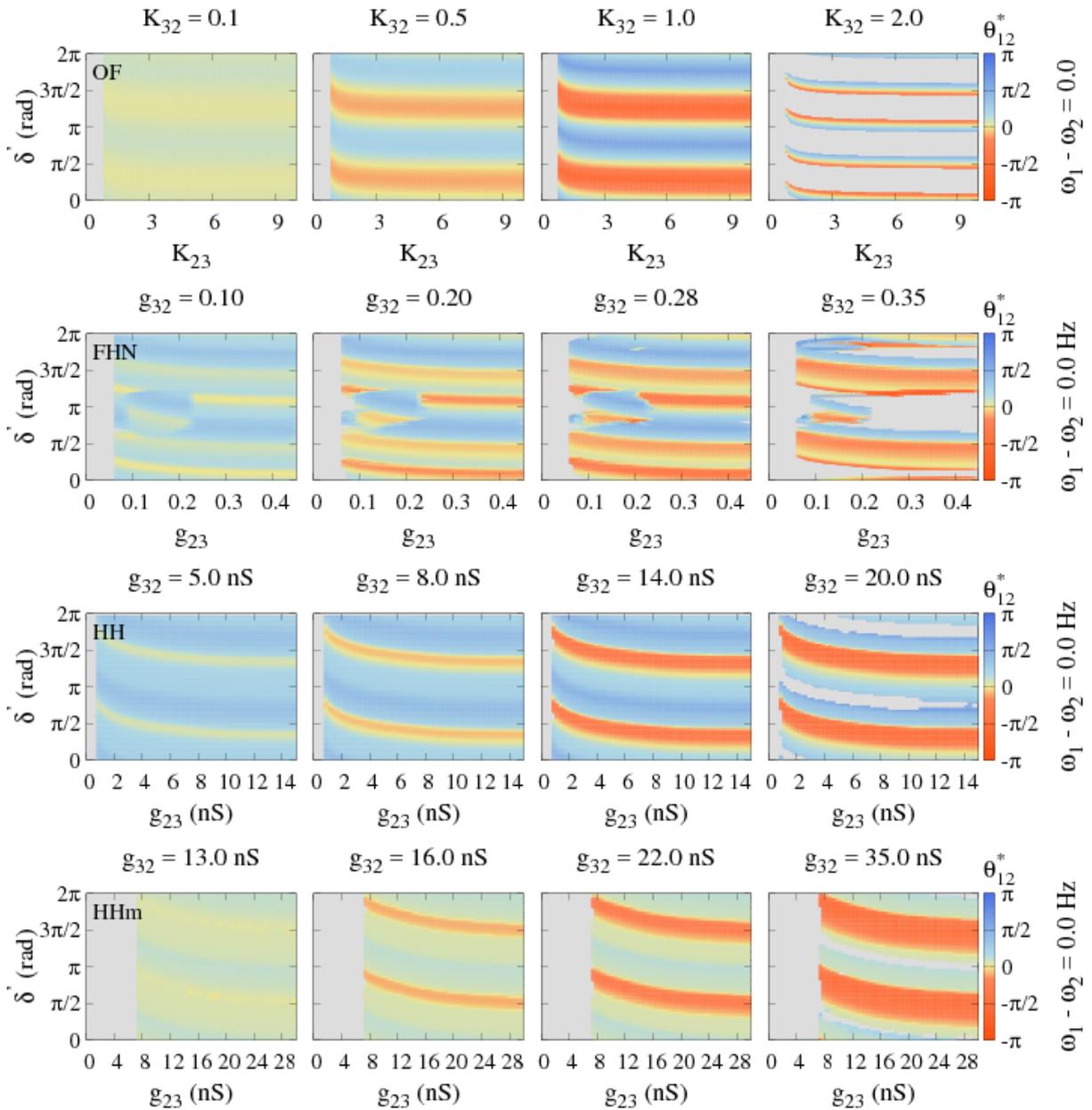


Figura 31 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores do acoplamento inibitório. Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$ ,  $g_{12} = 0.3$  e  $\delta_{12} = 0.21$  rad. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS,  $g_{12} = 10$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS,  $g_{12} = 15$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad.

obteríamos o mesmo espaço de parâmetros se tivéssemos fixo  $K_{23}$  e, partindo de um valor mais alto, diminuíssemos o valor de  $\omega_1 - \omega_3$ .

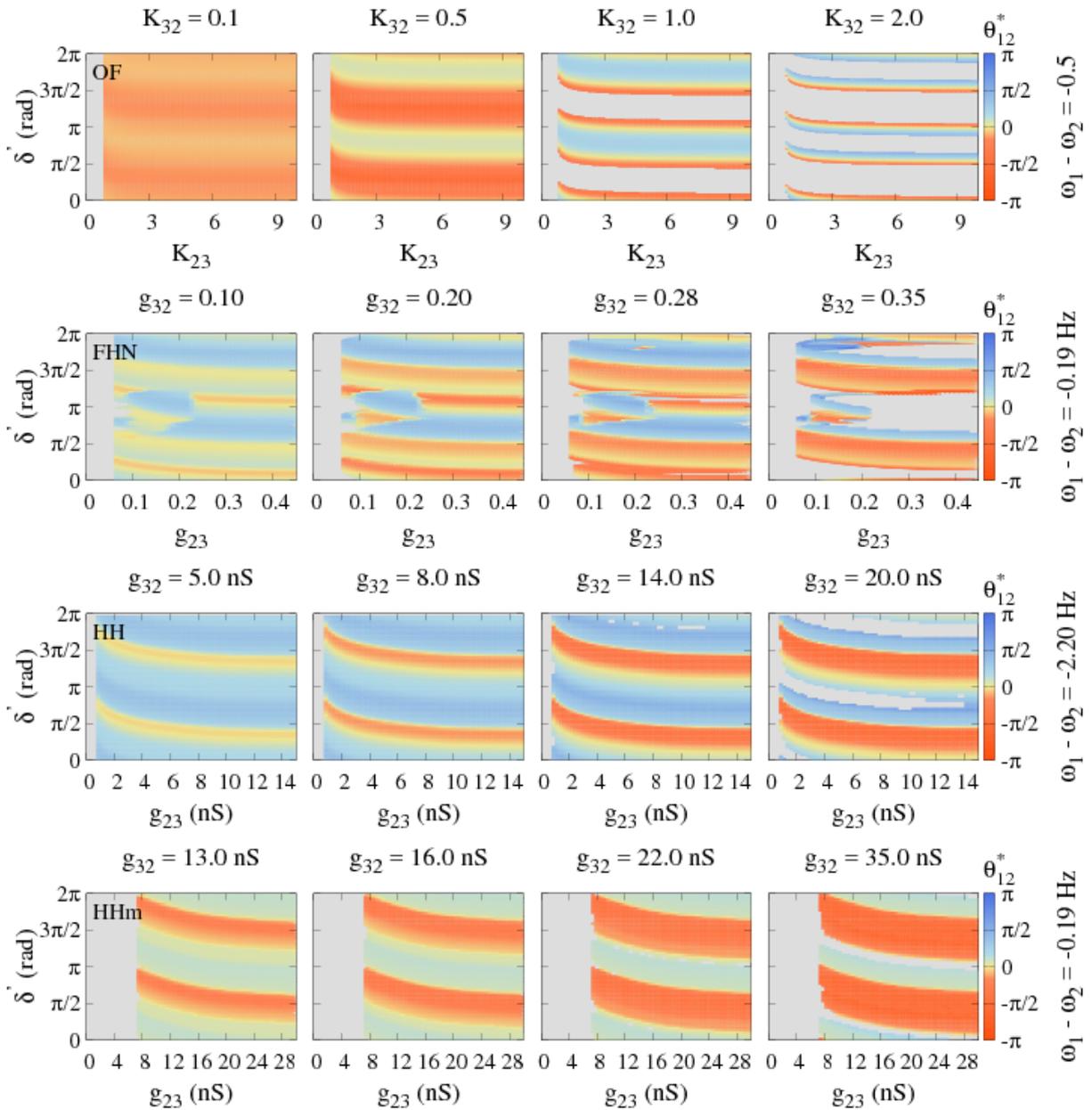


Figura 32 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores do acoplamento inibitório. Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$ ,  $g_{12} = 0.3$  e  $\delta_{12} = 0.21$  rad. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS,  $g_{12} = 10$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS,  $g_{12} = 15$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad.

### 3.2.3 $K_{12}$ vs $K_{32}$

Por fim, estudamos a relação entre o acoplamento excitatório mestre-escravo ( $K_{12}$ ) e o acoplamento inibitório interneurônio-escravo ( $K_{32}$ ) para o modelo de osciladores de fase. Em se tratando dos modelos de neurônios, estamos falando da condutância sináptica máxima excitatória

mestre-escravo ( $g_{12}$ ) e da condutância sináptica máxima inibitória interneurônio-escravo ( $g_{32}$ ). Nesta subseção também analisaremos os três cenários relativos à diferença entre as frequências intrínsecas entre o mestre e o escravo:  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ ,  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ ,  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ .

Para todos os casos, e todos os modelos, foram mantidos fixos alguns parâmetros para que os demais fossem investigados. A tabela 4 mostra os parâmetros com seus valores fixados para os modelos de neurônios e que serão usados nesta subseção.

	$I_1$	$I_3$	$g_{23}$	$t_d^{12}$ (ms)
FitzHugh-Nagumo	0.380	0.382	0.3	0.46
Hodgkin-Huxley	285.0 pA	293.0 pA	10.0 nS	0.46
Hodgkin-Huxley modificado	690.0 pA	692.0 pA	15.0 nS	8.43

Tabela 4 – Valores dos parâmetros mantidos constante nos modelos de neurônios.  $t_d^{12}$  é o tempo de latência no acoplamento mestre-escravo.

Portanto, dada a equação 3.10, podemos reescrever a equação de forma simplificada:

$$\theta_{12}^* = 0.2 + \arcsin \left\{ \left( \frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}} \right) - \frac{K_{32}}{K_{12}} \sin \left[ \arcsin(-0.8) + 2\delta' \right] \right\}, \quad (3.14)$$

onde usamos  $\delta_{12} = 0.2$  rad,  $K_{23} = 1$  e  $(\omega_1 - \omega_3) = -0.8$ .  $K_{12}$  e  $K_{32}$  são os parâmetros a serem analisados no espaço de parâmetros,  $\omega_1 - \omega_2$  será analisado em cada cenário e para cada um desse teremos uma sequência de espaço de parâmetros para diferentes valores de  $\delta'$ .

Para os cenários  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  (Figura 33) e  $\omega_1 - \omega_2 = 0$  (Figura 34), observamos que, no modelo de osciladores de fase, para valores pequenos de  $\delta'$  ( $\delta' = 0.2$  rad e  $\delta' = 0.5$  rad) não temos regiões do regime de AS presente no espaço de parâmetros. Se olharmos para as Figuras 27(a) e 28(a) veremos que para esses valores de  $\delta'$  não há regiões de AS. Já para  $\delta' = 1.0$  rad e  $\delta' = 1.5$  rad, ou seja,  $\delta' \approx \pi/2$  rad temos regiões de sincronização antecipada e isso é confirmado no presente caso, onde podemos ter uma melhor percepção dos valores de  $K_{12}$  e  $K_{32}$  que nos permite obter sincronização antecipada para o atual conjunto de valores dos parâmetros. Para o cenário  $\omega_1 - \omega_2 < 0$  (Figura 35) observamos regiões de sincronização antecipada para os quatro valores de  $\delta'$  e que são coerentes com o mostrado na Figura 29(a). Observamos também uma relação linear que separa as regiões de AS das regiões de DS. Isso se deve à relação  $K_{32}/K_{12}$  na equação 3.14.

Como vimos na subseção 3.2.1 para o modelo de FHN, para  $0 \text{ rad} < \delta' < \pi/2 \text{ rad}$  existiam regiões de AS em todos os três cenários, mesmo que para valores pequenos de  $g_{32}$  não fosse aparente uma região de AS, mas ao aumentar a condutância máxima inibitória uma região

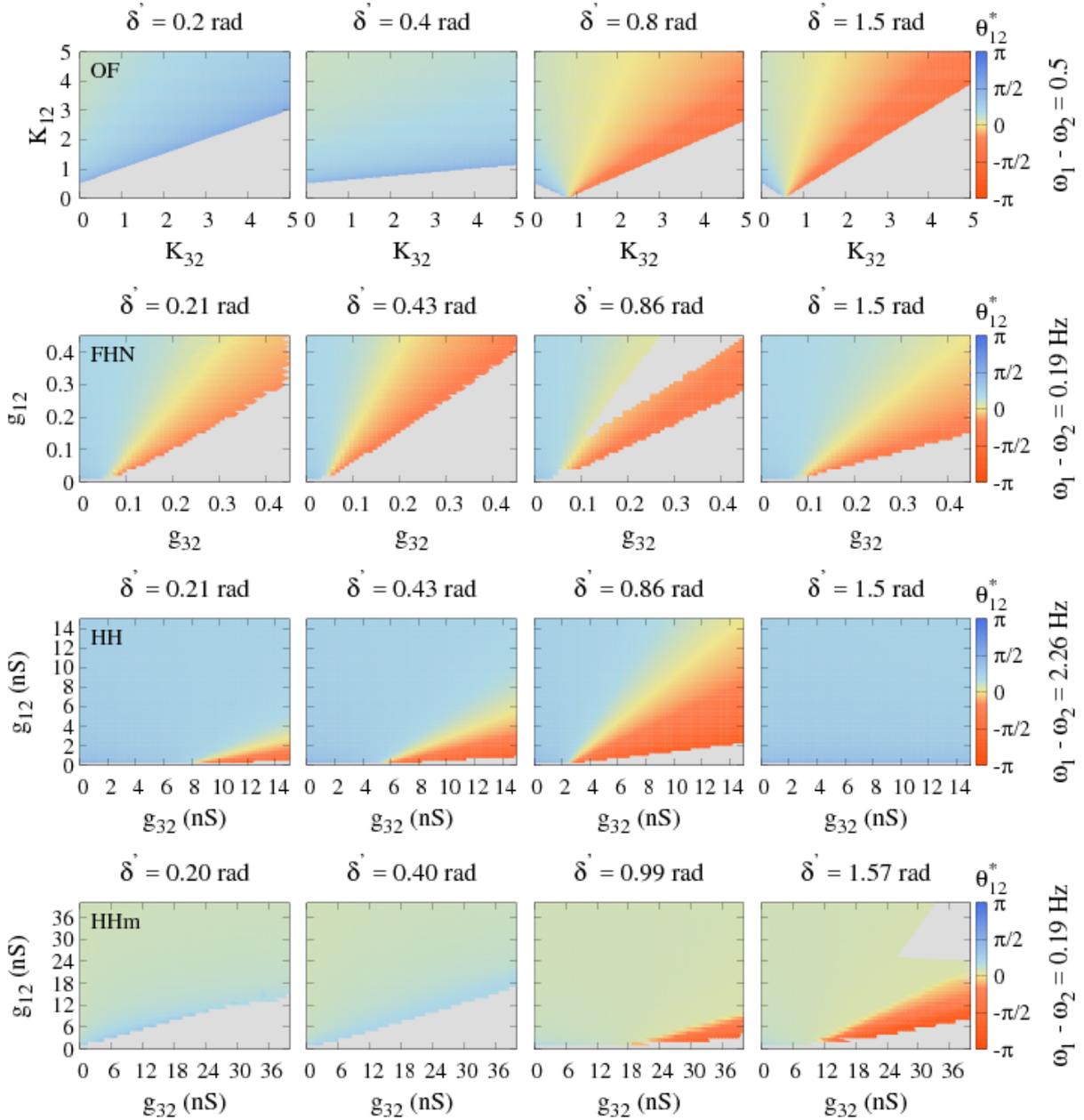


Figura 33 – **Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores da fase constante de atraso  $\delta'$ .** Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 > 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$ ,  $g_{23} = 0.3$  e  $\delta_{12} = 0.21$  rad. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS,  $g_{23} = 10$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS,  $g_{23} = 15$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad.

de AS surge. Por isso, para esse caso, considerando os três cenários atuais e os quatro valores de  $\delta'$  mostrados em cada cenário, observamos regiões de DS e de AS com uma transição suave entre eles. Vale ressaltar dois pontos: (i) para  $\delta' = 0.86$  rad em todos os cenários deste caso há uma região de PD que separa a região DS da de AS; (ii) esse modelo de FHN mantém o que foi

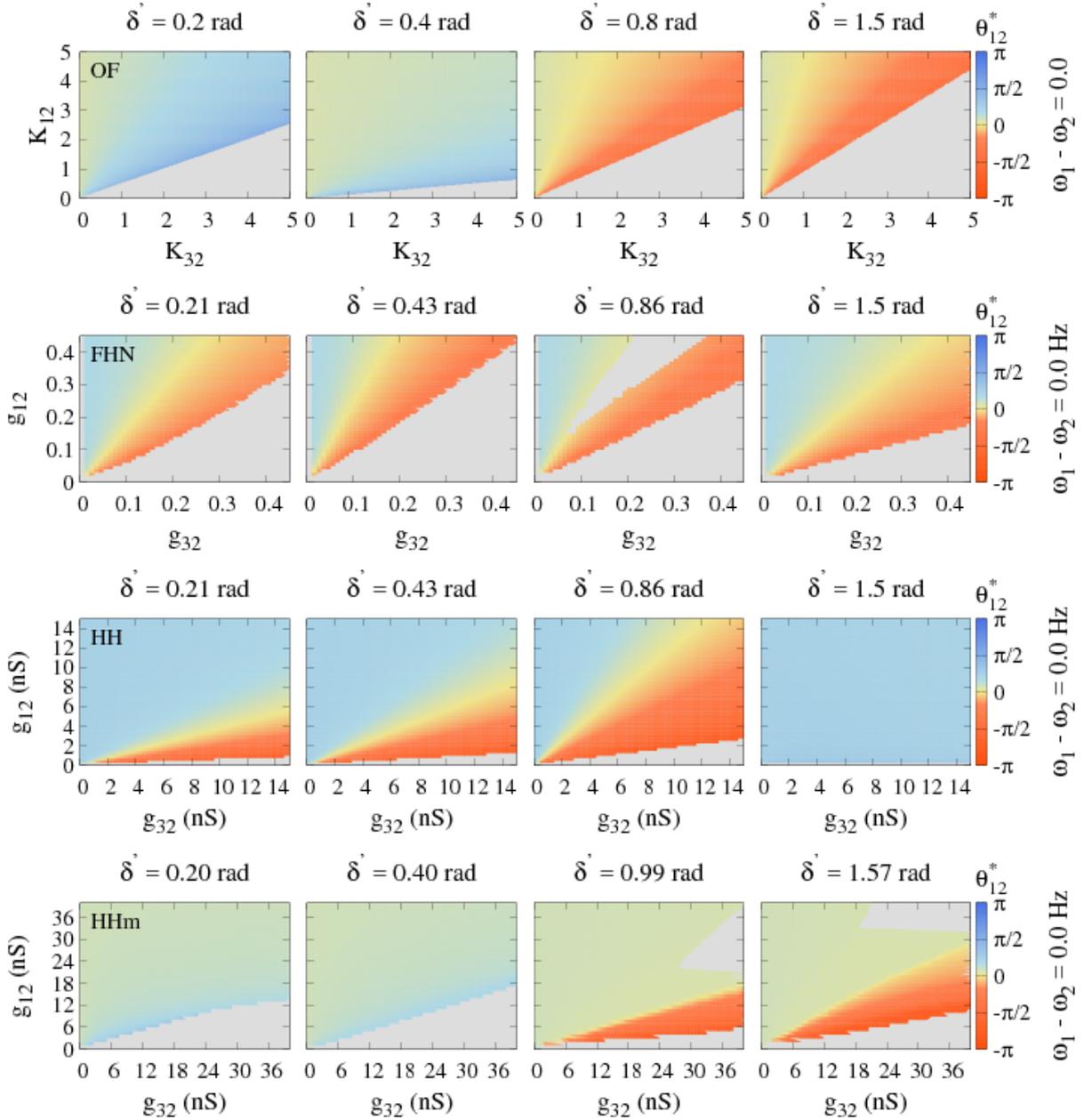


Figura 34 – **Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores da fase constante de atraso  $\delta'$ .** Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$ ,  $g_{23} = 0.3$  e  $\delta_{12} = 0.21$  rad. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS,  $g_{23} = 10$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS,  $g_{23} = 15$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad.

previsto pelo modelo de osciladores de fase, podendo-se dizer que há uma relação linear que separa as regiões AS e DS.

Os modelos de HH (Figuras 33(c)–35(c)) e HH modificado (Figuras 33(d)–35(d)) mostraram-se igualmente de acordo com o previsto no modelo de osciladores de fase, apre-

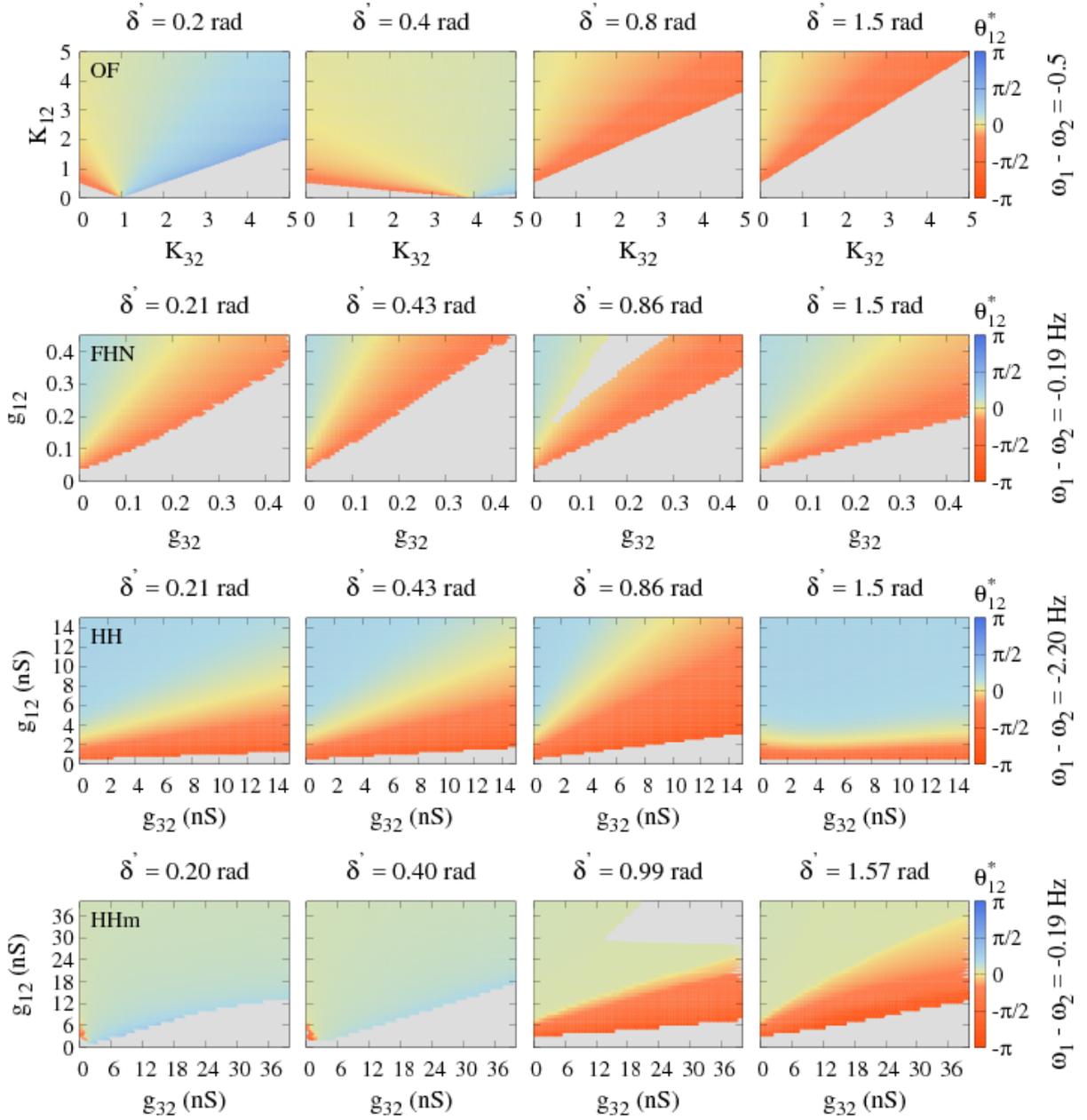


Figura 35 – Diagrama de estabilidade: diferença de fase em projeção do espaço de parâmetros para diferentes valores da fase constante de atraso  $\delta'$ . Nesse cenário temos  $\omega_1 - \omega_2 < 0$ . (a) Modelo de osciladores de fase. (b) Modelo de FitzHugh-Nagumo com  $I_1 = 0.380$ ,  $I_2 = 0.379$ ,  $I_3 = 0.382$ ,  $g_{23} = 0.3$  e  $\delta_{12} = 0.21$  rad. (c) Modelo de Hodgkin-Huxley com  $I_1 = 285$  nS,  $I_2 = 281$  nS,  $I_3 = 293$  nS,  $g_{23} = 10$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad. (d) Modelo de Hodgkin-Huxley modificado com  $I_1 = 690$  nS,  $I_2 = 689,5$  nS,  $I_3 = 692$  nS,  $g_{23} = 15$  nS e  $\delta_{12} = 0.20$  rad.

sentando uma relação linear separando as regiões DS e AS. As Figuras 33(c) e 34(c) para  $\delta' = 1.5$  rad não apresentaram regiões de AS em todo o espaço de parâmetros. Esse fato está em conformidade com o mostrado nas Figuras 27(c) e 28(c), onde podemos verificar que a região de AS não se estende até  $\delta' = 1.5$  rad. Curiosamente, o modelo de HH apresentou regiões de AS

para pequenos valores de condutância máxima excitatória mestre-escravo para  $\delta' = 1.5$  rad no cenário em que  $\omega_1 - \omega_2 < 0$  (Figura 35(c)).

No modelo de HH modificado verificamos que, assim como no modelo de osciladores de fase, para pequenos valores de  $\delta'$  ( $\delta' = 0.20$  rad e  $\delta' = 0.40$  rad) nos cenários  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  (Figura 33(d)) e  $\omega_1 - \omega_2 = 0$  (Figura 34(d)) não há regiões de sincronização antecipada em todo o espaço de parâmetros, que pode ser facilmente verificado estar em concordância com os resultados mostrados na subseção 3.2.1 para o mesmo modelo de neurônio. Considerando os mesmos pequenos valores de  $\delta'$  mas no cenário  $\omega_1 - \omega_2 > 0$  (Figura 33(d)) observamos que para pequenos valores de  $g_{12}$  há uma pequena região que permite a existência do regime de AS. Verificamos que nos três cenários, para alguns valores de  $\delta'$  há regiões de PD no espaço de parâmetros para grandes valores das máximas condutâncias máximas excitatórias ( $g_{12}$ ) e inibitórias ( $g_{32}$ ).

O resultado obtido por Matias et al. (2011) mostrou uma relação linear separando as regiões DS e AS. Mostramos por meio do modelo de osciladores de fase o motivo dessa relação linear. Mostramos que usando 3 diferentes modelos de neurônios e abordando outras dimensões do espaço de parâmetros a relação linear se manteve, como previsto também pelo modelo de osciladores de fase.

## 4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Obtivemos resultados de simulações computacionais em dois motifs de osciladores acoplados. O primeiro foram dois osciladores acoplados unidirecionalmente e o segundo foram três osciladores acoplados no formato MSI, modelo construído por Matias et al. (2011), por ser biologicamente plausível. Em cada motif foram obtidos resultados em 4 diferentes níveis de modelagem matemática. O primeiro e mais simples foi o modelo de osciladores de fase com atraso, onde obtivemos resultados analíticos e de simulações computacionais. Os outros três modelos foram os modelos de neurônio HH, HHm (ambos baseados em condutância) e FHN com os acoplamentos mediados por sinapses químicas modeladas por função alfa.

O primeiro motif, dois osciladores acoplados unidirecionalmente, foi usado para verificar a consistência dos resultados entre os diferentes modelos. O segundo motif, e o mais importante, foi usado pois resultados sobre ele foram obtidos anteriormente por Matias et al. (2011) mas com muitas restrições sobre as dimensões no espaço de parâmetros.

Focamos em explorar outras dimensões do espaço de parâmetros que até então não foram tratadas. Encontramos um bom acordo entre os 4 modelos utilizados na composição dos motifs, em especial no motif MSI.

Observamos que a diferença de fase ( $\theta_{12}^*$ ) é monotonicamente crescente com o tempo de atraso mestre-escravo ( $\delta_{12}$ ), tanto para o caso de dois neurônios quanto para o motif MSI (Figura 21 e equação (3.10)). Em relação ao motif MSI, foi observado que, considerando pequenos valores do tempo de atraso mestre-escravo, maiores valores do tempo de atraso do laço escravo-interneurônio ( $\delta'$ ) favorecem AS, exceto no modelo de FHN (Figuras 27, 28 e 29). Ou seja, considerando os modelos de neurônios, sincronização antecipada é facilitada quando o tempo de latência no acoplamento excitatório mestre-escravo é pequeno enquanto deve ser maior no laço escravo-interneurônio. Observamos que se a frequência intrínseca do mestre for menor que a do escravo e ambas forem menores que a do interneurônio haverá um favorecimento no surgimento de AS para menores valores do parâmetro de acoplamento inibitório.

Todos os modelos de neurônios confirmaram qualitativamente a previsão obtida a partir do modelo de osciladores de fase em que há uma relação linear entre o acoplamento excitatório mestre-escravo e o acoplamento inibitório interneurônio-escravo separando o regime de DS do

regime de AS (Figuras 33, 34 e 35).

As pesquisas têm se intensificado na busca por evidências de AS no cérebro. Em um resultado recente, Matias et al. (2014) mostraram numericamente que duas populações de neurônios acopladas unidirecionalmente, onde a população escravo era dotada de laços inibitórios dinâmicos, apresentavam sincronização antecipada (MATIAS, 2014). Eles também compararam seus resultados numéricos com dados de regiões corticais de macacos fazendo tarefas cognitivas obtidos por Brovelli et al. (2004) (BROVELLI, 2004), explicando a existência de fase negativa entre regiões corticais com influência unidirecional.

Mais recentemente, Matias et al. (2015) observaram que um modelo com STDP, ou seja, plasticidade dependente do tempo de *spike*, associado à existência de um regime com AS, pode levar a um regime de “sincronização auto-organizada” (MATIAS, 2015).

Seria interessante verificar como estes resultados se modificam caso as frequências intrínsecas das duas populações sejam diferentes, adicionalmente à uma variação nos tempos de latência das sinapses e combinados com faixas de valores, biologicamente plausíveis, das condutâncias sinápticas máximas. Por exemplo, seguindo as combinações de parâmetros estudadas nessa dissertação.

# REFERÊNCIAS

- BROVELLI, A.; DING, M.; LEDBERG, A.; CHEN, Y.; NAKAMURA, R.; BRESSLER, S. L. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by granger causality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 101, n. 26, p. 9849–9854, 2004. Citado na página 63.
- CISZAK, M.; CALVO, O.; MASOLLER, C.; MIRASSO, C. R.; TORAL, R. Anticipating the response of excitable systems driven by random forcing. *Physical Review Letters*, v. 90, p. 204102, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 16.
- DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. [S.l.]: The MIT Press, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 12.
- DEBAY, D.; WOLFART, J.; FRANC, Y. L.; MASSON, G. L.; BAL, T. Exploring spike transfer through the thalamus using hybrid artificial-biological neuronal networks. *Journal of Physiology-Paris*, Elsevier, v. 98, n. 4-6, p. 540–558, 2004. Citado na página 18.
- DESTEXHE, A.; MAINEN, Z. F.; SEJNOWSKI, T. J. Kinetic models of synaptic transmission. In: \_\_\_\_\_. *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*. 2nd. ed. [S.l.]: MIT Press, 1998. p. 1–25. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 68.
- D'HUYS, O.; VICENTE, R.; ERNEUX, T.; DANCKAERT, J.; FISCHER, I. Synchronization properties of network motifs: Influence of coupling delay and symmetry. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP, v. 18, n. 3, p. 037116, 2008. Citado na página 17.
- FITZHUGH, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 1, n. 6, p. 445–466, 1961. Citado na página 25.
- FLUNKERT, V.; FISCHER, I.; SCHÖLL, E. *Dynamics, control and information in delay-coupled systems: an overview*. [S.l.]: The Royal Society, 2013. Citado na página 17.
- GERSTNER, W.; KISTLER, W. M. *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. [S.l.]: Cambridge university press, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 10.
- GOLLO, L. L.; MIRASSO, C.; SPORNS, O.; BREAKSPEAR, M. Mechanisms of zero-lag synchronization in cortical motifs. *PLoS Computational Biology*, Public Library of Science, v. 10, n. 4, p. e1003548, 2014. Citado na página 17.
- HANSEL, D.; MATO, G.; MEUNIER, C. Phase dynamics for weakly coupled hodgkin-huxley neurons. *EPL (Europhysics Letters)*, IOP Publishing, v. 23, n. 5, p. 367, 1993. Citado na página 17.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Neurophysiology*, 117:500–544, 1952. Citado na página 21.
- IZHIKEVICH, E. M. Phase models with explicit time delays. *Physical Review E*, APS, v. 58, n. 1, p. 905, 1998. Citado na página 17.

- IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Cambridge: MIT Press, 2006. Citado 8 vezes nas páginas 13, 14, 21, 23, 25, 26, 29 e 46.
- IZHIKEVICH, E. M.; KURAMOTO, Y. Weakly coupled oscillators. *Encyclopedia of Mathematical Physics*, New York: Elsevier, v. 5, p. 448, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 14.
- KANDEL, E.; SCHWARTZ, J.; JESSELL, T.; SIEGELBAUM, S.; HUDSPETH, A. J. *Princípios de Neurociências - 5.ed.* [S.l.]: AMGH Editora, 2014. ISBN 9788580554069. Citado 4 vezes nas páginas 9, 10, 11 e 12.
- KIM, U.; SANCHEZ-VIVES, M. V.; MCCORMICK, D. A. Functional dynamics of gabaergic inhibition in the thalamus. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 278, n. 5335, p. 130–134, 1997. Citado na página 18.
- KOCH, C. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. Oxford: Oxford University Press, 1999. Citado 6 vezes nas páginas 21, 23, 25, 26, 27 e 29.
- KOPELL, N.; ERMENTROUT, G. B. Coupled oscillators and the design of central pattern generators. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 90, n. 1-2, p. 87–109, 1988. Citado na página 17.
- KURAMOTO, Y. *Chemical oscillations, waves, and turbulence*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. v. 19. Citado na página 16.
- MARKRAM, H.; TOLEDO-RODRIGUEZ, M.; WANG, Y.; GUPTA, A.; SILBERBERG, G.; WU, C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 5, n. 10, p. 793, 2004. Citado na página 46.
- MATIAS, F. S. *Anticipated synchronization in neuronal circuits*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Física, 2014. Citado 5 vezes nas páginas 15, 16, 17, 23 e 24.
- MATIAS, F. S.; CARELLI, P. V.; MIRASSO, C. R.; COPELLI, M. Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. *Physical Review E* 84 (2), 021922, 2011. Citado 9 vezes nas páginas 15, 16, 18, 21, 29, 33, 34, 46 e 48.
- MATIAS, F. S.; CARELLI, P. V.; MIRASSO, C. R.; COPELLI, M. Self-organized near-zero-lag synchronization induced by spike-timing dependent plasticity in cortical populations. *PLoS One*, v. 10, n. 10, p. e0140504, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 63.
- MATIAS, F. S.; GOLLO, L. L.; CARELLI, P. V.; BRESSLER, S. L.; COPELLI, M.; MIRASSO, C. R. Modeling positive granger causality and negative phase lag between cortical areas. *NeuroImage*, Elsevier, v. 99, p. 411–418, 2014. Citado na página 63.
- MILO, R.; SHEN-ORR, S.; ITZKOVITZ, S.; KASHTAN, N.; CHKLOVSKII, D.; ALON, U. Network motifs: Simple building blocks of complex networks. *Science*, v. 298, p. 824–827, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 18.
- MINDLIN, G. B.; LAJE, R. *The physics of birdsong*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2006. Citado na página 18.

MIRASSO, C. R.; CARELLI, P. V.; PEREIRA, T.; MATIAS, F. S.; COPELLI, M. Anticipated and zero-lag synchronization in motifs of delay-coupled systems. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP Publishing, v. 27, n. 11, p. 114305, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 16, 17, 20 e 31.

NAGUMO, J.; ARIMOTO, S.; YOSHIKAWA, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*, IEEE, v. 50, n. 10, p. 2061–2070, 1962. Citado na página 25.

NAKAO, H. Phase reduction approach to synchronization of nonlinear oscillators. *Contemporary Physics*, Taylor & Francis, v. 57, n. 2, p. 188–214, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 17.

PIKOVSKY, A.; ROSENBLUM, M.; KURTHS, J. *Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences*. [S.l.]: Cambridge university press, 2003. v. 12. Citado 3 vezes nas páginas 12, 13 e 14.

POSPISCHIL, M.; TOLEDO-RODRIGUEZ, M.; MONIER, C.; PIWKOWSKA, Z.; BAL, T.; FRÉGNAC, Y.; MARKRAM, H.; DESTEXHE, A. Minimal hodgkin-huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons. *Biological Cybernetics*, Springer, v. 99, n. 4-5, p. 427–441, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.

RINZEL, J.; ERMENTROUT, B. Analysis of neural excitability and oscillations. In: \_\_\_\_\_. 2nd. ed. [S.l.]: MIT Press, 1998. Citado na página 23.

RINZEL, J.; MILLER, R. N. Numerical calculation of stable and stable periodic solutions to the hodgkin-huxley equations. *Mathematical Biosciences*, 49(1-2):27 - 59, 1980. Citado na página 22.

ROA, M. A. D. *Baixa dimensionalidade numa rede de neurônios de FitzHugh-Nagumo*. Dissertação (Master's thesis) — Departamento de Física - Universidade Federal de Pernambuco, 2006. Citado na página 28.

ROSENBLUM, M.; PIKOVSKY, A. Synchronization: from pendulum clocks to chaotic lasers and chemical oscillators. *Contemporary Physics*, Taylor & Francis, v. 44, n. 5, p. 401–416, 2003. Citado 3 vezes nas páginas 12, 13 e 17.

SAKAGUCHI, H.; KURAMOTO, Y. A soluble active rotator model showing phase transitions via mutual entertainment. *Progress of Theoretical Physics*, Oxford University Press, v. 76, n. 3, p. 576–581, 1986. Citado na página 17.

SCHUSTER, H. G.; WAGNER, P. Mutual entrainment of two limit cycle oscillators with time delayed coupling. *Progress of Theoretical Physics*, Oxford University Press, v. 81, n. 5, p. 939–945, 1989. Citado na página 16.

SHEPHERD, G. M. *The synaptic organization of the brain*. [S.l.]: Oxford University Press, 2003. Citado na página 18.

SPORNS, O.; KÖTTER, R. Motifs in brain networks. *PLoS Biology*, Public Library of Science, v. 2, n. 11, p. e369, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 18.

STROGATZ, S. H. *Nonlinear Dynamics and Chaos: with Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering*. Reading, MA: Addison-Wesley, 1997. Citado 6 vezes nas páginas 18, 27, 33, 34, 36 e 74.

VICENTE, R.; GOLLO, L. L.; MIRASSO, C. R.; FISCHER, I.; PIPA, G. Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 105, n. 44, p. 17157–17162, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.

VOSS, H. U. Anticipating chaotic synchronization. *Physical Review E*, v. 61, p. 5115, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 15.

VOSS, H. U. Dynamic long-term anticipation of chaotic states. *Physical Review Letters*, American Physical Society, v. 87, n. 1, p. 014102, 2001. Citado na página 15.

WILSON, H. R. *Spikes, Decisions and Actions: Dynamical Foundations of Neuroscience*. Oxford: Oxford University Press, 1999. Citado 2 vezes nas páginas 10 e 24.

WINFREE, A. T. Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 16, n. 1, p. 15–42, 1967. Citado na página 16.

# APÊNDICE A – LIMITAÇÕES DO MODELO COM SINAPSE QUÍMICA MODELADA POR DINÂMICA DE PRIMEIRA ORDEM

O modelo de corrente sináptica descrito na subseção 2.3.1 não possui um parâmetro explícito que represente os atrasos tanto devido à velocidade de condução finita nos axônios quanto na transmissão sináptica. Vamos explorar todos os parâmetros desse modelo de sinapse e mostrar que não existe um parâmetro que seja análogo ao  $\delta_{12}$  da equação (3.5).

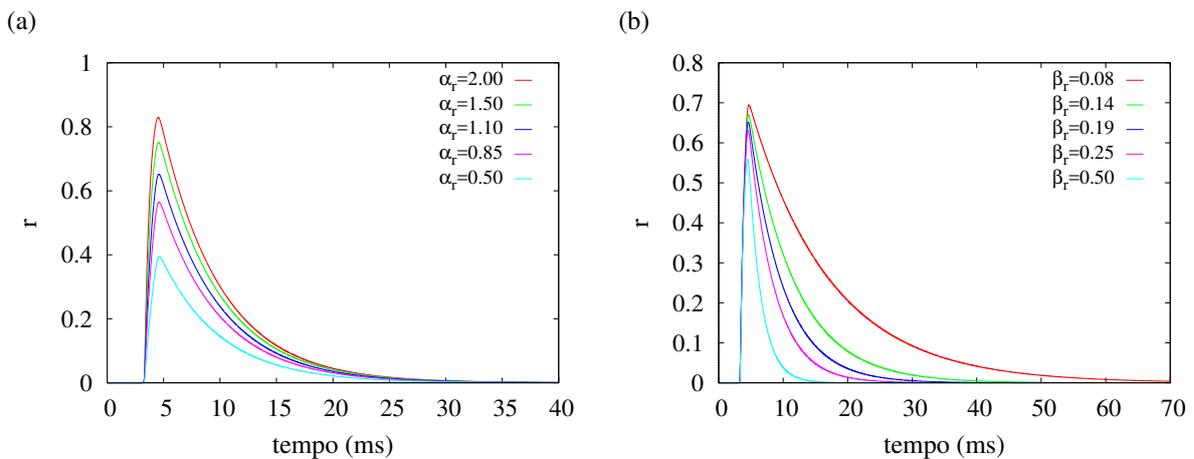


Figura 36 – **Fração de receptores sinápticos abertos em função do tempo.** (a)  $\beta_r = 0.19 \text{ ms}^{-1}$ . (b)  $\alpha_r = 1.1 \text{ mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$ .

Os parâmetros  $\alpha_r$  e  $\beta_r$  são taxas constantes, independentes da voltagem, que controlam a abertura e o fechamento da fração de receptores sinápticos (DESTEXHE, 1998). A Figura 36 mostra que esses dois parâmetros interferem no tempo de subida, no tempo de descida e na amplitude da fração de receptores sinápticos. Como consequência, a amplitude da corrente sináptica será modificada pela máxima condutância sináptica e, também, pelos parâmetros  $\alpha_r$  e  $\beta_r$ , como podemos ver na Figura 36. Em comparação com o modelo de osciladores de fase, seria como ao se modificar o parâmetro  $\delta_{12}$ , indiretamente fosse modificado também o parâmetro  $K_{12}$

que é o parâmetro de acoplamento.

Comparando as curvas das Figuras 37(a)-(b) com a da Figura 15(a), vemos que para o presente caso as curvas se cruzam, em oposição ao esperado pelo modelo de osciladores de fase. Nas Figuras 37(a)-(b) representamos as taxas constantes  $\alpha_r$  e  $\beta_r$  por suas inversas para termos esses parâmetros com dimensão de tempo. A Figura 37(c) é coerente com o resultado

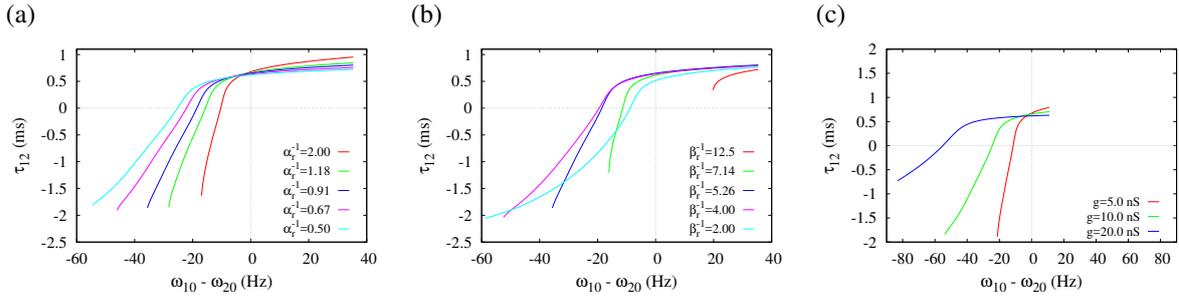


Figura 37 – Dependência da diferença de fase com a diferença entre as frequências intrínsecas dos neurônios. (a)  $\beta_r = 0.19 \text{ ms}^{-1}$  e  $g_{12} = 10.0 \text{ nS}$ . (b)  $\alpha_r = 1.1 \text{ mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$  e  $g_{12} = 10.0 \text{ nS}$ . (c)  $\alpha_r = 1.1 \text{ mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$  e  $\beta_r = 0.19 \text{ ms}^{-1}$ .

para o modelo de osciladores de fase que diz que para diferentes valores de máxima condutância sináptica as curvas se cruzam em um único ponto sobre  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ . Para esse caso, as curvas se cruzam sobre o mesmo ponto, no entanto, estão minimamente deslocadas à esquerda de  $\omega_{10} - \omega_{20} = 0 \text{ Hz}$ . Um segundo aspecto em concordância com o modelo de osciladores de fase é que quanto maior o valor da máxima condutância sináptica mais afastadas são as curvas do eixo vertical.

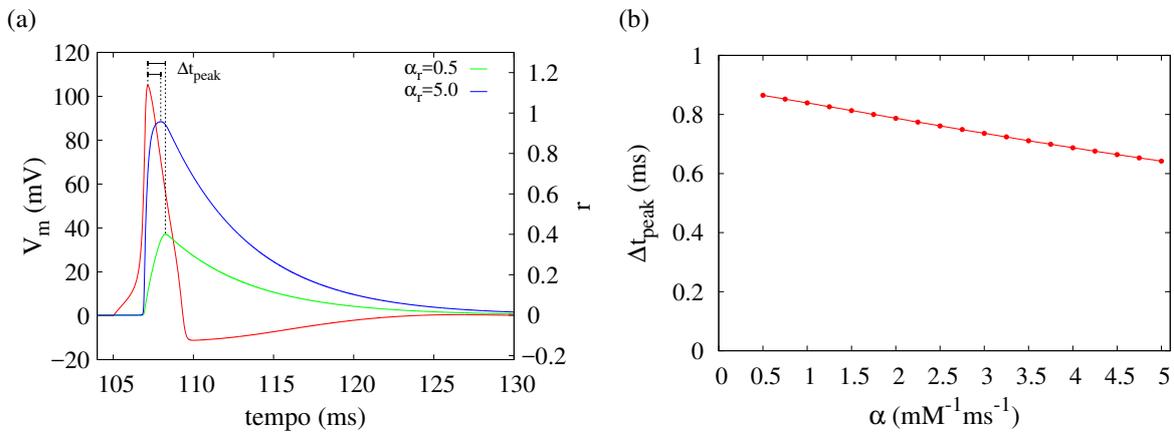


Figura 38 – Relação da fração de receptores sinápticos com o parâmetro  $\alpha_r$ . (a) exemplo em uma série temporal para dois valores de  $\alpha_r$ . (b) dependência do  $\Delta t_{peak}$  com o parâmetro  $\alpha_r$ . Para ambos os gráficos,  $\beta_r = 0.19 \text{ ms}^{-1}$ .

Vemos que os parâmetros  $\alpha_r$  e  $\beta_r$  não são muito adequados ao nosso problema por não serem parâmetros explícitos de tempo de latência.

O parâmetro  $\alpha_r$  é uma taxa constante que controla a abertura da fração de receptores sinápticos. Em outras palavras,  $\alpha_r^{-1}$  é aproximadamente o tempo de subida da função. Quanto menor  $\alpha_r$  maior o tempo de subida da função e maior o atraso na conexão e na transmissão sináptica.

Queremos achar uma forma de variar o parâmetro  $\alpha_r$  mantendo a amplitude da sinapse constante. Propomos uma adaptação dos parâmetros que controlam a sinapse na tentativa de produzirmos um parâmetro que controle apenas o tempo de atraso na conexão sináptica.

Dada a equação diferencial para a sinapse excitatória:

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_r [T] (1 - r) - \beta_r r, \quad (\text{A.1})$$

vamos calcular o ponto máximo de  $r$ . No ponto máximo temos:

$$\dot{r} = 0, \quad [T] = [T]_{peak}.$$

Logo,

$$r^* = \frac{\alpha_r [T]_{peak}}{\alpha_r [T]_{peak} + \beta_r}, \quad (\text{A.2})$$

onde  $[T]_{peak}$  é a concentração de neurotransmissores quando  $r$  alcança seu ponto máximo.

A partir da equação acima podemos ver que a amplitude máxima da fração de receptores sinápticos depende dos parâmetros  $\alpha_r$ ,  $\beta_r$  e, também, da concentração de neurotransmissores quando  $r$  estiver no ponto máximo.

Sejam dois conjuntos de parâmetros  $\{\alpha_{r,0}, \beta_{r,0}, [T]_{peak,0}\}$  e  $\{\alpha_{r,1}, \beta_{r,1}, [T]_{peak,1}\}$ . Logo, para termos  $r^*$  constante:

$$r^* \simeq \frac{\alpha_{r,0} [T]_{peak,0}}{\underbrace{\alpha_{r,0} [T]_{peak,0} + \beta_{r,0}}_{=\gamma=cte.}} = \frac{\alpha_{r,1} [T]_{peak,1}}{\alpha_{r,1} [T]_{peak,1} + \beta_{r,1}} \quad (\text{A.3})$$

$$\alpha_{r,1} = \frac{\gamma \beta_{r,1}}{(1 - \gamma) [T]_{peak,1}} \quad (\text{A.4})$$

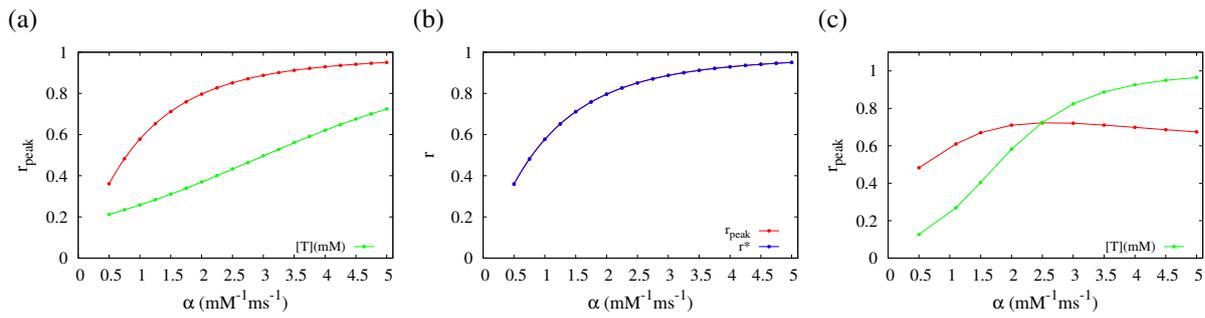


Figura 39 – **Dependência da fração de receptores sinápticos,  $r$ , com o parâmetro  $\alpha_r$ .** (a) Valores da fração de receptores sinápticos abertos e da concentração de neurotransmissores para diferentes valores de  $\alpha_r$ .  $\beta_r = 0.19 \text{ ms}^{-1}$ . (b) (vermelho) Máxima fração de receptores sinápticos abertos obtida por simulação computacional. (azul) Máxima fração de receptores sinápticos abertos calculada por meio da equação (A.2). (c) Valores da fração de receptores sinápticos abertos e da concentração de neurotransmissores calculados usando a aproximação dada pela equação (A.5).

A Figura 39(a) mostra o valor do ponto máximo da fração de receptores sinápticos ( $r_{peak}$ ) e a concentração de neurotransmissores quando  $r$  está no ponto máximo ( $[T]_{peak}$ ) para diferentes valores de  $\alpha_r$ , mantendo  $\beta_r$  fixo, obtidos por meio de integração numérica do modelo.

Na Figura 39(b) a curva em vermelho foi produzida com dados obtidos computacionalmente de integração numérica do modelo. A curva em azul foi produzida usando a equação (A.2) com os valores da Figura 39(a) para  $\alpha_r$  e  $[T]_{peak}$  mantendo  $\beta_r$  fixo. As curvas são idênticas.

Para cada valor de  $\alpha_r$  e  $[T]_{peak}$  na figura 39(a), calculamos os valores de  $\beta_r$  associados, usando a equação (A.4). Reorganizando os termos:

$$\beta_{r,1} = \frac{\alpha_{r,1}(1 - \gamma)[T]_{peak,1}}{\gamma}. \quad (\text{A.5})$$

A Figura 39(c) nos mostra o valor do  $r_{peak}$  para diferentes valores de  $\alpha_r$  usando a aproximação com os valores de  $\beta_r$  recalculados. Podemos observar que  $r_{peak}$  tende a ser constante apenas para grandes valores de  $\alpha_r$ .

Mesmo após o procedimento para se obter um mecanismo que permita variar  $\alpha_r$  mantendo  $r_{peak}$  constante, verificamos que esse modelo de sinapse química não seria adequado ao nosso objetivo, sendo, portanto, descartado.

# APÊNDICE B – ANÁLISE DE ESTABILIDADE DO MOTIF MSI

Considere um motif composto por três osciladores de fase acoplados no esquema MSI (Figura 40).

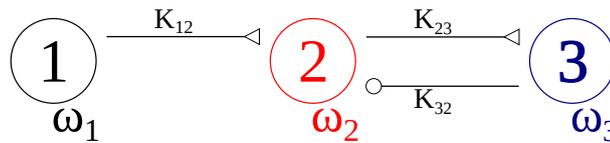


Figura 40 – **Motif de três osciladores de fase (neurônios) acoplados no formato mestre-escravo-interneurônio (MSI, do inglês *master-slave-interneuron*)**. O acoplamento do mestre (1) para o escravo (2) e do escravo para o interneurônio (3) é excitatório, e do interneurônio para o escravo é inibitório.

Considere a equação que rege uma cadeia com  $N$  osciladores de fase acoplados com atraso (equação 2.2):

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sum_{j \neq i} K_{ji} \sin(\theta_j - \theta_i - \delta_{ji}), \quad i = 1, \dots, N, \quad (\text{B.1})$$

onde  $K_{ji}$  são os parâmetros de acoplamento,  $\delta_{ji}$  é uma fase constante e  $\omega_i$  são as frequências intrínsecas. A diferença de fase entre dois osciladores será dada por:

$$\theta_{ij} \equiv \theta_i - \theta_j, \quad i < j. \quad (\text{B.2})$$

Sendo assim, o sistema de equações que rege o motif MSI composto por osciladores de fase será:

$$\begin{cases} \dot{\theta}_1 = \omega_1 \\ \dot{\theta}_2 = \omega_2 + K_{12} \sin(\theta_1 - \theta_2 - \delta_{12}) - K_{32} \sin(\theta_3 - \theta_2 - \delta_{32}), \\ \dot{\theta}_3 = \omega_3 + K_{23} \sin(\theta_2 - \theta_3 - \delta_{23}) \end{cases} \quad (\text{B.3})$$

onde  $\omega_1 \neq \omega_2 \neq \omega_3$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{23}$  e  $K_{32}$  são positivos e o sinal negativo na frente de  $K_{32}$  conta como um acoplamento inibitório.

Seja  $\theta_{12} \equiv \theta_1 - \theta_2$  e  $\theta_{23} \equiv \theta_2 - \theta_3$ , substituindo no sistema acima teremos:

$$\begin{cases} \dot{\theta}_1 = \omega_1 \\ \dot{\theta}_2 = \omega_2 + K_{12} \sin(\theta_{12} - \delta_{12}) - K_{32} \sin[-(\theta_{23} + \delta_{32})], \\ \dot{\theta}_3 = \omega_3 + K_{23} \sin(\theta_{23} - \delta_{23}) \end{cases} \quad (\text{B.4})$$

Os pontos fixos do sistema são calculados fazendo  $\dot{\theta}_{12} = 0$  e  $\dot{\theta}_{13} = 0$ . Portanto, para  $\dot{\theta}_{12}$  temos,

$$\dot{\theta}_{12} = \dot{\theta}_1 - \dot{\theta}_2 = 0 \quad (\text{B.5})$$

$$\omega_1 - \omega_2 - K_{12} \sin(\theta_{12}^* - \delta_{12}) - K_{32} \sin(\theta_{23}^* + \delta_{32}) = 0 \quad (\text{B.6})$$

e para  $\dot{\theta}_{13}$  temos,

$$\dot{\theta}_{13} = \dot{\theta}_1 - \dot{\theta}_3 = 0 \quad (\text{B.7})$$

$$\omega_1 - \omega_3 - K_{23} \sin(\theta_{23}^* - \delta_{23}) = 0 \quad (\text{B.8})$$

Isolando  $\theta_{23}^*$  na equação acima obtemos uma expressão para o ponto fixo:

$$\theta_{23}^* = \delta_{23} + \arcsin\left(\frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}}\right) \quad (\text{B.9})$$

Substituindo a equação (B.9) na equação (B.6) e isolando  $\theta_{12}^*$  no lado esquerdo obtemos uma expressão para esse ponto fixo:

$$\theta_{12}^* = \delta_{12} + \arcsin\left\{\left(\frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}}\right) - \frac{K_{32}}{K_{12}} \sin\left[\arcsin\left(\frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}}\right) + \delta_{23} + \delta_{32}\right]\right\}. \quad (\text{B.10})$$

As condições para travamento de fase em  $\theta_{12}^*$  são:

- $\left|\frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}}\right| \leq 1$  e
- $\left|\frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}} - \frac{K_{32}}{K_{12}} \sin\left[\arcsin\left(\frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}}\right) + \delta_{23} + \delta_{32}\right]\right| \leq 1$ .

Temos um sistema bidimensional formado por  $\dot{\theta}_{12}$  e  $\dot{\theta}_{13}$ . Para analisar a estabilidade dos pontos fixos do sistema calcularemos primeiro a matriz Jacobiana. Ela será dada por:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial \theta_{12}} & \frac{\partial f}{\partial \theta_{23}} \\ \frac{\partial g}{\partial \theta_{12}} & \frac{\partial g}{\partial \theta_{23}} \end{pmatrix}_{(\theta_{12}^*, \theta_{23}^*)}. \quad (\text{B.11})$$

As funções  $f(\theta_{12}, \theta_{23})$  e  $g(\theta_{12}, \theta_{23})$  serão dadas por:

$$\dot{\theta}_{12} = f(\theta_{12}, \theta_{23}) = \omega_1 - \omega_2 - K_{12} \sin(\theta_{12} - \delta_{12}) - K_{32} \sin(\theta_{23} + \delta'), \quad (\text{B.12})$$

$$\dot{\theta}_{13} = g(\theta_{12}, \theta_{23}) = \omega_1 - \omega_3 - K_{23} \sin(\theta_{23} - \delta'), \quad (\text{B.13})$$

onde usamos  $\delta_{23} = \delta_{32} = \delta'$ .

Calculando a matriz Jacobiana, teremos:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -K_{12} \cos(\theta_{12}^* - \delta_{12}) & -K_{32} \cos(\theta_{23}^* + \delta') \\ 0 & -K_{23} \cos(\theta_{23}^* - \delta') \end{pmatrix} \quad (\text{B.14})$$

A partir da matriz jacobiana podemos calcular seu traço e seu determinante. Portanto,

$$\text{Tr}(J) = -K_{12} \cos(\theta_{12}^* - \delta_{12}) - K_{23} \cos(\theta_{23}^* - \delta') \quad (\text{B.15})$$

$$\det(J) = K_{12}K_{23} \cos(\theta_{12}^* - \delta_{12}) \cos(\theta_{23}^* - \delta') \quad (\text{B.16})$$

Segundo (STROGATZ, 1997), para um sistema bidimensional (como no nosso caso) é possível classificar a estabilidade de um ponto fixo conhecendo o traço e o determinante da matriz Jacobiana do sistema.

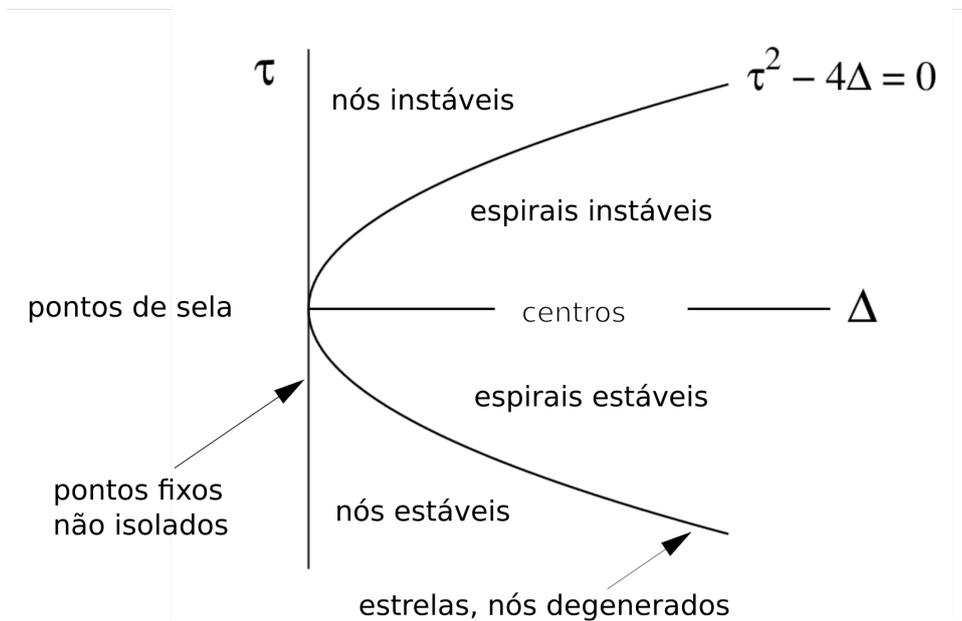


Figura 41 – Classificação da estabilidade de todos os diferentes tipos de pontos fixos em um sistema bidimensional por meio do traço e do determinante do sistema. Reproduzido de (STROGATZ, 1997).

Na Figura 41 temos um plano onde, a partir de combinações entre os sinais do traço e do determinante, é possível classificar a estabilidade de todos os tipos de pontos fixos de um

sistema bidimensional. Espera-se que os pontos fixos do nosso sistema sejam do tipo nó estável. Portanto, de acordo com a Figura 41, para um nó estável as condições são:

$$Tr(J) < 0, \quad (B.17)$$

$$det(J) > 0, \quad (B.18)$$

$$Tr^2(J) - 4det(J) > 0. \quad (B.19)$$

A partir das expressões obtidas para os pontos fixos nas equações (B.9) e (B.10), e substituindo nas expressões do  $Tr(J)$  e do  $det(J)$ :

$$Tr(J) = -K_{12} \cos \left\{ \arcsin \left\{ \left( \frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}} \right) - \frac{K_{32}}{K_{12}} \sin \left[ \arcsin \left( \frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}} \right) + 2\delta' \right] \right\} \right\} - K_{23} \cos \left[ \arcsin \left( \frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}} \right) \right], \quad (B.20)$$

$$det(J) = K_{12}K_{23} \cos \left\{ \arcsin \left\{ \left( \frac{\omega_1 - \omega_2}{K_{12}} \right) - \frac{K_{32}}{K_{12}} \sin \left[ \arcsin \left( \frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}} \right) + 2\delta' \right] \right\} \right\} \times \cos \left[ \arcsin \left( \frac{\omega_1 - \omega_3}{K_{23}} \right) \right], \quad (B.21)$$

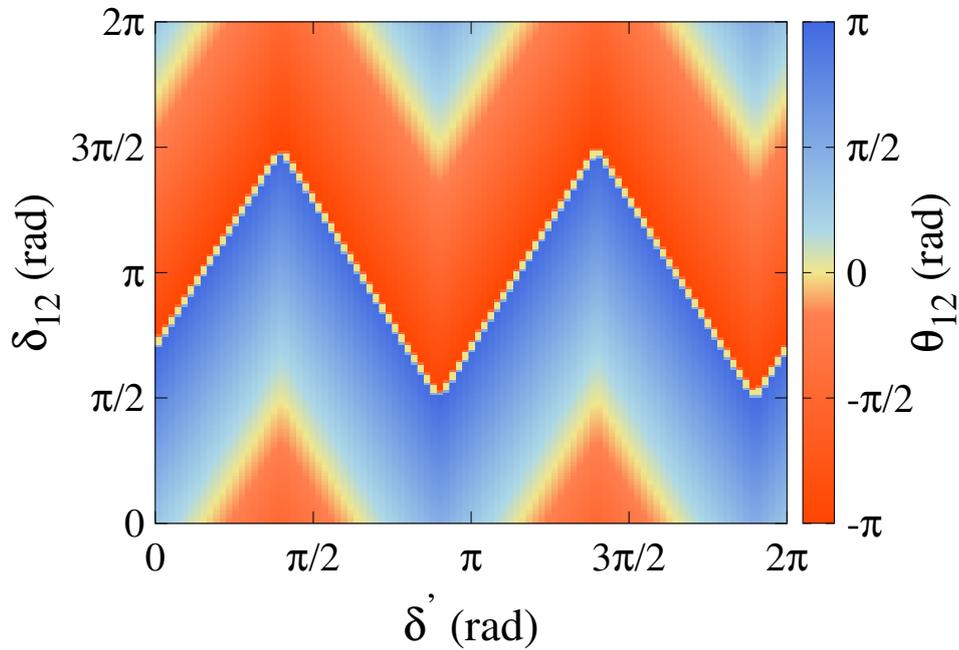


Figura 42 – **Projeção da diferença de fase no espaço de parâmetros para diferentes valores de  $\delta_{12}$  e  $\delta'$ .** Para uma diferença de fase negativa temos um regime de AS e o caso inverso um regime de DS.

Escolhemos como um exemplo, para verificar a estabilidade dos pontos fixos, os planos  $\delta_{12}$  e  $\delta'$  do espaço de parâmetros, como pode ser visto na Figura 42. Para esse caso, os valores dos

demais parâmetros que foram fixados são:  $\omega_1 - \omega_2 = 0$ ,  $\omega_1 - \omega_3 = -0.8$  e  $K_{12} = K_{23} = K_{32} = 1$ . Substituindo esses valores nas equações (B.20) e (B.21), obtemos:

$$Tr(J) = -\cos \left\{ \arcsin \left\{ -\sin \left[ \arcsin(-0.8) + 2\delta' \right] \right\} \right\} - \cos[\arcsin(-0.8)], \quad (B.22)$$

$$det(J) = \cos \left\{ \arcsin \left\{ -\sin \left[ \arcsin(-0.8) + 2\delta' \right] \right\} \right\} \cos[\arcsin(-0.8)]. \quad (B.23)$$

Analisando as equações (B.22) e (B.23) observa-se que ambas não dependem de  $\delta_{12}$ . Na Figura 43 analisamos os três casos apresentados anteriormente para classificarmos os pontos fixos como nós estáveis.

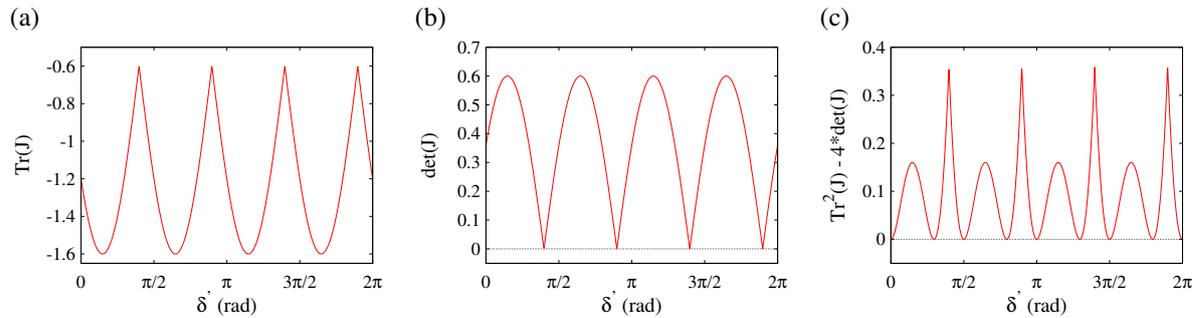


Figura 43 – **Condições para estabilidade de pontos fixos.** (a) Traço da matriz Jacobiana. (b) Determinante da matriz Jacobiana. (c) equação envolvendo o traço e o determinante ambos da matriz Jacobiana. Todos os casos são em função de  $\delta'$ .

Analisando a Figura 43 vemos que para toda a faixa de  $\delta'$  o  $Tr(J)$  é sempre negativo e tanto o  $det(J)$  quanto  $Tr^2(J) - 4det(J)$  são sempre positivos. Portanto todos os pontos fixos da Figura 42 são do tipo nó estável. Essa análise se estende a todos os pontos fixos dados por  $\theta_{12}^*$ , que podemos generalizar afirmando que todos eles serão também nós estáveis.