

- Neurociência Computacional

12.001

UMA REPRESENTAÇÃO DA EPILEPSIA TEMPORAL POR HIPERGRAFOS. <sup>1</sup>Alvarenga, M. Y.; <sup>2</sup>Baccalá, L. A.; <sup>1</sup>Sameshima, K.; <sup>3</sup>Jorge, C. L.; <sup>3</sup>Castro, L. H. M. <sup>1</sup>Patologia FMUSP; <sup>2</sup>Engenharia Elétrica USP; <sup>3</sup>Neurologia HC-FMUSP-USP

**Objetivo:**

O estudo do registro de EEG no período ictal é uma importante ferramenta para investigar possíveis regiões de foco na epilepsia temporal. Neste trabalho, resultados da análise de causalidade entre séries temporais multivariadas do período ictal foram representados por hipergrafos e subgrafos fortemente conexos associados a estes para investigar a localização de focos de atividade epiléptica.

**Métodos e Resultados:**

Foram estudados registros de EEG humano digital multicanal nos períodos ictal usando até 24 canais e obteve-se sua causalidade mútua inferida por coerência parcial direcionada. Estes registros foram divididos em trechos de tempo de 20 – 30s, representados por dígrafos. Os subgrafos fortemente conexos de cada dígrafo foram determinandos. Tais subgrafos podem representar regiões fortemente conectadas do respectivo trecho registrado. Os sugrafos fortemente conexos foram classificados por quantidade de conexões e descritos por hipergrafos. Observou-se que grande parte dos vértices dos hipergrafos assim obtidos, com maior grau de pertinência a arestas dos mesmos, correspondem aos canais envolvidos na região da lesão, apontados clinicamente, e que a retirada de tais vértices dos hipergrafos faz diminuir expressivamente a conectividade dos mesmos.

**Conclusões:**

Os resultados sugerem que a representação por hipergrafos do estudo de relações estruturais obtidas por causalidade pode contribuir para a localização de focos da epilepsia temporal.

12.002

MODULATION DEPTH EFFECTS IN THE COHERENCE OF NONLINEAR INTERACTIONS OF STEADY STATE EVOKED RESPONSES IN THE INFERIOR COLLICULUS OF RAT. <sup>1</sup>Felix, L. B.; <sup>1</sup>Moraes, J. E. <sup>\*\*</sup>; <sup>2</sup>Mendes, E. M. A. M.; <sup>1</sup>Massensini, A. R.; <sup>1</sup>Doretto, M. C.; <sup>1</sup>Moraes, M.F.D.; <sup>1</sup>Fisiologia e Biofísica UFMG; <sup>2</sup>Engenharia Eletrônica UFMG

**Objetivo:**

The role of the inferior colliculus (IC) in the processing of modulations of a sound is still a matter of study. How this nucleus processes the information contained in an amplitude-modulated tone could clarify, for example, the way specific sound parameters are distinguished by neuronal networks. One parameter of such a signal is the modulation depth, which delimitates the amount of modulation the signal carries. The spectral analysis of the evoked responses may reveal characteristics of the system, e.g. the frequency content output of a linear system is the same of the input. In this work we analyze the effect of varying the modulation depth of the stimulus input in the responses recorded in the inferior colliculus of rat.

**Métodos e Resultados:**

A 4 kHz tone was sinusoidally modulated in 105 Hz with modulation depth varying from 0 – 100%, resulting in 11 different stimulation signals. Sound stimuli were applied to the right ear of Wistar rats (n=5) and the local field potential of the IC was collected through a bipolar electrode. The LFP underwent coherence function analysis, which is a method to detect synchronized response in noise. The coherence values were accessed in the modulation band and in its higher harmonics. The results showed that the amounts of coherence of the responses are directly proportional to the modulation depth. Moreover, the harmonics of the modulation frequency were also statistically significant ( $p < 0.05$ ) across the whole protocol and follow the same pattern of response of the modulation frequency.

**Conclusões:**

The inferior colliculus has specialized mechanisms to resolve the modulation depth information. Besides, the coherent responses in the harmonics suggest that this system is nonlinear and the nonlinearities are enhanced by the modulation depth.

12.003

MODELO COMPUTACIONAL DE VIAS DE SINALIZAÇÃO DO PROCESSO DE LTP: PAPEL MEDIADOR DA  $Ca^{2+}$ /CaM NA ATIVAÇÃO DE CaMKII, ATRAVÉS DE SUA AÇÃO SOBRE A FOSFODIESTERASE, PP2B E ADENILATO CICLASE. <sup>1</sup>Antunes, G.; <sup>2</sup>Roque, A. C.; <sup>1</sup>Psicobiologia FFCLRP-USP; <sup>2</sup>Física e Matemática FFCLRP-USP

**Objetivo:**

A ativação da proteína quinase dependente de  $Ca^{2+}$ /CaM tipo II (CaMKII), através de associação com  $Ca^{2+}$ /CaM, seguida por autofosforilação, é um dos fenômenos centrais para a ocorrência de LTP. A CaMKII ativada retorna a sua atividade basal através da ação de fosfatases, destacando-se a proteína fosfatase 1 (PP1). Um dos principais processos de retroalimentação positiva do LTP consiste na fosforilação do Inibidor-1 (In-1), pela proteína quinase dependente de AMPc (PKA), determinando sua associação com a PP1, inibindo-a. Porém, a desfosforilação do In-1 pela proteína fosfatase 2B (PP2B) restaura a ação da PP1. Um mecanismo chave desse processo é o fato da calmodulina (CaM), ligada ao cálcio ( $Ca^{2+}$ /CaM), atuar como ativador da PP2B, CaMKII, adenilato ciclase (AC), responsável pela formação de AMPc, e fosfodiesterase (PDE), degradador de AMPc. Com base nesse fato, nós construímos um modelo computacional contendo todas essas vias, com o objetivo de estudar o papel de diferentes concentrações de  $Ca^{2+}$ , formando  $Ca^{2+}$ /CaM, na ativação de CaMKII.

**Métodos e Resultados:**

O modelo foi construído através de equações diferenciais ordinárias e simulado no MATHEMATICA 5.1, utilizando o método numérico Runge-Kutta. As vias foram simuladas com base em constantes de velocidade e catalíticas retiradas de artigos experimentais, contendo  $Ca^{2+}$ , CaM, CaMKII, AC, PDE, PP2B, AMPc, PKA, PP1 e In-1, e processos de ativação/desativação, formação/degradação, fosforilação/desfosforilação. Nossos resultados demonstraram alta ativação da CaMKII para concentrações altas de  $Ca^{2+}$  ( $>50\mu M$ ), devido a ativação da PKA, em comparação com baixa ativação de CaMKII para baixas concentrações de  $Ca^{2+}$  ( $<20\mu M$ ), como consequência de maior ativação de PP2B.

**Conclusões:**

Nossos resultados apontam a existência de um mecanismo de inibição competitiva entre PP2B, AC e PDE por  $Ca^{2+}$ /CaM na ativação de CaMKII em processos de plasticidade como o processo de LTP.

12.004

EXPLORANDO A ORIGEM DAS OSCILAÇÕES ELÉTRICAS EM UM MODELO BIOFÍSICO DO SISTEMA OLFATIVO. <sup>1</sup>Simões de Souza, F. M. S.; <sup>2</sup>Roque, A. C.; <sup>1</sup>Psicologia FFCLRP-USP; <sup>2</sup>Física e Matemática FFCLRP-USP

**Objetivo:**

Esse trabalho utiliza um modelo biofísico do epitélio, bulbo e córtex olfativo para estudar as relações entre a organização sináptica, propriedades elétricas e a função olfativa. Particularmente, são explorados aspectos associados ao processamento da informação ao longo de seu percurso da camada receptora até estruturas mais centrais.

**Métodos e Resultados:**

O modelo foi construído no neurosimulador GENESIS. O epitélio olfativo foi construído com 2500 células receptoras olfativas, distribuídas em uma matriz de 50 x 50 posições. O bulbo olfativo foi feito com duas camadas de células, distribuídas em duas matrizes. Uma matriz de 8 x 8 posições, contendo 64 células mitrales, e outra de 10 x 10 posições, contendo 100 células granulares, respectivamente. O córtex piriforme foi desenvolvido com 96 células piramidais, distribuídas em uma matriz de 16 X 6 posições, e três camadas de interneurônios com 75 células cada, dispostas em matrizes de 15 x 5 posições, denominadas camada de neurônios multipolares, camada de neurônios horizontais e camada de neurônios globulares.

Foi desenvolvida uma função que gera a corrente receptora a partir de uma frequência respiratória e das concentrações de odores no epitélio. Desta maneira, foi possível injetar essas correntes receptoras, que representam o estímulo de entrada do modelo, diretamente no corpo celular dos neurônios receptores.

O modelo mostrou que as componentes lentas nas frequências das oscilações elétricas geradas no bulbo e no córtex piriforme estão diretamente associadas as frequências respiratórias e as

concentrações de odores na camada receptora, enquanto as componentes rápidas das oscilações estão relacionadas com a atividade sináptica intrínseca de cada camada de neurônios.

**Conclusões:**

Os resultados obtidos propõem uma explicação plausível para a origem das oscilações elétricas no sistema olfativo de vertebrados, e sugerem que as frequências respiratórias e a atividade sináptica têm um papel fundamental no processamento da informação olfativa.

12.005

EMERGÊNCIA DE MECANISMO DE SELEÇÃO DE ESTÍMULOS EM REDES NEURAIS ARTIFICIAIS COM APRENDIZADO HEBBIANO. <sup>1</sup>Feher da Silva, C.; <sup>2</sup>Caticha, N.; <sup>1</sup>Baldo, M. V. C.; <sup>1</sup>Fisiologia e Biofísica ICB I-USP; <sup>2</sup>Física USP

**Objetivo:**

Desenvolver uma simulação de vida artificial onde redes neurais (RNs) com poder de processamento variável e capacidade de aprendizado são expostas a estímulos com diferentes relevâncias, analisando a detecção e a discriminação dos estímulos.

**Métodos e Resultados:**

Uma simulação de Vida Artificial foi desenvolvida em computador na qual animais artificiais possuem RNs com três nós de entrada, um número variável de nós internos e um nó de saída. São fornecidos como entrada às RNs dois estímulos pertencentes ao conjunto {0, 1}. Eles indicam se um objeto apresentado é “alimento” ou “não-alimento” com diferentes graus de confiabilidade. A saída da RN indica se o animal come ou não o objeto apresentado naquele instante. O grau de adaptação (GA) do animal é determinado pela quantidade de alimentos (ganho de +1) e não-alimentos (perda de -2) ingeridos. A cada instante, a RN recebe como entrada a variação do GA no instante anterior como retroalimentação. Os parâmetros das RNs evoluem por algoritmo genético, assim como aprendizado hebbiano. Simulações foram realizadas variando o poder de processamento das RNs e o grau de confiabilidade dos estímulos. Após 10000 gerações, as RNs dos 10 indivíduos com maior GA foram analisadas. Nas simulações realizadas até o momento os dois estímulos têm o mesmo grau de confiabilidade. A esperança de GA máximo nestas simulações é 3320. Quando a RN não possuía nós internos, o GA foi 1182,6 ± 33,04. Com 3 nós em uma camada interna, o GA foi 2257,6 ± 198,29. Com 6 nós em uma camada interna, o GA foi 2131,1 ± 71,37. Foi observado que os animais com RNs menores agem com base em apenas um dos estímulos, por isso o GA é menor.

**Conclusões:**

Os resultados indicam que as RNs estudadas até agora não são capazes de processar os dois estímulos e por isso não obtêm um GA próximo ao máximo esperado. Isso pode ser devido a um número insuficiente de neurônios.

12.006

NEUROPSIN, TRYPSIN AND LM-TL: STRUCTURAL COMPARISON OF THREE SERINE PROTEASES. <sup>1</sup>Geraldo, R. B.; <sup>2</sup>Rodrigues, C. R.; <sup>3</sup>Zingali, R.; <sup>1</sup>Castro, H. C. <sup>1</sup>Biologia Celular e Molecular UFF; <sup>2</sup>Farmácia UFRJ; <sup>3</sup>ICB-UFRJ

**Objetivo:**

Neuropsin is a serine-protease present in neurons and glial cells involved in memorization and learning process. Herein neuropsin was compared to other two serine-proteases: trypsin involved in the digestive process and Lm-TL from *Lachesis muta* venom. Our purpose is identify the structural features responsible for their different biological functions, despite the high conservation of their 3D-structure.

**Métodos e Resultados:**

Neuropsin and trypsin crystal structures were from Protein Bank Date, while LM-TL structure was constructed using thrombin and TSV-PA as templates in the Swiss-PDBview 3,7 program. The primary structure alignment revealed, as expected, the conservation of catalytic triad (His57, Asp 102, Ser 195) and S1 position (Asp189). However, variations in S2 and S3 positions are noticed among neuropsin (Pro95 and Lys175), and Trypsin and Lm-TL (Gly216 and Gly226). Comparing the secondary structures, the same number of  $\beta$ -sheet structures is observed for all proteases in contrast to  $\alpha$ -helix, since neuropsin present an extra smaller one. In order to stabilize their folding,

five disulfide bonds are also strictly conserved in these enzymes. The electrostatic potential map analysis showed trypsin with a positive patch distributed all over structure compared to neuropsin and LM-TL. Interestingly neuropsin and LM-TL showed equilibrium of negative and positive regions in accord to their similar biological activity (*i.e.* effect upon the central nervous system).

**Conclusões:**

Our analysis suggested that specific difference of these enzymes are more related to the distribution of the aminoacids in their surface than to their final 3D-structure folding. This study can contribute in the future for a more specific designing of new inhibitors for the treatment of diseases in which these enzymes are involved.

12.007

DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE ESTACIONARIEDADE (TE) ASSOCIADO A SINAIS DE ATIVIDADE NEURAL ESPONTÂNEA (ANE), CAPTADOS POR MATRIZES MULTIELETRODO (MEAS). <sup>1</sup>Roman-Campos, D.; <sup>2</sup>Destro-Filho, J. B.; <sup>1</sup>Resende, E. S. <sup>1</sup>Medicina UFU; <sup>2</sup>Engenharia Biomédica UFU

**Objetivo:**

A técnica de captação de sinais de células neurais por MEAs possibilita o estudo da atividade elétrica de redes neurais biológicas, fundamentando os trabalhos em codificação neural atuais. Tendo em vista a não-estacionariedade dos sinais ANE, é necessária a estimação de um intervalo máximo de tempo, denominado TE, durante o qual as características estatísticas destes sinais se mantenham, o que está associado à fisiologia do sistema. Este trabalho objetiva estimar o TE de um conjunto de sinais ANE, o que permite determinar um janelamento ótimo para a aplicação de outras ferramentas estatísticas de análise dos dados.

**Métodos e Resultados:**

Os sinais ANE foram obtidos de neurônios corticais em cultura (embriões de ratos de 18 a 19 dias), e a captação de sinais segundo método descrito na literatura. A determinação do TE foi realizada com base na observação cuidadosa das variações temporais dos histogramas calculados ao longo de todo trecho de sinal ANE. Para cada bloco de K amostras contíguas de sinal de um canal da MEA, estimaram-se os respectivos histogramas, cada qual destes subdividido em U intervalos. Em seguida, a distância de cada histograma ao histograma médio foi medida através do critério do Erro Quadrático Médio. Realizando este procedimento para todos os canais da MEA, constatou-se que, para intervalos de U [400, 500] e K [500, 1000], essas distâncias eram irrelevantes, demonstrando que as características estatísticas do sinal se mantinham. Conseqüentemente, o TE é estimado como sendo 800 amostras, ou seja, considerando uma amostragem de 10 Hz, TE = 3,2 segundos.

**Conclusões:**

As características estatísticas dos sinais ANE estudados alteram-se, em média, a cada 3.2 segundos. O significado da mudança do sinal é atribuída, principalmente, à alterações da conectividade da rede neural biológica.

**Apoio financeiro:** CNPq