

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - FÍSICA

KELLY CRISTIANE IAROSZ

AUTÔMATOS CELULARES EM BIOFÍSICA

PONTA GROSSA
2013

KELLY CRISTIANE IAROSZ

AUTÔMATOS CELULARES EM BIOFÍSICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito para a obtenção do título de Doutor(a) em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo S. Baptista.

PONTA GROSSA

2013

Ficha Catalográfica Elaborada pelo Setor Tratamento da Informação BICEN/UEPG

I11a Iarosz, Kelly Cristiane
Autômatos celulares em biofísica/ Kelly Cristiane Iarosz. Ponta
Grossa, 2013.
83 f.

Tese (Doutorado em Ciências – área de concentração : Física),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo S. Baptista.

1. Autômato celular. 2. Câncer. 3. Neurônios I. Batista, Antonio
Marcos. II. Baptista, Murilo S. III. Universidade Estadual de Ponta
Grossa. Doutorado em Ciências. IV. T.

CDD : 574.191

TERMO DE APROVAÇÃO

KELLY CRISTIANE IAROSZ

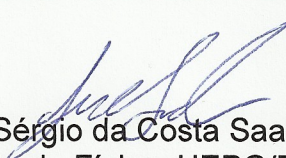
“AUTÔMATOS CELULARES EM BIOFÍSICA”

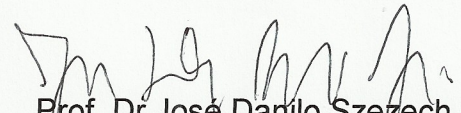
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências - Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Orientador:

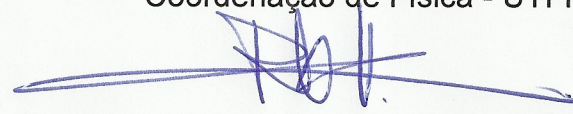

Prof. Dr. Antonio Marcos Batista
Departamento de Matemática e Estatística, UEPG/PR

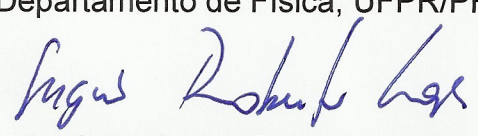
Presidente da Banca


Prof. Dr. Sérgio da Costa Saab
Departamento de Física, UEPG/PR


Prof. Dr. José Danilo Szezech Júnior
Departamento de Matemática e Estatística - UEPG/PR


Prof. Dr. Adriano Doff Sotta Gomes
Coordenação de Física - UTFPR/PR


Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana
Departamento de Física, UFPR/PR


Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes
Departamento de Física, UFPR/PR

Ponta Grossa, 22 de fevereiro de 2013

AGRADECIMENTOS

- À Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de Aberdeen, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Programa PDSE;

- Ao orientador Prof. Dr. Antonio Marcos Batista por seus ensinamentos durante o doutorato e pelos muitos puxões de orelha para que me tornasse uma profissional cada vez melhor;

- Às agências de fomento: CAPES, CNPq e Fundação Araucária;

- Aos funcionários da instituição, em especial á Josecler, Samuel e Márcia por seus muitos trabalhos prestados na secretaria da pós-graduação e PROPESP, ás funcionárias da limpeza pela competência e humildade, ás cozinheiras do R.U. pelas inúmeras refeições ao longo dos meus anos de UEPG e aos vigilantes pela gentileza em abrirem as portas do Bloco L nos muitos finais de semana e feriados para que eu pudesse adentrar;

- Aos professores André Mauricio Brinatti, Rosângela Menegotto Costa, Silvio Luiz Rutz da Silva, Francisco Carlos Serbena, Gelson Bisciaia de Souza, José Danilo Szezech Júnior, Sérgio da Costa Saab, Ricardo Luiz Viana, Sergio Roberto Lopes e Adriano Doff Sotta Gomes pelas colaborações em minhas bancas de qualificação e de pré-defesa e defesa de Tese;

- Aos professores Antonio Marcos Batista, Ricardo Luiz Viana, Sergio Roberto Lopes, Iberê Luiz Caldas, Murilo da Silva Baptista e Celso Grebogi pelos trabalhos desenvolvidos em parceria e pelas muitas mostras de como é o caminho da pesquisa, como ser profissional, responsável e ainda ser uma pessoa de bem;

- Ao professor Thadeu Josino Pereira Penna pelas sugestões com os Autômatos Celulares, e ao Dr. Antonio de Pádua Gomes da Silva responsável pelo Centro de Citologia e Patologia do Paraná, pela atenção dada a minha pessoa durante a minha estadia para estudos no estabelecimento;

- Ao Professor Dr. Murilo da Silva Baptista, pelo profissionalismo na coorientação deste trabalho, pela amizade e ensinamentos;

- Ao Professor Dr. Celso Grebogi , pelo profissionalismo, recepção e atenção. Pela

amizade e pelas enriquecedoras conversas;

- À todos os colaboradores diretos ou indiretos pelo esforço e dedicação aos trabalhos nestes anos de doutoramento tanto no Brasil quanto no exterior;

- Aos meus pais (Leni e Bronislau), por serem pais durante todos os anos, me ensinando há não acertar meu relógio pelo relógio dos outros;

- Aos meus irmãos (Kessi e Bruno), pelos momentos de irmãos, os dois extremos: risos e lágrimas;

- Ao Batista, meu esposo, agradeço pelo amor, paixão e completeza. Por todos os momentos, pelo apoio nas decisões tomadas durante os anos que estamos juntos, enfim, por me permitir fazer parte dele assim como permito fazer parte de mim;

- Obrigada a família pelas alegrias quando estamos juntos, e pelas tristezas também... afinal de contas, só sente dor quem está vivo...

- À Kelly Paty, Fabiano Ferrari, Júlia, Plauto e Selma pela amizade profunda e de longa data. Pela parceria nos muitos momentos de alegria e pelo companheirismos nas horas nem tão boas assim.

- À 105, que passa a ser parte da vida de quem adentra suas portas, somos mais que uma grande família!!! Todos nós, depois da entrada na pós-graduação passamos muito tempo juntos e aprendemos muitas coisas uns dos outros. Batista, Vardo, Fabiano, Brad, Danilo, Marli, Moisés, Paulo, Regiane, Robson e Ricardo, agradeço a todos vocês por fazerem parte da minha vida. E obrigado por me ajudarem a quebrar feitiços no jogo da bolinha (brincadeira);

Resumo

Nesta tese apresenta-se um modelo de autômato celular onde insere-se um tempo de atraso, representado pelo intervalo entre o momento em que a célula é afetada e o tempo em que sua variável de estado é atualizada. Estudou-se a proliferação de células cancerígenas, considerando-se sua metástase para tecidos normais. Com um autômato celular simples modelou-se o sistema biológico, atribuindo a essas classes espaço temporais utilizando-se a distância de Hamming como forma de diagnóstico. Por meio do diagnóstico observou-se a supressão de células cancerígenas quando os parâmetros do sistema são variados. Posteriormente, estudou-se a relação existente entre o tempo de atraso no ciclo celular e o tempo para que a metástase ocorra. Além dos pontos citados acima, ainda apresenta-se nesta tese o estudo da taxa de disparos de uma rede neuronal com sinapses elétricas e químicas, modeladas por um autômato celular. Propõe-se um mecanismo simples, onde conexões não-locais são incluídas na rede aleatoriamente com probabilidade especificada no modelo. Um tempo de atraso é inserido no modelo, desta forma, produz-se a atividade auto-sustentável, verifica-se uma gama de probabilidades de conexão com as quais os disparos neuronais podem ocorrer, bem como uma probabilidade crítica de conexões não locais para que os disparos venham cessar na ausência do tempo de atraso. Essa probabilidade crítica depende do tamanho da rede e segue uma lei de potência. Calculou-se também o fator de amplificação da taxa de disparos, variando a probabilidade de conexões e o tempo de atraso para tamanhos diferentes de rede. Por fim apresenta-se alguns pontos sobre a influência de células cancerígenas na taxa de disparos em uma rede neuronal.

Palavras-chave: Autômato celular, câncer, neurônios.

Abstract

In this thesis we considered cellular automaton model with time delay. Time delay included in this model reflects the delay between the time in which the site is affected and the time in which its variable is updated. Firstly, we studied the growth of cancer considering the infiltration of cancer cells in normal tissues. It was used a simple cellular automaton that models a biological system, which is classified in spatio-temporal classes using the Hamming distance as a form of diagnosis. With this diagnosis it was possible to observe the suppression of cancerous cells, varying the system parameters. We also studied the relation between the time delay in the cell cycle and the time to start the metastasis, using suitable numerical diagnostics. Moreover, we study the firing rate properties of a cellular automaton model for a neuronal network with chemical synapses. We propose a simple mechanism in which the nonlocal connections are included, through electrical and chemical synapses. In the latter case, we introduce a time delay which produces self-sustained activity. Nonlocal connections, or shortcuts, are randomly introduced according to a specified connection probability. There is a range of connection probabilities for which neuron firing occurs, as well as a critical probability for which the firing ceases in the absence of time delay. The critical probability for nonlocal shortcuts depends on the network size according to a power-law. We also compute the firing rate amplification factor by varying both the connection probability and the time delay for different network sizes. A issue that would be interesting to explore in future works is the influence of cancerous cells on the firing rate in a neuronal network considering cellular automaton.

Keywords: Celular automata, cancer, neuron.

Lista de Tabelas

2.1	Diferença entre as duas linhas de evolução de um autômato celular onde é aplicada a regra 30.	p. 10
4.1	Valores descritos no trabalho de Qi e colaboradores [1].	p. 25
5.1	Matriz Adjacência (a_{ij}) da rede baseada em Newman-Watts representada na figura 5.1.	p. 42

Lista de Figuras

- 2.1 Representação das células de um autômato celular unidimensional. A célula central é dada por “ a_0 ”, a vizinhança esquerda e direita por “ a_{-1} ” e “ a_1 ”, respectivamente. p. 5
- 2.2 Combinações para vizinhança de um autômato celular unidimensional. Em (a) encontra-se a representação em cores e em (b) a representação binária. p. 5
- 2.3 Representação de um autômato celular natural, observado nas *Conus Textile*. p. 6
- 2.4 Aplicação da regra 90 proposta por Stephen Wolfram. p. 7
- 2.5 Evolução temporal de um autômato celular unidimensional considerando a regra 90. Os pontos pretos representam os estados com valor 1. p. 7
- 2.6 Vizinhança de John Von Neumann. Em branco a célula central, em preto as primeiras células vizinhas, em cinza as vizinhas secundárias e achuradas as terciárias. p. 8
- 2.7 Autômato celular bidimensional conhecido como “*Jogo da Vida*”. Em (a) apresenta-se a configuração no passo de tempo $t=0$, em (b) apresenta-se a contagem da vizinhança e em (c) apresenta-se a evolução para $t=1$ p. 9
- 2.8 Evolução temporal de autômatos celulares unidimensionais considerando em (a) regra 222, (b) regra 190, (c) regra 90 e em (d) regra 30, na figura os pontos pretos representam as posições com valor 1 e os espaços em brancos com valor 0. p. 12
- 2.9 Distância de Hamming para autômatos celulares unidimensionais considerando (a) regra 222, (b) regra 190, (c) regra 90 e (d) regra 30. p. 13

2.10	Aglomerados formados na evolução da regra 90 do AC unidimensional apresentado em (a), em (a.1) e (a.2) apresenta-se uma maximização das regiões delimitadas pelos quadros em vermelho em (a).	p. 14
2.11	Contagem de aglomerados utilizando o algoritmo de Hoshen-Kopelman.	p. 14
3.1	Em (a) observa-se a representação dos astrócitos (C), e oligodendrócitos (D) do cerebelo, neurônios (B) e axônio (A). Em (b) mostra-se o formato de um astrócito, um oligodendrócito e de uma microglia.	p. 20
3.2	Encéfalo humano com 1,510 g e 170 bilhões de células (86 bilhões de neurônios, 84 bilhões de glíocitos), dividido em três regiões cerebrais com suas respectivas porcentagens de neurônios.	p. 21
3.3	Estrutura morfológica de neurônios.	p. 22
3.4	Em (a) observa-se o trabalho de 1899 feito por Santiago Ramón y Cajal. Em (b) representam-se neurônios de diversos tipos morfológicos, localizados em diferentes regiões do sistema nervoso.	p. 23
4.1	Posição ocupada pelas células em um autômato celular quando $d \leq d_c$ e $d > d_c$. Com probabilidade de ocupação idêntica para ambas as situações.	p. 26
4.2	Representação de um tecido com células cancerígenas evoluindo segundo regras de autômatos celulares. Em vermelho encontram-se as células cancerígenas, em preto as células resultantes dos processos citotóxicos e em turquesa células mortas.	p. 27
4.3	Evolução temporal do número de células cancerígenas.	p. 28
4.4	Evolução temporal da distância de Hamming considerando $N = 100$, $p_3 = p_4 = 0,4$; $d_c = 3,85$; $p_2 = 0,4$; (a) $p_1 = 0,68$ e (b) $p_1 = 0,60$	p. 29
4.5	Representação da ocorrência da supressão de células cancerígenas diagnosticada por meio da distância de Hamming.	p. 30
4.6	Representação do tempo para que ocorra a supressão das células cancerígenas, considerando-se $p_2 = 0,2$ em (a) e $p_2 = 0,3$ em (b).	p. 31

4.7	Divisão do núcleo de uma célula eucariótica representando o processo da mitose celular.	p. 32
4.8	Representação da transição de estado celular de (a) para (b) descrevendo a possibilidade de proliferação do sítios sombreados, serem ocupados por células normais. De (a) para (c) descreve-se a possibilidade do processo citotóxico e de (c) para (d) substitui-se o complexo por uma célula morta.	p. 33
4.9	A evolução temporal do número de células cancerígenas inicial para tamanhos diferentes de rede, tempo de atraso e ϕ , considerando-se: $p_1 = 0,74$; $p_2 = 0,2$; $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$; em (a) 100×100 , $\phi = 10^3$, $\tau = 0$ (curva preta) e em $\tau = 5$ (curva vermelha), (b) 1300×1300 , $\tau = 850$ e $\phi = 1,7 \times 10^6$	p. 34
4.10	Em (a) apresenta-se o gráfico de recorrência das células cancerígenas quando os valores de tempo de atraso são modificados $\tau = 0$ (curva preta) e $\tau = 6$ (curva vermelha). Representa-se o comportamento mutável do tumor quando um tempo de atraso é inserido no modelo. Nas figuras (b) e (c) apresentam-se os respectivos espectros de potência.	p. 35
4.11	Séries temporais do número de aglomerados para $\tau = 0$, $\phi = 1000$, $d_c = 3,85$; $p_2 = 0,2$; $p_3 = p_4 = 0,4$; $p_1 = 0,74$ (linha preta) e $p_1 = 0,4$ (linha azul).	p. 36
4.12	Ocorrência de metástase ($\mathcal{A} > \mathcal{A}_j$), considerando os parâmetros $N = 100$, $\phi = 1^3$, $d_c = 3,85$, $p_3 = p_4 = 0,4$ e $A_c = 50$. Na região em cinza representam-se as probabilidades de proliferação p_1 que pode-se assumir, dentro dos quais a metástase ocorre, mesmo existindo p_2	p. 37
4.13	Representação do tempo T_{met} onde inicia-se a metástase, considerando-se $N = 100$; $\phi = 1000$; $d_c = 3,85$; $p_3 = p_4 = 0,4$; $p_2 = 0,2$; $p_1 = 0,5$; $\tau = 0$ em (a) e (c); e $\tau = 10$ em (b) e (d).	p. 38
5.1	Representação uma rede mundo pequeno baseada em Newman-Watts com $N = 9$ nós (representando-se os neurônios) e condições de contorno livres.	p. 40
5.2	Representação da inserção de atalhos obedecendo a proposta de Newman-Watts.	p. 41

5.3	Evolução temporal de um autômato celular com $N = 5$ neurônios, conexões locais, e $\mu = 5$ estados refratários. As posições marcadas em preto representam $x_i = 1$, cinza representam $2 \leq x_i \leq 4$ e branco $x_i = 0$	p. 44
5.4	Evolução temporal da atividade neuronal com $N = 100$ e $\mu = 5$, em preto têm-se os neurônios disparando $x_i = 1$, em vermelho no estado refratário $2 \leq x_i \leq \mu - 1$, em branco os ociosos $x_i = 0$. Em (a) considera-se $p = 0$ e $\tau = 0$, em (b) considera-se $p = 7 \times 10^{-4}$ e $\tau = 0$. Em (c) e (d) apresenta-se a densidade para as condições idênticas as de (a) e (b), respectivamente.	p. 46
5.5	Evolução temporal da atividade neuronal com $N = 100$, $\mu = 5$, em preto têm-se os neurônios disparando $x_i = 1$, em vermelho os no estado refratário $2 \leq x_i \leq \mu - 1$, em branco os ociosos $x_i = 0$. Em (a) considera-se $p = 7 \times 10^{-4}$ e $\tau = 10$, em (b) considera-se $p = 7 \times 10^{-4}$ e $\tau = 100$. Em (c) e (d) apresenta-se a densidade para as condições idênticas a (a) e (b).	p. 47
5.6	Efeitos da probabilidade de conexões não-locais nas taxas médias de disparos dos neurônios acoplados no sistema $\langle F \rangle$ (em preto) e sem o acoplamento local $\langle f \rangle$ (em vermelho). Considerou-se $N = 100$, $\mu = 5$ e uma matriz conectividade de 1000 tempos. Em (a) apresenta-se $\tau = 0$, (b) $\tau = 10$ e (c) $\tau = 100$	p. 49
5.7	Em (a) apresenta-se a simulação da probabilidade crítica de conexões p em função do tamanho da rede N . Em (b) mostra-se o fator de amplificação A em função da probabilidade de conexões p . As linhas representam a linearização dos pontos. Sendos os valores adotados para a simulação são idênticos aos valores das figuras anteriores, salvo o tempo de atraso $\tau = 0$	p. 51
5.8	Fator de amplificação A em função do tempo de atraso τ para uma rede com probabilidade de conexão $p = 0,1$ e diferentes tamanhos de rede: $N = 100$ (círculos em azul), $N = 500$ (quadrados em preto) e $N = 1000$ (triângulos em vermelho). A linha sólida representa a linearização dos pontos.	p. 52
5.9	Espaço de parâmetros probabilidade de conexões em função do tempo de atraso. Apresenta-se a região em branco correspondente a atividade auto-sustentável e em cinza o desaparecimento da taxa de disparos.	p. 53

- 5.10 Representação de uma rede neuronal acometida de proliferação de células cancerígenas, com tamanho da rede 100×100 , $t = 50$. Em preto têm-se os neurônios vivos (ociosos), em laranja representa-se os neurônios disparando e em branco encontram-se os neurônios mortos devido a proliferação das células cancerígenas. p. 54
- 5.11 Evolução temporal da taxa de disparos. Para todos os três quadros utilizou-se os valores citados por Qi e colaboradores [1] $N = 100$, $p_1 = p_2 = 0$, $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$ p. 56
- 5.12 Evolução temporal da taxa de disparos. Para todos os seis quadros utilizou-se $N = 100$, $p_2 = 0,4$; $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$ p. 58

Sumário

1	Introdução	p. 1
2	Autômatos Celulares	p. 3
2.1	Vizinhança dos Autômatos Celulares	p. 4
2.2	Distância de Hamming	p. 9
2.3	Algoritmo de Hoshen-Kopelman	p. 12
3	Aplicação	p. 16
3.1	Biofísica	p. 16
3.2	Células	p. 16
3.2.1	Tumores	p. 17
3.2.2	Células glias	p. 19
3.2.3	Neurônios	p. 21
4	Proliferação celular	p. 24
4.1	Modelo para proliferação celular	p. 24
4.2	Modelo para proliferação celular com tempo de atraso	p. 31
5	Disparos neuronais	p. 39
5.1	Modelo para estudo da taxa de disparos neuronais	p. 39

5.2	Modelo para estudo da taxa de disparos neuronais em sistemas com células glias e neurônios	p. 52
6	Conclusões	p. 59
7	Trabalhos Futuros	p. 61
	Referências Bibliográficas	p. 62

1 *Introdução*

O presente trabalho de doutoramento trata-se da aplicação de autômatos celulares (AC) em sistemas biológicos de proliferação celular e redes neuronais, ou seja, em biofísica. Após definido que esse seria o assunto passou-se há um extenso trabalho de buscas por referências bibliográficas. A bibliografia selecionada dentre muitas para base de desenvolvimento o trabalho colaborou para decisão do caminho a seguir. Esta intitula-se “*A cellular automaton model of cancerous growth*”, foi proposta por Qi e colaboradores em 1993 [1] e apresenta a ação do sistema imunológico contra o câncer considerando-se principalmente o crescimento e proliferação das células cancerígenas em ratos, bem como o comportamento do sistema imunológico e a pressão dentro de um tumor.

A ideia inicial somada aos estudos da bibliografia [1] e das citações contidas nela, resultaram nos trabalhos “*Suppression of cancerous cells in cellular automaton*” [2] e “*On a cellular automaton with time delay for modelling cancer tumors*” [3]. Nos trabalhos citados acima encontra-se a supressão celular, por meio de classes [13] realiza-se o diagnóstico do grau do tumor simulado [2], estuda-se meios para minimização do câncer e processos citotóxicos [4,5]. Por fim, nestes trabalhos, reproduz-se satisfatoriamente todos os processos citológicos descritos por Qi e colaboradores [1] com um modelo mais realístico que leva em consideração o tempo de atraso ocorrido no processo de mitose celular [3].

Além dos estudos referentes as bibliografias [2,3], aplica-se o modelo de autômatos celulares em redes neuronais. Baseando-se nos trabalhos “*Physics of psychophysics: Stevens and Weber-Fechner laws are transfer functions of excitable media*” [6], “*Intensity coding in two-dimensional excitable neural networks*” [7], “*Excitable scale free networks*” [8] e suas referências, desenvolveu-se uma rede neuronal para o estudo da taxa de disparos neuronais levando em consideração as sinapses elétricas e químicas. Esse estudo encontra-

se no trabalho “*The influence of connectivity on the firing rate in a neuronal network with electrical and chemical synapses*” [9].

Durante o período de maio a setembro de 2012 o trabalho foi desenvolvido com o apoio do “*Programa Institucional de Doutorado Sanduíche no Exterior - PDSE*” junto ao grupo de Sistemas Complexos do Institute of Complex Systems and Mathematical Biology na University of Aberdeen, Escócia com a supervisão do Prof. Dr. Murilo da Silva Baptista. Neste período deu-se o início da união entre os trabalhos envolvendo a proliferação de células cancerígenas e rede neuronal. Podendo-se assim estudar o que ocorre com a taxa de disparos neuronais quando existem perdas de neurônios na rede e abrindo novos problemas a serem destacados como trabalhos futuros.

Em paralelo ao trabalho de doutoramento foram desenvolvidos em colaboração com pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR - Brasil, Universidade de São Paulo, São Paulo/SP - Brasil, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN - Brasil e da Humboldt University Berlin - Alemanha, os trabalhos “*Radial dependence of self-organized criticality behavior in TCABR tokamak*” [10], “*Self-organized criticality in MHD driven plasma edge turbulence*” [11] e “*Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free ('rich-club') neuronal networks*” [12].

Os trabalhos produzidos durante o período de doutoramento são explicados nesta tese. A estrutura escolhida para explanar sobre as atividades de pesquisa realizadas encontra-se dividida em seções. Na primeira seção 1 tem-se a introdução do trabalho, na segunda 2 apresentam-se os autômatos celulares, a distância de Hamming e o algoritmo de Hoshen-Kopelman; na terceira 3 discorre-se sobre os sistemas nos quais foram aplicados os autômatos celulares, nas seções seguintes 4.1 e 5 apresenta-se o estudo da dinâmica de proliferação de tumores e o estudo da dinâmica de uma rede neuronal analisando-se a taxa de disparos neuronais, respectivamente. Por fim, nas duas últimas seções 6 e 7 encontram-se as conclusões e trabalhos futuros.

2 *Autômatos Celulares*

Autômatos celulares ou simplesmente AC, são modelos matemáticos discretos no tempo, no espaço e nas variáveis dinâmicas [13, 14]. Seus estados variam de acordo com regras, e estas são atribuídas dependendo do que se deseja reproduzir. A evolução de um AC é dinâmica, e desta surgem comportamentos complexos devido a interação que ocorre entre as vizinhanças [13].

Observando-se essa definição, o leitor pode ainda perguntar-se o porquê da escolha de um modelo tão simples, baseado apenas em regras e respostas da vizinhança. A escolha se deu pelo fato de com AC ser possível obter respostas assim como também usando modelos mais complexos [15, 16]. A grande diferença está justamente no fato de ser simples e não simplista. Simples porque não traz nada além do necessário para cumprir seu objetivo e não simplista por que considera aspectos importantes, e por isso acaba não sendo vago, atingindo o objetivo desejado.

Pode-se dizer que os AC são divididos em fases históricas lideradas por John Von Neumann (1903-1957), John Horton Conway (1937-atual) e por Stephen Wolfram (1959-atual) entre outros. Neumann, nasceu em Budapeste na Hungria e faleceu em Washington nos Estado Unidos, acometido de câncer. Durante sua vida, dedicou-se a matemática, foi um dos construtores do ENIAC e pioneiro da teoria de jogos [17]. Na década de 40 trabalhava no “*Projeto Manhattan*” junto com Stanislaw Marcin Ullan¹, colaborador direto nas ideias de Newmann com seu sistema auto-replicativo, sistema conhecido como o primeiro AC².

¹Ullan, nascido em Lemberg na Polônia no ano de 1909, faleceu em Santa Fé no Novo México em 1984 [17].

²O primeiro AC foi baseado em uma rede com duas dimensões onde cada célula poderia encontrar-se em um de 29 estados [14, 17].

O modelo proposto por Neumann tratava de um AC unidimensional, ou seja, estava vinculado aos vizinhos imediatamente a esquerda e imediatamente a direita. Partindo desta configuração e atrelando a teoria combinatória dos jogos, John Horton Conway desenvolveu o AC mundialmente conhecido como “*Game of Life*”, ou seja, o “*Jogo da Vida*”. Um AC bidimensional que considera as oito células adjacentes, uma célula central e utiliza-se de regras de vida e morte para sua evolução [4, 14]. Posteriormente, surge Stephen Wolfram (1959-atual), nascido em Londres, é o criador do software Mathematica, da empresa Wolfram Alpha (www.wolframalpha.com) na qual o mesmo trabalha nas áreas de física, matemática e computação.

Wolfram iniciou suas pesquisas com AC no final de 1981. O problema que tinha em mente era compreender as origens da complexidade na natureza. Essa abordagem gerou muita discussão na época, e ainda gera, pois tentar descrever a natureza não é tarefa simples. Ele demonstrou que um AC pode exibir comportamento complexo mesmo com regras locais. O pensamento de Wolfram sobre AC aparece em trabalhos como *Cellular Automata* [18], *Statistical mechanics of cellular automata* [19], *Twenty problems in the theory of cellular automata* [20], *Tables of cellular automaton properties* [21] e no livro *A new kind of science* [22].

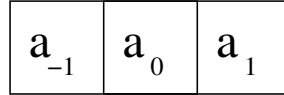
Atualmente os AC vêm sendo aplicados nas mais diversas áreas, pode-se citar como exemplo a descrição do fluxo de tráfego [23], redes neurais [6,9], ecossistemas [24], formação de padrões espaciais [25], física de plasmas [11], arquitetura e urbanismo [26], descrição de dinâmicas de proliferação celular [3], desenvolvimento de jogos [4, 27–29] e dinâmica de incêndios [30]. Independente da aplicação, a vizinhança tem papel fundamental, no item seguinte apresenta-se como a vizinhança é escolhida e qual seu papel.

2.1 Vizinhança dos Autômatos Celulares

Quando um AC é construído, considera-se a(s) célula(s) inicial(is) e a sua vizinhança distribuídas em uma matriz ou grade. As células são regiões delimitadas espacialmente e a vizinhança é eleita de acordo com a proximidade à célula inicial. A vizinhança pode ser uni, bi ou tridimensional, neste trabalho mostra-se apenas as vizinhanças uni e bidimensionais. Na figura 2.1 observa-se a vizinhança de um AC unidimensional, com uma

célula central “ a_0 ” e duas vizinhas, imediatamente a esquerda “ a_{-1} ” e a direita “ a_1 ”.

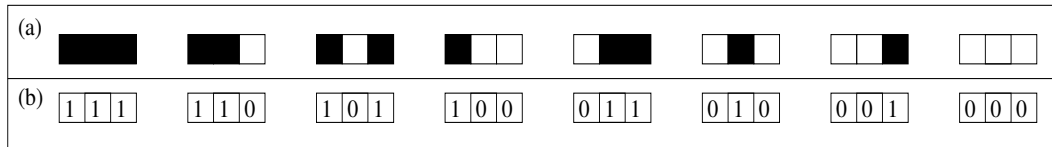
Figura 2.1: Representação das células de um autômato celular unidimensional. A célula central é dada por “ a_0 ”, a vizinhança esquerda e direita por “ a_{-1} ” e “ a_1 ”, respectivamente.



Fonte: A autora.

As células podem estar combinadas de diversas formas, na figura 2.2 (a) e (b) mostra-se duas possíveis combinações para a figura 2.1, levando-se em consideração o estado das células. Neste caso o estado é ocupado (preto ou 1) ou vazio (branco ou 0). As situações mostradas nas figuras 2.2 (a) e (b) são distintas na forma de representação, mas ambas apresentam a mesma configuração de três células encontrando-se em um dos dois estados possíveis resultantes em $2^3 = 8$ padrões para essa vizinhança. Em 2.2 (a) encontram-se a representação que melhor se aplica quando necessita-se verificar padrões visuais formados pelos AC e Em 2.2 (b) apresenta-se o padrão binários, muito usado para entendimento das regras aplicadas aos AC.

Figura 2.2: Combinações para vizinhança de um autômato celular unidimensional. Em (a) encontra-se a representação em cores e em (b) a representação binária.



Fonte: A autora.

A evolução dos AC unidimensionais tem a característica de formar padrões de visualização agradáveis, como exemplo tem-se os AC naturais. A *Conus Textile* é o exemplo mais conhecido dos AC naturais. Na figura 2.3, observa-se a formação de figuras triangulares intercaladas por espaços preenchidos com cores.

Como comentado anteriormente, a evolução de um AC é dependente dos valores em que se encontram as células vizinhas [32, 33], ou seja, cada célula encontra-se em um estado, e este altera-se ao longo da evolução temporal. São extremamente sensíveis as variações em suas condições iniciais [21] e, segundo Wolfram, podem ser considerados

Figura 2.3: Representação de um autômato celular natural, observado nas *Conus Textile*.



Fonte: DESCOUENS, 2012 [31].

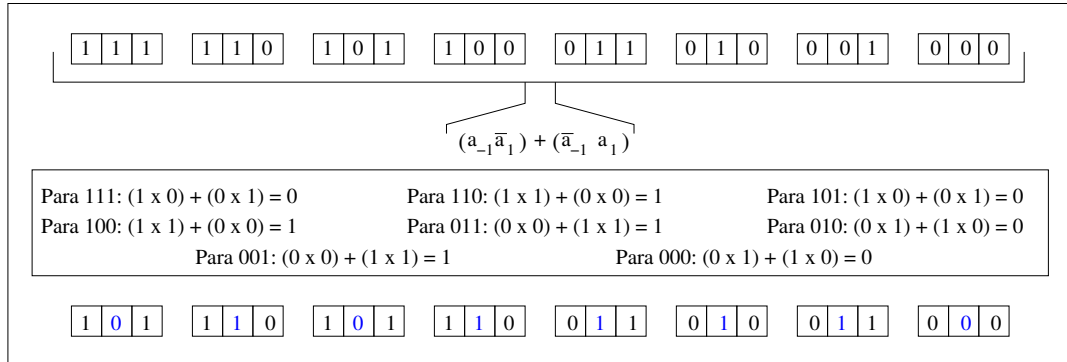
como uma idealização discreta das equações diferenciais parciais que são frequentemente utilizadas para descrever sistemas naturais [33].

Em 1984, Stephen Wolfram publicou um trabalho no qual estão contidas 256 possíveis regras para um AC unidimensional [21] e seus nomes, atribuídos de acordo com uma conversão decimal. Na figura 2.4 tem-se um esquema de como é possível evoluir um AC unidimensional aplicando-se a regra 90 na combinação proposta na figura 2.2 (b). A regra 90 tem a formulação $(a_{-1}\bar{a}_1) + (\bar{a}_{-1}a_1)$, onde os índices -1 , 0 e 1 significam vizinha imediatamente a esquerda, célula central e vizinha imediatamente a direita, respectivamente. A barra na parte superior de “a” devem inverter seu estado [21]. Aplicando-se a regra, obtém-se o valor da célula central na próxima linha. Sendo assim, escreve-se novamente a combinação da figura 2.2 (b) modificando o valor da célula central.

As regras são ordenadas de forma crescente, e seus exponenciais de 7 até 0 surgem da transformação dos 8 padrões inicialmente mostrados na 2.2 (b) em decimais. Para se obter o nome da regra, aplica-se uma transformação decimal na evolução da regra 90 (em azul) mostrada na figura 2.4 e obtém-se $(2^7 \times 0) + (2^6 \times 1) + (2^5 \times 0) + (2^4 \times 1) + (2^3 \times 1) + (2^2 \times 0) + (2^1 \times 1) + (2^0 \times 0) = 90$.

A mesma regra é apresentada na figura 2.5, no exemplo numérico tem-se apenas a visualização de uma linha de evolução, já na figura 2.5 mostra-se o AC evoluindo 100

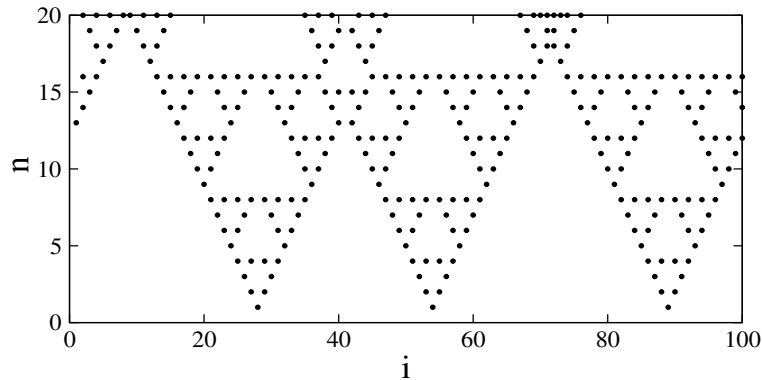
Figura 2.4: Aplicação da regra 90 proposta por Stephen Wolfram.



Fonte: A autora.

estados ou 100 posições³ segundo a regra 90 durante 20 linhas ou 20 tempos⁴. Com isso é possível identificar que o AC apresenta um padrão ao longo de sua evolução.

Figura 2.5: Evolução temporal de um autômato celular unidimensional considerando a regra 90. Os pontos pretos representam os estados com valor 1.



Fonte: A autora.

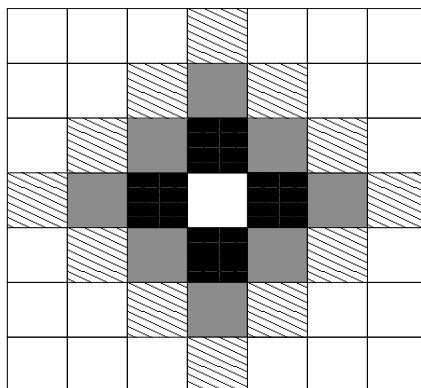
Quando deixa-se de considerar apenas os vizinhos da esquerda e direita e atribui-se mais estados as células, o AC passa a ser chamado de bidimensional. Na figura 2.6 mostra-se possibilidades de ocupação da célula central (em branco), das células vizinhas mais próximas (em preto) e de suas adjacentes (cinza e achurada). Esse é o tipo de vizinhança proposta por John Von Neumann alguns anos após a publicação do primeiro AC. Neste AC consideram-se as células vizinhas tanto na vertical como na horizontal.

Os AC bidimensionais também evoluem segundo regras, o *jogo da vida* por exemplo

³Representado pela letra “i” no eixo x da figura 2.5.

⁴Representado pela letra “n” no eixo y da figura 2.5.

Figura 2.6: Vizinhança de John Von Neumann. Em branco a célula central, em preto as primeiras células vizinhas, em cinza as vizinhas secundárias e achuradas as terciárias.



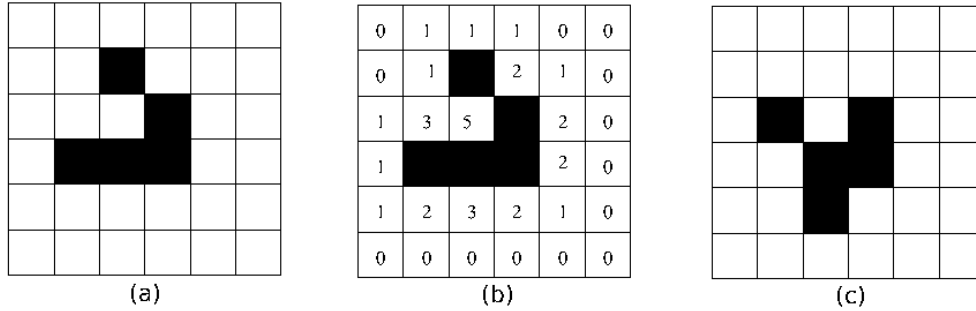
Fonte: A autora.

apresenta regras de vida e morte, distribuídas em uma rede com uma célula central. As regras aplicadas neste AC são estabelecidas de modo que durante a evolução os estados das células possam ser de vida ou morte. E seus estados evoluem, modificando-se a cada instante de tempo t discreto. As transições ocorrem obedecendo as seguintes regras:

- Uma célula viva com menos de duas vizinhas vivas, morrerá por isolamento;
- Uma célula viva com quatro ou mais vizinhas vivas, morrerá por excesso de densidade populacional;
- Uma célula morta com exatamente três vizinhas vivas, se tornará uma célula viva;
- Uma célula viva com duas ou três vizinhas vivas, continuará no mesmo estado para a próxima geração.

Na figura 2.7 têm-se um exemplo da evolução de um AC considerando-se as quatro regras para o *jogo da vida*. Em 2.7(a) têm-se uma rede com 36 células, sendo que em preto estão as células inicialmente vivas. Em 2.7 (b) representa-se a vizinhança em relação as células com estado vivo em 2.7 (a). A numeração representada nas células indica quantas vizinhas com estado vivo cada uma delas tem como vizinhos. Obedecendo as regras de vida e morte, em 2.7(c) as células com 0, 1 e 2 vizinhas estarão mortas por isolamento na próxima iteração.

Figura 2.7: Autômato celular bidimensional conhecido como “*Jogo da Vida*”. Em (a) apresenta-se a configuração no passo de tempo $t=0$, em (b) apresenta-se a contagem da vizinhança e em (c) apresenta-se a evolução para $t=1$.



Fonte: A autora.

Os AC foram utilizados neste trabalho para (i) modelar a proliferação celular, (ii) estudar taxa de disparos neuronais, (iii) estudar a influência da proliferação celular na taxa de disparos neuronais. Para todas as situações foram atribuídas regras que são mostradas nas seções seguintes.

Também é importante ressaltar que utilizou-se a distância de Hamming e o algoritmo de Hoshen-Kopelman como ferramentas de diagnóstico para as respostas observadas na proliferação celular. Sendo assim, nos itens seguintes apresenta-se uma explanação sobre as duas ferramentas citadas acima.

2.2 Distância de Hamming

Com o modelo de AC é possível visualizar padrões, sendo que os mesmos nos permite comparar a evolução do sistema com o seu padrão inicial. Para tanto utiliza-se a distância de Hamming [33, 34]. Quando se procura saber mais sobre o assunto distância de Hamming (d_H), as primeiras informações encontradas são referentes ao trabalho de Richard Hamming⁵ publicado em 1950 [34]. Este remete em como se realizar a contagem da quantidade de bits (menor unidade de informação que pode ser armazenada ou transmitida) que devem mudar para que a primeira linha da evolução do AC analisado transforme-se na

⁵(1915-1998), nasceu em Chicago, dedicou-se a matemática e seus trabalhos têm grandes aplicações, principalmente em telecomunicações.

segunda linha.

Atualmente a d_H é utilizada principalmente nas áreas de telecomunicações e robótica. Trabalhos como os das referências [35–37] trazem informações de como usar a d_H para sinalizar erros de transmissão de binários de comprimento fixo entre emissor e receptor. Para melhor exemplificar como é o processo da contagem do bit, na tabela 2.1, disponibilizou-se as duas primeiras linhas de um padrão de AC referente a regra 30, escolhida por ser uma das mais conhecidas na natureza.

Tabela 2.1: Diferença entre as duas linhas de evolução de um autômato celular onde é aplicada a regra 30.

Linha inicial	111	110	101	100	011	010	001	000
Primeira linha	101	100	101	110	011	010	011	000
Segunda linha	101	110	101	100	011	010	011	000

Fonte: A autora.

Observa-se na tabela 2.1 que os estados da célula central pertencentes as colunas 110 e 100, sofrem alteração na evolução da primeira para segunda linha. Analisando-se cada um dos números como um bit, deve-se alterar 2 bits da primeira linha para que esta seja transformada na segunda linha. Logo, a d_H é igual a $\frac{2}{8} = \frac{1}{4}$.

No trabalho apresentado na referência [2], utilizou-se a d_H como ferramenta de diagnóstico. Por meio da diferença dos padrões feitos linha a linha estudou-se a supressão de células cancerígenas, nas equações seguintes descreve-se a d_H para um AC unidimensional e para um bidimensional, respectivamente:

$$d_H(n) = \frac{1}{N} \left[N - \sum_i^N \delta_{\sigma_i(n-1), \beta_i(n)} \right], \quad (2.1)$$

$$d_H(n) = \frac{1}{N^2} \left[N^2 - \sum_{i,j}^{n^2} \delta_{\sigma_{i,j}(n), \beta_{i,j}(n)} \right], \quad (2.2)$$

onde N é o número total de células na grade; σ e β são o estado da célula (i) ou (i, j) em um tempo n da configuração original e da réplica, considerando-se $\sigma_i(n-1)$ e $\beta_i(n)$ para o caso unidimensional) e $\sigma_{i,j}(n)$, $\beta_{i,j}(n)$ para o caso bidimensional. O símbolo δ presente em ambas as equações (2.1), (2.2) é o delta de Kronecker, sendo 1 quando $i = j$ e nulo nos

demais casos.

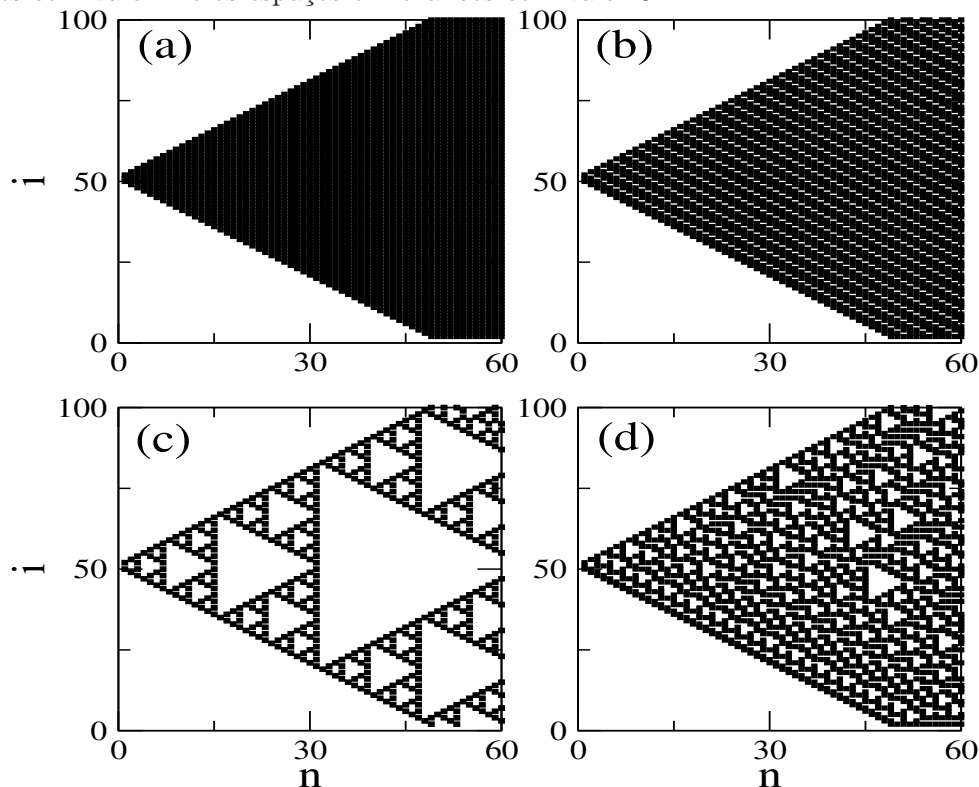
A d_H como já descrita antes, permite-nos calcular diferenças entre os padrões, propriedade que tornou possível verificar a evolução das simulações feitas para proliferação celular nesta tese. Comparando o AC com sua réplica verificou-se a questão de células cancerígenas estarem se proliferando, estabilizando-se ou extinguindo-se. Além disso são verifica-se a formação de aglomerados de células idênticas muito próximas formando figuras perceptíveis a olho nú.

Segundo Wolfram [13] os AC podem se classificar analisando-se as características de comportamento da evolução temporal. Todos os padrões tendem a quatro classes qualitativas. Após um período de tempo, as configurações com maior probabilidade de ocorrer são chamadas de atratores da evolução de um AC e conclui-se que este atrator tem características organizadas, que aparecem espontaneamente durante a evolução [13]. Na figura 2.8 apresentam-se os padrões referentes as regras 222, 190, 90 e 30. Esta figura se faz importante para representar visualmente as quatro classes evolutivas propostas por Wolfram [38], universalizando o comportamento dos AC e permitindo o diagnóstico da proliferação celular em relação a proliferação ou supressão pela distância de Hamming.

Na figura 2.8 (a) a evolução do AC acontece de forma homogênea com todas as células apresentando-se no mesmo estado e caracterizando a classe I. Em 2.8 (b) o padrão pertence a classe II, onde verifica-se um conjunto de estruturas estáveis ou periódicas. Nas figuras 2.8 (c) e (d) observa-se as classes III e IV, respectivamente. Na classe III o AC apresenta variações de 0 e 1 formando padrões idênticos, porém, com dimensões distintas. E na classe IV, apresenta-se formação de estruturas complexas ao longo da evolução temporal.

Com a observação dos padrões formados e das classificações estabelecidas, pode ser calculada a d_H para cada uma das classes. Na figura 2.9 (a) observa-se a queda abrupta da linha que representa a diferença no padrão da classe I, neste caso o padrão da evolução temporal permanece igual ao padrão em um tempo anterior, desta forma d_H é nula. Na figura 2.9 (b) a d_H passa a apresentar um valor fixo, após um transiente, onde a diferença entre os padrões anterior e atual é constante, o que vai de acordo com a figura 2.8 (b), a qual apresenta regiões com estruturas periódicas ao longo da evolução, mas não perde sua homogeneidade. Em 2.9 (c) observa-se oscilações irregulares, o que representa uma grande diferença entre os padrões no decorrer do tempo. Na figura 2.9 (d) observa-se um

Figura 2.8: Evolução temporal de autômatos celulares unidimensionais considerando em (a) regra 222, (b) regra 190, (c) regra 90 e em (d) regra 30, na figura os pontos pretos representam as posições com valor 1 e os espaços em brancos com valor 0.



Fonte: IAROSZ, 2010 [2].

transiente irregular até chegar a um valor baixo e constante, o que é uma característica da classe IV.

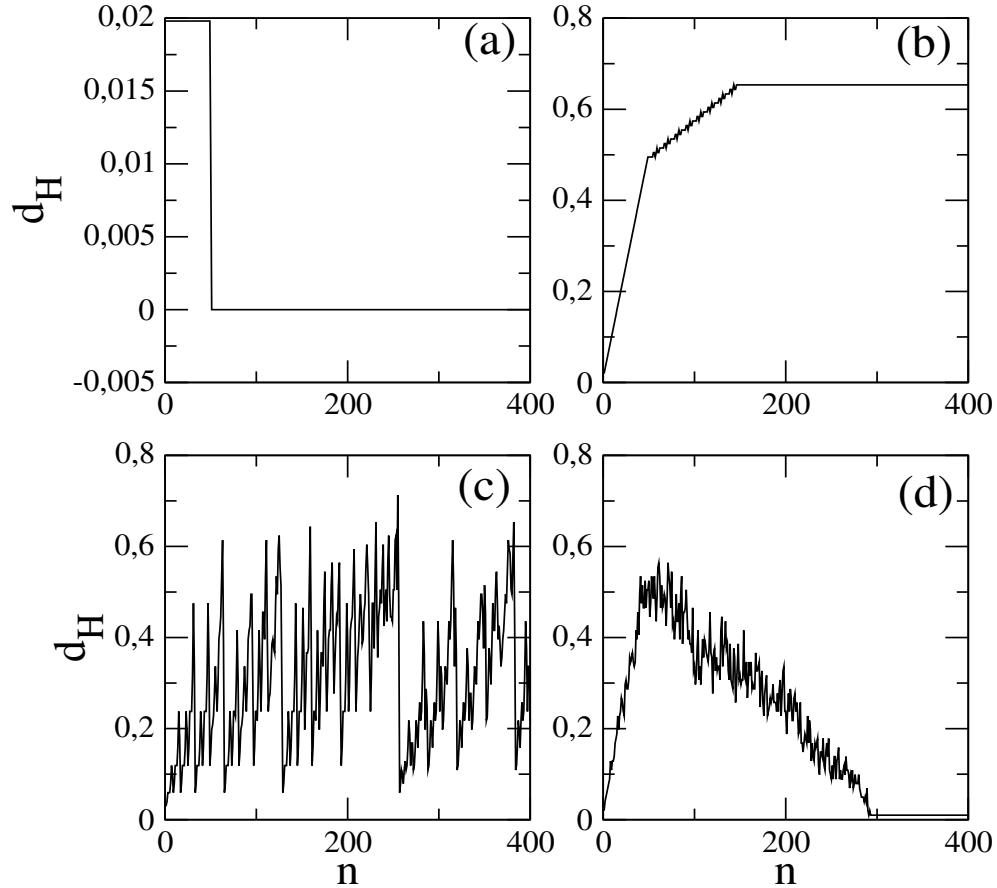
2.3 Algoritmo de Hoshen-Kopelman

A aplicação mais conhecida do algoritmo de Hoshen-Kopelman está em fenômenos de percolação. Joseph Hoshen⁶ e Raoul Kopelman⁷ criaram um algoritmo para análise de um conjunto de aglomerados de estruturas semelhantes para percolação de água [39], porém, neste trabalho utilizou-se o algoritmo para contagem dos conjuntos de aglomerados

⁶(1942-atual), nasceu em Naperville, atualmente trabalha na Universidade de Michigan, dedicando-se a físico-química [17].

⁷(1934-atual), nasceu na Livonia, dedica-se as áreas de Química e Física na Universidade de Michigan [17].

Figura 2.9: Distância de Hamming para autômatos celulares unidimensionais considerando (a) regra 222, (b) regra 190, (c) regra 90 e (d) regra 30.



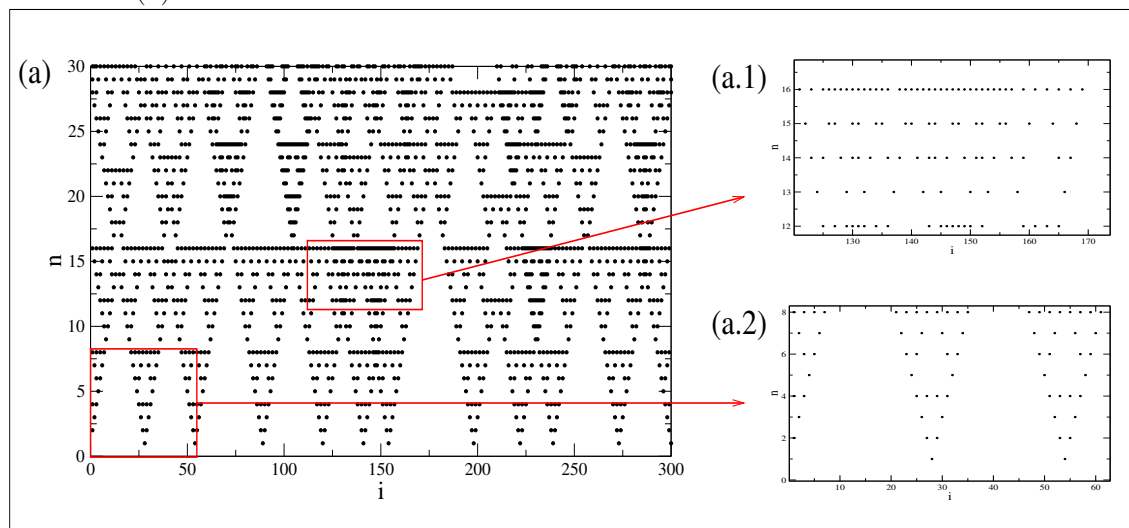
Fonte: IAROSZ, 2012 [2].

de células cancerígenas que proliferam-se.

Nos AC observa-se que a cada padrão formado encontram-se estruturas semelhantes. Aplicando-se a regra 90 em 300 estados (n) durante 30 tempos (i) tem-se o padrão mostrado na figura 2.10 (a). É evidente a formação de aglomerados, e o conjunto desses aglomerados são chamados de *clusters*. Pode-se identificar alguns desses aglomerados, porém, estes tornam-se mais visíveis nas figuras 2.10 (a.1) e (a.2) onde tem-se uma maximização das regiões delimitadas pelos quadros em vermelho, note que as repetições do padrão estão presentes no decorrer da figura.

Evoluindo-se um AC tem-se a possível formação destes aglomerados, é neste ponto que entra o algoritmo, com ele é possível a contagem dos conjuntos formados. Na figura

Figura 2.10: Aglomerados formados na evolução da regra 90 do AC unidimensional apresentado em (a), em (a.1) e (a.2) apresenta-se uma maximização das regiões delimitadas pelos quadros em vermelho em (a).



Fonte: A autora.

2.11 apresenta-se um exemplo de como a contagem pode ser realizada. Em um primeiro momento verifica-se algumas células numeradas de 1 a 7. Todas as células com estado ocupado, receberão um número, em ordem crescente. Na primeira linha a primeira célula da rede está ocupada, logo, intitula-se 1. Na sequência tem-se uma célula vazia, esta não será rotulada. Em sequência apresenta-se a célula rotulada com número 2 e assim cada célula ocupada separada das demais por uma vazia recebe uma nova etiqueta, enquanto que as lado a lado recebem a etiqueta referente a sua vizinha. Na segunda linha a primeira célula tem como vizinha (acima) a célula 1, então será 1 também e assim segue até chegar na indicada pelo número 7, que é identificada assim, porque seu vizinho acima não existe, e o algoritmo é lido da esquerda para direita, logo o vizinho a direita ainda não existe quando está se rotulando a célula 7.

Figura 2.11: Contagem de aglomerados utilizando o algoritmo de Hoshen-Kopelman.

1		2		3	3			4		5		6	6	
1				3	3	3		7	4			6	6	6

Fonte: A autora.

Na figura 2.11, quando toda a rede está rotulada, observa-se que as células 1, 3,

4 e 6 se repetem formando pequenos aglomerados, utilizando-se o algoritmo de Hoshen-Kolpelman (HK) chega-se ao valor de quatro conjuntos de células formando os aglomerados e três células isoladas que futuramente, em outras evoluções, podem vir a fazer parte de aglomerados presentes.

Realizou-se a contagem de aglomerados do AC de proliferação celular e com isso tornou-se possível estabelecer um tempo para que esses aglomerados chegassem a um valor crítico. Esse valor crítico de aglomerados representa biologicamente o limiar para as células que se proliferaram, em termos de tumores, representam a proliferação atingindo o momento da metástase.

Até o momento abordou-se sobre os AC e seus auxiliares para possíveis diagnósticos. Foi mencionado no início do trabalho e em alguns pontos da revisão bibliográfica que o trabalho trata de aplicações. No item seguinte aborda-se os sistemas biológicos nos quais os AC são aplicados.

3 Aplicação

3.1 Biofísica

A biofísica é uma ciência interdisciplinar que aplica as teorias e métodos de física para resolver questões de biologia [40]. Neste trabalho, aplicou-se a física na proliferação celular e em redes neuronais, a forma de aplicar-se a física foram os AC, daí o título da tese “*Autômatos Celulares em Biofísica*”.

Nos itens 3.2, 3.2.1, 3.2.2 e 3.2.3 encontram-se uma breve explanação sobre os sistemas biológicos simulados com os AC.

3.2 Células

O corpo humano é formado por várias partes que trabalham juntas e garantem o bom funcionamento do organismo, é formado por aproximadamente 10 trilhões de células que unidas compõem órgãos e sistemas responsáveis por realizar as funções do ser vivo, como nutrição, produção de energia e reprodução [41].

O interesse pelas células, neste trabalho, surgiu da necessidade de entender a replicação celular incontrolada que dá origem aos tumores. As células se reproduzem através da duplicação de seus conteúdos e posterior divisão em duas células filhas, este processo é a garantia de uma sucessão contínua de células identicamente dotadas [41]. Quando essa replicação apresenta um crescimento desordenado das células tem-se a formação de tumores [42].

3.2.1 Tumores

Tumor é um acúmulo anormal de uma parte ou da totalidade de um tecido [43,44]. Tem início com uma célula imperfeita, que dará origem a mais células como ela [44]. São classificados como benigno ou maligno. Em geral tem ação impactante na população, algumas vezes por falta de esclarecimento e outras por polvorosa.

Os tumores benignos se diferenciam dos malignos pela incapacidade de atingir a metástase. Em tumores benignos as células encontram-se envolvidas por uma membrana de tecido conjuntivo que impede o desenvolvimento e espalhamento. A maioria dos tumores benignos crescem como massas coesivas em expansão, permanecendo situadas em seu local de origem [44].

Os tumores malignos, cancros ou cânceres como popularmente são chamados, consiste em um conjunto com mais de 100 doenças diferentes [44] que apresentam um ponto em comum: o crescimento desordenado de células que podem invadir qualquer tecido e se espalhar (metástase) [15] para outras regiões do corpo [42,45,46]. No caso desse crescimento desordenado as células desenvolvem resistência aos processos que inibem o crescimento, originando cada vez mais células, sem controle [45,47].

É importante salientar que existem casos de tumores benignos que em algum momento se tornam malignos, um exemplo são os astrocitômas de baixo grau, que podem se tornar maligno quando são operados e a cura destas transformações ainda não é conhecida [48].

Relatos históricos mostram o quão antigo é este conjunto de doenças e quanto tempo nossos ancestrais já eram acometidos deste mal. Entre 460 e 377 antes de Cristo, Hipócrates¹ já havia relatado sobre a existência de tal enfermidade. Tumores também foram encontrados em múmias egípcias de mais de 3 mil anos antes de Cristo [43].

A Organização Mundial da Saúde² estimou que, no ano 2030, pode-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de

¹Grego considerado como uma das figuras mais importantes da história da saúde, frequentemente considerado "pai da medicina" [17].

²A Organização Mundial da Saúde é uma agência especializada em saúde, fundada em 1948 e subordinada à Organização das Nações Unidas.

peças vivas, anualmente, com câncer. E o maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda [49]. Para auxiliar nos possíveis tratamentos uma grande quantidade de pesquisas são desenvolvidas, dando-se assim, respaldo para diversas tentativas de se obter modelos matemáticos que possam reproduzir os acontecimentos orgânicos como a proliferação ocorrida na doença. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 serão válidas para o ano de 2013 e apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país [49].

Para que um tumor, qualquer que seja seu grau, sobreviva e se desenvolva, é necessário nutrição proteica e sangue. O estado maligno de um tumor é atingido se as células chegam a um ponto em que os processos que inibem o crescimento celular são superados. Após essa fase o tumor maligno invade os tecidos próximos e, em seguida, se espalha causando o que chamamos de metástase. Assim sendo, essa capacidade do tumor espalhar-se é o que diferencia o tumor maligno do tumor benigno. A invasão a qual referiu-se anteriormente pode ser direta, com capacidade de penetrar e destruir um tecido adjacente. Pode ser também metastática, onde ocorre a liberação de células a partir da localização primária [44].

O processo de formação do câncer chama-se carcinogênese, que é um processo lento, podendo levar vários anos, devido ao fato da proliferação de células cancerígenas apresentarem um tempo indeterminado, passando por várias fases até chegar ao tumor maligno. Inicialmente as células sofrem efeitos dos agentes cancerígenos ou carcinogênicos, o que provoca a modificação nos seus genes, mas ainda não é possível detectar o tumor. Em sequência as células com material genético já modificados sofrem novamente a ação de agentes cancerígenos. Desta forma a célula que inicialmente era normal, passa a ser uma célula cancerígena. Devido a essa modificação no material genético acontece a multiplicação descontrolada das células [44].

As orientações médicas referentes a tratamentos mudam de pessoa para pessoa e dependem diretamente da(s) região(ões) afetada(s). Muitas são as pesquisas para desenvolver novos fármacos, novas técnicas de tratamento menos traumáticas, e um sonho, a busca da cura. Os fármacos e as técnicas vêm dando as respostas esperadas, já a busca pela cura, é um processo árduo, principalmente porque envolve uma transformação genética.

3.2.2 Células glias

Um dos tipos de células de extrema importância neste trabalho são as células glias, na seção 5.2 a proliferação incontrolada destas células permite estudar-se o ocorrido com a taxa de disparos neuronais de uma rede com presença de um tumor cerebral.

Até meados do século 19, acreditava-se que o neurônio era a única unidade estrutural e funcional do sistema nervoso e as células glias³ foram mantidas em segundo plano. Porém, nos últimos 10 anos isso mudou completamente [50, 52].

Atualmente, as células glias são classificadas em macroglia (astrócitos, oligodendrócito e células NG2), microglia (microgliócito), glia periféricas (células de Schwann, célula ganglionar satélite) e células glia ainda não classificadas (ependimócito e glia em bainhante olfatória). Essa classificação é atribuída a Santiago Ramón y Cajal.

São células tão importantes quanto os próprios neurônios, pois as mesmas cercam os neurônios, fornecem nutrientes e oxigênio, isolam um neurônio do outro, destroem patógenos e removem neurônios mortos, são também responsáveis por manter a homeostase⁴, formam mielina e participam na transmissão de sinais no sistema nervoso [53]. Têm a importante função de produzir moléculas que modificam o crescimento de dendritos e axônios, e descobertas recentes no hipocampo e cerebelo indicam participação ativa nas transmissões sinápticas, regulando a liberação de neurotransmissores ou moderando funções pré-sinápticas [54, 55].

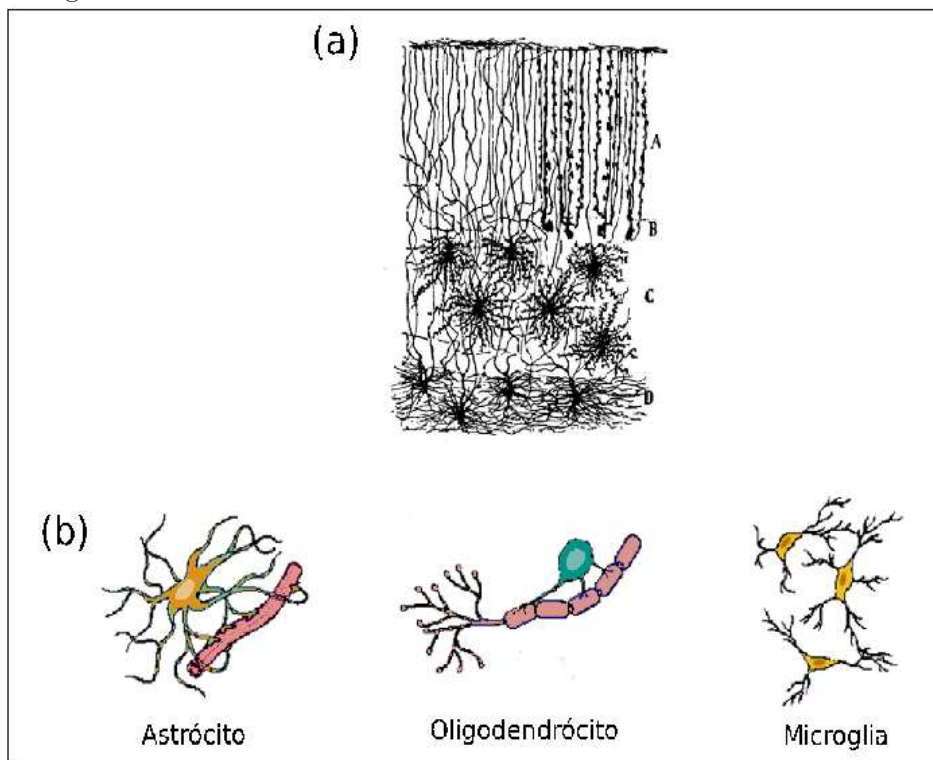
Na figura 3.1 (a) primeira figura feita por Santiago Ramón y Cajal retratando a existência de astrócitos e oligodendrócitos. Esse trabalho foi feito em 1892 e fica em exposição no Instituto Santiago Ramón y Cajal, Madrid, Espanha. Em 3.1 (b) mostra-se a figura de um astrócito, um oligodendrócito e de uma microglia.

Como escrito em parágrafos anteriores, as células glias estão associadas aos neurônios, ambos os tipos de células estão presentes em uma estrutura conhecida como cérebro [52]. Não é possível afetar um conjunto de células glia sem afetar de alguma forma os neurônios [56].

³Podem ser chamadas de células glia, células glia, neuroglia e até mesmo células conectivas [17, 50, 51].

⁴É a propriedade de um sistema aberto regular o seu ambiente interno para manter uma condição estável, mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico [17].

Figura 3.1: Em (a) observa-se a representação dos astrócitos (C), e oligodendrócitos (D) do cerebelo, neurônios (B) e axônio (A). Em (b) mostra-se o formato de um astrócito, um oligodendrócito e de uma microglia.

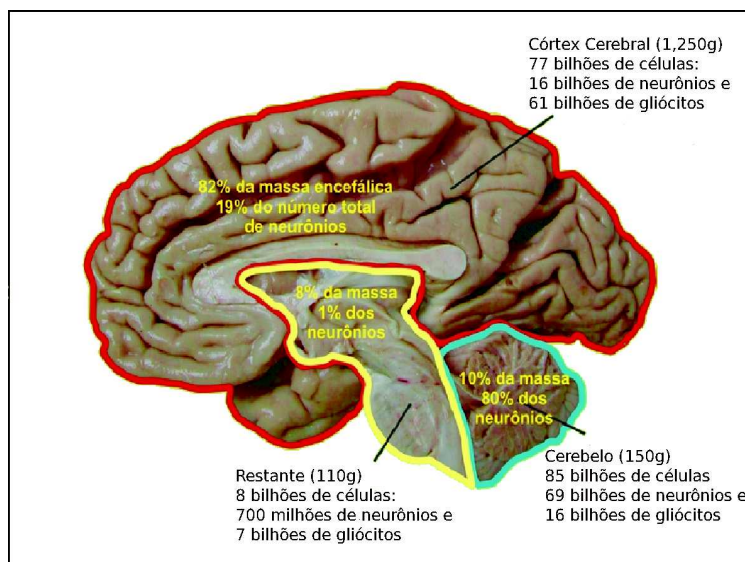


Fonte: Adaptada de LENT, 2010 [52].

Os neurônios e as células gliais funcionam de modo integrado, formando circuitos neurônio-glias que processam informações vindas de ambientes externos e internos, bem como do próprio sistema nervoso [57]. Tanto o neurônio quanto as gliais podem gerar sinais de informação. Entretanto, somente o neurônio gera sinais bioelétricos integrados às vias de sinalização bioquímica de seu citoplasma [52]. O sistema de comunicação entre neurônios e células gliais é bidirecional e em média existem dez células gliais ligadas a um neurônio [58].

Na figura 3.2 apresenta-se uma imagem do encéfalo humano dividido em quatro regiões cerebrais. São mostradas as porcentagens de neurônios e de células gliais para cada uma das regiões.

Figura 3.2: Encéfalo humano com 1,510 g e 170 bilhões de células (86 bilhões de neurônios, 84 bilhões de gliócitos), dividido em três regiões cerebrais com suas respectivas porcentagens de neurônios.



Fonte: Adaptada de LENT, 2010 [52].

3.2.3 Neurônios

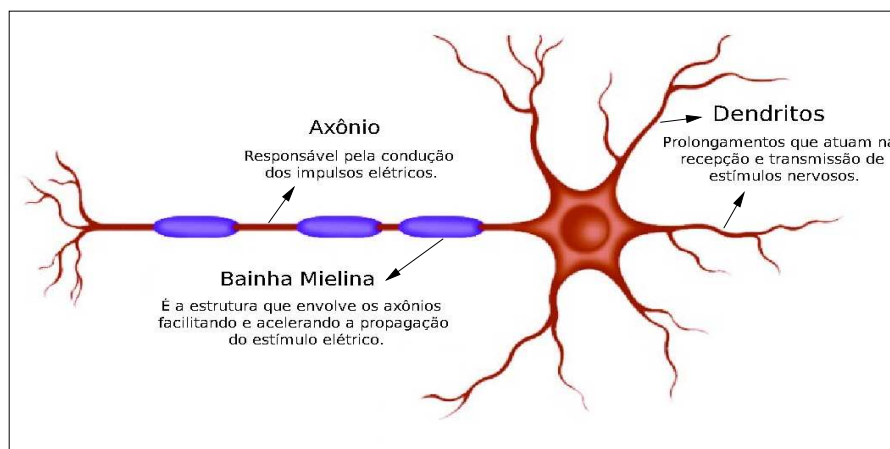
O neurônio é considerado a unidade morfofuncional fundamental do sistema nervoso. São células altamente especializadas na transmissão de informação na forma de impulsos nervosos⁵. Na figura 3.3 representa-se um neurônio com os dendritos que funcionam como antenas para os sinais de outros neurônios, axônio que é um prolongamento mais extenso e leva mensagens do neurônio para outros sítios distantes e a bainha mielina que facilita a propagação dos estímulos elétricos [52].

Santiago Ramón y Cajal⁶ foi um dos primeiros a identificar os diferentes tipos de neurônios. O pesquisador conseguiu esse feito utilizando um método desenvolvido por Camilo Golgi para marcar células com nitrato de prata. Na figura 3.4 (a) apresenta-se uma imagem escaneada do desenho feito a mão por Santiago Ramón y Cajal em 1899. Trata-se de neurônios de Purkinje. Em 3.4 (b) observa-se os tipos de neurônios existentes

⁵Impulso nervoso é um pulso elétrico gerado pela membrana, é invariável e se propaga com enorme velocidade ao longo do axônio.

⁶Nasceu em Petilla de Aragón em 1852 e faleceu em 1934 em Madrid. Seu trabalho mais importante foi a resolução em detalhes da estrutura dos neurônios. Os trabalhos de Santiago estão expostos no Instituto Santiago Ramón y Cajal, Madrid, Espanha de 1952. [17].

Figura 3.3: Estrutura morfológica de neurônios.



Fonte: Adaptada de LENT, 2010 [52].

e classificados morfológicamente até o momento.

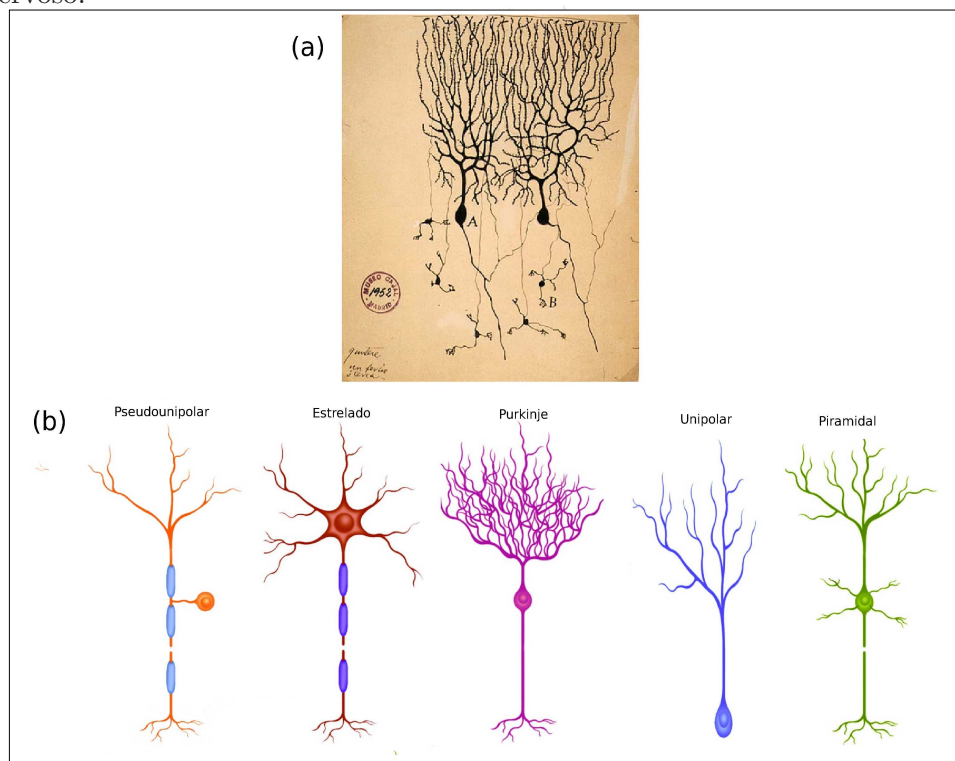
Muitos são os estudos sobre a forma de conexão apresentada entre os neurônios, mas o que realmente se sabe até o momento é que os neurônios estão ligados entre si com aproximadamente 10^{14} a 10^{15} conexões [59,60]. Estudos neuro anatômicos revelam que neurônios com características de conexões e funcionalidades semelhante são organizados em agrupamentos (clusters) da ordem de 10^5 a 10^6 células com localização espacial semelhante [61,62].

Além disso, cada neurônio é uma unidade composta por cerca de cem módulos especializados com funções diferentes, cada um deles sendo uma complexa rede em si, onde cada módulo recebe uma perturbação de alguns milhares de outros neurônios [63].

Considerando-se a presença de conexões cerebrais, verifica-se que existem estímulos nervosos que passam por entre as células neuronais (principalmente neurônios). O ponto de união entre duas das células neuronais é denominada sinapse, que podem ser elétricas ou químicas. Nas sinapses elétricas o potencial de ação (descarga elétrica que percorre a membrana celular) passa diretamente de uma célula para outra. Enquanto que nas sinapses químicas o potencial de ação é transmitido por neurotransmissores.

Após ocorrido o potencial de ação, os canais neuronais (K^+ e Na^+) procuram reestabelecer o equilíbrio, e para isso ocorrer é necessário um tempo, no qual o neurônio

Figura 3.4: Em (a) observa-se o trabalho de 1899 feito por Santiago Ramón y Cajal. Em (b) representam-se neurônios de diversos tipos morfológicos, localizados em diferentes regiões do sistema nervoso.



Fonte: Adaptada de LENT, 2010 [52].

não consegue efetuar potencial de ação. Esse tempo pode ser chamado de refratário ou quiescente [64]. Se a membrana pós-sináptica da célula neuronal for despolarizada, a sinapse é considerada excitatória, enquanto que se a membrana for hiperpolarizada a sinapse será considerada inibitória. As sinapses são importantes porque através delas os neurônios são capazes de transmitir, bloquear ou modificar mensagens entre duas células.

Deste ponto em diante, apresentam-se aos AC (seção 2) em biofísica (seção 3), iniciando-se pelo modelo de proliferação celular baseado no trabalho de Qi e colaboradores [1].

4 Proliferação celular

4.1 Modelo para proliferação celular

Baseado na referência [1] de Qi e colaboradores, reproduziu-se o modelo de AC para análise do crescimento cancerígeno. Os principais elementos a serem trabalhados para formação do modelo foram as células ativas¹.

Deste momento em diante discorre-se sobre o modelo de AC que deu origem ao trabalho “*On a cellular automaton with time delay for modelling cancer tumors*” [3]. Trabalhou-se com um conjunto de três equações que são apresentadas a seguir:

$$C_0 \xrightarrow{p'_1} 2C_0, \quad (4.1)$$

$$C_0 + C_1 \xrightarrow{p_2} C_2 \xrightarrow{p_3} C_1 + M, \quad (4.2)$$

$$M \xrightarrow{p_4} . \quad (4.3)$$

Como mencionado na seção 3.2.1 no processo de reprodução celular, é possível que uma desordem ocorra. No caso de proliferação descontrolada surgem os tumores. No modelo C_0 representa as células cancerígenas, que com uma determinada probabilidade se replica dando origem a outras células cancerígenas idênticas. Outras células encontradas no modelo são as citotóxicas C_1 , as quais são capazes de destruir outras células por meio da liberação de substâncias nocivas, como exemplo tem-se os linfócitos T citotóxicos. Também surgem no modelo as células resultantes de processos citotóxicos por “ C_2 ”, onde a dissolução de complexos ocorre suprimindo e as funções celulares ou matando as células “ M ” [44, 46].

¹Células que obtém alimentos, produzem energia para poder funcionar, fabricam substâncias especiais (como as proteínas), coordenam todas as funções e reproduzem-se, ou seja, células que realizam suas funções celulares normalmente [17, 44].

Na equação (4.1) descreve-se o processo de proliferação das células cancerígenas, a probabilidade desta proliferação ocorrer é p'_1 . A ação de p'_1 é de fator probabilístico e representa-se o mesmo na equação (4.4)

$$p'_1 = p_1 \left(1 - \frac{N_c}{\phi} \right), \quad (4.4)$$

onde a taxa com que as células cancerígenas podem se replicar p'_1 apresenta-se dependente da taxa inicial de proliferação de células cancerígenas p_1 , da razão entre o número total de células cancerígenas iniciais (N_{c_0}) e da constante ϕ . No modelo proposto, considera-se $N_{c_0} < \phi$, caso contrário não ocorrerá proliferação em (4.1).

O fator p_2 indica a probabilidade de transformação das células cancerígenas e das células citotóxicas presentes no modelo, transformarem-se em células resultantes do processo citotóxico, que por sua vez, com uma probabilidade p_3 podem voltar ao processo de liberação de toxinas C_1 ou transformar-se em células mortas M . As probabilidades p_2 e p_3 são encontradas na equação (4.2), enquanto que p_4 aparece em (4.3) representando a probabilidade de dissolução de células mortas no modelo.

Partindo-se da análise das equações (4.1), (4.2) e (4.3) é possível criar regras para o modelo de AC, considerando células cancerígenas e sua vizinhança. Para o desenvolvimento do AC, a Linguagem C foi a linguagem computacional utilizada. Os parâmetros p_1 , p_2 , p_3 e p_4 influenciam diretamente o modelo e todos os testes do modelo foram feitos primeiramente com os valores experimentais citados no trabalho de Qi e colaboradores [1], mostrados na tabela 4.1.

Tabela 4.1: Valores descritos no trabalho de Qi e colaboradores [1].

Variável	Intervalos e valores
p_1	0,26 - 0,48 ou 0,58 - 0,89
p_2	0,2 - 0,40
p_3	0,2 - 0,65
p_4	0,1 - 0,40
d_c	3,85
ϕ	10^3

Fonte: Adaptado de Qi, 1993 [1].

Conforme observa-se nas equações (4.1), (4.2) e (4.3), as células se proliferam, e uma forma de verificar como o sistema está se comportando é o estudo da densidade de células. Este estudo permite verificar o efeito da pressão mecânica no desenvolvimento do câncer. Tem-se a expressão para densidade de células na equação (4.5)

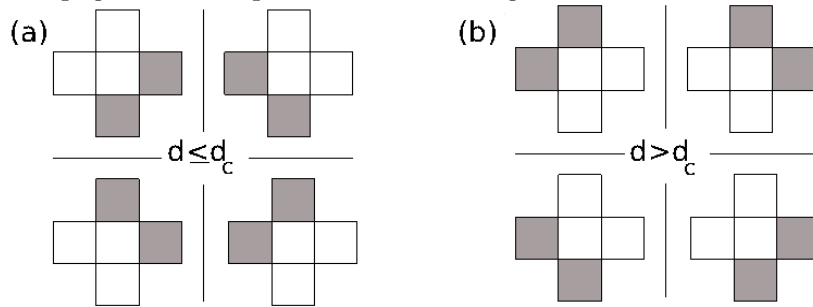
$$d = \frac{N_T}{R^2}, \quad (4.5)$$

onde N_T é o número total de células dado pela soma de $C_0 + C_2 + M$, com os índices representando os totais de células cancerígenas, de processo citotóxico e de células mortas, respectivamente. O termo R é dado por $\frac{\sum R_{ij}}{N_T}$, onde R_{ij} representa a distância do sítio ocupado por uma célula cancerígena até a origem.

Para que o modelo tenha coerência biológica, estipulou-se uma densidade crítica $d = d_c$, isso ocorre quando o número de células cancerígenas sobressai-se em relação a todos os outros e a densidade acaba sendo o quanto de células cancerígenas está ocupando o espaço amostral.

Na figura 4.1 representa-se duas situações: quando $d \leq d_c$ e quando $d > d_c$. Em ambas ocorrerá a ocupação dos sítios vizinhos. A probabilidade de ocupação para os dois casos é a mesma, porém, na primeira situação os sítios ocupados serão os internos 4.1 (a), enquanto que na segunda situação serão ocupados os sítios externos 4.1(b).

Figura 4.1: Posição ocupada pelas células em um autômato celular quando $d \leq d_c$ e $d > d_c$. Com probabilidade de ocupação idêntica para ambas as situações.



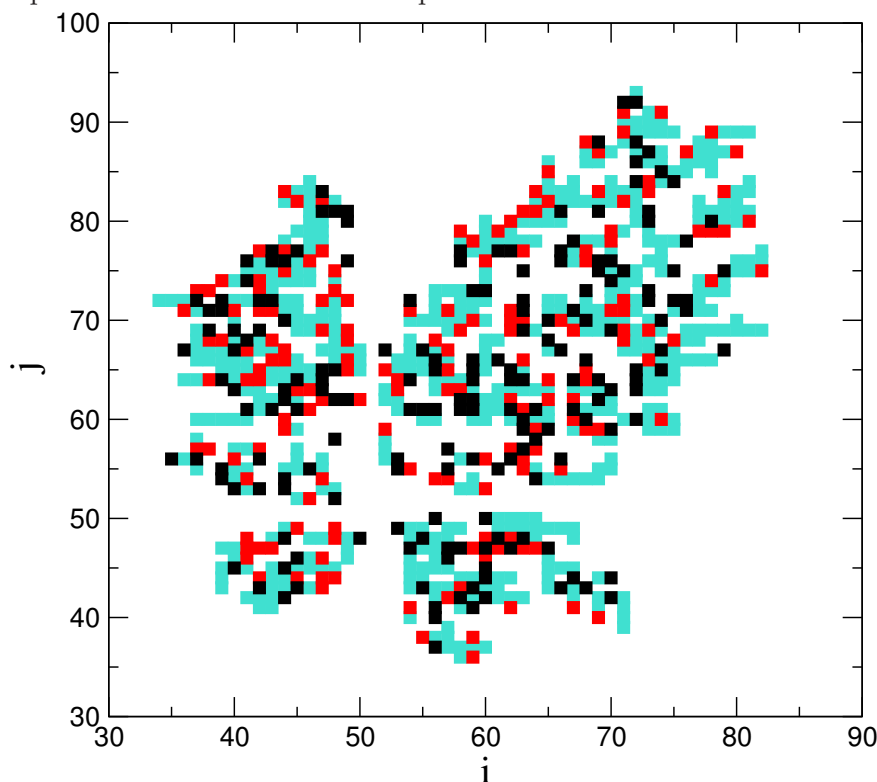
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

Simulou-se um tecido celular afim de verificar as regras impostas anteriormente com ajuda das equações (4.1), (4.2) e (4.3). Vale lembrar que não escolheu-se regiões ou tipos de câncer preferenciais. O problema atacado é somente o desenvolvimento do modelo

que poderá ser aperfeiçoado futuramente.

Simulou-se a evolução, onde o início contou com 5 células cancerígenas em uma rede quadrada de 100×100 . Na figura 4.2 mostra-se a evolução durante um período de 100 tempo ($n = 100$). Os pontos em preto representam as células citotóxicas, em vermelho têm-se as células cancerígenas, em turquesa as células mortas e em branco representa as células normais.

Figura 4.2: Representação de um tecido com células cancerígenas evoluindo segundo regras de autômatos celulares. Em vermelho encontram-se as células cancerígenas, em preto as células resultantes dos processos citotóxicos e em turquesa células mortas.



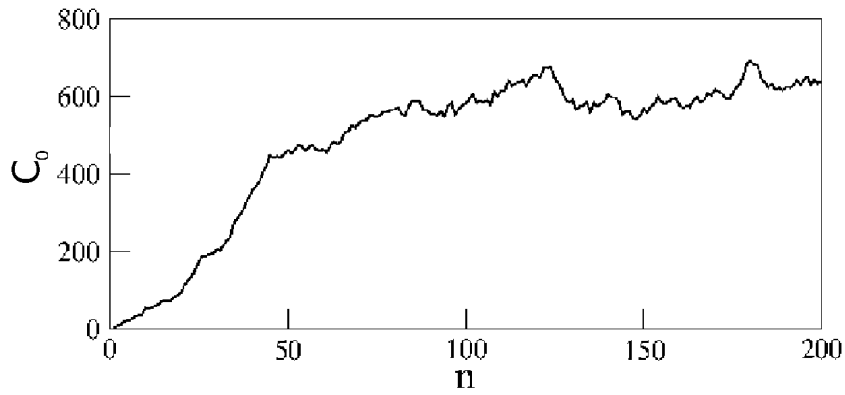
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

O crescimento apresentado na figura 4.2 é uma representação microscópica e puramente fenomenológica. Na literatura estuda-se esse tipo de comportamento por meio da curva de Gompertz² [5]. Na figura 4.3 simulou-se o crescimento das células cancerígenas. Verifica-se que há um aumento circunstancial das células cancerígenas no início da

²Curva encontrada por Gompertz em estudos feitos para taxa de mortalidade. A curva se apresenta na forma $y(t) = ae^{be^{ct}}$ e caracteriza um crescimento menor no início e no final.

proliferação e conforme a evolução acontece surgem oscilações na proliferação das células cancerígenas, que não deixam de existir, mas não se proliferam ao ponto de tomar conta de todo o tecido, tomando o lugar das demais células presentes. Para a simulação apresentada utilizou-se a proliferação de células cancerígenas com probabilidade $p_1 = 0,68$; probabilidade de transformações citotóxicas $p_2 = p_3 = 0,4$, probabilidade de dissolução das células mortas $p_4 = 0,4$; densidade de células no modelo $d_c = 3,85$, constante limitadora da proliferação $\phi = 10^3$ e número de células $n = 50$ [1].

Figura 4.3: Evolução temporal do número de células cancerígenas.



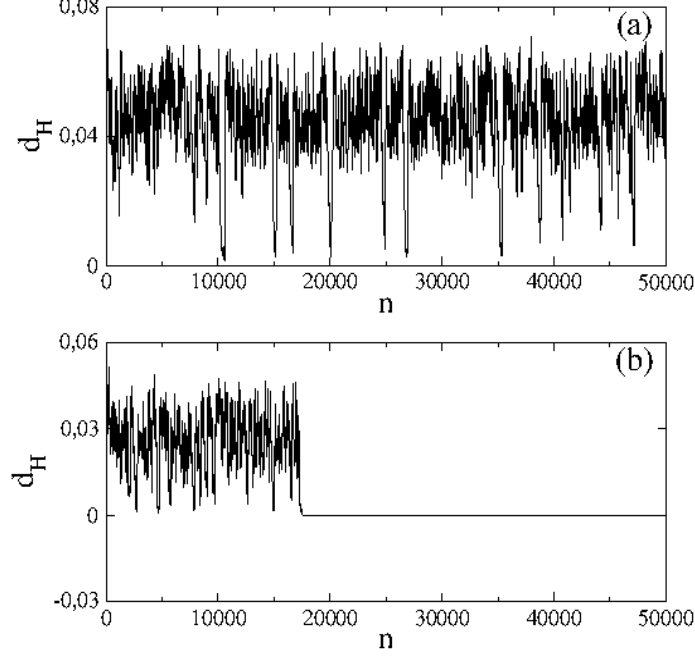
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2010 [2].

Para verificar a estabilidade do AC proposto no modelo comparou-se a evolução temporal do sistema original com sua réplica por meio da d_H apresentada na equação 2.2. Na figura 4.4 considera-se uma rede de tamanho 100, com probabilidades $p_2 = p_3 = p_4 = 0,4$; $d_c = 3,85$ (tabela 4.1). As mudanças encontram-se na probabilidade de replicação das células cancerígenas $p_1 = 0,68$ para a figura 4.4 (a) e $p_1 = 0,60$ para a figura 4.4 (b).

Observa-se em (a) o crescimento rápido e instável, representando a classe III de AC, mostrada anteriormente nas figuras 2.8(c) e 2.9(c), enquanto que em 4.4(b) a d_H vai para um valor nulo com o passar do tempo, o que corresponde ao comportamento da classe I, visto nas figuras 2.8(a) e 2.9(a), que ocorre devido a supressão das células cancerígenas. Estes resultados podem ser observados no trabalho “*Suppression of cancerous cells in cellular automaton*” [2].

Na figura 4.4(b) percebe-se que após um transiente a d_H passa a apresentar valor nulo, sendo que o transiente depende dos valores de probabiliades de proliferação de células

Figura 4.4: Evolução temporal da distância de Hamming considerando $N = 100$, $p_3 = p_4 = 0,4$; $d_c = 3,85$; $p_2 = 0,4$; (a) $p_1 = 0,68$ e (b) $p_1 = 0,60$.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2010 [2].

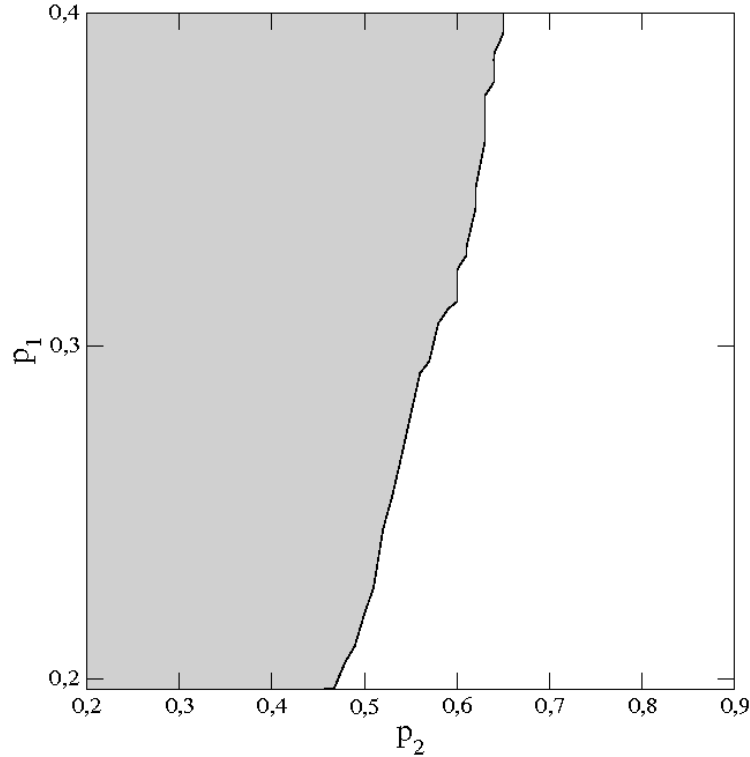
cancerígenas e de transformações citotóxicas, p_1 e p_2 , respectivamente. Assim, o tempo médio n_M para que ocorra a supressão de células cancerígenas é dado pela equação a seguir:

$$n_M = \frac{1}{K} \sum_k^K n'_k, \quad (4.6)$$

onde n'_k é o tempo de duração do transiente e K o número de sementes utilizadas para iniciar o processo probabilístico da evolução do tumor. A influência das probabilidades p_1 e p_2 apresentadas nas equações (4.1), (4.2) correspondem a quantidade de agentes (fármaco, quimioterapias, etc...) para inibir a proliferação cancerígena, e assim comprovando extrema importância de ambas as probabilidades para o modelo. Na figura 4.5 para p_1 e p_2 a região em cinza mostra quando ainda existem células cancerígenas, enquanto que na região em branco, já ocorreu a supressão das células, e essa região deixou de apresentar células cancerígenas.

Nota-se que para probabilidade de transformação citotóxica $p_2 > 0,6$ ocorre a supressão para qualquer valor de probabilidade de proliferação de células cancerígenas

Figura 4.5: Representação da ocorrência da supressão de células cancerígenas diagnosticada por meio da distância de Hamming.



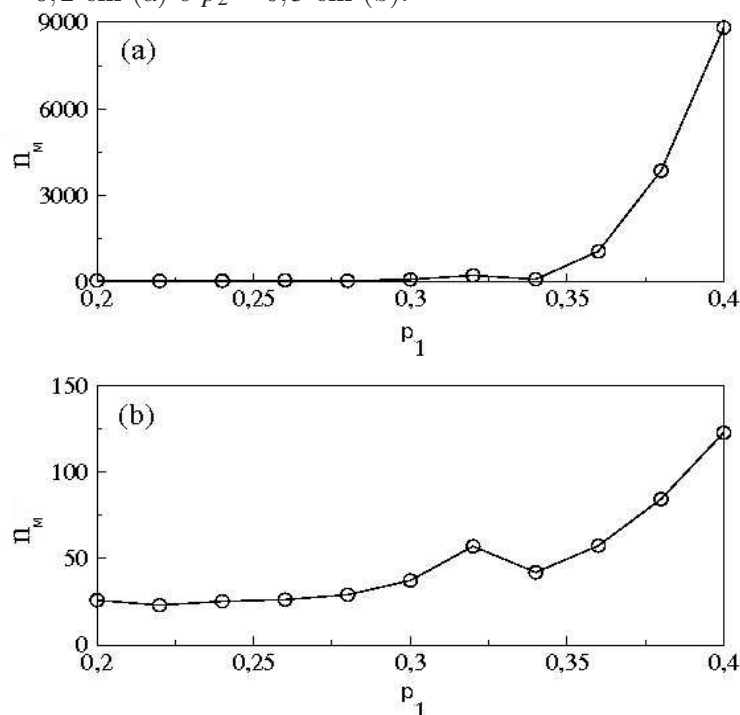
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2010 [2].

p_1 , assim sendo, não há o desenvolvimento do tumor, enquanto que para probabilidade $p_2 < 0,46$ o tumor se desenvolve mesmo para menores valores de probabilidade p_1 . Observa-se que o tempo médio para supressão das células cancerígenas aumenta conforme aumenta o valor da probabilidade p_1 .

Para verificar o tempo de supressão de células cancerígenas, plotou-se a figura 4.6, onde (a) representa $p_2 = 0,2$ e (b) $p_2 = 0,3$, ou seja, um aumento na probabilidade das células cancerígenas C_0 somadas as células citotóxicas C_1 resultarem em C_2 . Observa-se nesta figura que o maior valor atingido pelo tempo médio de proliferação diminui quando comparando com as figuras 4.6 (a) e (b). O que demonstra que a supressão das células cancerígenas depende da taxa de proliferação de células com câncer e da taxa dos processos citotóxicos.

A partir deste ponto do trabalho, o modelo de AC apresentado ganha a ênfase da inserção de um tempo de atraso (τ) na proliferação, sendo assim, o modelo passa a ter

Figura 4.6: Representação do tempo para que ocorra a supressão das células cancerígenas, considerando-se $p_2 = 0,2$ em (a) e $p_2 = 0,3$ em (b).



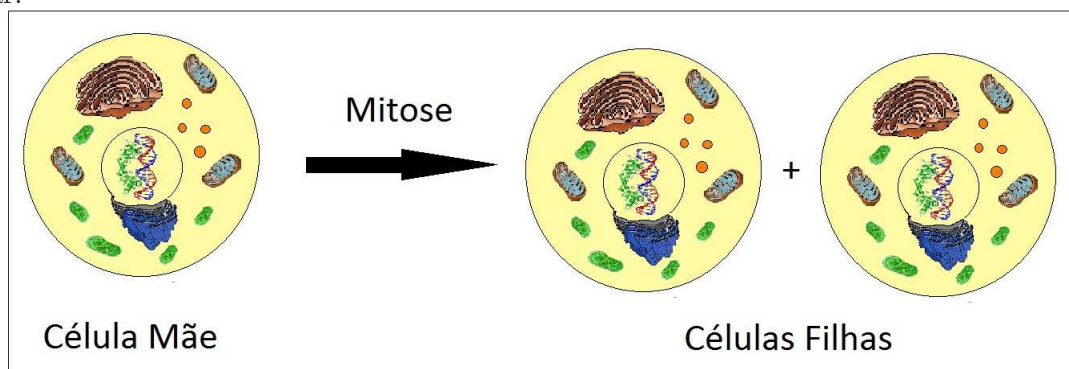
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2010 [2].

uma coerência biológica ainda maior. Será feita a contagem de aglomerados a fim de se verificar a influência que a inclusão do tempo de atraso ocasionará em alguns parâmetros. Consequentemente a influência do tempo de atraso apresentará reflexos no comportamento dinâmico do modelo, como mudança no início da metástase (em termos do tempo inicial que ocorre).

4.2 Modelo para proliferação celular com tempo de atraso

No processo de divisão celular é necessário levar-se em consideração que a divisão celular não é um processo instantâneo. As células sugeridas neste trabalho são as que seguem um processo de divisão do núcleo, chamada mitose. Considerou-se o processo de mitose, sendo que para isto foi considerado no modelo um tempo de atraso. Na figura 4.7 pode-se observar o ciclo de divisão celular de uma célula mãe em duas células filhas.

Figura 4.7: Divisão do núcleo de uma célula eucariótica representando o processo da mitose celular.



Fonte: A autora.

Considerando o modelo de AC, retoma-se as equações (4.1), (4.2) e (4.3) e apresenta-se na figura 4.8 as transições ocorridas para as células considerando-se determinados valores de probabilidade. Quando o tempo de atraso é inserido no modelo, percebe-se mais detalhes biológicos implícitos em cada uma das equações. Em (4.1) têm-se o processo citotóxico, no qual uma única célula citotóxica *effector cells*³ liga-se a uma célula cancerígena alterando as atividades dessa célula e impedindo o crescimento do tecido celular, consequentemente faz com que não ocorra a proliferação de células cancerígenas como acontece na figura 4.8(b). Portanto, como mostra-se na figura 4.8(c), existe a probabilidade de ocorrer o processo citotóxico.

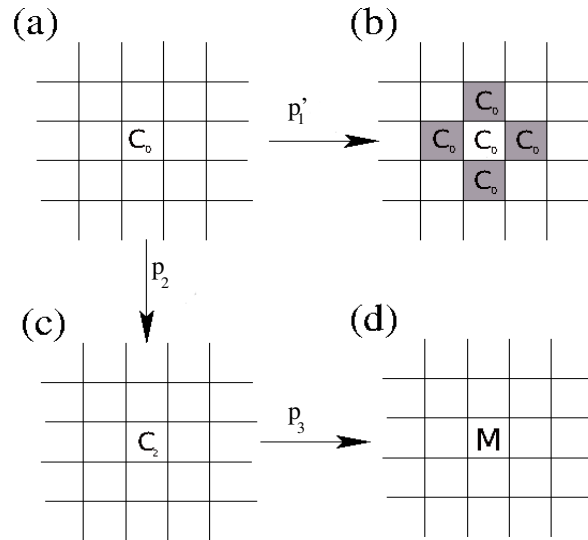
Na equação (4.2), encontra-se a representação da dissolução dos complexos resultantes do processo citotóxico. Neste caso haverá uma determinada probabilidade de ocorrer a morte das células, resultando assim em células cancerígenas mortas juntamente com as células citotóxicas, como apresenta-se na figura 4.8(d).

Por fim, na equação (4.3) é descrita a dissolução ou evasão das células mortas com uma probabilidade p_4 . Essa operação representa a penetração de um tecido cancerígeno no interior de um tecido normal.

Incluiu-se um tempo de atraso τ na taxa de proliferação das células cancerígenas $p'_1(n)$ e na densidade de células cancerígenas $d(n)$, logo, passam a ser escritas como $p'_1(n - \tau)$ e $d(n - \tau)$, respectivamente. Isso se deve ao fato de que passou-se a considerar o intervalo

³São células com uma vida curta que defendem o organismo em uma resposta imune.

Figura 4.8: Representação da transição de estado celular de (a) para (b) descrevendo a possibilidade de proliferação do sítios sombreados, serem ocupados por células normais. De (a) para (c) descreve-se a possibilidade do processo citotóxico e de (c) para (d) substitui-se o complexo por uma célula morta.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

compreendido entre o momento em que uma célula cancerígena inicia a mitose⁴ e o momento em que a célula filha é produzida.

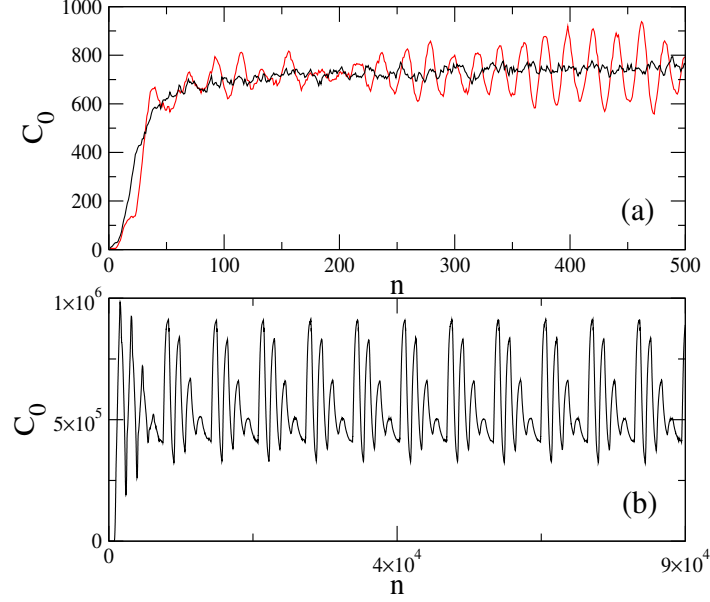
Sendo assim na figura 4.9 encontra-se a curva de proliferação celular evoluindo no tempo C_0 versus t . A curva em preto representa $\tau = 0$, e com a linha vermelha representa-se o tempo de atraso $\tau = 5$. O principal ponto observado nesta figura, é o fato de ambas as curvas atingirem um valor médio máximo para C_0 , simultaneamente. Em vista disso, verifica-se que os resultados obtidos pelo modelo com tempo de atraso fornece uma dinâmica relevante na curva do crescimento cancerígeno, observada também clinicamente.

Para $\tau = 5$ na figura 4.9 (a), ocorre uma oscilação de amplitude periódica, porém o valor de τ , para que ocorra um comportamento oscilatório de C_0 , depende do tamanho da rede. Por este motivo, pode-se verificar na figura 4.9(b) uma oscilação periódica para uma rede com $N = 1301$ para $\tau = 850$.

No modelo de equações diferenciais para o atraso proposto por Banerjee [65] foi apresentado a existência de soluções periódicas, justificada pela ocorrência do Fenômeno

⁴Divisão cromossômica entre as células filhas.

Figura 4.9: A evolução temporal do número de células cancerígenas inicial para tamanhos diferentes de rede, tempo de atraso e ϕ , considerando-se: $p_1 = 0,74$; $p_2 = 0,2$; $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$; em (a) 100×100 , $\phi = 10^3$, $\tau = 0$ (curva preta) e em $\tau = 5$ (curva vermelha), (b) 1300×1300 , $\tau = 850$ e $\phi = 1,7 \times 10^6$.



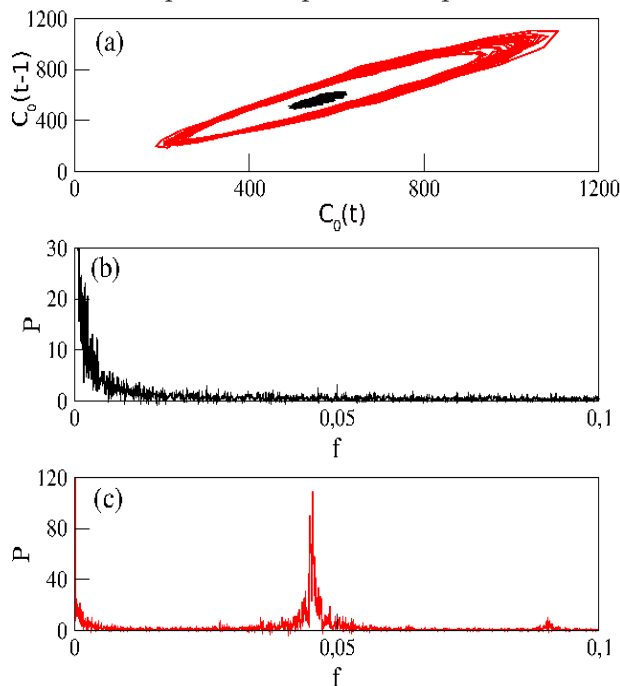
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

de Jeff [66]. O fenômeno de Jeff é observado clinicamente onde os níveis de um tumor oscilam em volta de um ponto fixo na ausência de um tratamento.

Na figura 4.10 (a) considerou-se os valores $p_1 = 0,74$; $p_2 = 0,2$; $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$ para se observar o gráfico de recorrência de C_0 com um comportamento irregular quando $\tau = 0$, ou seja, na ausência do tempo de atraso (curva preta) e um comportamento regular para $\tau = 6$ (curva vermelha). Nas figuras 4.10 (b) e (c) observa-se os espectros de potência para as situações quando $\tau = 0$ e quando $\tau = 6$, respectivamente. O comportamento oscilante é similar ao presente em equações diferenciais com atraso, que se deve a bifurcação de Hopf. No caso da bifurcação de Hopf em equações diferenciais, representa-se um crescimento de órbitas periódicas a partir de um ponto fixo de equilíbrio de um determinado sistema [67].

Afim de verifica-se como o crescimento está se apresentando no modelo, passa-se a contar com auxílio do algoritmo de Hoshen-Kopelman para contagem do número de aglomerados que surgem nas simulações com o modelo de proliferação com atraso. Na

Figura 4.10: Em (a) apresenta-se o gráfico de recorrência das células cancerígenas quando os valores de tempo de atraso são modificados $\tau = 0$ (curva preta) e $\tau = 6$ (curva vermelha). Representa-se o comportamento mutável do tumor quando um tempo de atraso é inserido no modelo. Nas figuras (b) e (c) apresentam-se os respectivos espectros de potência.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

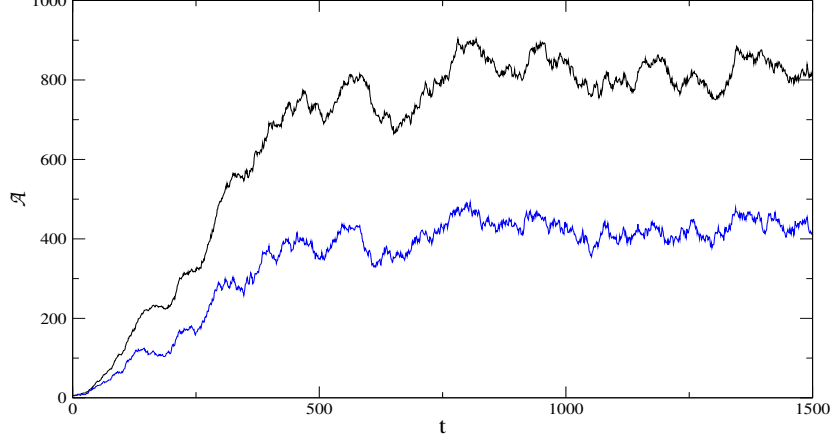
figura 4.11 observa-se a evolução temporal do número de aglomerados $\mathcal{A}$ para dois valores diferentes de taxa de proliferação de células cancerígenas (p_1). Encontra-se o número de aglomerados utilizando o algoritmo de Hoshen-Kopelman⁵.

Observa-se que o valor médio de $\mathcal{A}$ aumenta conforme a taxa (p_1) é aumentada. Sendo assim, quando o tempo de atraso é incluído, é possível ocorrer uma oscilação periódica nos valores de $\mathcal{A}$. No entanto, o principal resultado a ser considerado é a diferença nos valores de C_0 quando há a variação do valor de p_1 .

Em muitos casos de tumores malignos, o desenvolvimento surge partindo de um sítio para outros órgãos fisiológicos via corrente sanguínea ou via sistema linfático. Este processo é conhecido como metástase [46, 68]. A metástase de um tumor consiste de uma série de processos biológicos discretos que movem as células cancerígenas do local primário para um local secundário (podendo ser distante ou não) [69]. Quando as células tumorais

⁵Algoritmo discutido no item 2.3.

Figura 4.11: Séries temporais do número de aglomerados para $\tau = 0$, $\phi = 1000$, $d_c = 3,85$; $p_2 = 0,2$; $p_3 = p_4 = 0,4$; $p_1 = 0,74$ (linha preta) e $p_1 = 0,4$ (linha azul).



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

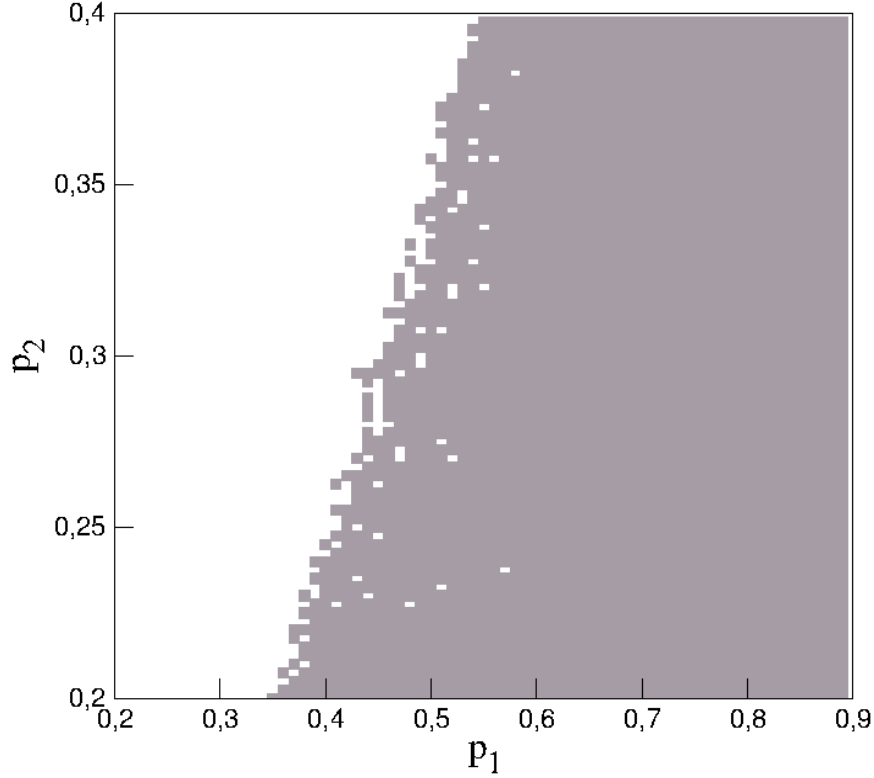
realizam metástase, um novo tumor será criado. Este, por sua vez será chamado de tumor secundário ou metastático. Os tumores secundários são muito comuns nos últimos estágios da doença.

As células que realizam a metástase são basicamente do mesmo tipo das do tumor original. No modelo considerou-se que a metástase ocorre quando o valor de aglomerados formados na evolução $\mathcal{A}$ é maior que um valor crítico de aglomerados $\mathcal{A}_c$ [69]. Na figura 4.12 apresenta-se a possível metástase conforme são atribuídos valores probabilísticos para proliferação das células p_1 e para ocorrência de processos citotóxicos p_2 .

A região em cinza corresponde aos valores onde haverá a metástase, sendo assim, a metástase acontece quando o autômato celular apresenta a condição onde os aglomerados $\mathcal{A} > \mathcal{A}_c$. Fixando-se os valores $\mathcal{A} = \mathcal{A}_c = \nabla I$, e variando-se o fator probabilístico p_1 é possível encontrar o tempo necessário para que a metástase tenha início. Representou-se este tempo por T_{met} . Isto é, o tempo para que o número de aglomerados alcancem o valor crítico $\mathcal{A}_c$ [69].

Analisou-se os valores do tempo para que a metástase venha ocorrer T_{met} para diferentes posições das sementes dispostas no modelo de AC. Como no modelo têm-se a proliferação das células cancerígenas tratando-se de uma grandeza probabilística, utilizou-se um gerador de números aleatórios para as posições das sementes.

Figura 4.12: Ocorrência de metástase ($\mathcal{A} > \mathcal{A}_J$), considerando os parâmetros $N = 100$, $\phi = 1^3$, $d_c = 3,85$, $p_3 = p_4 = 0,4$ e $A_c = 50$. Na região em cinza representam-se as probabilidades de proliferação p_1 que pode-se assumir, dentro dos quais a metástase ocorre, mesmo existindo p_2 .



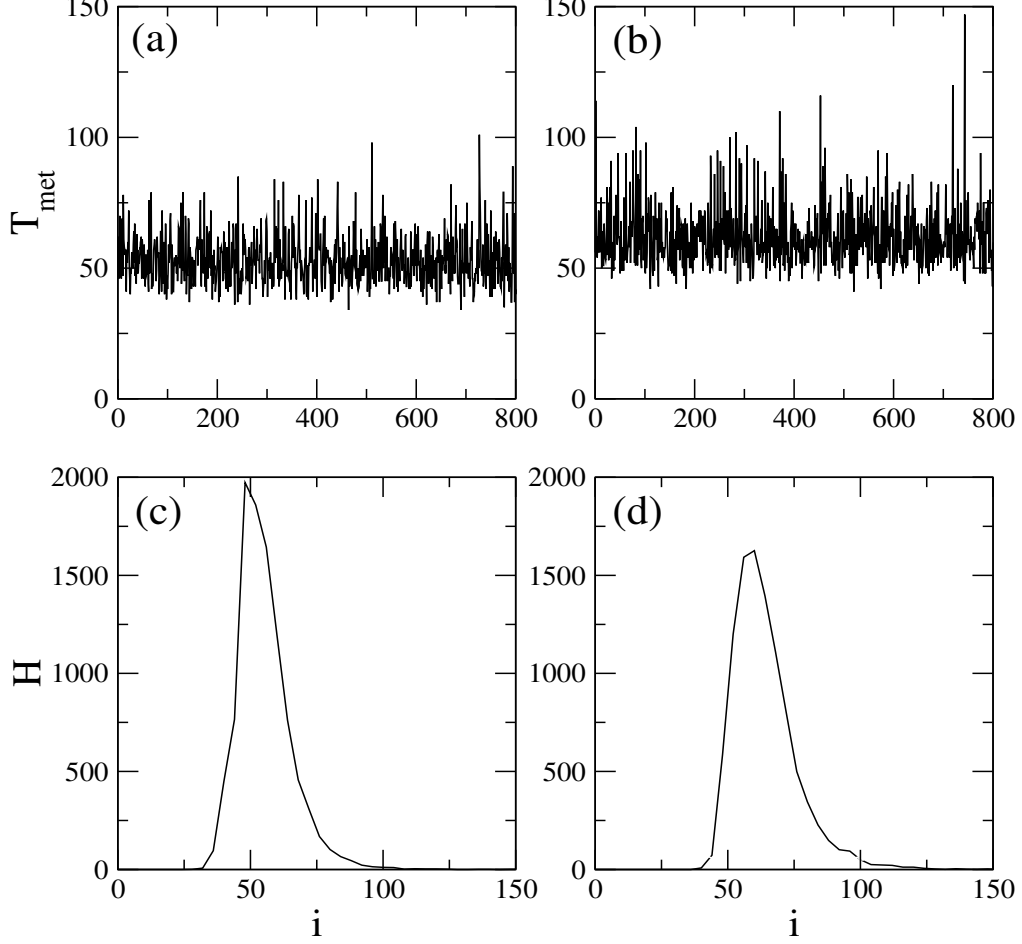
Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

Considera-se várias vezes a evolução da regra do autômato celular com diferentes sementes iniciais aleatórias. Este comportamento probabilístico pode estar ligado a dependência do crescimento das células cancerígenas, e a velocidade de adaptação ao meio em que o tumor está inserido [70].

Para o tempo que a metastáse se inicia, têm-se a figura 4.13, o comportamento dos valores do início da metastáse T_{met} são observados em 4.13 (a) para o caso onde o tempo de atraso é $\tau = 0$ e em 4.13 (b) para $\tau = 10$. Verifica-se picos com amplitudes maiores sem a inclusão do tempo de atraso na proliferação. Aumentando-se os valores de tempo de atraso τ os picos com amplitudes maiores também aumentam em quantidade.

Através da distribuição observa-se que o tempo para que a metastáse T_{met} se inicie aumenta quando há o aumento no tempo de atraso, esse efeito é observado na figura 4.13

Figura 4.13: Representação do tempo T_{met} onde inicia-se a metástase, considerando-se $N = 100$; $\phi = 1000$; $d_c = 3,85$; $p_3 = p_4 = 0,4$; $p_2 = 0,2$; $p_1 = 0,5$; $\tau = 0$ em (a) e (c); e $\tau = 10$ em (b) e (d).



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2011 [3].

(d), onde surge uma área menor e um deslocamento para a direita do pico mostrado H quando comparada com a distribuição da figura 4.13 (c), que possui valores maiores para o início de T_{met} . A fim de obter esse tempo de atraso na metástase (T_{met}) considera-se a inclusão de um tempo de atraso na proliferação.

5 *Disparos neuronais*

5.1 Modelo para estudo da taxa de disparos neuronais

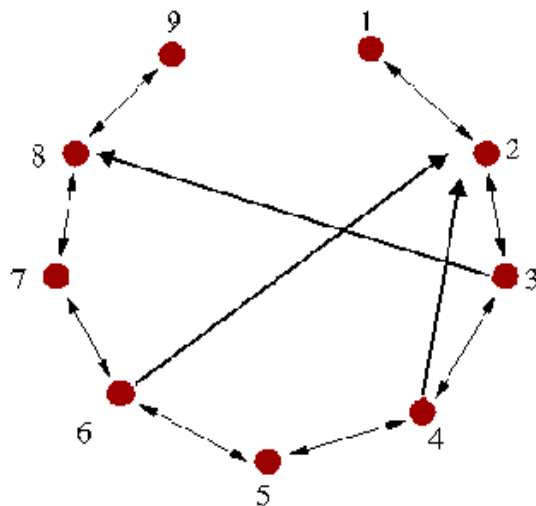
No modelo apresentado anteriormente, trabalhava-se com a proliferação de células cancerígenas, notando-se seus efeitos quando parâmetros de controle eram alterados. No modelo proposto nesta seção, tem-se uma rede (grade) com um determinado número de neurônios conectados entre si por ligações químicas e/ou elétricas, ao modelo são atribuídas regras para que disparos permitindo assim a análise de taxas de disparos modeladas com AC.

Para iniciar a construção de um modelo de rede neuronal, partiu-se da construção da estrutura apresentada na figura 5.1 representa-se uma rede com $N = 9$ vértices (em vermelho) representando os neurônios. Nota-se que cada neurônio apresenta-se conectado com seu vizinho mais próximo, e ainda, os neurônios representados pelos números 3, 4 e 6 apresentam-se ligados com neurônios mais distantes.

As arestas que ligam os vizinhos mais próximos representam as conexões locais (curtas e bidirecionais) entre os neurônios vizinhos, enquanto que as ligações distantes, representam as conexões não locais (unidirecionais). A figura 5.1 apresenta condições de contorno livres e nas simulações numéricas também foram inseridas essas condições. Os vértices ou neurônios das extremidades x_1 e x_N representados por 1 e 9 apresentam apenas uma conexão local e nenhuma conexão não local.

Fisiologicamente as conexões atribuídas ao modelo em relação a vizinhança, representam sinapses elétricas e químicas presentes na rede neuronal, respectivamente. As sinapses químicas surgem no modelo como "*atalhos*", acordando com as características de

Figura 5.1: Representação uma rede mundo pequeno baseada em Newman-Watts com $N = 9$ nós (representando-se os neurônios) e condições de contorno livres.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

rede propostas por Newman¹ e Watts² [71, 72], nos quais se inserem atalhos em uma rede onde cada nó tem exatamente o mesmo número de conexões (chamada regular) e apresenta a ideia da tendência das redes neuronais ao agrupamento (formação de *clusters*).

Na figura 5.2 apresenta-se um exemplo de rede com 8 vértices ligados entre si. Nenhuma conexão (linhas pretas) é desfeita, e algumas são acrescentadas (linhas vermelhas), estas novas conexões são os chamados atalhos do modelo.

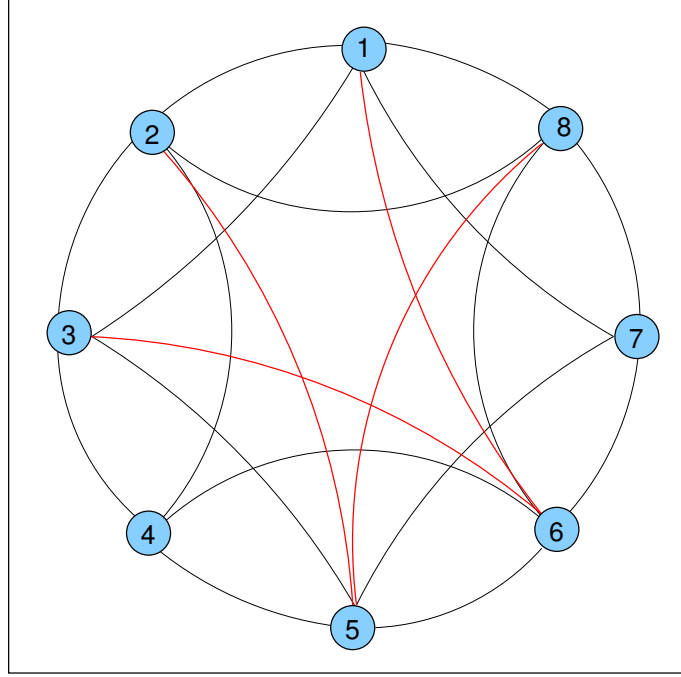
As conexões são estabelecidas de acordo com probabilidades. Um valor baixo de probabilidade (p) de conexões não locais apresentará uma matriz adjacência esparsa, ou seja, uma grande quantidade de elementos da matriz tem o valor igual a zero. Um exemplo dessa matriz a_{ij} encontra-se na tabela 5.1. Os números 0 e 1 encontrados na matriz conectividade a_{ij} são valores escolhidos aleatoriamente de acordo com uma probabilidade de distribuição uniforme.

O cérebro é capaz de codificar, decodificar e processar informação sensorial e/ou cognitiva, através de uma única sequência de potenciais de ação ou conjunto de disparos [74]. O mecanismo de disparos dos neurônio trás a situação do equilíbrio iônico onde o

¹Físico britânico, atualmente estuda sistemas complexos na Universidade de Michigan

²Duncan J. Watts (1971-atual), nasceu na Australia, atualmente trabalha com Física, Sociologia e Sistemas Complexos na Microsoft Research.

Figura 5.2: Representação da inserção de atalhos obedecendo a proposta de Newman-Watts.



Fonte: Adaptada de WATTS, 1998 e NEWMAN, 1999 [71, 73].

neurônio permanece em repouso e somente sai do mesmo, quando devidamente estimulado. Após o estímulo o neurônio retorna ao seu estado biológico inicial e permanece assim por um tempo refratário. Sendo assim, os neurônios do modelo, serão caracterizados pela variável de estado $x_i(t)$ com valores de $i = 1, 2, \dots, N$ e tempo discreto $t = 0, 1, 2, \dots$. Com essa consideração expande-se o grafo apresentado na figura 5.1, mantendo as características de mundo pequeno.

Como mencionado anteriormente, o neurônio pode estar em dois estados distintos: estado ativo (disparando $x_i = 1$) e estado inativo (refratário $2 \leq x_i \leq \mu$) [75]. O neurônio sairá do estado inativo quando receber um estímulo externo h_i . Os estímulos surgem com a entrada de um sinal externo $I_i(t)$. Este chega a célula neuronal i no tempo t e é modelado por um processo estocástico de eventos [6].

$$I_i(t) = \sum_{\mu} \delta(t, t_{\mu}^{(i)}), \quad (5.1)$$

Tabela 5.1: Matriz Adjacência (a_{ij}) da rede baseada em Newman-Watts representada na figura 5.1.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
3	0	1	0	1	0	0	0	1	0
4	0	1	1	0	1	0	0	0	0
5	0	0	0	1	0	1	0	0	0
6	0	1	0	0	1	0	1	0	0
7	0	0	0	0	0	1	0	1	0
8	0	0	0	0	0	0	1	0	1
9	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Fonte: A autora.

onde $\delta(a,b)$ é o delta de Kronecker ³, o intervalo de tempo $t_{\mu+1}^{(i)} - t_{\mu}^{(i)}$ distribuem-se exponencialmente de acordo com a média de uma distribuição Poissoniana e μ é um número inteiro e assume diferentes valores de 1, 2,..., $\mu - 1$. Este período refratário é importante por caracterizar um parâmetro da dinâmica local do neurônio.

Para a evolução do AC os seguintes argumentos são considerados [6]:

- Se $x_i(t) = 0$, então $x_i(t+1) = h_i(t)$, onde $h_i(t)$ será igual a 0 ou 1.
- Se $x_i(t) \neq 0$, então $x_i(t+1) = [x_i(t) + 1]$, módulo de μ e $x_i(t) \in 0, 1, \dots, \mu - 1$ sendo o estado da célula no tempo t .

Assim, se existem estímulos externos ($h_i = 1$) enquanto a célula neuronal está em seu estado inativo ($x_i = 0$), ela dispara, tornando-se ativa ($x_i = 1$), permanecendo inativa por $\mu - 2$ passos de tempo seguintes.

Para representar um neurônio desacoplado, pode-se usar a expressão $h_i(t) = \delta[I_i(t), 1]$, enquanto que um modelo de autômato celular com N neurônios considerando-se apenas sinapses elétricas e perturbações aleatórias, é descrito pela equação a seguir:

$$h_i(t) = 1 - [1 - \delta(I_i(t), 1)] \prod_{j=\pm 1} [1 - \delta(x_{i+j}(t), 1)], \quad (5.2)$$

³Notação definida por: $\delta_{a,b} = \begin{cases} 1, & \text{se } a = b, \\ 0, & \text{se } a \neq b. \end{cases}$

O neurônio sofrerá influência devido ao estímulo quando [7]:

- Um ou mais vizinhos da i -ésima célula neuronal estiverem disparando.
- A perturbação externa ao i -ésimo neurônio for diferente de zero.

A situação apresentada responde bem a representação de um modelo com apenas sinapses elétricas, mas a evolução dos modelos neuronais prevê que é imprescindível que os modelos apresentem não somente as conexões elétricas mas as químicas também. Isso se dá pela busca de modelos cada vez mais realísticos. Levando isso em conta passa-se a considerar na equação 5.2 as sinapses químicas, ou seja, as conexões não locais, desta forma têm-se

$$h_i(t) = 1 - [1 - \delta(x_{i-1}(t), 1)][1 - \delta(x_{i+1}(t), 1)] \prod_{j \in J} [1 - a_{ij} \delta(x_j(t - \tau), 1)], \quad (5.3)$$

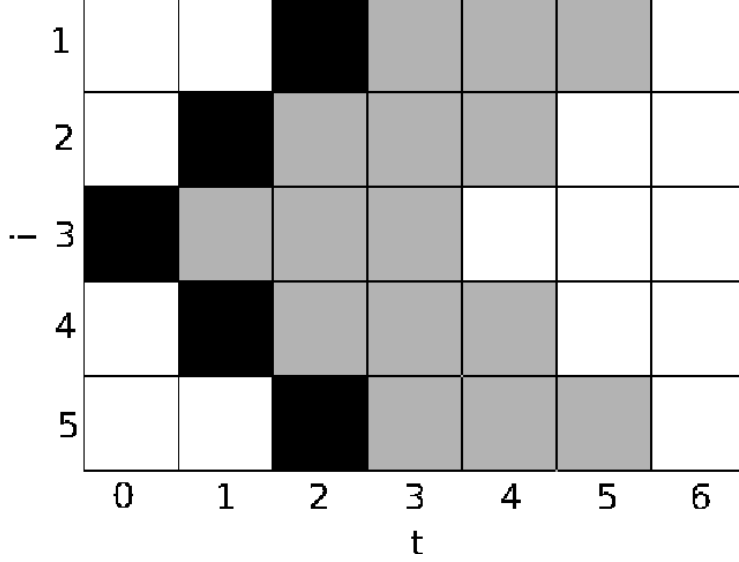
onde τ é o tempo de atraso, J é um conjunto de vizinhos não locais escolhidos aleatoriamente ao longo da rede de acordo com uma distribuição de probabilidade uniforme.

Na figura 5.3, mostra-se um AC evoluindo no tempo (sem conexões não locais). Representou-se uma rede com 30 posições, sendo que as posições marcadas em preto representam os neurônios ativos ($x_i = 1$), as posições em cinza representam o período refratário ($2 \leq x_i \leq 4$) e em branco os neurônios onde $x_i = 0$. Este AC apresenta $N = 5$ neurônios com $\mu = 5$. A cada instante de tempo t as regras são aplicadas novamente tal que para $t > 5$ não existirá mais valores com $x_i > 0$.

Quando um modelo de rede neuronal é criado, sob as devidas condições, os neurônios tem a possibilidade de disparar coletivamente de forma mais ou menos síncrona [76]. É importante determinar em que condições essa coletividade acontece em redes complexas quando se utiliza arquiteturas do tipo mundo pequeno, sem escala, entre outras.

As medidas de atividade neuronal podem ser feitas pelo mecanismo de adaptação, em que os neurônios controlam sua faixa de operação de acordo com as estatísticas do estímulo [77, 78] e o segundo é a variação intrínseca de disparos entre uma população de neurônios sensoriais [79].

Figura 5.3: Evolução temporal de um autômato celular com $N = 5$ neurônios, conexões locais, e $\mu = 5$ estados refratários. As posições marcadas em preto representam $x_i = 1$, cinza representam $2 \leq x_i \leq 4$ e branco $x_i = 0$.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

Em concordância, trabalhos recentes revelam que neurônios acoplados por conexões locais (sinapses elétricas) ou não locais (sinapses químicas), apresentam um alcance dinâmico⁴ maior em relação a neurônios não conectados [8, 80, 81].

Calculou-se a densidade de neurônios disparando em um determinado tempo por meio da equação

$$d_{Na} \equiv \frac{1}{N} \sum_i^N \delta(x_i(t), 1), \quad (5.4)$$

onde N o número total de neurônios da rede. Lembrando que para os neurônios encontrarem-se disparando $x_i(t) = 1$.

Pode-se quantificar a atividade dos neurônios para um dado tempo. Essa atividade é medida com auxílio da taxa de disparos F , que é a densidade média de disparos em um

⁴Faixa limite que se consegue medir, detectar ou identificar [17].

período de tempo T neuronais apresentado por

$$F \equiv \frac{1}{T} \sum_t^T d_{Na}. \quad (5.5)$$

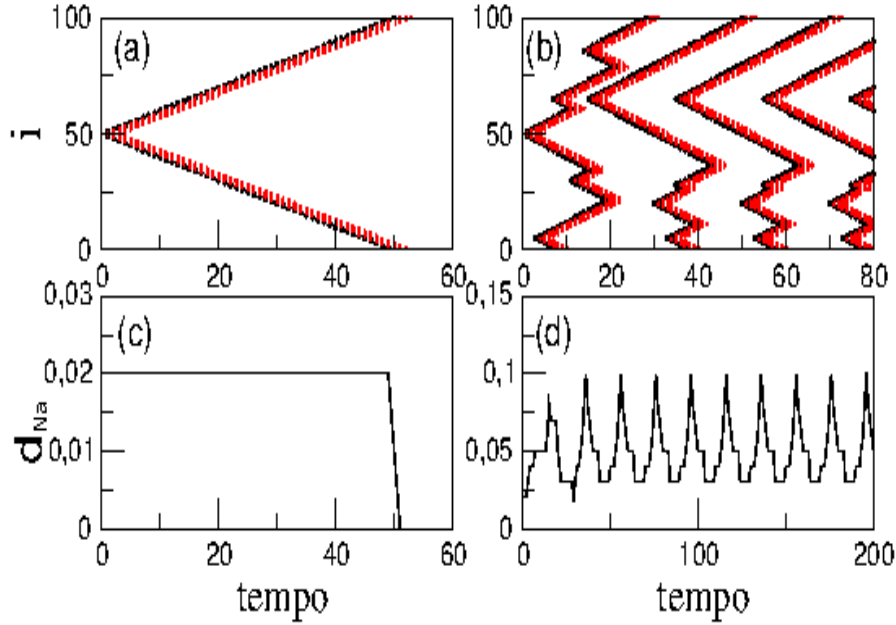
Até o momento verificou-se que é possível obter um modelo neuronal, com sinapses elétricas e químicas. Um tempo de atraso pode ser inserido no modelo e este está relacionado com as sinapses químicas. O modelo obedecerá regras que determinam quando os neurônios estarão disparando e quando estarão quiescentes.

Na figura 5.4 apresenta-se a evolução temporal do AC para rede neuronal com $N = 100$ e a densidade de disparos apresentada nessa evolução. Em 5.4 (a) considera-se apenas conexões locais, ou seja, a probabilidade de conexões $p = 0$ e não há tempo de atraso $\tau = 0$. A condição inicial atribuído ao primeiro neurônio disparando na rede foi $x_{50} = 1$, enquanto todos os outros neurônios estão em repouso ($x_i = 0$, com $i \neq 50$). Em 5.4 (b) consideram-se as mesmas condições, porém, uma probabilidade de conexões não locais é estabelecida como $p = 7 \times 10^{-4}$. Conforme os disparos acontecem, sofrem uma série de interrupções antes de atingir os limites da rede. Porém, em um curto espaço de tempo o padrão de AC formado, mostra um comportamento para as ondas de atividades semelhante ao comportamento encontrado quando tinha-se apenas conexões locais sendo consideradas.

Partindo-se do neurônio $x_{50} = 1$ inicia-se uma onda de neurônios disparando, representados pelos pontos em preto e estados refratários representados pelos pontos em vermelho. Em 5.4 (c) apresenta-se a correspondente densidade dos neurônios disparando mostrados na figura 5.4 (a) observa-se que o valor da densidade é mantido constante enquanto essa onda de disparos se propaga na rede e decai a zero quando cessam os disparos. Na figura 5.4 (d) observa-se um comportamento regular, apresentando máximos e mínimos, como resultado destes processos de criação e aniquilação de ondas de atividade.

Com as observações feitas na figura 5.4 chega-se a mais um ponto importante do trabalho, pois mostra o caminho para um comportamento auto-sustentável do modelo, esse tipo de comportamento está de acordo com o proposto nas referências [82–86]. A inserção de conexões não locais representando as sinapses químicas asseguram que a atividade de rede não cesse.

Figura 5.4: Evolução temporal da atividade neuronal com $N = 100$ e $\mu = 5$, em preto têm-se os neurônios disparando $x_i = 1$, em vermelho no estado refratário $2 \leq x_i \leq \mu - 1$, em branco os ociosos $x_i = 0$. Em (a) considera-se $p = 0$ e $\tau = 0$, em (b) considera-se $p = 7 \times 10^{-4}$ e $\tau = 0$. Em (c) e (d) apresenta-se a densidade para as condições idênticas as de (a) e (b), respectivamente.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

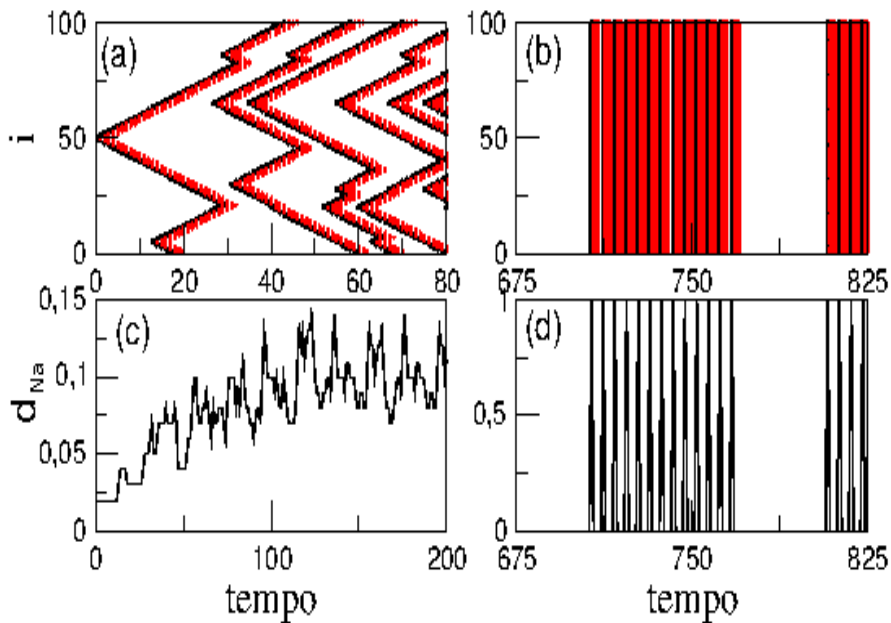
Após considerar-se a importância das conexões químicas passou-se a inserção do tempo de atraso nas conexões não locais. Na figura 5.5 (a) é considerado mesmo valor utilizado para as figuras 5.4 (b) e (d) para a probabilidade de conexões $p = 7 \times 10^{-4}$, e um tempo de atraso $\tau = 20$.

Na figura 5.5 (a) têm-se a atividade neuronal evoluindo no tempo quando se insere um atraso de tempo nas sinapses químicas. Nota-se que a evolução passa a ter uma forma menos regular do que a apresentada na figura 5.4 (a), onde havia ausência do tempo de atraso. Esta observação é confirmada na figura 5.5 (c) com evolução temporal da densidade correspondente ao número de neurônios disparando, quando verifica-se o comportamento aperiódico.

Assim sendo, interpreta-se o tempo de atraso como um integrante que pode levar um sistema não linear a exibir um comportamento complexo, em casos de sistemas fisiológicos observam-se comportamentos aperiódicos [87].

Afim de se verificar os efeitos que o aumento no tempo de atraso proporciona ao modelo neuronal, na figura 5.5 (b) o tempo de atraso sofre um acréscimo e passa de $\tau = 10$ para $\tau = 100$. Quando o tempo de atraso é aumentado, a atividade do neurônio que anteriormente era aperiódica, torna-se regular novamente, porém, intermitente. Uma outra observação importante encontra-se na figura 5.5 (d), onde um regime de picos de atividades é caracterizado por disparos sincronizados.

Figura 5.5: Evolução temporal da atividade neuronal com $N = 100$, $\mu = 5$, em preto têm-se os neurônios disparando $x_i = 1$, em vermelho os no estado refratário $2 \leq x_i \leq \mu - 1$, em branco os ociosos $x_i = 0$. Em (a) considera-se $p = 7 \times 10^{-4}$ e $\tau = 10$, em (b) considera-se $p = 7 \times 10^{-4}$ e $\tau = 100$. Em (c) e (d) apresenta-se a densidade para as condições idênticas a (a) e (b).



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

Como mencionado anteriormente neste trabalho, o AC é um modelo simples, e totalmente dependente da vizinhança. No caso do modelo de AC para rede neuronal, mesmo na ausência de intercessão dos vizinhos mais próximos⁵ ainda assim, existe registro de uma densidade mínima de diparos causada pelas conexões não locais. Devido a esta mínima quantidade de conexões, ainda é possível verificar a existência de atividade dos neurônios.

Nos estudos anteriores verificou-se o efeito da inserção do tempo de atraso no

⁵neurônios com conexões locais.

modelo, agora verifica-se o efeito causado pela probabilidade de conexões. O diagnóstico para a influência da probabilidade de conexões no modelo de AC está diretamente ligada a dependência da atividade dos neurônios. Essa quantificação pode ser feita para toda a rede neuronal deste trabalho por intermédio de duas análises:

- Taxa média de disparos dos neurônios acoplados no sistema $\langle F \rangle$, considerando conexões locais e não locais.
- Taxa média de disparos dos neurônios sem o acoplamento local $\langle f \rangle$, considerando somente conexões não locais.

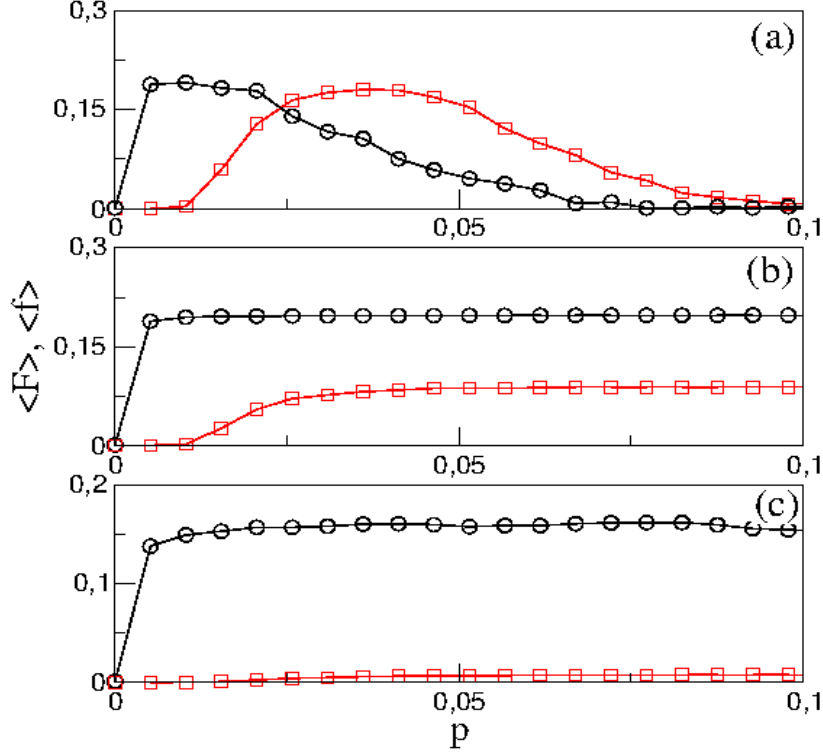
Na figura 5.6 apresenta-se a influência da probabilidade de conexões p para as taxas médias de disparo $\langle F \rangle$ e $\langle f \rangle$. Em 5.6(a) observa-se que ambas a taxas $\langle F \rangle$ (em preto) e $\langle f \rangle$ (em vermelho) atingem valores significativos apenas para um intervalo reduzido de probabilidades p , nesta situação não há tempo de atraso, ou seja, $\tau = 0$. Mas, observa-se que para pequenos valores de probabilidades de conexões que $\langle F \rangle > \langle f \rangle$. Porém, para valores de probabilidade p maiores as conexões não locais passam a ter uma maior participação no modelo.

Reforça-se que para valores muito altos de probabilidade de conexões p , surgem efeitos de acoplamento global e as curvas de taxa de disparos $\langle F \rangle$ e $\langle f \rangle$ tornam-se assíntotas para zero. Por meio dessa figura é possível determinar uma probabilidade crítica para as taxas de disparos (p_c). Avalia-se p_c como sendo o menor valor de probabilidade de conexões onde a taxa média de disparos dos neurônio sem o acoplamento de local $\langle f \rangle$ e a taxa média de disparos dos neurônios acoplados no sistema $\langle F \rangle$ são nulas. Na figura 5.6(a) observa-se que $p_c \sim 0,1$, prevalecendo um comportamento global na rede neuronal.

Na figura 5.6 (b) apresenta-se um tempo de atraso $\tau = 10$, ausência de uma probabilidade crítica devido a atividade auto-sustentável e mesmo para valores maiores de probabilidade de conexões não locais, a rede não passa a ter um comportamento ocioso. Na figura 5.6 (c) nota-se que mesmo aumentando-se o valor do tempo de atraso ($\tau = 100$), o comportamento apresentado na figura 5.6 (b) ainda é válido para a taxa média de neurônios acoplados. Por outro lado, no caso da taxa média de disparos dos neurônios sem acoplamento local $\langle f \rangle$, verifica-se valores próximos de zero para todas as probabilidades p ,

isso mostra um estado onde mesmo aumentando o tempo de atraso as conexões não locais não são relevantes, mesmo com uma probabilidade com valores maiores.

Figura 5.6: Efeitos da probabilidade de conexões não-locais nas taxas médias de disparos dos neurônios acoplados no sistema $\langle F \rangle$ (em preto) e sem o acoplamento local $\langle f \rangle$ (em vermelho). Considerou-se $N = 100$, $\mu = 5$ e uma matriz conectividade de 1000 tempos. Em (a) apresenta-se $\tau = 0$, (b) $\tau = 10$ e (c) $\tau = 100$.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

Na figura 5.6 (a) mostrou-se como é possível obter uma probabilidade crítica p_c . Agora, na figura 5.7 apresenta-se a influência do tamanho da rede na probabilidade das conexões. Encontrou-se numericamente para uma rede sem inserção de tempo de atraso e com conexões locais e não locais que a probabilidade crítica p_c diminui quando aumenta-se o tamanho de rede N .

Na figura 5.7 (a), observa-se uma regressão de lei de potência dada pela equação

$$p_c \sim N^{-0,69 \pm 0,03}, \quad (5.6)$$

que vai de acordo com o proposto por Roxin e colaboradores [88], onde é observada esta

lei de potência para redes sem interações dos vizinhos mais próximos com $p \sim \frac{1}{N}$, surgindo devido a alimentação da atividade neuronal por meios das conexões não locais.

Pode-se então concluir que uma rede de tamanho N apenas com conexões não locais apresenta valores de probabilidade crítica maiores do que a mesma rede quando considerando conexão locais e não locais. Além disso, quando considera-se as conexões locais e não locais, os disparos neuronais ocorrem em um intervalo menor de probabilidade p conforme a rede aumenta.

A equação 5.7 fornece o fator de amplificação dos disparos, quantificando a contribuição relativa das conexões não-locais em termos das taxas média de disparos

$$A \equiv \frac{\langle F \rangle}{\langle f \rangle}, \quad (5.7)$$

onde $\langle F \rangle$ é a taxa média de disparos dos neurônios acoplados no sistema considerando conexões locais e não locais e $\langle f \rangle$ é a taxa média de disparos dos neurônios sem o acoplamento local (considerando somente conexões não locais). Para valores onde $A > 1$ prevalece a taxa média de disparos referente as conexões não locais, caso $A < 1$ prevalecem as conexões locais.

Na figura 5.7 (b) apresenta-se o fator de amplificação variando conforme a probabilidade de conexões aumenta. Fixou-se o tamanho da rede em $N = 100$ e observou-se que o fator de amplificação como uma função da probabilidade obedece uma lei de potência

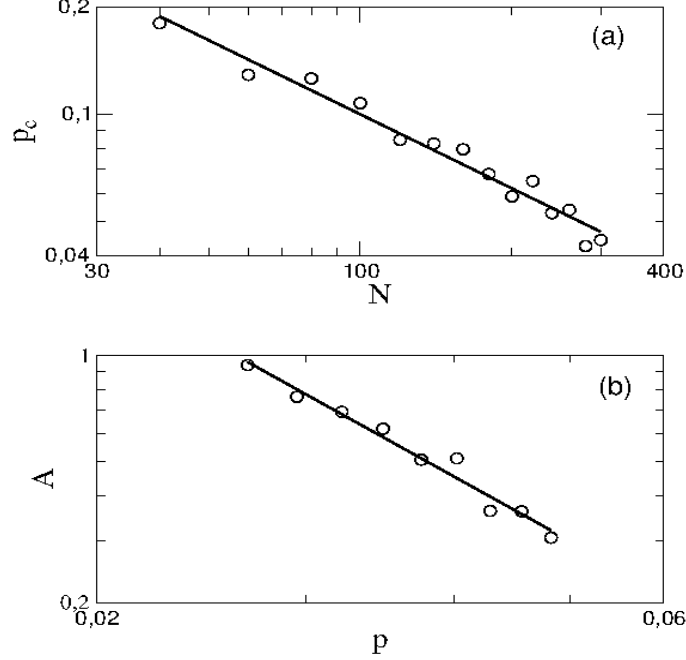
$$A \sim p^{-1,90 \pm 0,12}. \quad (5.8)$$

Na figura 5.7 (b) obteve-se o fator de amplificação. Considerando diversos valores de probabilidade de conexões não locais, onde a taxa média de disparos não é nula.

Para uma rede com $N = 100$, observou-se que o fator de amplificação, como uma função da probabilidade obedece a lei de potência mostrada na equação 5.8 com $\varsigma = -1,90 \pm 0,12$. Isso reflete a relevância (em termos das taxas de disparo) de conexões não locais quando se aumenta os valores de probabilidade.

A dependência do fator de amplificação A com o tempo de atraso é ilustrada na figura 5.8 para três valores diferentes do tamanho de rede. O fator de amplificação A

Figura 5.7: Em (a) apresenta-se a simulação da probabilidade crítica de conexões p em função do tamanho da rede N . Em (b) mostra-se o fator de amplificação A em função da probabilidade de conexões p . As linhas representam a linearização dos pontos. Sendo os valores adotados para a simulação são idênticos aos valores das figuras anteriores, salvo o tempo de atraso $\tau = 0$.

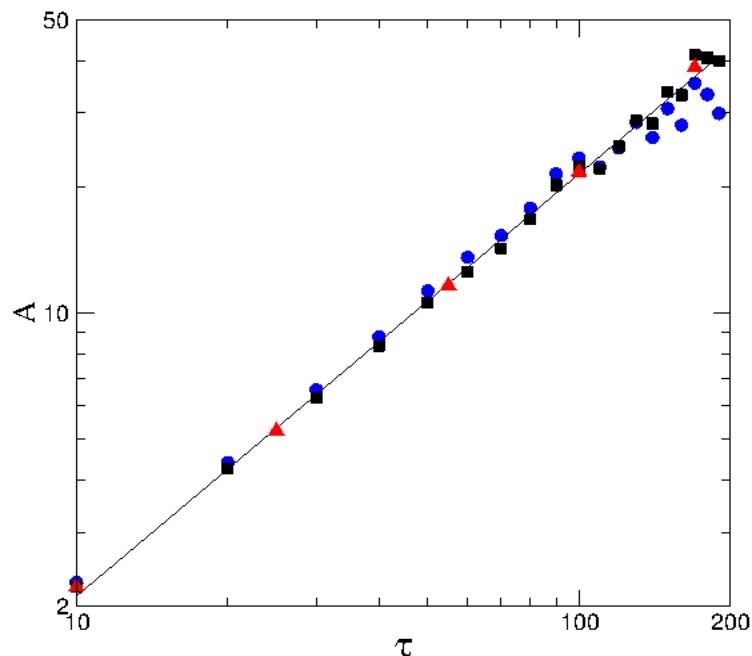


Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

aumenta com o tempo de atraso τ , os resultados numéricos são ajustados por uma função linear ($A \sim \tau$) para os tempos de atraso variando de $\tau = 10$ até $\tau = 200$. Isto significa que existe a influência das conexões não-locais e pelo tempo de atraso sobre os disparos neuronais, o que explica por que na figura 5.6 (c) a curva em vermelho apresenta-se mais distante da curva em preto mostrada na figura 5.6(b).

Um estudo relacionado a dinâmica desse modelo consiste em investigar os intervalos de probabilidade de conexões e tempo de atraso tal que a rede apresenta atividade auto-sustentável. A fim de investigar este comportamento, considera-se o espaço de parâmetros $p \times \tau$ na figura 5.9. A região branca significa atividade do neurônio auto-sustentado. Na região em cinza representa-se a extinção da taxa de disparos. Uma linha limite divide as regiões de atividade, utilizou-se as seguintes condições: $\langle F \rangle > 0,9$ ou $\langle F \rangle < 0,01$ para 10^4 passos de tempo do AC. Para pequenos valores de probabilidade de conexões ($p \leq 7 \times 10^{-4}$), a atividade cessa somente depois de um tempo de atraso $\tau \sim 100$. Se o tempo de atraso é muito grande o sistema efetivamente perde a memória do comportamento anterior e o

Figura 5.8: Fator de amplificação A em função do tempo de atraso τ para uma rede com probabilidade de conexão $p = 0,1$ e diferentes tamanhos de rede: $N = 100$ (círculos em azul), $N = 500$ (quadrados em preto) e $N = 1000$ (triângulos em vermelho). A linha sólida representa a linearização dos pontos.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

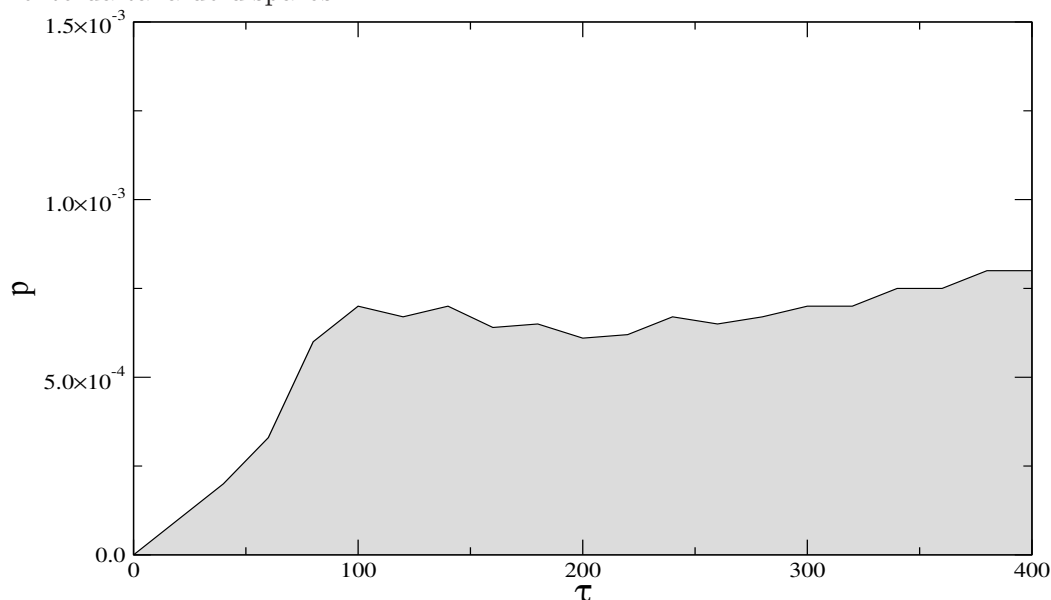
efeito do tempo de atraso de tempo torna-se não relevante.

5.2 Modelo para estudo da taxa de disparos neuronais em sistemas com células glias e neurônios

Assim que terminado os modelos que mostram a proliferação celular e a análise da taxa de disparos neurais foi possível a união de ambos para mostrar o comportamento da taxa de disparos neuronais quando a rede neuronal é acometida de câncer. As simulações a seguir mostram um início de trabalhos futuros, onde pode-se estudar auto-criticalidade organizada observada na rede.

Devido a replicação incontrolada de células, ocorre a formação de tumores. Neste momento considera-se que a proliferação está ocorrendo e formando um tumor intracraniano. Um tumor dessa forma pode ocorrer por fatores como divisões celulares anormais

Figura 5.9: Espaço de parâmetros probabilidade de conexões em função do tempo de atraso. Apresenta-se a região em branco correspondente a atividade auto-sustentável e em cinza o desaparecimento da taxa de disparos.



Fonte: Adaptada de IAROSZ, 2012 [9].

de células gliais, células endoteliais, tecido linfático, vasos sanguíneos, nervos cranianos, células de Schwann produtoras de mielina, hipófise, glândula pineal ou proveniente de um câncer primariamente localizado em outros órgãos (tumores metastáticos) [42–44].

Com o crescimento do tumor, em tamanho e invasão, surgem edemas cerebrais que provocam hidrocefalia⁶. Mudanças estruturais, déficit de memória, fala, alterações motoras e visuais também ocorrem devido a esses tumores [44].

Baseando-se nos trabalhos de Iarosz e colaboradores [3] e [9], desenvolveu-se um modelo de AC representando uma rede neuronal sendo acometida de um tipo de câncer⁷. Na figura 5.10 mostra-se uma imagem instantânea para $t = 50$ para uma rede de 100×100 . Nesta rede encontram-se as propriedades e condições já descritas nas seções 4.1 e 5. Em preto encontram-se os neurônios vivos, porém ociosos, em laranja encontram-se os neurônios vivos ativos, ou seja, disparando e em branco encontram-se os neurônios mortos.

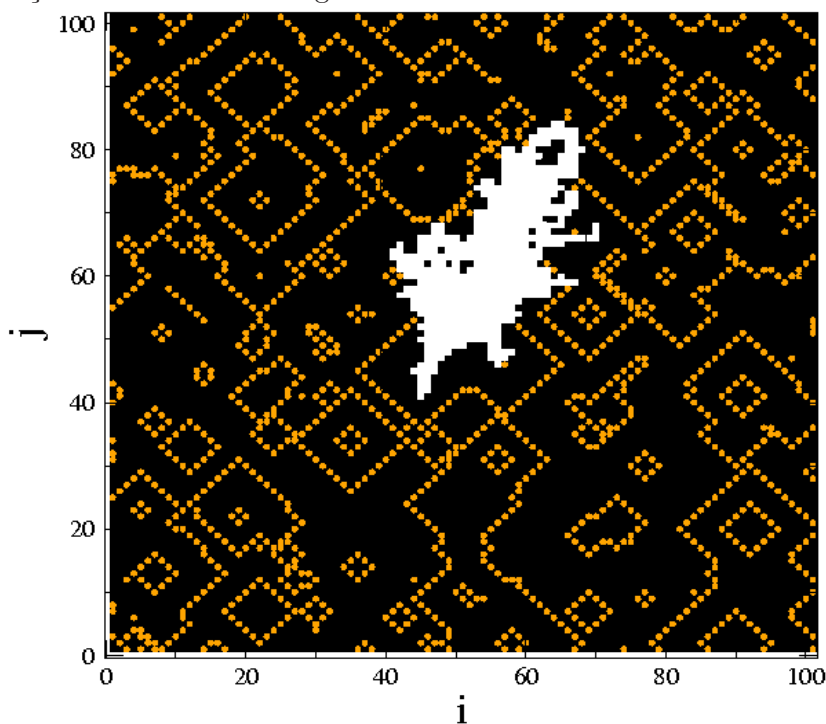
⁶Acumulo de líquido cefalorraquidiano no interior da cavidade craniana, fazendo aumentar a pressão intracraniana sobre o cérebro, podendo vir a causar lesões no tecido cerebral e aumento e inchaço do crânio.

⁷Esta parte do trabalho de doutorado desenvolveu-se na University of Aberdeen, sobre a supervisão do Prof. Dr. Murilo da Silva Baptista - Processo nº 1965/12 – 3 - Programa Institucional de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE/CAPES).

Neste trabalho escolheu-se as células glia para serem acometidas de câncer. Neste modelo, as células glia deixam de levar todos os nutrientes necessários a sobrevivência do neurônio [89], e em casos extremos ainda liberam uma substância conhecida como glutamato, a qual em excesso é tóxica e acaba colaborando na morte neuronal [51,90,91].

Na figura 5.10 apresenta-se uma imagem da simulação do AC para o tempo $t = 50$. Em preto encontram-se os neurônios vivos ociosos, em instantes de tempos posteriores estes neurônios podem ser os próximos a entrarem em atividade. Em laranja representam-se os neurônios vivos disparando e na região em branco representam-se os neurônios mortos pela ação do câncer nas células glia. Nota-se que a partir do momento que os mesmos morrem também deixam de ser ativos, tanto que na região em branco os disparos cessam.

Figura 5.10: Representação de uma rede neuronal acometida de proliferação de células cancerígenas, com tamanho da rede 100×100 , $t = 50$. Em preto têm-se os neurônios vivos (ociosos), em laranja representa-se os neurônios disparando e em branco encontram-se os neurônios mortos devido a proliferação das células cancerígenas.



Fonte: A autora.

Na figura 5.11 apresenta-se a evolução temporal da taxa de disparos do neurônios do modelo. Observa-se a influência da perturbação externa no modelo, quando a prolifer-

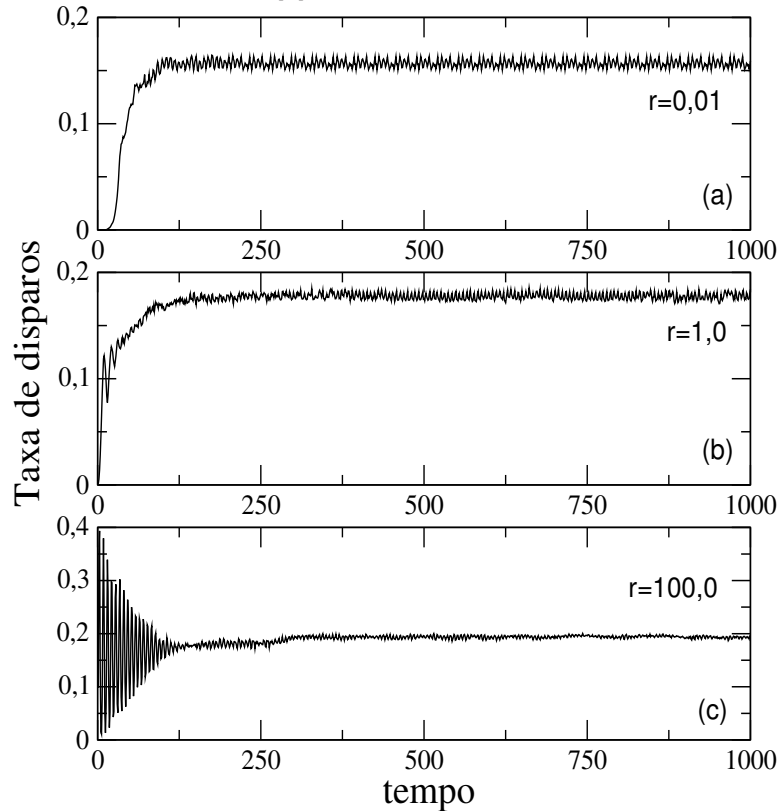
ação de células cancerígenas é nula, porém, existem algumas células cancerígenas iniciais. No modelo utilizou-se o número inicial de células cancerígenas igual a 5. Estudou-se uma rede de $N = 100$ neurônios considerando-se uma probabilidade citadas na seção 4.1, ou seja, probabilidade de proliferação de células cancerígenas $p_1 = 0,4$, probabilidade $p_2 = p_3 = 0,4$ de processos citotóxicos, probabilidade de dissolução de células mortas $p_4 = 0,4$ e densidade de células $d_c = 3,85$.

Cada neurônio é ligado em média a 10 células glia [57] na rede. Desta forma, mesmo que 5 destas células sejam acometidas de câncer, ainda restaram 5 para realizar suas atividades perante o neurônio, ou seja, colocando-se a probabilidade de proliferação de células cancerígenas p_1 (que neste caso são as glia) com valor nulo, praticamente elimina-se o câncer e assim se consegue verificar somente o comportamento da atividade neuronal em relação a probabilidade de conexões estabelecidas. Como padrão para a proliferação celular, os valores utilizados são experimentais e partem do trabalho de Qi e colaboradores [1].

Na figura 5.11 apresenta-se o comportamento da taxa de disparos neuronais quando o modelo apresenta células glia cancerígenas. A situação o apresentada mostra como o comportamento se modifica com a presença de um estímulo externo qualquer. Neste caso a replicação de células glia normais em células glia cancerígenas não está ocorrendo pois $p_1 = p_2 = 0$. Porém, ainda apresentam-se alguns células glia cancerígenas no organismo já que as probabilidades de transformações citotóxicas e de dissolução de células mortas são $p_3 = p_4 = 0,4$. Isso representa uma quantidade mínima de células glia cancerígenas, porém ainda existem. Em 5.11 (a) a perturbação é muito pequena ($r = 0,01$), logo, a taxa de disparo se mantém de forma estável. Na figura 5.11 (b) apresenta-se um comportamento muito parecido com o apresentado pela figura 5.6(b) onde a taxa de disparos evolui e não passa a ter comportamento ocioso e a perturbação acompanha um valor intermediário (obtido através de testes computacionais do modelo). Na figura 5.11 (c), o valor da perturbação da rede atinge um limiar muito alto em relação aos neurônios e as propriedades atribuídas a rede. Nesse caso a rede acaba se comportando como se todos os neurônios estivessem sendo perturbados ao mesmo tempo e depois ficassem todos quiescentes. Por isso esse efeito na região de 0 até aproximadamente 200 e depois o retorno ao comportamento apresentado nas duas figuras anteriores.

Como apresentado anteriormente, a taxa de disparos neuronais de uma rede sem

Figura 5.11: Evolução temporal da taxa de disparos. Para todos os três quadros utilizou-se os valores citados por Qi e colaboradores [1] $N = 100$, $p_1 = p_2 = 0$, $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$.



Fonte: A autora.

a presença de proliferação de células glias cancerígenas é afetada pelo valor de perturbação externa atribuída a rede. Neste momento um segundo estudo é realizado, porém neste, são atribuídos valores considerados no trabalho de Qi e colaboradores [1] para as probabilidades de proliferação e transformação no modelo, ou seja, na figura 5.12 apresenta-se a evolução temporal da taxa de disparos em função do tempo, quando o modelo é acometido de câncer e a perturbação externa é alterada.

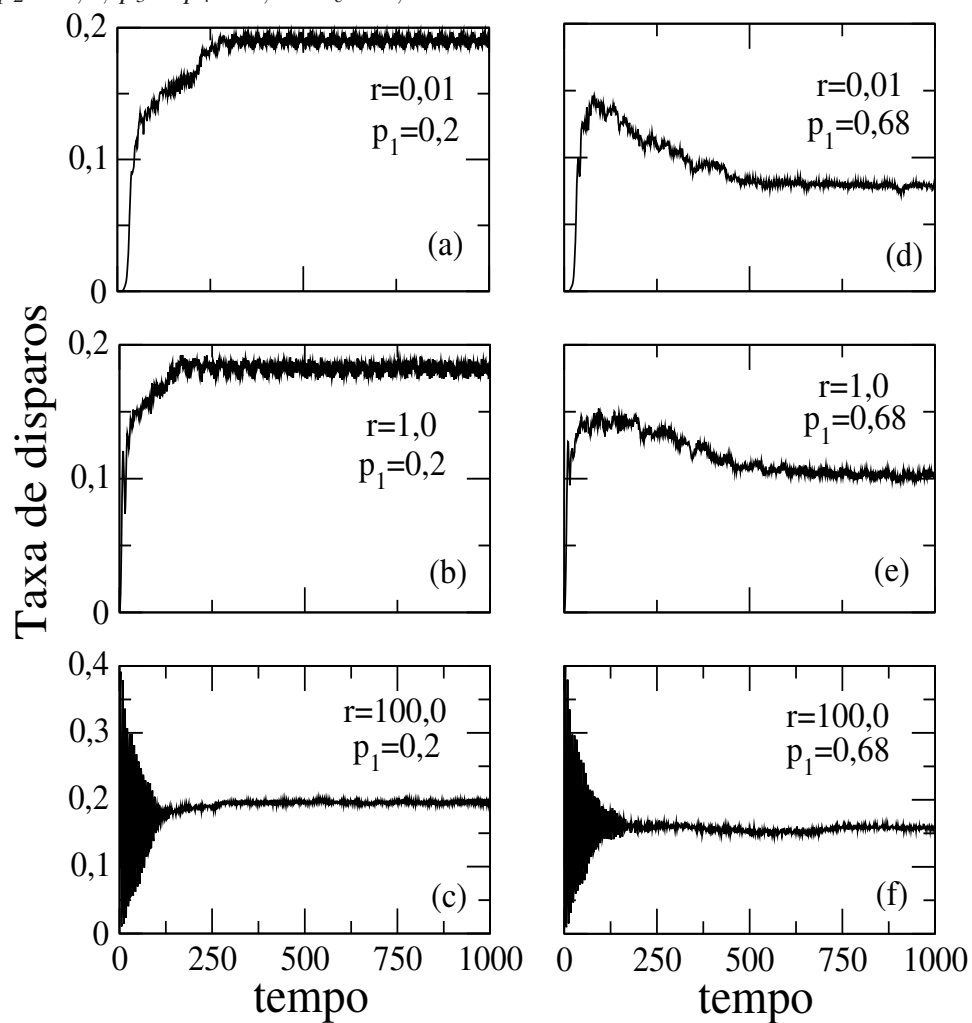
Na figura 5.12 (a), (b) e (c) apresenta-se em comum os valores baixos para a replicação das células glias cancerígenas (p_1), enquanto que na figura 5.12 (d), (e) e (f) apresentam-se valores altos de replicação. No primeiro caso pode-se dizer que ocorre replicação em pouca quantidade, mas há replicação, ao contrário do que ocorria em 5.11. No segundo caso assumiu-se valores de replicação como os mostrados na seção 4.1 para um tumor considerável.

Pode-se comparar as figuras 5.12 (a) e (d), ambas apresentam-se com valor baixo de perturbação externa, porém a probabilidade de replicação das células glias em (a) é de $p_1 = 0,2$ e em (b) $p_1 = 0,68$. O modelo de AC é extremamente sensível as condições iniciais, e apesar da perturbação externa pequena, têm valores de proliferação cancerígena das glias muito distintas. No caso (a) observa-se uma pequena oscilação no início porém a taxa de disparos neuronais da rede volta ao ócio depois de um tempo, enquanto que em (b) verifica-se que conforme a taxa de proliferação aumenta, neurônios morrem e consequentemente a taxa de disparos sofre uma queda.

As figuras 5.12 (b) e (e) não apresentam-se muita diferença em relação as curvas (a) e (d), porém, ambas são mais suaves, devido ao valor intermediário de perturbação externa.

Por fim, as figuras 5.12 (c) e (f), apresentam efeito coletivo de disparos na rede, independente do valor de proliferação. Isso ocorre porque independentemente da rede, valores de perturbação muito grandes levam ao comportamento coletivo da rede.

Figura 5.12: Evolução temporal da taxa de disparos. Para todos os seis quadros utilizou-se $N = 100$, $p_2 = 0,4$; $p_3 = p_4 = 0,4$ e $d_c = 3,85$.



Fonte: A autora.

6 *Conclusões*

As grandes inovações mostradas nos modelos desenvolvidos ao longo desses quatro anos podem se resumir na aplicação de AC em dois sistemas biofísicos. O primeiro sistema envolve a proliferação celular e a inserção de um tempo de atraso, que acarreta em um modelo ainda mais real, comparando esse tempo com o atraso ocorrido na mitose celular. O modelo criado permitiu as seguintes conclusões: (i) o estudo de aspectos da dinâmica de proliferação celular (em termos de células cancerígenas), (ii) as análises da metástase de tumores primários (variando os parâmetros do sistema), (iii) a verificação de que a distância de Hamming pode ser usada como um diagnóstico para a infiltração das células cancerígenas em um tecido com células normais, (iv) a observação da existência de um parâmetro crítico para que a metástase inicie-se, e seu diagnóstico pode ser verificado no modelo, encontrar o tempo médio para o início da metástase, (v) a verificação do ocorrido com a metástase quando um tempo de atraso é inserido no modelo.

O segundo sistema envolve a proliferação celular e redes neuronais, onde inseriu-se conexões não locais representando sinapses químicas nas redes de autômatos celulares neuronais, já que até o momento eram tratadas somente as conexões representando sinapses elétricas para o tipo de estudo realizado nesta tese. Observou-se com esse modelo que as propriedades de conectividade da rede alteram a taxa de disparos neuronais, de acordo com a probabilidade de conexões não-locais (atalhos). Verificou-se uma faixa de valores de probabilidade de conexões, onde a taxa de disparos neuronais não desaparecem sem a inserção de um tempo de atraso, mostrou-se a dependência da probabilidade crítica com o tamanho da rede e o efeito relativo das conexões não-locais sobre a atividade de rede e sua dependência com o tamanho da rede.

A principal conclusão do trabalho é que o modelo de autômato celular é um

modelo simples, porém não simplista. Com ele foi possível construir análises de sistemas biológicos ricas em detalhes. Apesar de limitado ao que ocorre em relação a vizinhança, o modelo é extremamente aplicável e confiável já que é necessária a elaboração de regras sólidas para consistência dos sistemas.

7 *Trabalhos Futuros*

Algumas patologias podem estar associadas à sincronia dos disparos neuronais [52], [60]. A busca pelo conhecimento dessas sincronias, das regiões e maneiras onde as mesmas ocorrem e de quando são necessárias ou não torna esse estudo um ponto importante dentro da dinâmica não-linear e da neurociência.

Em trabalhos futuros pretende-se verificar a sincronização dos disparos neuronais e a supressão dessa sincronização utilizando o modelo de Hodgkin-Huxley [92] e a topologia de agrupamentos que o córtex do gato apresenta [62, 93]. Essa topologia pode favorecer o aparecimento de regiões de sincronização dos neurônios, e um dos modelos que pode ser utilizado é o de Hodgkin-Huxley. O modelo de Hodgkin-Huxley exibe uma dinâmica de comportamento distinta com a mudança de temperatura, esse argumento nos possibilita estudar os comportamentos caóticos objetivando verificar a possibilidade de formas de sincronização, bem como analisar a supressão dos disparos neuronais controlando sua excitação por meio de pulsos de foto estimulação [94], plasticidade [95] e lesões [96].

Além do trabalho citado acima, será dada continuidade aos trabalhos envolvendo tumores cerebrais, metástases e sistema imunológico. Para essa continuidade serão utilizadas equações diferenciais com atraso [15, 65].

Referências Bibliográficas

- [1] QI, A-S; ZHENG, X; DU, C-Y; AN, B-S. A cellular automaton model of cancerous growth. **Journal of Theoretical Biology**, v. 161, p. 1-12, 1993.
- [2] IAROSZ, K. C.; BONETTI, R. C.; BATISTA, A.M.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; PENNA, T. J. P. Suppression of cancerous cells in cellular automaton. **Publicatio UEPG - Exact and Earth Sciences, Agrarian Sciences and Engineering**, v. 16, p. 79-85, 2010.
- [3] IAROSZ, K. C.; MARTINS, C. C.; BATISTA, A.M.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; CALDAS, I. L.; PENNA, T. J. P. On a cellular automaton with time delay for modelling cancer tumors. **Journal Physics: Conference Series**, v. 285, 012015, 2011.
- [4] GARDNER, M. The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game of life. **Scientific American**, v. 223, p. 120-123, 1970.
- [5] STELL, G. G. **Growth kinetics of tumors**. 1. ed. Oxford: Oxford University Press, 1977, 362 p.
- [6] COPELLI, M.; ROQUE, A. C.; OLIVEIRA, R. F.; Kinouchi, O. Physics of psychophysics: Stevens and Weber-Fechner laws are transfer functions of excitable media. **Physical Review E**, v. 65, 060901, 2002.
- [7] COPELLI, M.; KINOUCI, O. Intensity coding in two-dimensional excitable neural networks. **Physica A**, v. 349, n. 3, p. 431-442, 2005.
- [8] COPELLI, M.; CAMPOS, P. R. A. Excitable scale free networks. **European Physical Journal B**, v. 56, n. 3, p. 273-278, 2007.
- [9] IAROSZ, K. C.; BATISTA, A.M.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; CALDAS, I. L.; PENNA, T. J. P. The influence of connectivity on the firing rate in a neuronal network with electrical and chemical synapses. **Physica A**, v. 391, p. 819-827, 2012.
- [10] SANTOS LIMA, G. Z.; IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; GUIMARÃES-FILHO, Z.O.; CALDAS, I. L.; KUZNETSOV, Yu. K.; NASCIMENTO, I.C.; VIANA, R.L.; LOPES, S.R. Radial dependence of self-organized criticality behavior in TCABR tokamak. **Journal Physics: Conference Series**, v. 285, 012004, 2011.

- [11] SANTOS LIMA, G.Z.; IAROSZ, K.C.; BATISTA, A.M.; CALDAS, I.L.; GUIMARÃES-FILHO, Z.O.; VIANA, R.L.; LOPES, S.R.; NASCIMENTO, I.C.; KUZNETSOV, Yu.K. Self-organized criticality in MHD driven plasma edge turbulence. **Physics Letters A**, v. 376, p. 753-757, 2012.
- [12] LAMEU, E. L.; BATISTA, C. A. S.; BATISTA, A. M.; IAROSZ, K. C.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; KURTHS, J. Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free (“rich-club”) neuronal networks. **Chaos**. 2013. (Aceito para publicação).
- [13] WOLFRAM, S. Universality and complexity in cellular automata. **Physica D**, v. 10, p. 1-35, 1984.
- [14] AGUIAR, M. S.; COSTA, A. C. R. Autômatos celulares para análise da monotonicidade da declividade de áreas geológicas. **In: III Workshop Brasileiro de Geoinformática**, v. único, 1 ed. Rio de Janeiro: SBC, 2001. 87-94 p.
- [15] PINHO, S. T. R.; FREEDMAN, H. I.; NANI, F. A Chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 36, p. 7733803, 2002.
- [16] LIU, W.; HILLEN, T.; FREEDMAN, H. I. A mathematical model for M- phase specific chemotherapy including the G_0 –phase and immunoresponse. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 4, n. 2, p. 239-259, 2007.
- [17] ENCICLOPÉDIA Britânica. . Edição Acadêmica. Disponível em: <<http://www.britannica.com>>. Acesso em: 22 de set. 2012.
- [18] WOLFRAM, S. Cellular automata - mathematical systems of simple construction are found capable of highly complex behavior with many universal features. **Los Alamos Science**, 1983.
- [19] WOLFRAM, S. Statistical mechanics of cellular automata. **Reviews of Modern Physics**, v. 55, p. 602-604, 1983.
- [20] WOLFRAM, S. Twenty problems in the theory of cellular automata. **Physica Scripta**, v. T9, p. 170-183, 1985.
- [21] WOLFRAM, S. **Tables of cellular automaton properties**. **Cellular automata**, 1986. Disponível em: www.stephenwolfram.com. Acesso em: 25 de set. 2012.
- [22] WOLFRAM, S. **A New Kind of Science**, v. único, 1ª edição. Champaign: Wolfram Media, 2002. 1192 p.
- [23] GAO, K.; JIANG, R.; HU, S. X.; WANG, B. H.; WU, Q. S. Cellular-automaton model with velocity adaptation in the framework of Kerner’s three-phase traffic theory. **Physical Review E**, v. 76, 026105, 2007.

- [24] MANOR, A.; SHNERB, N. V. Origin of pareto-like spatial distributions in ecosystems. **Physical Review Letters**, v. 101, 268104, 2008.
- [25] SUZUDO, T. Spatial pattern formation in asynchronous cellular automata with mass conservation. **Physica A**, v. 343, p. 185-200, 2004.
- [26] BORRIES, F.V., WALZ, S.P., BOETTGER, M. **Space time play: computer games, architecture and urbanism: the next level**, v. único. 1 ed. Boston: Birkhuser Architecture, 2007. 495 p.
- [27] CASTRO, M. L. A.; CASTRO, R. O. Cellular automata's: von Neumann, Conway and Wolfram's implementations. **Revista de Ciências Exatas e Tecnologia**, v. 3, p. 89-106, 2008.
- [28] DEWDNEY, A. K. Cellular universe of debris, droplets, defects and demons. **Scientific American**, v. 261, p. 102-105, 1989.
- [29] DEWDNEY, A. K. The Cellular automata programs that create wireworld, rugworld and other diversions. **Scientific American**, v. 262, p. 146-149, 1990.
- [30] ALMEIDA, R. M.; MACAU, E. E. N. Stochastic cellular automata model for wildland fire spread dynamics. **Journal Physics: Conference Series**, v. 285, 012038, 2011.
- [31] DESCOUENS, D. **Conus textile**. Disponível em: <<http://commons.wikimedia.org>>. Acesso em: 24 fev. 2012.
- [32] NEUMANN, J.V. **Theory of self-reproducing automata**, v. único, 1 ed. Londres: UMI Reprint University of Illinois Press, 1966. 388 p.
- [33] WOLFRAM, S. **Theory and Applications of Cellular Automata**, v. único. 1 ed. Estados Unidos da América: World Scientific Pub Co Inc, 1986. 570 p.
- [34] HAMMING, R.W. Error detecting and error correcting codes. **The Bell System Technical Journal**, v. 29, n. 2, p. 147-160, 1950.
- [35] CASTRO, F. C. C.; CASTRO, M. C. F.; ARANTES, D. S.; IANO, Y. Enfocando a codificação de canal em transmissão 8-VSB para ATSC. **Revista Científica Periódica**. v. 3, n. 1, p. 35-41, 2000.
- [36] DIVSALAR, D.; SIMON, M.K. Multiple-symbol differential detection of MPSK. **IEEE Transaction on Communications**, v. 38, n. 3, p. 300-308, 1990.
- [37] JAYRAM, T. S.; KUMAR, R.; SIVAKUMAR, D. The one-way communication complexity of hamming distance. **Theory of Computing**, v. 4, p. 129-135, 2008.
- [38] WOLFRAM, S. **Cellular automata and complexity: collected papers**, v. único, 1 ed. New York:: Addison-Wesley, 1994. 596p.

- [39] HOSHEN, J.; KOPELMAN, R. Percolation and cluster distribution. I. Cluster multiple labeling technique and critical concentration algorithm. **Physical Review B**, v. 14, n. 8, p. 3438-3445, 1976.
- [40] OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para ciências biológicas e biomédicas**, v. único, 1^a ed. São Paulo: Harper & Row do Brasil, 1982. 490 p.
- [41] GARCIA, E. A. C. **Biofísica**, v. único, 2^a ed. São Paulo: Sarvier, 2005. 388 p.
- [42] MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Tipos de câncer**. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em: 03 de mar. 2011.
- [43] MIRRA, A. P. **Registros de câncer no Brasil e sua história**. Ministério da saúde Instituto Nacional do Câncer, v. único, 1 ed. São Paulo: INCA, 2005. 28 p.
- [44] OTTO, S. E. **Oncologia**, v. único, 1 ed. Rio de Janeiro: Reichmann and Affonso, 2002. 526 p.
- [45] ANDERSON, G. R.; STOLER, D. L.; BRENNER, B.M. Cancer: the evolved consequence of a destabilized genome. **Bioessays**, v. 23, n. 11, p. 1037-1046, 2001.
- [46] BRU, A.; ALBERTOS, S.; SUBIZA, J.L.; GARCIA-ASENJO, J. L.; BRU, I. The universal dynamics of tumor growth. **Biophysical Journal**, v. 85, n. 5, p. 2948-2961, 2003.
- [47] MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil**, v. único. Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em: 03 de mar. 2011.
- [48] MACKENZIE, D. J. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 16, p. 872, 1926.
- [49] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativas 2012: incidência de câncer no Brasil**, v. único, 1 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.
- [50] KEENER, J.; SNEYD, J. **Mathematical Physiology**, v. 8, 2 ed. New York: Springer-Verlag, 2009. 580 p.
- [51] SHEPHERD, G. M. **Neurobiology**. v. único, 3 ed. United States: Oxford University Press, 1994. 784 p.
- [52] LENT, R. **Cem bilhões de neurônios**, v. único, 2^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010. 848 p.
- [53] RAJKOWSKA, G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. **Biology Psychiatry**, v. 48, p. 766-777, 2000.

- [54] LAMING, P.R.; KIMELBERG, H.; ROBINSON, S.; SALM, A.; HAWRYLAK, N.; MULLER, C.; ROOTS, B. Neuronal-glia interactions and behaviour. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 24, p. 295-340, 2000.
- [55] GRIFFITH, R.; SUTIN, J. Reactive astrocyte formation in vivo is regulated by noradrenergic axons. **Journal of Comparative Neurology**, v. 371, p. 362-375, 1996.
- [56] GLEES, P. **Neuroglia: Morphology and Function**. 1^a ed. Oxford: Blackwell; 1955. 111 p.
- [57] FIELDS, R. D. Advances in understanding neuron–glia interactions. **Neuron Glia Biology**, v. 2, p. 23-26, 2006.
- [58] KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Principles of Neural Science**. v. único, 4 ed. United States: McGraw-Hill Medical, 2000. 1414 p.
- [59] CHIALVO, D. R. Critical brain networks. **Physica A**, v. 340, p. 756-765, 2004.
- [60] GERSTNER, W. M., KISTLER, W. **Spiking neuron models**, v. único, 4 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2002. 480 p.
- [61] ACHARD, S.; SALVADOR, R.; WHITCHER, B.; SUCKLING, J.; BULLMORE, E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 63-72, 2006.
- [62] SCANNELL, J. W.; BLAKEMORE, C.; YOUNG, M. P. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 1463-1483, 1995. bibitemPAchialvo2004 CHIALVO, D. R. Critical brain networks. **Physica A**, v. 340, p. 756-765, 2004.
- [63] BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience: exploring the brain**, v. único, 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 928 p.
- [64] PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LaMANTIA, A-S.; McNAMARA, J. O.; WHITE, L. E. **Neurociência**, v. único, 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 928 p.
- [65] BANERJEE, S.; SARKAR, R. R. Delay–introduced model for tumor–immune interaction and control of malignant tumor growth. **Bio Systems**, v. 91, p. 268-288, 2008.
- [66] THOMLINSON, R. Measurement and management of carcinoma of the breast. **Clinical Radiology**, v. 33, p. 481-493, 1982.
- [67] MARSDEN, J. E.; MCCracken, M. The Hopf bifurcation and its applications. **Bulletin of the American Mathematical Society**, v. 83, p. 998-1002, 1977.

- [68] EVANS, C. W. **The metastatic cell, behaviour and biochemistry**, v. único, 3 ed. London: Chapman and Hall, 1991, 576 p.
- [69] STEEG, P. S. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. **Nature Medicine**, v. 12, p. 895-904, 2006.
- [70] RICKY, W. J.; ASTRID, A. R.; SCOTT, W. L. Apoptosis: A Link between Cancer Genetics and Chemotherapy. **Cell**, v. 108, n. 2, p. 153-164, 2002.
- [71] NEWMAN, M.E.J.; WATTS, D.J. Renormalizations group analysis of the small-world network model. **Physics Letters A**, v. 263, n. 341, 1999.
- [72] NEWMAN, M.E.J.; WATTS, D.J. Scaling and percolation in the small-world network model. **Physical Review E**, v. 60, n. 6, p. 7332-7342, 1999.
- [73] WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of 'small-world' networks. **Nature**, v. 393, n. 4, p. 440-442, 1998.
- [74] IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting**. v. único, 1 ed. Boston: The MIT Press, 2007. 457 p.
- [75] ERICHSEN JR, R. ; THEUMANN, W. K. Optimal storage of a neural network model: a replica symmetry breaking solution. **Journal of Physics A: Mathematical and General**, v. 26, n. 1, p. 61-68, 1993.
- [76] UHLHAAS, P.J.; PIPA, G.; LIMA, B.; MELLONI, L.; NEUENSCHWANDER, S.; NIKOLIĆ, D.; SINGER, W. Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 3, n. 17, p. 1-19, 2009.
- [77] NORMANN, R. A.; WERBLIN, F. S. Werblin. Control of retinal sensitivity I. Light and dark adaptation of vertebrate rods and cones. **Journal of General Physiology**, v. 63, p. 37-61, 1974.
- [78] WERBLIN, F. S. Control of retinal sensitivity II. Lateral interactions at the outer plexiform layer. **Journal of General Physiology**, v. 63, p. 62-87, 1974.
- [79] CLELAND, T. A.; LINSTER, C. Concentration tuning mediated by spare receptor capacity in olfactory sensory neurons: A theoretical study. **Neural Computation**, v. 11, n. 7, p. 1673-1690, 1999.
- [80] WU, A-C.; XU, X-J.; WANG, Y-H. Excitable Greenberg-Hastings cellular automaton model on scale-free networks. **Physical Review E**, v. 75, n. 032901, 2007.
- [81] ASSIS, V. R. V.; COPELLI, M. Dynamic range of hypercubic stochastic excitable media. **Physical Review E**, v. 77, n. 011923, 2008.

- [82] KUPERMAN, M.; ABRAMSON, G. Small world effect in an epidemiological model. **Physics Review Letters**, v. 86, n. 2909, 2001.
- [83] GIRVAN, M.; CALLAWAY, D. S.; NEWMAN, M. E. J.; STROGATZ, S. H. Simple model of epidemics with pathogen mutation. **Physical Review E**, v. 65, n. 031915, 2002.
- [84] GADE, P. M.; SINHA, S. Dynamic transitions in small world networks: Approach to equilibrium limit. **Physical Review E**, v. 72, n. 052903, 2005.
- [85] KINOUCI, O.; COPELLI, M. Optimal dynamical range of excitable networks at criticality. **Nature Physics**, v. 2, p. 348-351, 2006.
- [86] ROZEMBLIT, F.; COPELLI, M. Collective oscillations of excitable elements: order parameters, bistability and the role of stochasticity. **Journal Statistical Mechanics: Theory and Experiment**, n. P01012, 2011.
- [87] GLASS, L.; BEUTER, A.; LAROCQUE, D. Time delays, oscillations, and chaos in physiological control systems. **Mathematical Biosciences**, v. 90, n. 1-2, p. 111-125, 1988.
- [88] ROXIN, A.; RIECKE, H.; SOLLA, S. A. Self-sustained activity in a small-world network of excitable neurons. **Physical Review Letters**, v. 92, n. 198101, 2004.
- [89] SCALERANDI, M.; ROMANO, A.; PESCARMONA, G. P.; DELSANTO, P. P.; CONDAT, C. A. Nutrient competition as a determinant for cancer growth. **Physical Review E**, v. 59, n. 2, p. 2206-2217, 1999.
- [90] SOUBA, W. W. Glutamine and Cancer. **Annals of Surgery**, v. 218, n. 6, p. 715-728, 1993.
- [91] LYONS, S. A.; CHUNG, W. J.; WEAVER, A. K.; OGUNRINU, T.; SONTHEIMER, H. Autocrine Glutamate Signaling Promotes Glioma Cell Invasion. **Cancer Research**, v. 67, n. 19, p. 9463-9471, 2007.
- [92] HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **Journal of Physiology**, v. 117, p. 500-544, 1952.
- [93] ZAMORA-LÓPEZ, G.; ZHOU, C.; KURTHS, J. Graph Analysis of Cortical Networks Reveals Complex Anatomical Communication Substrate. **Chaos**, v. 19, n. 015117, 2009.
- [94] HAN, X.; BOYDEN, E. S. Multiple-Color Optical Activation, Silencing, and Desynchronization of Neural Activity, with Single-Spike Temporal Resolution. **PloS One**, v. 2, n. 3, p. e299, 2007.

- [95] PASCUAL-LEONE, A.; AMEDI, A.; FREGNI, F.; MERABET, L. B. The plastic human brain cortex. **Annual Review Neuroscience**, v. 28, p. 377-401, 2005.
- [96] HOSP, J. A.; LUFT, A. R. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. **Neural Plasticity**, v. 2011, n. 871296, 2011.