

Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos

**Caracterização, Modelagem e Simulação
Matemático-Computacional da Dinâmica do
Crescimento e Conexões de Células Neurais**

Andrea Gomes Campos Bianchi

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Física Aplicada.

Orientador: Luciano da Fontoura Costa

Bianchi, Andrea Gomes Campos

Caracterização, Modelagem e Simulação Matemático-Computacional da Dinâmica do Crescimento e Conexões de Células Neurais/Andrea Gomes Campos Bianchi – São Carlos, 2003.

173 pp.

Tese (Doutorado) – Instituto de Física de São Carlos, 2003.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa

1. Neuromorfometria 2. Neurociência 3. Simulação Neural

*Dedico esse trabalho ao meu marido Rodrigo
e aos meus pais, Nelson e Fada, como
agradecimento a todo apoio e amor recebidos.*

Agradecimentos

A Deus, pela realização de mais um sonho.

Ao incentivo e a confiança do meu orientador Prof. Dr. Luciano da F. Costa durante esses 10 últimos anos. Agradeço por todo o seu apoio e a sua participação na minha formação profissional.

A Alejandra Bosco pelas imagens de neurônios. As Profs. Marinilce F. Santos e Dânia H. Britto pela obtenção das imagens dos neurônios em crescimento.

Ao Prof. H. G. E. Hentschel pela colaboração durante meu estágio em seu laboratório em Atlanta.

Aos amigos Leandro Estrozi, Luiz Rios, Cristian, Edson e Consul pelas inúmeras discussões sobre o meu trabalho, na forma de discussões, incentivos, dicas, amizade e bom-humor. Agradecimento ao Leandro pelas imagens de esqueleto.

Às minhas amigas Sílvia, Dani, Renata, Regina e Júlia por estarem sempre presentes em todos os momentos, pelo trabalho em conjunto e pela contribuição através de inúmeras discussões que serviram para enriquecer o meu trabalho.

A todos os amigos do CVRG, os amigos mais antigos, Fátima, Alan, Jander, Odemir e os mais novos, Bárbara, Li, Bruno, Erbe, Carlos, Ricardo, Leandro, Tadeu, pela amizade e pelo ambiente de trabalho.

Aos meus amigos Patrícia e Giulio pela amizade constante.

Aos amigos Marquinhos, Leandro, Sueli, Aílton, Ivanilda e Lírío pela assistência e amizade, sempre que necessária.

Ao Rodrigo, pelo imenso carinho, compreensão e amor, em todos os momentos. Pelo enorme apoio e paciência em ler minha tese *inúmeras* vezes.

Aos meus pais, avós e toda minha família, pelo carinho sempre presente em todos os momentos.

Às famílias Bianchi, Moreira, Santos e Baeta por toda a ajuda.

A todos os funcionários do IFSC, incluindo as da biblioteca, e da pós-graduação, que sejam pela amizade ou pelo trabalho, contribuíram para essa tese.

E, finalmente, ao apoio financeiro da Fapesp.

Índice

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	1
1.1 A Importância da Forma Neural.....	4
1.2 Objetivos e Apresentação da Tese.....	5
CAPÍTULO 2: CÉLULAS NEURAIS	8
2.1 Histórico	8
2.2 A Biologia do Neurônio	12
2.2.1 Fatores Biológicos que Influenciam na Forma do Neurônio.....	14
2.2.2 Mecanismos de Polimerização da Actina.....	18
CAPÍTULO 3: MODELOS NEURAIS COMPUTACIONAIS	27
3.1 Modelos Funcionais.....	28
3.1.1 Modelos do Córtex Visual.....	28
3.1.2 Modelo de Hodgkin-Huxley.....	29
3.1.3 Modelo Compartimental.....	30
3.2 Modelos de Crescimento	31
3.2.1 Morfogênese de Turing	32
3.2.2 Modelos Relacionados a Dinâmica dos Microtúbulos e Cones de Crescimento	33
3.2.3 Modelos Relacionados à Dinâmica do Filopódio.....	36
3.2.4 Modelos de Ramificações Dendríticas	37
3.2.5 Modelo de Crescimento Neural.....	43
CAPÍTULO 4: TÉCNICAS COMPUTACIONAIS DE EVOLUÇÃO DE CURVAS	52
4.1 Métodos <i>Level Set</i>	53
4.2 Contornos Ativos.....	58
CAPÍTULO 5: IMAGENS NEURAIS E MEDIDAS NEUROMORFOMÉTRICAS	62
5.1 Imagens de Células Ganglionares	62
5.2 Imagens de Células em Evolução.....	64
5.2.1 Segmentação de seqüências de imagens.....	70
5.2.2 Pontos de Controle e Correspondências	71

5.3 Medidas Neuromorfométricas	74
5.3.1 Esqueletização	74
5.3.2 Dimensão Fractal.....	79
5.3.3 Dimensão Fractal de Células Neurais.....	85
5.4 Trajetórias.....	89
CAPÍTULO 6: DESENVOLVIMENTOS E RESULTADOS	91
6.1 Evolução na Normal	91
6.2 Evolução por Convolução	96
6.3 Evolução por Thin Plate	98
6.4 Dinâmica das Actinas	103
6.5 Contornos Ativos acoplado a Potencial Externo	109
6.5.1 Resultados	114
CAPÍTULO 7: CONCLUSÕES	123
7.1 Principais Contribuições.....	127
7.2 Desenvolvimentos Futuros	128
7.3 Artigos Publicados em Revistas e Conferências com Arbitragem.....	129
CAPÍTULO 8: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	132
APÊNDICE A: ALGORITMO DO MODELO DE CRESCIMENTO NEURAL PROPOSTO POR HENTSCHEL, SAMUELS E FINE.	142
APÊNDICE B: ALGORITMO GREEDY.....	152
APÊNDICE C: ALGORITMO DE CRESCIMENTO NEURAL BASEADO EM CONTORNOS ATIVOS E POTENCIAL EXTERNO	158

Lista de Figuras

Figura 1 - Desenho esquemático de um neurônio	13
Figura 2 - Diagrama dos microtúbulos e actinas na célula [Hely(1998)].	14
Figura 3 - Esquema proposto em Pollard(2000) para a polimerização da actina no interior celular.	19
Figura 4 – Ilustração do ângulo de crescimento das actinas na célula [Mullens(1998)]......	23
Figura 5 - Imagem de microscopia dos ângulo entre as ramificações nos filamentos de actina [Mullens(1998)].	23
Figura 6 - Padrões obtidos de sistema de reação-difusão [Prusinkiewicz(1997)].....	33
Figura 7 - Simulação do crescimento do neurônio, as figuras representam a variação de cálcio no interior para 1, 25, 35 e 45 iterações, respectivamente em (a), (b), (c) e (d).	50
Figura 8 - Representação básica de um processo de <i>morphing</i> [Costa(2001)a].	53
Figura 9 - Curva se propagando com velocidade na direção da normal F [Sethian(1999)]......	54
Figura 10 - Propagação de uma frente em função do tempo com velocidade constante [Sethian(1999)]......	54
Figura 11 - Exemplo da propagação da frente utilizando a função $\Phi(t)$, onde cada evolução corresponde ao nível zero de $\Phi(t)$ [Sethian(1999)].	55
Figura 12 - (a) Curva analítica inicial e (b) propagação da curva utilizando velocidade constante.....	56
Figura 13 - Propagação da curva utilizando velocidade proporcional a curvatura. ..	56
Figura 14 - Imagem inicial com ruído gaussiano em (a) e filtragem utilizando o método de propagação de frentes com a velocidade proporcional a curvatura em (b).	57
Figura 15 - (a) e (b) apresentam células ganglionares da retina do Furão na situação <i>CTR</i> , e (c) e (d) células ganglionares da retina do Furão sob a ação do <i>NT-4</i> . ..	64
Figura 16 - Seqüência de imagens de célula em cultura.	67
Figura 17 - Seqüência de imagens durante a cultura de células.....	69

Figura 18 - Segmentação da Figura 16 usando o filtro de Sobel (a) e segmentação manual (b).....	71
Figura 19 – Interface interativa do programa usado para definição dos pontos de controle e das correspondências entre as imagens da seqüência.....	73
Figura 20 - (a) Imagem original do neurônio, (b) esqueleto multiescala, (c) o esqueleto para a escala 5 e (d) o dendograma para a mesma escala do esqueleto.	76
Figura 21 - (a) Histograma do ângulo inicial das ramificação, (b) valor de curvatura para cada ramo, (c) largura de cada ramo e (d) comprimento de cada ramificação.	77
Figura 22 - Histogramas caracterizando o número de ramificações (a), comprimento médio dos ramos (b), largura média dos ramos (c), ângulos nos pontos de ramificação (d), curvatura média (e) e ordem máxima das ramificações (f) em pixels.	78
Figura 23 - Curva de Koch.....	79
Figura 24 - Contorno original e imagens dilatadas com raios iguais a 3 e 5 pixels..	81
Figura 25 – Ilustração de uma curva de dimensão fractal da Quádrica mostrando variações do valor da dimensão fractal usando interpolação por retas.	82
Figura 26 - Curva de Koch original em (a), log da área vs log do raio em (b) e curva de dimensão fractal em (c) $(2-dh(r)/dr)$	84
Figura 27 - Ilustração das medidas obtidas da curva de dimensão fractal [Costa(2002)]......	84
Figura 28 - Os itens (a) e (c) apresentam imagens de neurônios sob a ação de CONTROL e (e) e (g) sob a ação de NT4, e os itens (b), (d), (f) e (h) as suas respectivas curvas de dimensão fractal.....	87
Figura 29 - Gráfico do valor da dimensão fractal vs o raio de dilatação que ocorre esse pico para as células em <i>CTR</i> (vermelho), e com <i>NT-4</i> (azul).	87
Figura 30 - Gráficos do valor de dimensão fractal (a), e da escala para esse valor de dimensão fractal(b).	88
Figura 31 - Gráfico da trajetória considerando a dimensão fractal, o raio para o máximo valor da dimensão fractal e o perímetro da seqüência da Figura 5.	90
Figura 32 - Seqüência de uma forma neural em evolução, vetor velocidade (em cinza) e campo normal (em preto).....	94

Figura 33- Histograma do ângulo entre a velocidade e a normal, para terminações (a), e ramificações em (b), e ângulo entre a velocidade e a horizontal (c).	95
Figura 34 - Contorno original em (a) e contorno com aplicações de gaussianas em (b)	96
Figura 35 - Estimação dos núcleos de convolução, em azul temos as bases originais e em vermelhos as estimativas.	97
Figura 36 - Representação da função radial $-g(\rho)$ utilizada na interpolação <i>thin plate spline</i>	98
Figura 37 - Apresentação de uma superfície <i>Thin Plate Spline</i> para os pontos de controle marcados em azul.	99
Figura 38 - Utilização de pares de <i>thin plate</i> na movimentação de um dendrito do neurônio.(a) imagem do neurônio sobrepostos com pontos de controle iniciais (azul), (b) imagem sobreposta com pontos modificados (vermelho) e (c) interpolação gerada a partir do pontos considerados.....	101
Figura 39 - Utilização de pares de <i>thin plate pair</i> na movimentação de um dendrito do neurônio. (a) imagem do neurônio sobrepostos com pontos de controle iniciais (azul), (b) imagem sobreposta com pontos modificados (vermelho) e (c) interpolação gerada a partir do pontos considerados.....	102
Figura 40 - Interpolação usando <i>Thin-plate</i> para checar o mecanismo de evolução.	103
Figura 41 - Exemplo de uma simulação considerando a ação da força como uma gaussiana (a) e um zoom da parte onde a actina empurra a membrana (b).....	108
Figura 42 - (a) Imagem inicial em azul com ponto modificado em vermelho, (b) resultado (em vermelho) da aplicação de forças de mola entre os pontos.	109
Figura 43 – Ilustração da soma vetorial da curvatura (em vermelho), gradiente do campo elétrico (em azul) e a resultante (em preto), onde a resultante determina a movimentação da membrana.....	112
Figura 44 - Exemplo do laplaciano de uma distribuição de cargas circular atuando sobre uma determinada curva (em preto).	113
(a)	
(b).....	115
Figura 45 - Resultados obtidos da simulação do crescimento utilizando potencial externo e curvatura nos itens (b), (d) e (f). Os itens (a), (c) e (e),representam a figura inicial (em azul) e os campos elétricos (em vermelho).....	115

Figura 46 - Resultados obtidos da simulação do crescimento utilizando potencial externo e curvatura nos itens (b), (d) e (f). Os itens (a), (c) e (e) representam a figura inicial (em azul) e os campos elétricos (em vermelho).....	117
Figura 47 - Resultados obtidos da simulação do crescimento utilizando potencial externo e curvatura nos itens (b), (d) e (f). Os itens (a), (c) e (e) representam a figura inicial (em azul) e os campos elétricos (em vermelho).....	119
Figura 48 - Resultados obtidos da simulação do crescimento utilizando potencial externo e curvatura nos itens (b), (d) e (f). Os itens (a), (c) e (e) representam a figura inicial (em azul) e os campos elétricos (em vermelho).....	120
Figura 49 - Esquema representativo do algoritmo utilizado	143
Figura 50- (a) Membrana inicial definida na grade e (b) matriz de ocupação da membrana.	144
Figura 51 - (a) Representação da matriz de concentração de cálcio, (b) representação da matriz concentração de sódio e (c) representação da matriz concentração de potássio.	146
Figura 52 - (a) Representação dos vetores normais a superfície em cada ponto (x,y) da membrana, em (b) representação da direção dos vetores da proteína tubulina que definem o crescimento em cada ponto (x,y) da membrana.....	146
Figura 53 - Imagem original com conjunto de pontos para a <i>snake</i>	152
Figura 54- Ilustração dos pontos $v(s)$ e de seus vizinhos.	153
Figura 55 - (a) Negativo do gradiente sobreposto com os pontos iniciais, (b) e (c) gradiente e imagem original sobrepostos com os pontos originais(azul) e com resultado da <i>snake</i> (vermelho).....	157

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

