

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Código Neural Espacial no Lobo Temporal Medial

Autor: Jader Peres da Silva

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Pires Idiart

Porto Alegre, julho de 2013

Sumário

Sumário	2
Lista de Figuras	3
1 Introdução	4
1.1 Navegação e Memória	5
1.2 Diferentes Tipos de Memória	5
1.3 Localização da Memória	6
1.4 Lobo Temporal Medial e a Memória Explícita	7
1.5 Anatomia do Lobo Temporal Medial	7
1.6 Hipocampo – O que faz? Como faz?	8
1.7 Lobo Temporal Medial e Navegação	9
1.7.1 O Mapa Cognitivo e a Descoberta das Células de Lugar	9
1.7.2 Características das Células de Lugar	11
2 A Descoberta das Células de Grade	13
2.1 Integração de Caminho – O Algoritmo a Ser Calculado	16
2.2 Outras Células Envolvidas no Sistema Métrico	16
3 Modelos de Células de Grade	18
3.1 Modelos de Interferências de Fases	18
3.2 Modelos de Atratores Contínuos	19
3.3 Vantagens e Desvantagens e Variações dos Modelos	20
3.3.1 Principais vantagens dos modelos de interferência de fase	20
3.3.2 Desvantagens dos modelos de interferência de fases	21
3.3.3 Principais vantagens dos modelos de redes de atratores	21
3.3.4 Desvantagens dos modelos de redes de atratores	22
4 Reprodução de Modelos	24
4.1 Modelo de Interferência Oscilatória Dendrítica	24
4.2 Modelo de Atratores Contínuos com Sinapses Inibitórias	26
5 Discussão	28
5.1 Análise dos Modelos de Células de Grade	28
5.2 De Células de Grade à Cognição	30
6 Conclusões	32
7 Referências Bibliográficas	33

Lista de Figuras

Figura 1. Tipos de Memórias.....	6
Figura 2. Lobo Temporal Medial Humano.....	9
Figura 3. Células de Lugar no Hipocampo.....	10
Figura 4. Características das Células de Lugar.....	12
Figura 5. Células de Grade.....	15
Figura 6. Outras Células do Sistema Navegacional.....	17
Figura 7. Modelo de Célula de Grade – Interferência de Fases.....	22
Figura 8. Modelo de Célula de Grade – Atratores Contínuos.....	23
Figura 9. Reprodução do Modelo de Interferência Oscilatória.....	25
Figura 10. Reprodução do Modelo de Atratores Contínuos com Inibição Recorrente.....	27

1 Introdução

À medida que os anos passam, aumenta o conhecimento da humanidade sobre o que ocorre dentro do encéfalo. Os diversos avanços tecnológicos permitiram aos poucos que a pesquisa em neurociências deixasse de ser exclusivamente dependente de lesões e ablações e expandisse para estudos da atividade populacional de grupos de neurônios, da atividade de neurônios individualmente, e mais recentemente a da atividade de regiões encefálicas de forma não invasiva por métodos de imageamento.

Por mais que avanços em técnicas experimentais tenham ocorrido, a complexidade das redes neurais é muito alta para que uma compreensão absoluta do que está ocorrendo dentro do encéfalo seja atingida apenas a partir de experimentos. Dessa maneira, a modelagem computacional é responsável por grande parte do avanço feito nas neurociências. Modelos permitem a criação e testabilidade de novas teorias, a detecção de padrões, extração de informações cruciais, etc.

Dentre as variadas áreas de estudos nas neurociências em que a modelagem computacional se apresenta como peça essencial está o estudo da cognição. O estudo da cognição é extremamente complicado por envolver a interação entre diversas redes de altíssima complexidade.

Nessa linha, a navegação é uma capacidade cognitiva que desponta como alvo de estudos. Enquanto as formações dos códigos de outras funções corticais de alta ordem ainda são um completo mistério, já se tem conhecimento de neurônios e redes que estão diretamente envolvidos com a representação métrica do espaço e da posição do animal, indicando o início do processo de navegação. Particularmente, as células de grade, neurônios com modulação espacial que disparam regularmente cobrindo todo ambiente do animal, fornecem às neurociências a possibilidade de estudar um mecanismo básico da circuitaria cortical.

Esse trabalho consiste em uma revisão da descoberta e caracterização das células envolvidas no sistema navegacional de mamíferos e dos modelos computacionais propostos para explicar a atividade de células de grade, bem como a análise crítica e reprodução de alguns desses modelos.

1.1 Navegação e Memória

É válido observar que mesmo os mais primitivos animais possuem a capacidade de retornar às suas casas, tocas, ou qual seja o local onde estejam protegidos após saírem para qualquer atividade. Esse comportamento é possível porque os animais, de uma maneira ou de outra, possuem um sistema de navegação. Um sistema navegacional eficiente deve ser capaz de integrar informações externas (pontos de referência), como a posição de uma estrela ou de qualquer outro objeto no ambiente, e também do próprio deslocamento do animal.

Um sistema de navegação só funciona se o indivíduo for capaz de armazenar informações sobre o ambiente e sobre seu deslocamento e trazê-la à tona sempre que desejar navegar novamente nesse ambiente. A habilidade de armazenar informação e de recuperá-la é conhecida como memória. Esses dois sistemas fundamentais são frutos do sistema nervoso animal e a história das neurociências mostra que em algum grau ainda não elucidado estão ligados estruturalmente (Burgess, Maguire e O'keefe, 2002).

1.2 Diferentes Tipos de Memória

Existem várias classificações e subclassificações para os diferentes tipos de memória que somos capazes de processar (Figura 1). É importante ressaltar a divisão que leva em conta o tempo de retenção da memória, sendo dividida em memória de curto prazo e memória de longo prazo. Na maioria dos casos, é necessário que a memória de curto prazo, também chamada de memória de trabalho, seja repetidamente ativada para que se transforme em memória de longo prazo e seja armazenada de maneira estável e duradoura.

Existem classificações distintas para a memória de longo prazo. A mais comum delas é a diferenciação da memória em inconsciente, chamada de memória implícita ou não-declarativa, e consciente, chamada de memória explícita ou declarativa (Kandel *et al.*, 2013).

A memória implícita é recuperada e utilizada para determinar comportamentos e a eficiência de nossas ações sem que esta atinja a percepção consciente. A memória implícita diverge em várias subcategorias, mas é classicamente dividida em associativa e não-associativa. Os hábitos e o aprendizado motor também fazem parte dessa categoria.

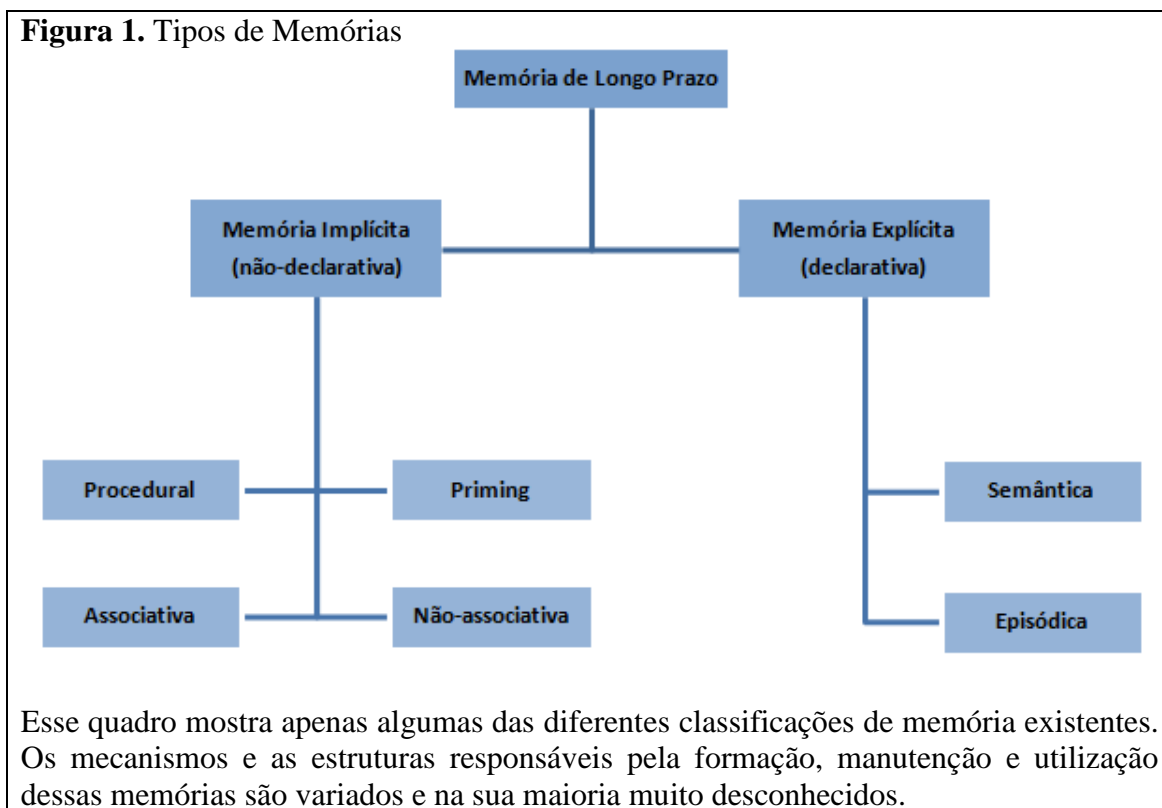
A memória explícita é aquela capaz de ser trazida à consciência para ser utilizada. É também chamada de memória declarativa, pois somos capazes de descrever em palavras o que lembramos, ao contrário da memória implícita. Classicamente é dividida em memória semântica e memória episódica.

A memória semântica é classificada como a memória de conhecimentos adquiridos, e não é dependente do contexto onde foi adquirida. Por exemplo, o conceito das palavras e suas diferentes representações.

A memória episódica é a memória dependente do contexto da aquisição, das vivências do indivíduo. Os locais, os eventos, todas as experiências de vida que são facilmente relatadas enquadram-se nessa classificação.

A memória espacial não faz parte de nenhuma divisão clássica, mas está correlacionada com várias características da memória episódica, visto que esta envolve o contexto da aquisição.

Figura 1. Tipos de Memórias



1.3 Localização da Memória

Os diferentes tipos de memórias ficam armazenados em diversas regiões do Sistema Nervoso Central. A memória explícita fica espalhada em várias regiões corticais e para ser evocada necessita da ativação de redes que envolvem a interligação entre regiões corticais específicas.

Lesões na região do lobo temporal medial acarretam déficits consideráveis na memória do indivíduo. Em humanos, lesões no lobo temporal medial do hemisfério direito estão correlacionadas com problemas de orientação espacial, enquanto lesões no hemisfério esquerdo causam perda verbal (dificuldade em lembrar palavras, objetos, pessoas).

1.4 Lobo Temporal Medial e a Memória Explícita

As bases neurais da memória são até hoje uma grande incógnita das neurociências. Nos anos 50, a ocorrência de um caso clínico foi responsável por um grande avanço nessa área.

Um paciente com epilepsia, Henry Molaison, ou H.M., como ficou conhecido até seu falecimento em 2008, teve o lobo temporal medial bilateralmente removido em uma cirurgia para reduzir suas crises epiléticas. H.M. foi estudado por diversos pesquisadores, principalmente pela psicóloga Brenda Milner (Milner, Squire e Kandel, 1998). Logo após a cirurgia percebeu-se que o paciente possuía um quadro clínico de amnésia, e esse quadro era bastante específico.

O paciente H.M. apresentou a completa perda da capacidade de formar novas memórias explícitas. Sua memória de trabalho estava intacta, conseguia memorizar um número por até 15 minutos se ficasse concentrado nele, mas logo que se distraía a lembrança do número, ou qualquer outra coisa que estivesse focado, desaparecia. Durante anos a psicóloga Brenda Milner teve que se apresentar para o paciente diversas vezes durante seus encontros, pois repetidamente o paciente esquecia que já a conhecia.

A memória adquirida antes da cirurgia foi mantida, excluindo-se eventos que aconteceram poucos anos antes, sugerindo que o lobo temporal medial não é o local final de armazenamento da memória.

H.M. não conseguia mais lembrar novos fatos, ou aprender novos conceitos, mas conseguia aprender tarefas motoras envolvendo memória implícita. Isto demonstrou que as vias de formação de memória implícita e explícita são diferentes, sendo a última completamente dependente do lobo temporal medial.

Dentre as estruturas componentes do lobo temporal medial removido do paciente H.M. encontram-se a formação hipocampal e a região parahipocampal (Figura 2).

1.5 Anatomia do Lobo Temporal Medial

A formação hipocampal é composta por duas finas camadas dobradas sobre si mais o subículo. Uma camada forma o Giro Denteado e a outra forma o Corno de Amon (hipocampo propriamente dito). Este último é anatomicamente dividido em quatro subdivisões, das quais duas são as mais importantes, CA3 e CA1. Sua relativa simplicidade e a possibilidade de ser removido e cultivado durante horas *in vitro* fazem da formação hipocampal uma excelente peça de estudos de conexões sinápticas.

A região parahipocampal é formada pelo córtex entorrinal, córtex perirrinal, córtex parahipocampal, presubículo e parasubículo. Ao contrário do hipocampo que possui uma estrutura cortical simplificada, a região parahipocampal é formada pelo típico padrão cortical de seis camadas (Bear, Connors e Paradiso, 2007; Kandel *et al.*, 2013).

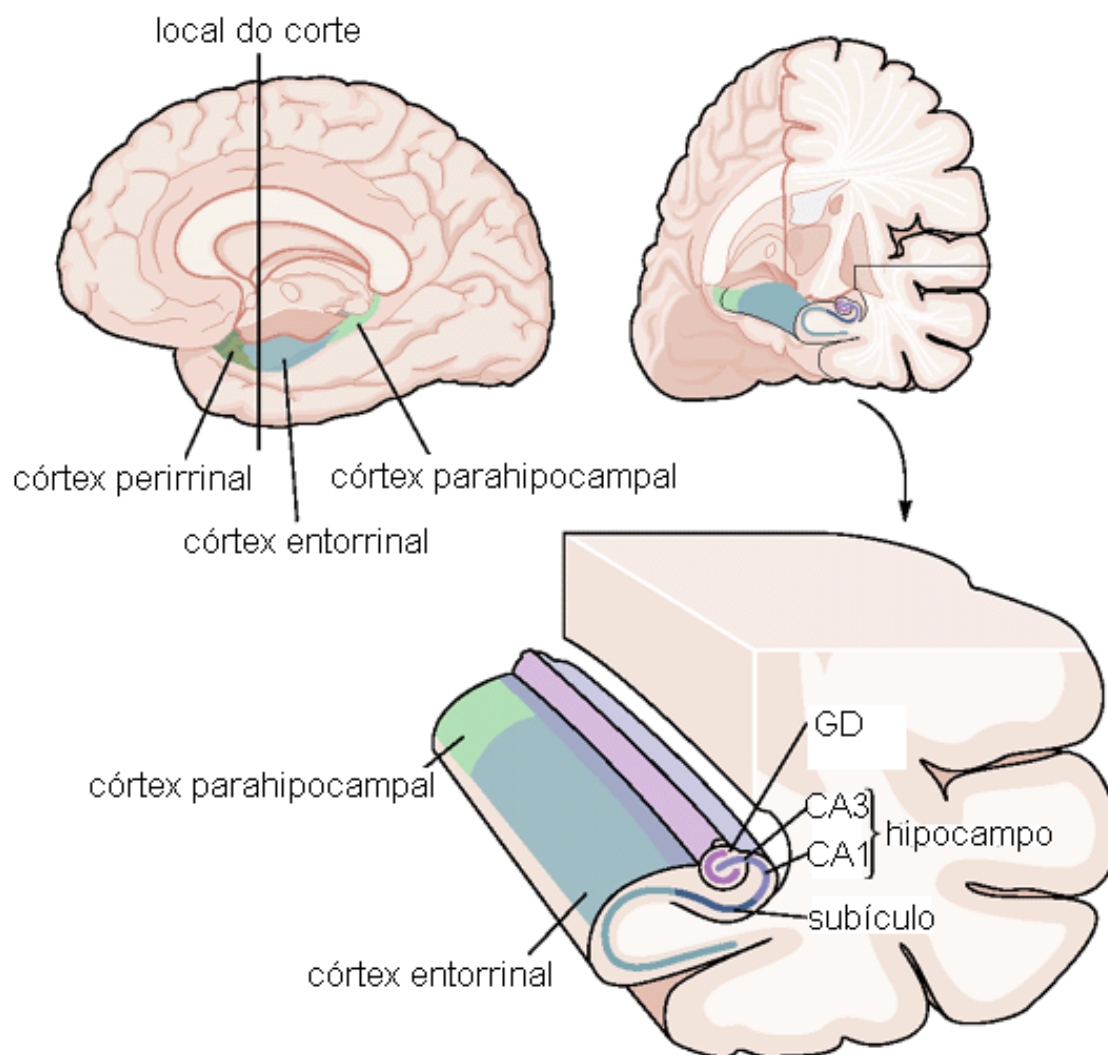
Estas duas regiões estão conectadas direta ou indiretamente. A principal projeção para o hipocampo sai do córtex entorrinal através da via perforante. Essa via possui duas subdivisões: a via direta sai da terceira camada cortical do córtex entorrinal e atinge os dendritos distais dos neurônios piramidais de CA1; a via indireta sai da segunda camada cortical do córtex entorrinal para as células granulares do Giro Denteado, estas projetam para o CA3, e estas para o CA1. O CA1 por sua vez constitui a principal aferência ao córtex entorrinal, projetando diretamente à camada dois do mesmo, ou indiretamente via subículo (Witter e Moser, 2006).

1.6 Hipocampo – O que faz? Como faz?

O hipocampo é essencial para formação, consolidação, evocação e reconsolidação da memória explícita, entretanto o código utilizado para cada uma dessas etapas ainda é desconhecido.

A importância do fortalecimento de redes neurais específicas na formação de memória e aprendizado foi proposta primeiramente por Donald Hebb (Hebb, 1949) e posteriormente comprovada com a descoberta da Potenciação de Longa Duração (LTP – do inglês Long Term Potentiation) e da Depressão de Longa Duração (LTD – do inglês Long Term Depression). Esses achados demonstram parte importante da maneira como o hipocampo realiza suas funções, enquanto que os mecanismos gerais ainda são um mistério.

Há mais de meio século, trabalhos experimentais e com diversos modelos animais, inclusive humanos (Maguire *et al.*, 2000), têm demonstrado que o hipocampo, ou estrutura homóloga primitiva (Rodríguez *et al.*, 2002), está relacionado com a capacidade de navegação. Em alguns desses modelos já está comprovado que parte da função das células hipocampais envolve codificação espacial.

Figura 2. Lobo Temporal Medial Humano

Representação das estruturas do lobo temporal medial envolvidas com memória e navegação. À esquerda, corte sagital mostrando os córtices do lobo temporal medial no hemisfério direito. À direita, corte coronal.

A formação hipocampal constitui uma das áreas mais primitivas do encéfalo, enquanto que as demais estruturas associadas fazem parte do neocórtex, presente apenas em mamíferos.

1.7 Lobo Temporal Medial e Navegação

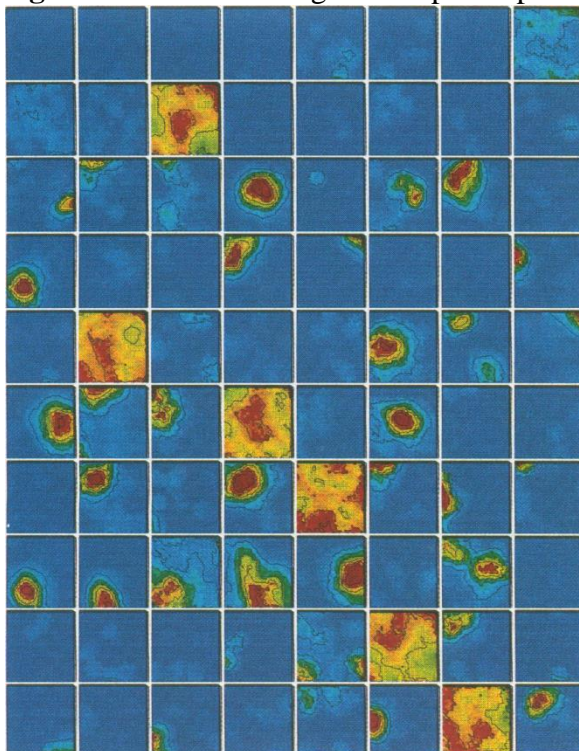
1.7.1 O Mapa Cognitivo e a Descoberta das Células de Lugar

Em 1948, o psicólogo Edward Tolman (Tolman, 1948) realizou experimentos com ratos e demonstrou que esses são capazes não apenas de lembrar um caminho dentro de um labirinto, mas também adquirem compreensão espacial das diversas posições no ambiente e respectivas inter-relações que advêm da sua vivência naquele ambiente. A esta percepção espacial Tolman deu o nome de mapa cognitivo – uma representação neural das vivências do animal nos diferentes ambientes, ou seja, um mapa acrescido de informações próprias.

Tolman foi além e teorizou que a compreensão dos diversos mapas formados por cada indivíduo seria capaz de explicar seu comportamento e tomada de decisões. Essa teoria comportamental foi deixada de lado com o surgimento e fortalecimento do “*behaviorismo*” que propunha o encéfalo como uma caixa preta e não necessária para compreensão do comportamento animal.

A proposta do mapa cognitivo ficou apenas na teoria por mais de 20 anos. Em 1971, O’Keefe e Dostrovsky, em busca de descrever a atividade de células hipocâmpais, implantaram microeletrodos na região CA1 de ratos e mediram a atividade individual de neurônios (O’keefe e Dostrovsky, 1971). Para sua surpresa, a maior parte dos neurônios analisados apresentou um padrão de atividade muito específico, sua taxa de disparo de potenciais de ação era fortemente modulada pela posição do animal no ambiente onde estava. Quando o animal deslocava-se para determinada região da caixa, o neurônio aumentava consideravelmente sua taxa de disparo, e quando o animal deixava essa região a atividade do neurônio praticamente cessava. A essas células, os autores do trabalho deram o nome de células de lugar (*place cells*), e à região na qual a célula estava ativa de campo receptivo (*place field*)(Figura 3).

Figura 3. Células de Lugar no Hipocampo



Análise da atividade de 80 neurônios no hipocampo de rato. Os quadrados representam a caixa onde o animal foi testado. Cada quadrado representa a atividade de uma célula enquanto o rato se movia dentro da caixa. A máxima taxa de disparo do neurônio está indicada pela cor vermelha; a ausência de disparos pela cor azul. O disparo dos neurônios está sobreposto ao local onde os disparos ocorreram.

Note que a maioria das células apresentou um campo único de disparo dentro da caixa (células de lugar); outras dispararam homogeneamente (interneurônios); e outras não apresentaram atividade (apenas algumas células de lugar são recrutadas para mapear um ambiente). Extraído de (Wilson e Mcnaughton, 1993)

1.7.2 Características das Células de Lugar

As células de lugar são neurônios piramidais localizadas nas regiões CA1 e CA3, o hipocampo propriamente dito. Apesar de terem sido descobertas em ratos, e serem mais estudadas nesse modelo, sua existência já foi evidenciada e estudada em morcegos (Yartsev e Ulanovsky, 2013) e camundongos (Fyhn *et al.*, 2008), além de evidências em humanos (Ekstrom *et al.*, 2003).

Nos anos seguintes à descoberta das células de lugar, suas características foram sendo elucidadas (Figura 4). Dentre as principais características descobriu-se que:

- O disparo das células de lugar não depende da direção do movimento do animal. Sempre que o animal cruza o campo receptivo de determinada célula de lugar, essa célula aumenta sua atividade, independente se o animal está indo na direção sul, norte, etc.

- A atividade das células de lugar está de alguma maneira ligada a pistas externas (O'Keefe e Conway, 1978), isto é, se referenciais externos (por exemplo, imagens nas paredes) são trocados de lugar no ambiente, o campo receptivo da respectiva célula se altera de acordo. A mudança na atividade da célula de lugar é chamada de remapeamento.

- As células de lugar não apresentam uma distribuição topográfica, ou seja, um neurônio adjacente a outro não possui um campo receptivo adjacente, mas sim aleatório. Esse arranjo permite que cada pequena população de células de lugar mapeie todo o ambiente em que o animal se encontra, formando diversas representações do mesmo ambiente e de ambientes diversos. A análise da atividade de uma única população de células de lugar permite a predição do deslocamento realizado pelo animal (Wilson e McNaughton, 1993).

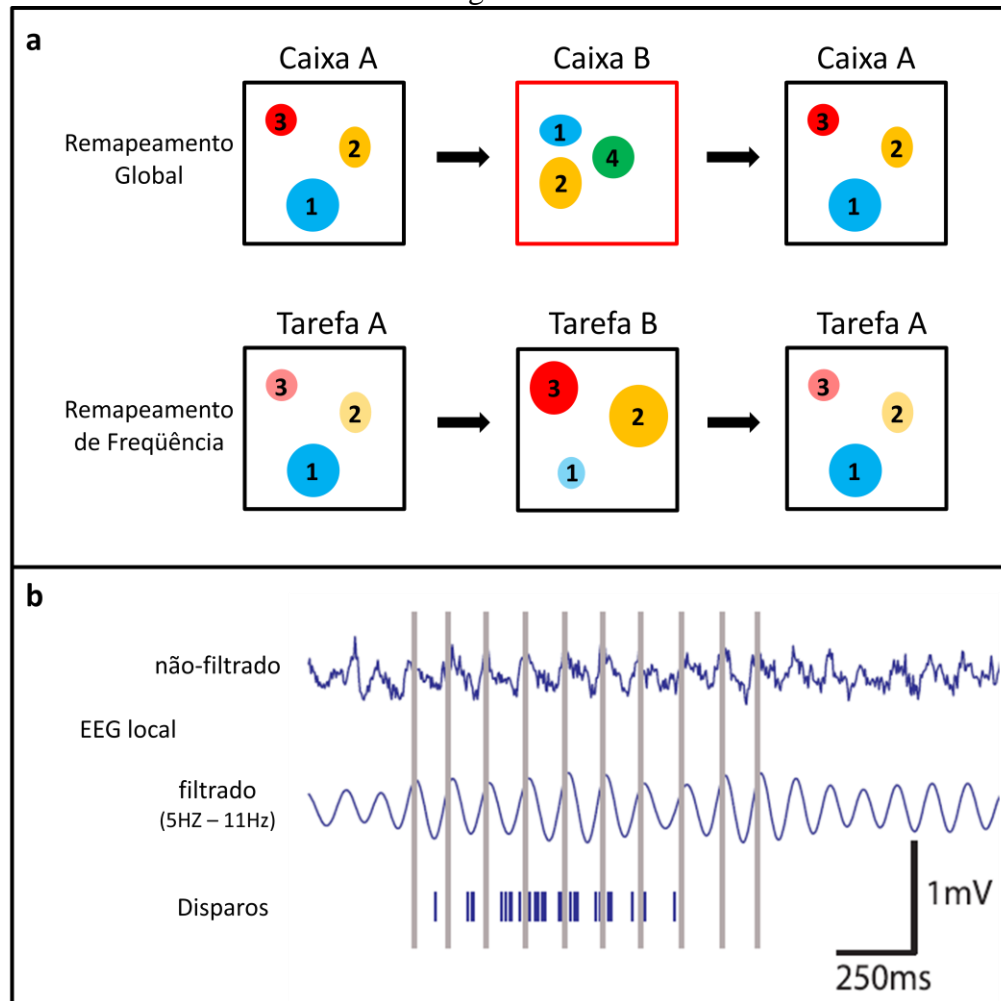
- A análise de neurônios em diversas posições do hipocampo mostrou que o campo receptivo das células de lugar cresce em tamanho na direção dorso-ventral, aumentando gradualmente de aproximadamente 30 cm na porção mais dorsal para até 10 m na porção mais ventral do hipocampo (Kjelstrup *et al.*, 2008).

- Quando se analisa ao mesmo tempo a atividade de uma célula de lugar e o potencial de campo local (atividade elétrica populacional) do hipocampo do rato, percebe-se um fenômeno denominado precessão de fase. Enquanto o animal se desloca no espaço, a atividade do hipocampo apresenta uma forte modulação dentro do ritmo Teta (6Hz – 12Hz), o fenômeno de precessão de fase caracteriza-se pelo disparo da célula de lugar em fases cada vez mais anteriores do ciclo Teta do hipocampo à medida que o animal

atravessa o campo receptivo. Esse padrão fornece uma codificação temporal sobre a posição do animal no ambiente (O'keefe e Recce, 1993).

Com a descoberta das células de lugar, foi sugerido que o hipocampo seria o local onde estaria armazenado o mapa cognitivo proposto por Tolman (O'keefe e Nadel, 1978). A formação de um mapa mental do ambiente onde o animal se encontra permitiria a este interagir de maneira adequada nesse ambiente.

Figura 4. Características das Células de Lugar



- a) Remapeamento nas células de lugar. Existem dois tipos distintos de remapeamento. O remapeamento global caracteriza-se pela alteração do mapeamento do ambiente pelas células de lugar. Na figura acima, quando troca-se o animal da caixa A para caixa B, o campo receptivo das células 1 e 2 se altera aleatoriamente, o campo receptivo da célula 3 desaparece, e uma nova célula de lugar 4 é registrada. Quando o animal é recolocado na caixa A o padrão da caixa A se restabelece. O remapeamento de frequência é caracterizado pela alteração na taxa de disparo das células de lugar sem que essas mudem seus campos receptivos, e está associado a alterações mais sutis no ambiente do animal, como a mudança de um objeto ou do alimento do animal.
- b) Precessão de fase do ciclo Teta. Do momento em que o animal entra no campo receptivo da célula até o momento em que o deixa, percebe-se que os disparos da célula de lugar (barras verticais) ocorrem proporcionalmente em fases anteriores do ciclo Teta. Adaptado de (Kjelstrup *et al.*, 2008).

2 A Descoberta das Células de Grade

A construção do mapa cognitivo é dependente de um algoritmo que codifique a posição do animal a cada instante e adicione essa informação no mapa. Por apresentarem uma representação espacial para cada ambiente e nenhuma correlação com um sistema métrico aloccêntrico, ou seja, baseiam-se em referenciais relativos ao próprio indivíduo (referenciais egocêntricos), é improvável que as células de lugar no hipocampo sejam responsáveis pela codificação do algoritmo de integração espacial. A idéia de que a representação métrica do ambiente seria computada fora do hipocampo, e só então passada as células de lugar, foi proposta ainda na década de 70 (O'Keefe, 1976). O candidato mais óbvio para assumir essa função é o córtex entorrinal, pois dele saem as principais aferências ao hipocampo.

Contrariando a hipótese de que a codificação métrica seria realizada no córtex entorrinal, estudos iniciais analisando a atividade das células neuronais nessa região não encontraram nenhum tipo de modulação espacial (Moser e Moser, 2008).

Entretanto, no início do século 21 o grupo de pesquisa liderado por Edvard Moser e May-Britt Moser iniciou uma série de trabalhos que viria a adicionar peças-chaves ao quebra-cabeça do mapa cognitivo.

Estudos anteriores já haviam mostrado que animais com lesão no Giro Denteado continuavam apresentando células de lugar normalmente (Moser e Moser, 2008). O primeiro trabalho do grupo de Moser foi analisar se as células de lugar mantinham sua atividade na área CA1 se essa fosse desconectada de CA3 e do Giro Denteado, mantendo apenas suas conexões com o córtex entorrinal (Brun *et al.*, 2002; Brun *et al.*, 2008). O resultado foi positivo, as células de lugar se mantêm sem conexão advinda do resto da formação hipocampal.

O próximo passo foi revisar os trabalhos realizados no córtex entorrinal. O grupo percebeu que apenas uma pequena parte do córtex entorrinal havia sido amostrada, e que essa parte amostrada não correspondia à região que projeta para o local onde as células de lugar eram facilmente observadas. O estudo mediu a atividade de células na porção dorsolateral do córtex entorrinal medial (CEM) (Fyhn *et al.*, 2004). Não surpreendentemente, neurônios com modulação espacial foram encontrados na maior parte das células analisadas nessa região. Diferentemente das células de lugar, as novas células encontradas apresentavam mais de um campo receptivo. Na parte mais dorsal do CEM, os campos receptivos possuíam aproximadamente 20 cm de diâmetro. A estabilidade e correlação espacial eram semelhantes a células de lugar.

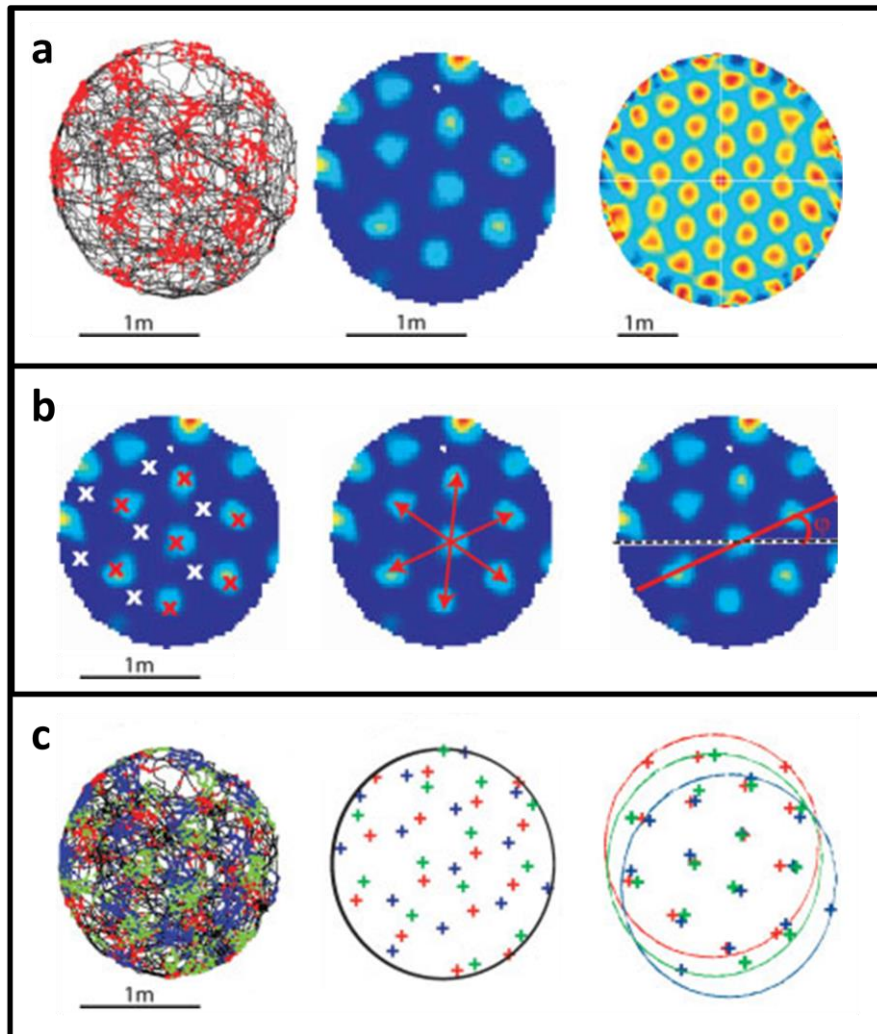
Os campos receptivos das células descobertas no CEM pareciam possuir um padrão simétrico de ocorrência. Para verificar se esse padrão realmente existia, foram realizados experimentos em uma arena circular com 2 metros de diâmetro (Hafting *et al.*, 2005). O resultado foi a descoberta de células com campos receptivos dispostos em um padrão triangular ou hexagonal, as quais receberam o nome de células de grade (*grid cells*) (Figura 5).

A célula de grade foi descrita com 3 características bastante evidentes e regulares (Figura 5- b):

- Cada célula de grade possui uma distância entre os vértices (centro) de seus campos receptivos, a qual é chamada de espaçamento;
- Os campos receptivos de uma célula de grade estão organizados a um determinado ângulo de um eixo referencial externo, sua orientação;
- A posição dos campos receptivos da célula de grade de acordo com um referencial métrico externo (x, y) define a sua fase.

A descrição básica da célula de grade adicionou conhecimento importante à hipótese do mapa espacial. Trabalhos posteriores demonstraram ainda mais características importantes dessas células:

- Assim como as células de lugar, o disparo das células de grade nos campos receptivos é independente da direção do movimento do animal.
- O tamanho dos campos receptivos, bem como o espaçamento entre eles, aumenta proporcionalmente nas células de grade ao longo do eixo dorsoventral do CEM, semelhante ao que ocorre com células de lugar no hipocampo (Brun *et al.*, 2008).
- Os campos receptivos sofrem reorientação de acordo com a variação na disposição de pistas externas, mas permanecem estáveis na ausência delas, indicando apenas uma modulação das pistas externas (Fyhn *et al.*, 2007).
- Células de grade adjacentes apresentam espaçamento e orientação semelhantes, mas fase diferente. Dessa maneira, cada população pode mapear todo ambiente externo. (Figura 5 - c)
- O fenômeno de precessão de fase também foi demonstrado para células de grade, e este é independente da precessão das células hipocâmpais (Hafting *et al.*, 2008).

Figura 5. Células de Grade

- a) Campos receptivos formando hexágonos. Esquerda: trajetória percorrida pelo animal durante 10min de experimento (traços pretos correspondem ao trajeto do animal, traços vermelhos os locais onde a célula disparou). Centro: mapa de cores da frequência de disparos, semelhante à figura 3. Direita: autocorrelação espacial para os campos de disparo da mesma célula.
- b) Características métricas da célula de grade. Esquerda: fase da célula; o “x” vermelho mostra a fase da célula em questão, o branco outra possível fase. Centro: espaçamento da célula. A distância entre os vértices caracteriza o espaçamento da célula. Direita: orientação da célula. Mede-se o ângulo entre o vértice do campo receptivo (linha vermelha) e um eixo referencial externo (tracejado).
- c) Análise de três células de grade adjacentes. Esquerda: cada cor representa a atividade de um neurônio durante o experimento. Centro: as cruzes representam os vértices de cada célula, demonstrando que a fase é diferente. Direita: sobreposição das fases para mostrar que a orientação e o espaçamento são semelhantes. Adaptado de (Moser e Moser, 2008)

2.1 Integração de Caminho – O Algoritmo a Ser Calculado

Por conta do padrão regular e independente do ambiente e da ligação direta com o hipocampo, a comunidade científica rapidamente aceitou a hipótese de que as células de grade são responsáveis por computar o algoritmo necessário para determinar a posição do animal ao longo do tempo.

O fato da atividade das células de grade ser independente da direção de deslocamento e da velocidade do animal, além da presença de campos receptivos dispostos regularmente em um padrão triangular, aponta para um mecanismo chamado integração de caminho, o qual se caracteriza pela integração da velocidade e da direção do animal ao longo do tempo, permitindo uma constante representação de sua posição no espaço através do caminho percorrido.

Em vista das características acima descritas e do suporte das demais células presentes no sistema (ver abaixo), a hipótese de que as células de grade são responsáveis por realizar integração de caminho foi amplamente aceita.

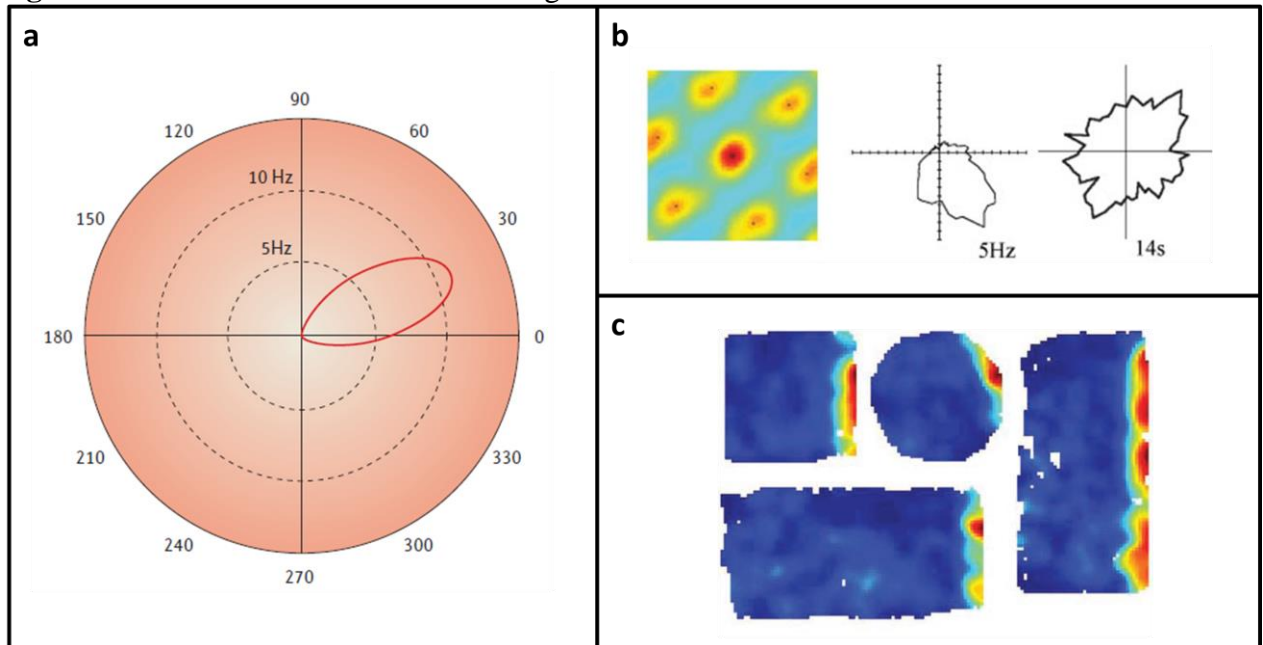
2.2 Outras Células Envolvidas no Sistema Métrico

A descoberta de outras células na região parahipocampal reforça a idéia do mapa cognitivo e do sistema navegacional ser dependente dessa região (Figura 6).

Em 1985, Ranck analisou o padrão de disparo de neurônios no presubículo e percebeu que essas células só disparavam quando a cabeça do animal apontava em determinada direção. A estas células deu o nome de células de direção da cabeça (*head direction cells*). (Muller, Ranck e Taube, 1996).

As células de grade representam a maior parte dos neurônios presentes na segunda camada cortical do MEC. Ao analisar os neurônios nas camadas III e VI, descobriu-se a existência de células que possuíam o padrão de grade, mas que disparavam apenas se o animal estivesse correndo em determinada direção. Essas células possuem tanto características de células de grade, como células de direção da cabeça, e por esse motivo receberam o nome de células conjuntivas (*conjunctive cells*) (Sargolini *et al.*, 2006).

Um último grupo de neurônios com forte modulação espacial foi descoberto no córtex entorrinal. Neurônios que disparam quando o animal se aproxima de uma das bordas do ambiente receberam o nome de células de borda (*border cells*) (Solstad *et al.*, 2008).

Figura 6. Outras Células do Sistema Navegacional

- a) Célula de Direção da Cabeça. A imagem mostra a frequência de disparo do neurônio (linha vermelha) de acordo com o ângulo de direção do deslocamento do animal. No exemplo a célula dispara preferencialmente quando o animal se move num ângulo de aproximadamente 30° . Modificado de (Mcnaughton *et al.*, 2006)
- b) Célula Conjuntiva. O padrão de grade se forma, mas os disparos ocorrem apenas quando o animal se desloca em uma determinada direção. Centro: frequência de atividade da célula dependente da direção (como em (a)). Direita: a quantidade de tempo que a cabeça do animal permaneceu em cada direção. Modificado de (Moser e Moser, 2008)
- c) Célula de Borda. A célula apresentada está diretamente ligada a bordas à direita do ambiente. Note que a variação de ambientes, bem como a mudança de forma, não altera o padrão de disparo da célula. Modificado de (Solstad *et al.*, 2008)

3 Modelos de Células de Grade

Logo após a descoberta das células de grade em 2005, modelos matemáticos e computacionais começaram a surgir na tentativa de explicar o mecanismo que gera o padrão de disparo, bem como a computação do algoritmo responsável pela integração de caminho.

Os principais modelos propostos até o momento foram classificados em dois grupos distintos, o primeiro teoriza que o padrão de atividade da célula de grade ocorre por conta de processos intracelulares em cada neurônio, e o outro que a grade é formada por interações numa suposta rede formada pelos neurônios do córtex entorrinal.

Na sequência, é feito um breve resumo dos modelos clássicos das duas classes de modelos e, posteriormente, uma análise de pontos favoráveis e desfavoráveis de cada um.

3.1 Modelos de Interferências de Fases

No trabalho que descreveu o fenômeno de precessão de fase das células de lugar (O'keefe e Recce, 1993) foi proposta uma explicação para ocorrência desse fenômeno. Foi sugerido que o campo receptivo da célula de lugar seria formado quando a interferência entre dois inputs com disparo regular, mas com frequências levemente diferentes entrassem em fase. Esse mecanismo explicaria a precessão de fase, mas levaria à formação de mais de um campo receptivo, pois os inputs voltariam a entrar em coerência novamente com o tempo.

Com a descoberta das células de grade a idéia da interferência entre inputs oscilatórios ganhou adaptações para tentar explicar a atividade das mesmas, visto que essas possuem mais de um campo receptivo.

O primeiro modelo dessa linha teórica (Burgess, Barry e O'keefe, 2007) sugere que existe uma oscilação do potencial de membrana (OPM) nas células de grade, o qual consiste em variações na voltagem da membrana celular oscilando dentro da faixa do ritmo Teta do potencial de campo local (6Hz – 12Hz). A ocorrência de OPM em células de grade já foi comprovada (Giocomo *et al.*, 2007). O modelo mostra que havendo, na mesma célula, a existência de um OPM intrínseco (modulado pelo ritmo Teta local) e outras oscilações que tenham suas frequências moduladas diferencialmente pela velocidade e direção do animal (chamadas de osciladores controlados por velocidade - OCV), no

momento em que essas oscilações entrarem em fase o campo receptivo se forma (Figura 7).

A idéia básica do modelo, a existência de OCV na célula de grade, pode ser descrita por:

$$f_{OCV}(t) = f_{OPM}(t) + \beta \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{d} \quad (1)$$

Onde $f_{OCV}(t)$ é a frequência do OCV; $f_{OPM}(t)$ é a frequência da OPM; $\mathbf{v}(t)$ é o vetor velocidade do animal; \mathbf{d} é o vetor unitário que representa a direção preferida do OCV; e β é uma constante que modula a influência da velocidade e determina o tamanho do campo receptivo, variando de acordo com a posição da célula no eixo dorso-ventral do CEM.

Esse modelo inicial foi posteriormente discutido e analisado de maneira ampla por outro trabalho, o qual demonstrou diversas possibilidades e restrições do modelo (Burgess, 2008).

De acordo com esse modelo, cada célula de grade precisa receber pelo menos três inputs direcionais com ângulos de preferência diferindo em 60° ou 120° para formar a grade, visto que, isoladamente, cada um desses inputs forma um padrão linear de disparos ortogonal ao ângulo de preferência. (ver Figura 7 e Figura 9 - a).

3.2 Modelos de Atratores Contínuos

Um atrator é um estado para o qual um sistema converge caso esteja em um estado próximo (por exemplo, o potencial de repouso de uma célula). Um atrator contínuo consiste em uma infinidade de estados para o qual o sistema pode convergir (Zilli, 2012).

Os modelos baseados na idéia de atratores sugerem que exista uma rede de atratores contínuos gerada pelas conexões entre as células de grade (Fuhs e Touretzky, 2006; Mcnaughton *et al.*, 2006). As conexões e os inputs da rede devem estar ajustados de forma que alguns grupos de células estejam ativos, chamados “*bumps*” de atividade, e a rede forme um padrão triangular/hexagonal destes “*bumps*”; ao mesmo tempo, o deslocamento do animal interfere na atividade da rede mantendo o padrão triangular, mas ativando células diferentes (Figura 8).

De maneira geral, a atividade de cada neurônio nos modelos de rede de atratores é dependente das conexões com os outros neurônios da rede:

$$f_i \sim \sum W_{ij} f_j \quad (2)$$

Onde f_i representa a atividade do neurônio i , W_{ij} corresponde a força da conexão entre o neurônio j e i , e f_j é a atividade do neurônio j . As conexões entre os neurônios podem ser excitatórias ou inibitórias, variando de um modelo para outro, mas sempre são dependentes da distância entre os neurônios na rede.

A maneira como os inputs de velocidade e direção atingem a rede também varia de um modelo para outro, sendo assim o deslocamento da atividade dos neurônios na rede também. Entretanto, todos os modelos dessa classe são parametrizados para que a atividade dos “*bumps*” seja levemente deslocada na direção do movimento do animal.

3.3 Vantagens e Desvantagens e Variações dos Modelos

Os modelos citados foram as primeiras propostas para explicar a atividade de células de grade. Diferentes variações, bem como evidências experimentais favoráveis e desfavoráveis às duas classes de modelos existem.

3.3.1 Principais vantagens dos modelos de interferência de fase

- Simplicidade. Essa classe de modelos concentra-se na atividade de uma única célula para formar a grade. Isso permite maior facilidade de experimentação.
- Precessão de fase. Os modelos de interferência de fase cumprem a tarefa de explicar esse fenômeno, afinal de contas, essa é a origem dos modelos.
- Predição da variação dorso-ventral. Esses modelos mostram que as oscilações de membrana precisam ter uma redução de frequência contínua na direção dorso-ventral do CEM, algo já comprovado em experimentos *in vitro* (Giocomo et al., 2007).
- Predição da taxa de disparo de acordo com a velocidade. O modelo prediz que a velocidade do animal influencia na taxa de disparo da célula de grade dentro do campo receptivo. Esse fato também já foi comprovado experimentalmente (Jeewajee et al., 2008).

3.3.2 *Desvantagens dos modelos de interferência de fases*

- Sincronização das oscilações na célula de grade. Análises biofísicas mostram que não é possível que duas ou mais oscilações estáveis nos dendritos de um neurônio mantenham frequências diferentes (Remme, Lengyel e Gutkin, 2010). Essa informação levou à proposta de modelos de interferência de fase dos disparos de outros neurônios sobre a célula de grade (Hasselmo, 2008).

- Presença de ruído. A classe de modelos assume que as oscilações seguem um padrão senoidal perfeito, algo que não condiz com a realidade biológica. Estudos experimentais mostram que as OPM possuem um alto grau de ruído (Zilli *et al.*, 2009). Um modelo proposto que tenta lidar com a presença de ruído assume que o input regular dependente de velocidade e direção surge de uma rede de neurônios, diminuindo assim a influência do ruído (Zilli e Hasselmo, 2010).

- Necessidade de input em ângulos perfeitos. Essa classe de modelos precisa que a célula de grade receba inputs das células de direção da cabeça com ângulos de preferência de disparo com diferenças de 60° ou 120°. Essas conexões ainda não foram comprovadas.

- Mecanismo de disparo da célula. Os modelos de interferência de fases pressupõem que o disparo da célula ocorre em consequência do aumento da amplitude da OPM. Essa suposição foi recentemente contrariada experimentalmente (Domnisoru, Kinkhabwala e Tank, 2013; Schmidt-Hieber e Häusser, 2013).

3.3.3 *Principais vantagens dos modelos de redes de atratores*

- Modelos bastante resistentes ao ruído. Por se tratarem de redes neuronais, o ruído tem pouca influência na formação dos “*bumps*”.

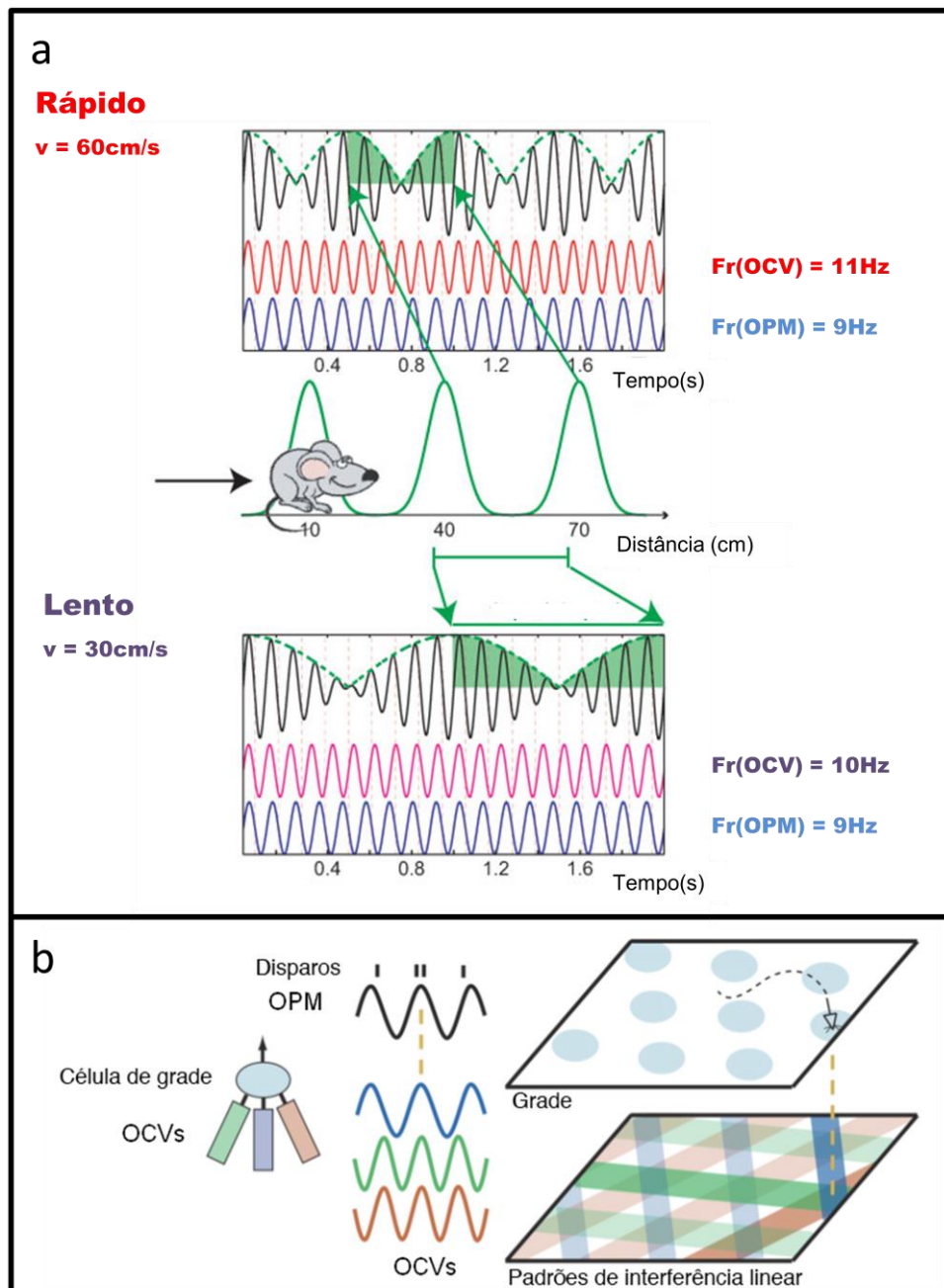
- Predição da variação de fases em neurônios adjacentes. Esses modelos explicam como células de grade de uma mesma população possuem fases diferentes.

- Mecanismo de disparo da célula. Os modelos de redes de atratores predizem que o disparo da célula se dá por conta de um aumento progressivo de despolarização celular conforme o animal se aproxima do campo receptivo da célula. Esse mecanismo foi comprovado “*in vivo*” recentemente (Domnisoru, Kinkhabwala e Tank, 2013; Schmidt-Hieber e Häusser, 2013).

3.3.4 Desvantagens dos modelos de redes de atratores

- Não explicam a precessão de fase.
- Necessidade de conexões específicas entre as células da rede. Os modelos necessitam que a interação entre os neurônios da rede sejam dependentes da distância entre eles e da posição de neurônios na borda da rede.

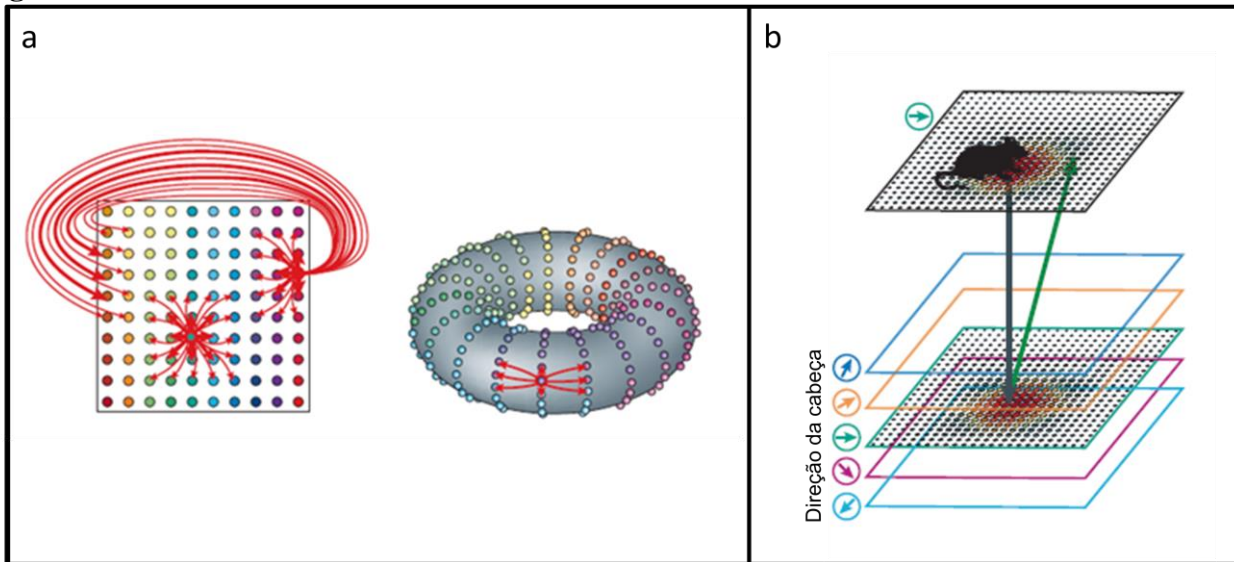
Figura 7. Modelo de Célula de Grade – Interferência de Fases



- a) Surgimento do campo receptivo linear independente da velocidade do animal. A interferência entre as duas oscilações gera o padrão de “batimento”, e quando a amplitude da oscilação resultante atinge um limiar a célula começa a disparar. Note que a mudança da velocidade (v) altera a frequência do OCV e permite que o tempo entre a amplitude máxima da interferência ocorra no mesmo ponto no espaço. Modificado de (Jeewajee *et al.*, 2008).

- b) Célula de grade com três OCVs com direções preferências variando 60° . Note que cada OCV produz um padrão de listras ortogonal ao seu ângulo de preferência resultante da interferência com a OPM, e que apenas quando os três OCVs entram em fase com a OPM a célula dispara formando a grade. Modificado de (Burgess, Barry e O'keefe, 2007).

Figura 8. Modelo de Célula de Grade – Atratores Contínuos



- a) Rede bidimensional de atratores contínuos formada por células de grade. As conexões entre os neurônios enfraquecem conforme a distância entre eles aumenta (esquerda). Perceba que os neurônios na borda estão conectados aos neurônios da borda oposta formando um toro (direita). Esse padrão de conexões é utilizado na maioria dos modelos de atratores porque o término abrupto da rede destrói o padrão hexagonal nas bordas, mas já foi demonstrado que existem alternativas (Burak e Fiete, 2009). Adaptado de (Mcnaughton *et al.*, 2006).
- b) Mecanismo de funcionamento do modelo. A rede de atratores recebe input de células de direção da cabeça conforme o animal se desloca nessa direção. No modelo apresentado na figura, as células de direção da cabeça recebem input da rede de atratores (composta pelas células de grade) e excita células da rede um pouco à frente do centro do “*bump*”, dessa maneira deslocando a atividade da rede nessa direção. Adaptado de (Mcnaughton *et al.*, 2006).

4 Reprodução de Modelos

Nesse trabalho realizamos a reprodução de dois modelos de células de grade. Cada um pertencente a uma das classes já descritas.

4.1 Modelo de Interferência Oscilatória Dendrítica

O modelo da classe de interferência de fases reproduzido foi proposto por Burgess (Burgess, Barry e O'keefe, 2007). Esse modelo é o primeiro matematicamente reprodutível dessa classe e, apesar de se ter conhecimento de sua inviabilidade biológica, pois assume que as oscilações ocorrem em dendritos do mesmo neurônio, este modelo representa a idéia central dessa classe de modelos. A hipótese geral do modelo já foi descrita na seção anterior.

Para reproduzir o modelo, consideramos a interação aditiva de três OCVs (direções de preferência 0° , 60° e 120°) com a OPM. Cada uma das três interações gera um padrão linear de interferência, que são combinados multiplicativamente para representar a atividade da célula de grade (Figura 9).

O modelo consiste em calcular a fase da OPM através da integral de sua frequência:

$$\varphi_{OPM}(t) = \int_0^t 2\pi f_{OPM}(\tau) d\tau \quad (3)$$

Onde $\varphi_{OPM}(t)$ é a fase da OPM no tempo (t); e $f_{OPM}(\tau)$ é a frequência da OPM modulada pelo ciclo Teta.

Calcular a fase de cada um dos OCVs:

$$\varphi_{OCV}^i(t) = \varphi_{OCV}^i(0) + \int_0^t 2\pi(f_{OPM}(\tau) + \beta \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{d}^i) d\tau \quad (4)$$

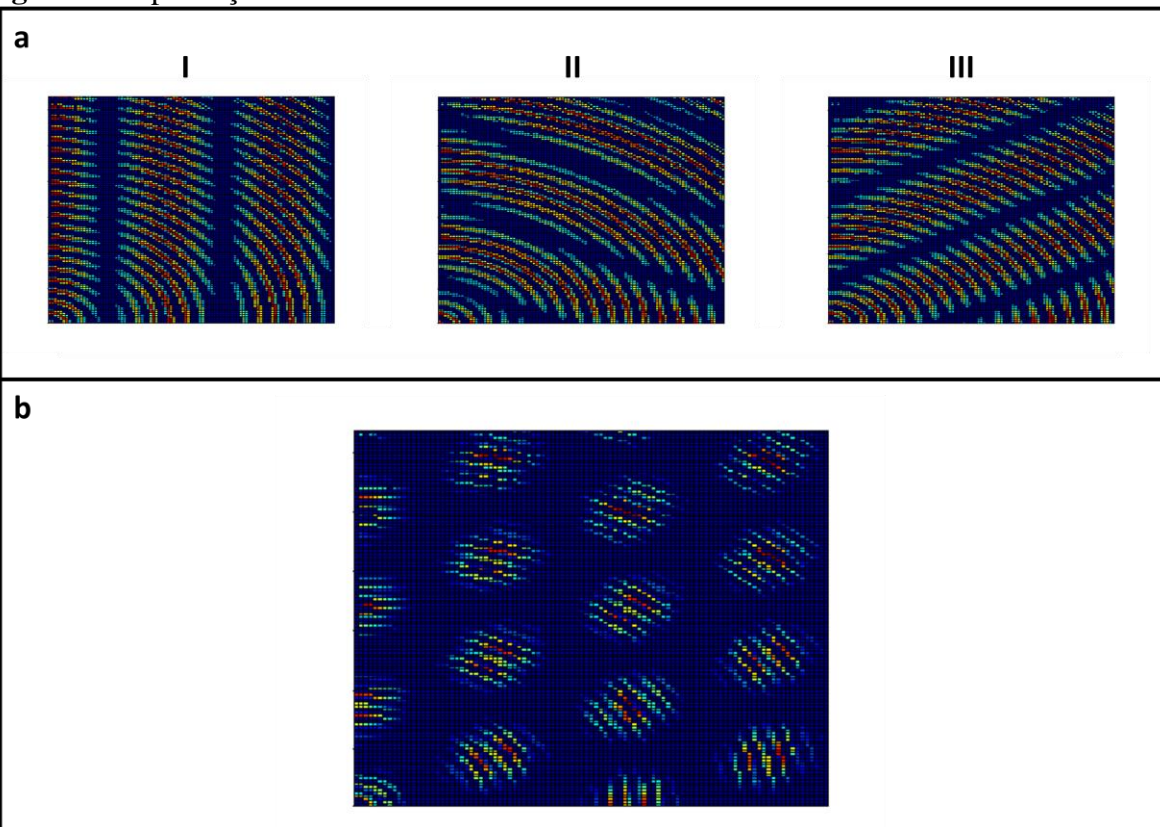
Onde $\varphi_{OCV}^i(t)$ é a fase do iésimo OCV no tempo (t); $\varphi_{OCV}^i(0)$ é a fase inicial do iésimo OCV; e $(f_{OPM}(\tau) + \beta \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{d}^i)$ corresponde a frequência do iésimo OCV como demonstrado na equação (1).

A taxa de disparo da célula de grade é calculada pela combinação entre as interações das OCVs com a OPM.

$$r(t) = \prod_{i=1}^n [\cos\{\varphi_{OCV}^i(t)\} + \cos\{\varphi_{OPM}(t)\}]_+ \quad (5)$$

Onde $r(t)$ é a taxa de disparo da célula de grade; $[x]_+ = x$ se $x > 0$, do contrário $[x]_+ = 0$. Note que o produtório das interações zera a possibilidade de disparo caso uma das interações OCV + OPM seja negativa.

Figura 9. Reprodução do Modelo de Interferência Oscilatória



A coloração das figuras representa a frequência de disparos da célula de grade. Vermelho representa a maior frequência e azul marinho a ausência de disparo. A simulação foi realizada supondo o movimento do rato em linha reta a partir do canto inferior esquerdo até a margem oposta, aumentando gradativamente o ângulo de direção. Sempre que a posição volta ao início as fases de todas as oscilações são zeradas.

- a) Formação do padrão linear de interferência com 1 OCV. I - OCV com direção preferencial igual a 0° ; II - OCV com direção preferencial igual a 60° ; III) OCV com direção preferencial igual a 120° .
- b) Formação do padrão hexagonal de disparo. Resultado da interação dos três padrões lineares dado pela equação (5)

Para todas as simulações: $f_{OPM} = 9$ Hz; $|v| = 30$ cm/s; $\beta = 0.035$

4.2 Modelo de Atratores Contínuos com Sinapses Inibitórias

O modelo de rede de atratores reproduzido nesse trabalho é o mais recente modelo da literatura (Couey *et al.*, 2013). Este modelo foi proposto junto com a descoberta de que as células do CEM apresentam inibição recorrente, ou seja, existe uma rede inibitória dentre as próprias células do CEM.

O modelo segue o padrão de conexão sugerido em outro modelo (Burak e Fiete, 2009), no qual as células da rede inibem umas as outras. A rede inibitória força com que os “*bumps*” se organizem de maneira a maximizar a distância entre eles, ou seja, formando um padrão hexagonal.

Para a reprodução do modelo foi gerada uma rede de neurônios dispostos lado a lado numa lâmina bidimensional. É necessário estipular um raio que irá determinar o alcance da inibição de cada neurônio e um parâmetro que determina a força da inibição.

A atividade do neurônio na rede é determinada por:

$$\tau \frac{ds_i}{dt} + s_i = g \left[\sum_j W_{ij} s_j + I + \alpha v(t) \cos(\theta_t - \theta_i) \right]_+ \quad (6)$$

Onde s_i é a taxa de disparo da i ésima célula da rede; τ é a constante temporal neuronal; g é o ganho; I é o input externo excitatório constante; α é a modulação da velocidade; $v(t)$ é a velocidade no tempo (t); θ_t é a direção da cabeça do animal no tempo (t); θ_i é a direção preferida do i ésimo neurônio; e W_{ij} é a força da conexão entre o neurônio j e i . $[x]_+ = x$ se $x > 0$, do contrário $[x]_+ = 0$

A equação foi computada utilizando o método de Euler.

A força da inibição do neurônio j sobre o neurônio i é dada por:

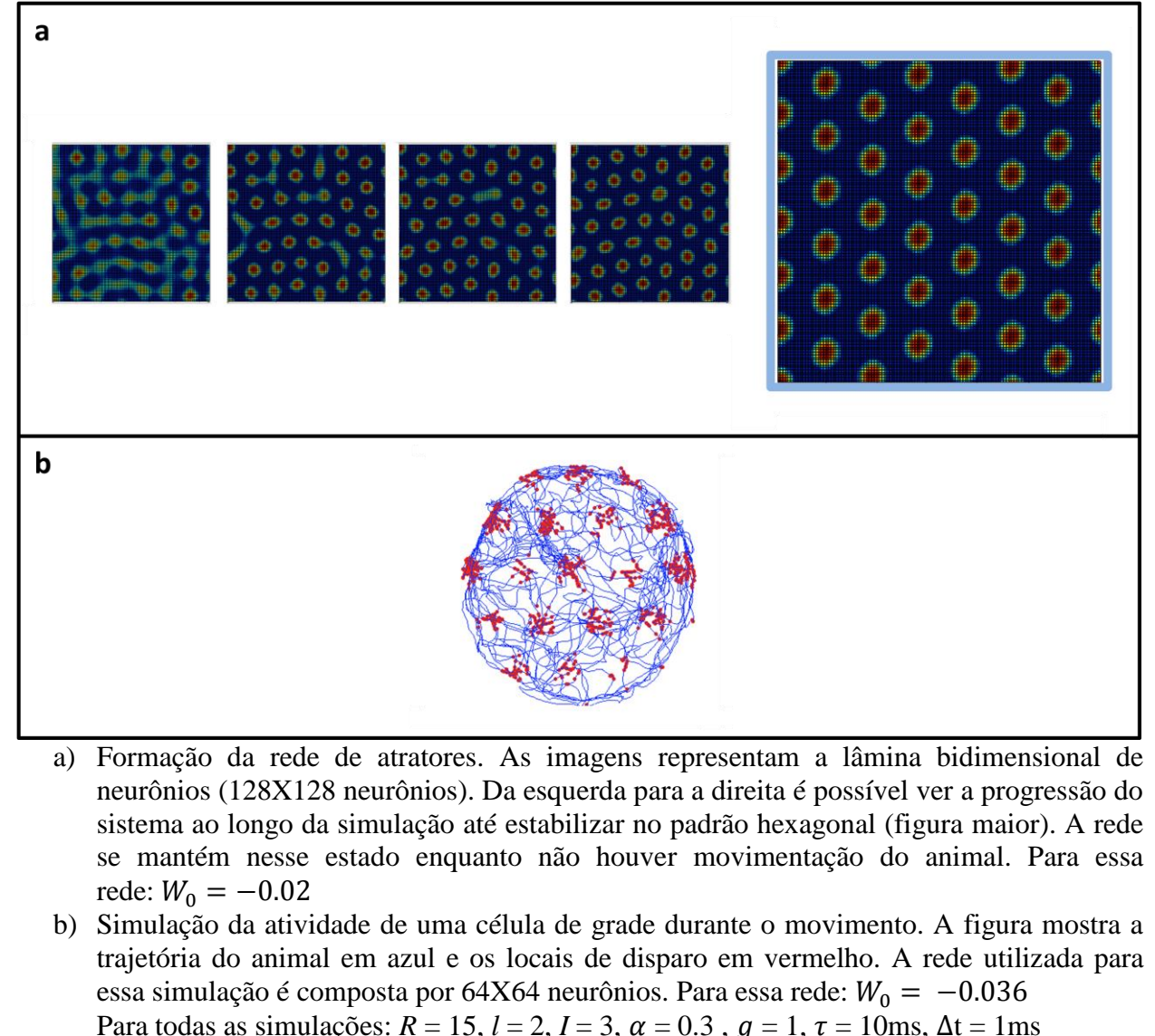
$$W_{ij} = W_0 \text{heaviside} \left[R - \sqrt{(x_i - x_j - l \cos(\theta_i))^2 + (y_i - y_j - l \cos(\theta_i))^2} \right] \quad (7)$$

Onde W_0 é um número negativo que representa a força da inibição entre um neurônio e outro; R é o raio de extensão das conexões; x e y representam as posições dos neurônios na rede bidimensional; l é o parâmetro que modula a assimetria da rede. A cada grupo de

quatro neurônios (2X2), cada um recebe uma direção preferencial de 0° , 90° , 180° , 270° . A função *heaviside* resulta em 1 se $[x] > 0$, do contrário resulta em 0.

Assim que o padrão hexagonal forma-se é possível analisar a atividade de cada célula e simular a movimentação do animal no ambiente (Figura 10 - b).

Figura 10. Reprodução do Modelo de Atratores Contínuos com Inibição Recorrente



5 Discussão

A discussão está dividida em duas seções. Na primeira é feita uma breve análise crítica dos modelos de células de grade presentes na literatura, embasado em trabalhos teóricos e evidências experimentais. A segunda parte é dedicada a uma breve discussão sobre as possíveis funções da região do lobo temporal medial em humanos e a implicação da atividade das células de grade nesse sistema.

5.1 Análise dos Modelos de Células de Grade

Existem dois trabalhos na literatura que resumem as publicações de modelos de células de grade (Zilli, 2012) e (Giocomo, Moser e Moser, 2011). Zilli (2012) levanta o questionamento da classificação dos modelos quanto às duas classes, interferência e atratores, afirmando que esta não é correta porque diversos autores utilizam características das duas classes no mesmo modelo.

De fato a classificação dos modelos nessas duas classes não se faz exata, mas ela traz uma noção dos principais mecanismos que são utilizados nos modelos para realizar integração de caminho. As diversas variações, mesmo que utilizando parte dos dois mecanismos, podem ser entendidas se os conceitos desses mecanismos forem conhecidos.

Ao todo já existem mais de quinze modelos diferentes de células de grade. Ao contrário das revisões referidas, esse trabalho não se propõe a analisar todos os modelos, nem ao menos citar todos eles, mas sim a apresentar as atuais discussões e dúvidas sobre os modelos de maior influência baseando-se na literatura vigente.

Ainda não é possível dizer qual dos modelos é o melhor, mas aos poucos, com o crescente número de evidências experimentais, alguns modelos vão ganhando força e outros sendo descartados, necessitando de novas versões.

Trabalhos recentes fortaleceram os modelos de redes de atratores contínuos, que até então careciam de evidências experimentais. Dois trabalhos paralelos (Domnisoru, Kinkhabwala e Tank, 2013; Schmidt-Hieber e Häusser, 2013) realizaram a análise da voltagem intracelular de células de grade de ratos enquanto estes se deslocavam em um ambiente virtual. Os resultados dos dois trabalhos mostraram que, ao contrário do que prevê o modelo de interferência de fases, a OPM da célula não aumenta sua amplitude quando o animal entra no campo receptivo. Eles verificaram que o disparo das células de

grade ocorre por um aumento gradual na despolarização da célula, exatamente como prevê o modelo de atratores contínuos.

Outro trabalho recente mostrou pela primeira vez a presença de conexão recorrente entre as células da segunda camada do córtex entorrinal medial (Couey *et al.*, 2013). O trabalho demonstrou que os neurônios estrelados dessa região (na sua maioria, células de grade) estão conectados entre si via interneurônios inibitórios, ou seja, existe uma rede apenas com conexões inibitórias. Esse trabalho também propôs o modelo reproduzido na seção anterior.

Como proposto no modelo de (Couey *et al.*, 2013), é necessário um input externo à rede para que haja atividade. (Bonnevie *et al.*, 2013) demonstrou que o input hipocampal é necessário para a formação da grade, possivelmente sendo o responsável pelo input excitatório da rede, e que na sua ausência, as células de grade apresentam o padrão de disparo de células de direção da cabeça.

O surgimento de modelos é impulsionado por dois fatores. O primeiro é a plausibilidade de diversos mecanismos capazes de realizar a integração de caminho e formarem o padrão de disparo das células de grade, ou mesmo a possibilidade de que a integração de caminho não seja realizada por essas células (Kropff e Treves, 2008). O segundo fator que motiva o surgimento de novos modelos é a descoberta de novas informações fisiológicas e anatômicas sobre as células envolvidas nos modelos, as quais restringem as teorias propostas.

À luz dos últimos experimentos relatados na literatura, destacados acima, faz-se justificável propor que a formação de uma rede seja ao menos uma das partes essenciais para o surgimento de células de grade. O principal defeito dos modelos de atratores contínuos refere-se à incapacidade desses modelos de justificarem a precessão de fase do ciclo Teta.

Atualmente a importância da modulação Teta no disparo das células de lugar e das células de grade é discutida. Trabalhos já mostraram que em morcegos os disparos de células de lugar e de células de grade não apresentam frequências moduladas pelo ritmo Teta (Yartsev, Witter e Ulanovsky, 2011; Yartsev e Ulanovsky, 2013), levantando questões sobre como essas células realizam suas funções nas diferentes espécies.

Ao mesmo tempo em que os experimentos impulsionam o surgimento de novos modelos, as teorias sugeridas para os diferentes modelos fornecem à ciência um número maior de questões a serem elucidadas por trabalhos experimentais.

Nenhum modelo proposto até o momento preenche todas as requisições do que se conhece sobre o sistema do lobo temporal medial. Mesmo modelos biofísicos (Zilli e Hasselmo, 2010), com alto grau de realismo biológico, não têm preferência, pois a resposta essencial a ser descoberta no momento diz respeito à influência de cada parte do quebra-cabeça e a interação entre essas partes. Por exemplo, a recente descoberta de células no hipocampo que marcam o tempo, como se fossem relógios internos, chamadas de “*time cells*” (Buzsáki, 2013) adiciona uma nova peça importante ao sistema e que, possivelmente, influencia no surgimento e/ou na função das células de grade.

5.2 De Células de Grade à Cognição

É sabido que uma região do encéfalo homóloga entre os vertebrados está associada com a memória espacial e capacidade de navegação (Rodríguez *et al.*, 2002). Tanto peixes, répteis, aves e mamíferos apresentam déficit em aprendizado espacial se lesionados nessa região. Em mamíferos e aves essa região é o lobo temporal medial.

A idéia de que os vertebrados possuem um sistema de navegação homólogo é coerente visto a importância desse sistema na sobrevivência. É também cabível hipotetizar que esse sistema seja composto por representações aloclétricas e egocêntricas, ou seja, por um mecanismo baseado em pistas externas e movimento próprio, respectivamente (Darwin, 1873).

Em humanos, entretanto, além da importância espacial, é bem conhecida a relevância do lobo temporal medial para a formação de memória explícita. Desse modo, ainda não está esclarecido qual é a função exata dessa região. Em relação ao hipocampo, o componente mais estudado do lobo temporal medial, existem ao menos cinco teorias diferentes que tentam explicar sua função no cérebro (Bird e Burgess, 2008). Não cabe a este trabalho descrever essas teorias, mas apresentamos uma delas, a teoria do mapa cognitivo.

A teoria do mapa cognitivo é a única que possui evidências correlacionando a atividade das células locais diretamente com a função proposta. Extensões dessa teoria para a formação de memórias episódicas e imaginação já foram propostas.

(Buzsáki e Moser, 2013) propuseram que os algoritmos responsáveis por realizar navegação através de informação aloclétrica e egocêntrica podem ser os mesmos utilizados para a formação e evocação de memória semântica e episódica, respectivamente,

dadas as semelhanças – a primeira constitui uma perspectiva não referenciada no indivíduo, enquanto a segunda sim.

(Hasselmo, 2009) propôs um modelo capaz de codificar e decodificar memória episódica através de um loop entre células de grade, células de lugar e células de direção da cabeça.

(Byrne, Becker e Burgess, 2007) criaram um modelo computacional que explica os mecanismos envolvidos na memória espacial e na imaginação. Esse modelo envolve a participação da região prefrontal, parietal e do lobo temporal medial. Outro trabalho recente (Knight e Eichenbaum, 2013) mostrou que ocorre sincronização nas frequências entre o lobo parietal e o temporal medial durante a recuperação de informação temporal da ordem de eventos, e sincronização entre as frequências do lobo frontal e do temporal medial durante a recuperação de informações espaciais.

As células de grade fornecem um constante input sobre a situação espacial do indivíduo. As dinâmicas das redes subsequentes, envolvendo principalmente o hipocampo, são as responsáveis pela formação da nossa memória explícita, fundamental à dinâmica dos processos cognitivos.

É difícil visualizar na mesma perspectiva a atividade de um grupo de neurônios e as capacidades superiores do ser humano como imaginação, linguagem, tomada de decisões, etc. Entretanto, todas essas qualidades são dependentes do processamento e da integração de informações advindas de diversos sistemas sensoriais, e a codificação dessas informações se dá através de grupos de neurônios em diversos níveis hierárquicos.

Até hoje, o que se conhece sobre a codificação feita pelo sistema nervoso está praticamente restrito a captação de informação exógena (vias visuais, auditivas, táteis, etc.). Nessa linha de raciocínio, as células de grade se apresentam como uma via de codificação endógena, na qual a informação do ambiente não produz a codificação, mas sim a codificação produz informação sobre o animal no ambiente, sendo assim, semelhante aos processos superiores do campo cognitivo.

6 Conclusões

Esse trabalho apresentou uma revisão geral sobre as células envolvidas no sistema navegacional de mamíferos, dando ênfase aos modelos teóricos de células de grade. A reprodução dos modelos permitiu a compreensão dos mesmos, além de acrescentar informações sobre o entendimento das características das células de grade.

O trabalho também fez questão de demonstrar a convergência entre as bases fisiológicas e estruturais da memória explícita e do sistema navegacional, algo que é comentado apenas brevemente nos livros didáticos de neurociências. Muitas hipóteses existem acerca dos mecanismos concentrados no lobo temporal medial, mas a ciência ainda carece de um agrupamento dos conhecimentos e uma teoria que unifique, se possível, a função primordial dessa região. Para isso, a perspectiva adotada deve ser abrangente, visto a diversidade de evidências indicando variadas funções.

O próximo passo consiste em utilizar os conhecimentos obtidos na revisão bibliográfica, experimental e teórica, e na reprodução dos modelos para a proposição de um modelo que corresponda aos dados experimentais, e que possua um embasamento biológico, buscando um meio termo entre o princípio da parcimônia e a complexidade do sistema em questão.

7 Referências Bibliográficas

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience : exploring the brain**. 3rd ed. Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

BIRD, C. M.; BURGESS, N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. **Nat Rev Neurosci**, v. 9, n. 3, p. 182-94, Mar 2008. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270514> >.

BONNEVIE, T. et al. Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. **Nat Neurosci**, v. 16, n. 3, p. 309-17, Mar 2013. ISSN 1546-1726. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334581> >.

BRUN, V. H. et al. Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. **Science**, v. 296, n. 5576, p. 2243-6, Jun 2002. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077421> >.

BRUN, V. H. et al. Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1200-12, 2008. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021257> >.

BURAK, Y.; FIETE, I. R. Accurate path integration in continuous attractor network models of grid cells. **PLoS Comput Biol**, v. 5, n. 2, p. e1000291, Feb 2009. ISSN 1553-7358. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229307> >.

BURGESS, N. Grid cells and theta as oscillatory interference: theory and predictions. **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1157-74, 2008. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021256> >.

BURGESS, N.; BARRY, C.; O'KEEFE, J. An oscillatory interference model of grid cell firing. **Hippocampus**, v. 17, n. 9, p. 801-12, 2007. ISSN 1050-9631. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598147> >.

BURGESS, N.; MAGUIRE, E. A.; O'KEEFE, J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. **Neuron**, v. 35, n. 4, p. 625-41, Aug 2002. ISSN 0896-6273. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194864> >.

BUZSÁKI, G. Cognitive neuroscience: Time, space and memory. **Nature**, v. 497, n. 7451, p. 568-9, May 2013. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719456> >.

BUZSÁKI, G.; MOSER, E. I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. **Nat Neurosci**, v. 16, n. 2, p. 130-8, Feb 2013. ISSN 1546-1726. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354386> >.

BYRNE, P.; BECKER, S.; BURGESS, N. Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. **Psychol Rev**, v. 114, n. 2, p. 340-75, Apr 2007. ISSN 0033-295X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17500630> >.

COUEY, J. J. et al. Recurrent inhibitory circuitry as a mechanism for grid formation. **Nat Neurosci**, v. 16, n. 3, p. 318-24, Mar 2013. ISSN 1546-1726. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334580> >.

DARWIN, C. R. Origin of certain instincts. **Nature**, p. 2, 1873.

DOMNISORU, C.; KINKHABWALA, A. A.; TANK, D. W. Membrane potential dynamics of grid cells. **Nature**, v. 495, n. 7440, p. 199-204, Mar 2013. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395984> >.

EKSTROM, A. D. et al. Cellular networks underlying human spatial navigation. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 184-8, Sep 2003. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968182> >.

FUHS, M. C.; TOURETZKY, D. S. A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. **J Neurosci**, v. 26, n. 16, p. 4266-76, Apr 2006. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624947> >.

FYHN, M. et al. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. **Nature**, v. 446, n. 7132, p. 190-4, Mar 2007. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322902> >.

FYHN, M. et al. Grid cells in mice. **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1230-8, 2008. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18683845> >.

FYHN, M. et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. **Science**, v. 305, n. 5688, p. 1258-64, Aug 2004. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333832> >.

GIOCOMO, L. M.; MOSER, M. B.; MOSER, E. I. Computational models of grid cells. **Neuron**, v. 71, n. 4, p. 589-603, Aug 2011. ISSN 1097-4199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867877> >.

GIOCOMO, L. M. et al. Temporal frequency of subthreshold oscillations scales with entorhinal grid cell field spacing. **Science**, v. 315, n. 5819, p. 1719-22, Mar 2007. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379810> >.

HAFTING, T. et al. Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells. **Nature**, v. 453, n. 7199, p. 1248-52, Jun 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480753> >.

HAFTING, T. et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. **Nature**, v. 436, n. 7052, p. 801-6, Aug 2005. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15965463> >.

HASSELMO, M. E. Grid cell mechanisms and function: contributions of entorhinal persistent spiking and phase resetting. **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1213-29, 2008. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021258> >.

HASSELMO, M. E. A model of episodic memory: mental time travel along encoded trajectories using grid cells. **Neurobiol Learn Mem**, v. 92, n. 4, p. 559-73, Nov 2009. ISSN 1095-9564. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615456> >.

HEBB, D. O. **The Organization of Behavior. A neuropsychological theory.** pp. xix. 335. John Wiley & Sons: New York; Chapman & Hall: London, 1949.

JEEWAJEE, A. et al. Grid cells and theta as oscillatory interference: electrophysiological data from freely moving rats. **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1175-85, 2008. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021251> >.

KANDEL, E. R. et al. **Principles of neural science.** 5th ed. New York ; London: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2013.

KJELSTRUP, K. B. et al. Finite scale of spatial representation in the hippocampus. **Science**, v. 321, n. 5885, p. 140-3, Jul 2008. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599792> >.

KNIGHT, R. T.; EICHENBAUM, H. Multiplexed memories: a view from human cortex. **Nat Neurosci**, v. 16, n. 3, p. 257-8, Mar 2013. ISSN 1546-1726. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434977> >.

KROPFF, E.; TREVES, A. The emergence of grid cells: Intelligent design or just adaptation? **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1256-69, 2008. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021261> >.

MAGUIRE, E. A. et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 8, p. 4398-403, Apr 2000. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716738> >.

MCNAUGHTON, B. L. et al. Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. **Nat Rev Neurosci**, v. 7, n. 8, p. 663-78, Aug 2006. ISSN 1471-003X. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858394> >.

MILNER, B.; SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R. Cognitive neuroscience and the study of memory. **Neuron**, v. 20, n. 3, p. 445-68, Mar 1998. ISSN 0896-6273. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539121> >.

MOSER, E. I.; MOSER, M. B. A metric for space. **Hippocampus**, v. 18, n. 12, p. 1142-56, 2008. ISSN 1098-1063. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021254> >.

MULLER, R. U.; RANCK, J. B.; TAUBE, J. S. Head direction cells: properties and functional significance. **Curr Opin Neurobiol**, v. 6, n. 2, p. 196-206, Apr 1996. ISSN 0959-4388. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725961> >.

O'KEEFE, J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. **Exp Neurol**, v. 51, n. 1, p. 78-109, Apr 1976. ISSN 0014-4886. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1261644> >.

O'KEEFE, J.; CONWAY, D. H. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. **Exp Brain Res**, v. 31, n. 4, p. 573-90, Apr 1978. ISSN 0014-4819. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/658182> >.

O'KEEFE, J.; DOSTROVSKY, J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. **Brain Res**, v. 34, n. 1, p. 171-5, Nov 1971. ISSN 0006-8993. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5124915> >.

O'KEEFE, J.; NADEL, L. **The hippocampus as a cognitive map**. Oxford: Clarendon Press 1978.

O'KEEFE, J.; RECCE, M. L. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. **Hippocampus**, v. 3, n. 3, p. 317-30, Jul 1993. ISSN 1050-9631. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8353611> >.

REMME, M. W.; LENGYEL, M.; GUTKIN, B. S. Democracy-independence trade-off in oscillating dendrites and its implications for grid cells. **Neuron**, v. 66, n. 3, p. 429-37, May 2010. ISSN 1097-4199. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471355> >.

RODRÍGUEZ, F. et al. Spatial memory and hippocampal pallium through vertebrate evolution: insights from reptiles and teleost fish. **Brain Res Bull**, v. 57, n. 3-4, p. 499-503, 2002 Feb-Mar 1 2002. ISSN 0361-9230. Disponible em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923018> >.

SARGOLINI, F. et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. **Science**, v. 312, n. 5774, p. 758-62, May 2006. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675704> >.

SCHMIDT-HIEBER, C.; HÄUSSER, M. Cellular mechanisms of spatial navigation in the medial entorhinal cortex. **Nat Neurosci**, v. 16, n. 3, p. 325-31, Mar 2013. ISSN 1546-1726. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396102> >.

SOLSTAD, T. et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. **Science**, v. 322, n. 5909, p. 1865-8, Dec 2008. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095945> >.

TOLMAN, E. C. Cognitive maps in rats and men. **Psychol Rev**, v. 55, n. 4, p. 189-208, Jul 1948. ISSN 0033-295X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18870876> >.

WILSON, M. A.; MCNAUGHTON, B. L. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. **Science**, v. 261, n. 5124, p. 1055-8, Aug 1993. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8351520> >.

WITTER, M. P.; MOSER, E. I. Spatial representation and the architecture of the entorhinal cortex. **Trends Neurosci**, v. 29, n. 12, p. 671-8, Dec 2006. ISSN 0166-2236. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069897> >.

YARTSEV, M. M.; ULANOVSKY, N. Representation of three-dimensional space in the hippocampus of flying bats. **Science**, v. 340, n. 6130, p. 367-72, Apr 2013. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599496> >.

YARTSEV, M. M.; WITTER, M. P.; ULANOVSKY, N. Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. **Nature**, v. 479, n. 7371, p. 103-7, Nov 2011. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051680> >.

ZILLI, E. A. Models of grid cell spatial firing published 2005-2011. **Front Neural Circuits**, v. 6, p. 16, 2012. ISSN 1662-5110. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529780> >.

ZILLI, E. A.; HASSELMO, M. E. Coupled noisy spiking neurons as velocity-controlled oscillators in a model of grid cell spatial firing. **J Neurosci**, v. 30, n. 41, p. 13850-60, Oct 2010. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943925> >.

ZILLI, E. A. et al. Evaluation of the oscillatory interference model of grid cell firing through analysis and measured period variance of some biological oscillators. **PLoS Comput Biol**, v. 5, n. 11, p. e1000573, Nov 2009. ISSN 1553-7358. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19936051> >.