

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA
Tese de doutorado

**Estabilidade de atividade basal, recuperação e
formação de memórias em redes de neurônios ***

Stability of basal activity, retrieval and formation of memories in networks of spiking neurons

Everton João Agnes

Tese elaborada sob orientação do Professor Leonardo Gregory Brunnet, co-orientação do Professor Rubem Erichsen Jr. e apresentado ao Instituto de Física da UFRGS em preenchimento do requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Física.

Porto Alegre
Setembro de 2014

*Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Agradecimentos

Eu gostaria de, primeiramente, agradecer meus orientadores, Professores Leonardo G. Brunnet e Rubem Erichsen Jr., por sempre estarem disponíveis para discussões (sobre a pesquisa e outros tópicos), por me incentivarem a ter iniciativa própria e a fazer um estágio de doutorado-sanduiche em uma instituição estrangeira.

Aos meus pais, Enio e Clarice Agnes, e aos meus irmãos, Evandro e Eduardo, agradeço por me apoiarem sempre que necessitei e pelo incentivo a buscar conhecimento desde os primórdios da minha existência.

Minha namorada, Fernanda Benetti, que me acompanhou durante o período do doutorado dando suporte emocional e auxiliando em questões envolvendo física e pesquisa. Quero deixar meu "Muito obrigado!".

Os colegas do IF-UFRGS, do futebol de terça-feira, da banda 'que só toca Rush' e aos amigos, quero agradecer pelas ajudas e os tempos de descontração, que foram muito importantes para alcançar os objetivos traçados inicialmente (e continuamente alterados) para o meu doutorado. Também agradeço à colega Beatriz Mizusaki pelas contribuições em meu projeto de pesquisa.

No período que estive na Suíça também fiz vários amigos, assim como iniciei colaborações de pesquisa com colegas. Quero deixar meu agradecimento aqui para todos com quem tive o prazer de conviver durante esse período, principalmente Friedemann Zenke, que colaborou no meu projeto de pesquisa, assim como eu colaborei com o dele, após descobrirmos a sobreposição em nossos trabalhos. Também quero agradecer ao meu supervisor, Professor Wulfram Gerstner, por disponibilizar seu laboratório para meu estágio de doutorado e contribuir na minha formação como pesquisador.

'É isso aí, espero que gostem do que está por vir nas próximas páginas!' Eu, o Everton.

Resumo

AGNES, E. J. **Estabilidade de atividade base, recuperação e formação de memórias em redes de neurônios.** 2014. 121 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

O encéfalo, através de complexa atividade elétrica, é capaz de processar diversos tipos de informação, que são reconhecidos, memorizados e recuperados. A base do processamento é dada pela atividade de neurônios, que se comunicam principalmente através de eventos discretos no tempo: os potenciais de ação. Os disparos desses potenciais de ação podem ser observados por técnicas experimentais; por exemplo, é possível medir os instantes dos disparos dos potenciais de ação de centenas de neurônios em camundongos vivos. No entanto, as intensidades das conexões entre esses neurônios não são totalmente acessíveis, o que, além de outros fatores, impossibilita um entendimento mais completo do funcionamento da rede neural. Desse modo, a neurociência computacional tem papel importante para o entendimento dos processos envolvidos no encéfalo, em vários níveis de detalhamento. Dentro da área da neurociência computacional, o presente trabalho aborda a aquisição e recuperação de memórias dadas por padrões espaciais, onde o espaço é definido pelos neurônios da rede simulada. Primeiro utilizamos o conceito da regra de Hebb para construir redes de neurônios com conexões previamente definidas por esses padrões espaciais. Se as memórias são armazenadas nas conexões entre os neurônios, então a inclusão de um período de aprendizado torna necessária a implementação de plasticidade nos pesos sinápticos. As regras de modificação sináptica que permitem memorização (Hebbianas) geralmente causam instabilidades na atividade dos neurônios. Com isso desenvolvemos regras de plasticidade homeostática capazes de estabilizar a atividade basal de redes de neurônios. Finalizamos com o estudo analítico e numérico de regras de plasticidade sináptica que permitam o aprendizado não-supervisionado por elevação da taxa de disparos de potenciais de ação de neurônios. Mostramos que, com uma regra de aprendizado baseada em evidências experimentais, a recuperação de padrões memorizados é possível, com ativação supervisionada ou espontânea.

Palavras-chave: neurociência computacional, memória associativa, plasticidade sináptica, homeostase, aprendizado não-supervisionado.

Abstract

AGNES, E. J. **Stability of baseline activity, retrieval and acquisition of memories in networks of spiking neurons.** 2014. 121 f. Thesis (Ph. D.) - Instituto de Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

The brain, through complex electrical activity, is able to process different types of information, which are encoded, stored and retrieved. The processing is based on the activity of neurons that communicate primarily by discrete events in time: the action potentials. These action potentials can be observed via experimental techniques; for example, it is possible to measure the moment of action potentials (spikes) of hundreds of neurons in living mice. However, the strength of the connections among these neurons is not fully accessible, which, among other factors, preclude a more complete understanding of the neural network. Thus, computational neuroscience has an important role in understanding the processes involved in the brain, at various levels of detail. Within the field of computational neuroscience, this work presents a study on the acquisition and retrieval of memories given by spatial patterns, where space is defined by the neurons of the simulated network. First we use Hebb's rule to build up networks of spiking neurons with static connections chosen from these spatial patterns. If memories are stored in the connections between neurons, then synaptic weights should be plastic so that learning is possible. Synaptic plasticity rules that allow memory formation (Hebbian) usually introduce instabilities on the neurons' activity. Therefore, we developed homeostatic plasticity rules that stabilize baseline activity regimes in neural networks of spiking neurons. This thesis ends with analytical and numerical studies regarding plasticity rules that allow unsupervised learning by increasing the activity of specific neurons. We show that, with a plasticity rule based on experimental evidences, retrieval of learned patterns is possible, either with supervised or spontaneous recalling.

Keywords: computational neuroscience, associative memory, synaptic plasticity, homeostasis, unsupervised learning.

Sumário

Lista de Abreviaturas	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
1 Introdução	1
1.1 Revisão bibliográfica	2
1.1.1 Sinapses excitatórias e inibitórias	5
1.1.2 Sinapse modulatória	6
1.1.3 Plasticidade sináptica	6
1.1.4 Definições de memórias associativa e de trabalho	10
1.1.5 Modelos de neurônio	10
1.1.6 Modelos de sinapse e plasticidade sináptica	12
1.2 Organização da tese	14
2 Recuperação de memórias associativas	17
2.1 Regras de aprendizado	17
2.1.1 Rede homogênea — neurônios não especializados	18
2.1.2 Rede heterogênea — neurônios especializados	20
2.2 Teste de recuperação de memórias na rede homogênea	21
2.3 Capacidade de armazenamento na rede heterogênea	25
2.3.1 Matriz de transformação	25
2.3.2 Capacidade de armazenamento	27
3 Homeostase	31
3.1 Crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático	33
3.1.1 Crescimento de pesos sinápticos em neurônios inativos	34
3.2 Lei de potência como modelo para crescimento de pesos sinápticos	37
3.2.1 Aproximação do modelo de múltiplas escalas temporais	40
3.3 Decremento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático	40
3.3.1 Plasticidades homeostáticas e Hebbianas	41
3.3.2 Modelo de campo-médio para plasticidade sináptica	42

3.3.3	Atenuação de conexões por escalonamento homeostático	43
3.3.4	Indução de decrescimento de pesos sinápticos por hiperatividade . . .	46
3.3.5	Protocolo experimental	49
3.4	Relação com mecanismos bioquímicos	51
4	Aprendizado não-supervisionado	55
4.1	Quebra da explosão de atividade por plasticidade heterosináptica	55
4.1.1	Campo-médio	56
4.1.2	Modificação sináptica nos instantes dos disparos de potenciais de ação	60
4.2	Aprendizado não-supervisionado de memórias de trabalho	62
5	Discussão e Conclusão	71
5.1	Recuperação de memórias associativas	71
5.2	Homeostase	72
5.3	Aprendizado não-supervisionado	74
5.4	Perspectivas futuras	75
A	Modelo de Rulkov	77
B	Análise de Componentes Principais (PCA)	83
B.1	Covariância	83
B.2	Produto cruzado	84
C	Modelo de integração-e-disparo com fuga	85
D	Modelos de STDP	87
D.1	tSTDP com alteração nos instantes dos disparos de potenciais de ação	87
D.1.1	Campo-médio	88
D.2	iSTDP com alteração nos instantes dos disparos de potenciais de ação	89
D.2.1	Campo-médio	90
E	Implementação numérica dos modelos de tempo contínuo	91
E.1	Integração-e-disparo com fuga	91
E.2	STDP com tripletos	92
E.3	STDP inibitório	94
E.4	Parâmetros e condições iniciais das simulações	95
	Referências Bibliográficas	97

Lista de Abreviaturas

NMDA	N-metil-D-aspartato, neuroreceptor de sinapse excitatória associado à glutamato
AMPA	alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, neuroreceptor de sinapse excitatória associado à glutamato
GABA	ácido gama-aminobutírico, neurotransmissor de sinapse inibitória
GABA _A	neuroreceptor de sinapse inibitória associado ao GABA
GABA _B	neuroreceptor de sinapse inibitória associado ao GABA
STDP	plasticidade dependente dos instantes dos disparos de potenciais de ação (<i>Spike Timing-Dependent Plasticity</i>)
tSTDP	STDP dependente de tripetos (<i>Triplet Spike Timing-Dependent Plasticity</i>)
IDF	modelo de integração-e-disparo com fuga
LTP	potenciação de longa duração (<i>Long-Term Potentiation</i>)
LTD	depressão de longa duração (<i>Long-Term Depression</i>)
TTX	tetrodotoxina, antagonista de canais de sódio que bloqueia potenciais de ação
BIC	bicuculina, antagonista de GABA _A que bloqueia sinapses inibitórias
PTX	picrotoxina, toxina com efeitos similares à BIC
PCA	Análise de componentes principais (<i>Principal Component Analysis</i>)
SUP	modelo de crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático
SDN	modelo de atenuação de sinapses por escalonamento homeostático
iSTDP	STDP em sinapses inibitórias (<i>Inhibitory Spike Timing-Dependent Plasticity</i>)

Lista de Figuras

1.1	Ilustração de uma sinapse elétrica.	4
1.2	Ilustração de uma sinapse química.	5
1.3	Ilustrações das regras de modificação sináptica BCM e STDP.	8
1.4	Circuitos elétricos correspondentes aos modelos de integração-e-disparo e Hodgkin-Huxley.	11
2.1	Esquemas das configurações de conexões elétricas e químicas.	20
2.2	Componentes principais do PCA na recuperação de memórias.	23
2.3	Componentes principais do PCA na recuperação de uma memória por diferentes intervalos de tempo.	24
2.4	Exemplo de subespaço de memórias criado a partir de PCA com primeiro e segundo eixos do subespaço criado a partir da matriz de transformação do padrão $\mu = 1$	27
2.5	Parâmetro de ordem $\Phi(p)$ em função do número de padrões armazenados p em uma rede com 400 neurônios.	29
2.6	Capacidade de armazenamento para diferentes tamanhos de rede.	30
3.1	Esquema representando a indução de escalonamento homeostático em culturas neuronais.	32
3.2	Evolução temporal de variáveis envolvidas no modelo de crescimento de peso sináptico por escalonamento homeostático.	35
3.3	Crescimento do peso sináptico de conexões de entrada de neurônios inativos com o modelo de múltiplas escalas temporais (modelo SUP).	37
3.4	Crescimento do peso sináptico de conexões de entrada de neurônios inativos com o modelo de lei de potência.	39
3.5	Alteração sináptica, Δw para uma população de neurônios em função de sua atividade média, ν	44
3.6	Dinâmica dos estimadores de atividade no modelo de decrescimento sináptico por escalonamento homeostático.	46
3.7	Evolução temporal do potencial de membrana de um neurônio da rede antes e após a desativação de conexões inibitórias.	48

3.8	Instantes dos disparos de potenciais de ação dos neurônios excitatórios antes e após a desativação de sinapses inibitórias.	48
3.9	Dinâmica da média normalizada dos pesos de conexões excitatórias e da evolução temporal da atividade no protocolo de indução de atenuação de sinapses.	50
3.10	Comparação dos pesos sinápticos antes e após 24 horas de desativação de sinapses inibitórias.	51
3.11	Sugestões para protocolos experimentais para estudo da contribuição da LTD na homeostase.	52
4.1	Alteração sináptica, Δw , em função da atividade média da população de neurônios, ν	57
4.2	Alteração sináptica em função das atividades pré e pós-sinápticas.	61
4.3	Dinâmica do potencial de membrana e das correntes sinápticas de entrada de um neurônio em atividade basal.	63
4.4	Instantes em que os neurônios da rede disparam potenciais de ação durante treinamento e recuperação de memória (cinco padrões espaciais).	64
4.5	Atividade de populações neurais correspondentes a padrões espaciais.	66
4.6	Sobreposição de memórias, distribuição das conexões excitatórias e evolução temporal dos pesos sinápticos relativos ao padrão $\mu = 1$	67
4.7	Explosão de atividade devido à falta da plasticidade hetetosináptica ($\eta = 0$). Esquerda e direita correspondem a resultados de simulações sem plasticidade nas conexões de neurônios inibitórios para excitatórios (iSTDP) e com iSTDP, respectivamente.	68
A.1	Mapa de retorno para o modelo de Rulkov.	78
A.2	Exemplo de ativação externa do neurônio no modelo de Rulkov.	80

Lista de Tabelas

2.1	Exemplo de matriz M_{ti}	22
3.1	Qualidade de ajuste de diferentes modelos de crescimento homeostático aos pontos experimentais.	41
A.1	Parâmetros utilizados para simulação de redes com neurônios de Rulkov. . .	80
A.2	Parâmetros utilizados para simulação de redes homogêneas com neurônios de Rulkov.	81
A.3	Parâmetros utilizados para simulação de redes heterogêneas com neurônios de Rulkov.	81
E.1	Parâmetros utilizados para a simulação do modelo de integração-e-disparo com fuga no estudo da homeostase.	95
E.2	Parâmetros das regras de plasticidade das simulações utilizadas no estudo da homeostase.	96
E.3	Parâmetros utilizados para a simulação do modelo de integração-e-disparo com fuga no estudo do aprendizado não-supervisionado.	96
E.4	Parâmetros das regras de plasticidade das simulações utilizadas no estudo do aprendizado não-supervisionado.	96

Capítulo 1

Introdução

Um dos desafios da neurociência é desvendar como o processamento de informação surge a partir da atividade elétrica de neurônios, que constituem redes neurais, que por sua vez, são parte do encéfalo. Esse processamento inclui o reconhecimento, o armazenamento e a recuperação de novas informações, que formam o que conhecemos como memória. Para o entendimento de tais mecanismos, são necessárias medidas experimentais conjuntamente com descrições matemáticas. A descrição matemática desses mecanismos é realizada através de teoria e da simulação, em diversos níveis de detalhamento, dos diferentes elementos constituintes de uma rede neural. Em alguns casos a teoria precede a confirmação experimental e em outros ela serve de base para complementar medidas experimentais.

Medidas experimentais estão restritas aos instantes de disparos de potenciais de ação dos neurônios em regiões do encéfalo ou de medidas macroscópicas, como campos elétricos locais. O fenômeno coletivo presente no estudo da memória, por envolver um número grande de neurônios conectados, cria a necessidade de estudos teóricos e principalmente numéricos. Um exemplo de rede neural artificial é a que considera os neurônios assumindo dois estados: ligado ou desligado. Essa é a definição da rede de Hopfield, que tem conexões baseadas na regra de Hebb e é muito utilizada desde a década de 1980. Com esse modelo simples, similar ao modelo de Ising, ferramentas de mecânica estatística podem ser utilizadas para o cálculo de grandezas macroscópicas que envolvem, por exemplo, a capacidade de armazenamento de informação. No entanto, neurônios tem sua dinâmica caracterizada por eventos discretos no tempo, os potenciais de ação, que são os principais elementos na sua comunicação. O estudo de neurônios mais realistas ligados em redes com um número grande de células ficou mais acessível na década de 1990, com o avanço na tecnologia e portabilidade de computadores. Desde então, simulações envolvendo grandes quantidades de neurônios de disparo de potenciais de ação são realizadas, utilizando diferentes tipos de conexões e de modificação sináptica, a fim de entender o funcionamento de redes reais.

Sendo uma área recente, a neurociência computacional oferece vários temas a serem abordados, onde a memória é um dos principais. Dentro desse tema, a presente tese trata do estudo da recuperação de memórias, estabilização da atividade basal e aquisição de me-

mórias em redes de neurônio que disparam potenciais de ação, na ordem supracitada. A primeira parte é baseada no teorema de Hebb, de 1949, em uma implementação em neurônios que disparam potenciais de ação (modelo de Rulkov). As conexões são estabelecidas previamente, com dependência em grupos de neurônios que pertencem a distintos padrões, ou memórias. Testamos se a rede reproduz medidas experimentais realizadas no sistema olfatório de gafanhotos e hipocampo de camundongos. Também estabelecemos um parâmetro de ordem para medir a capacidade de armazenamento de informação nessas redes. Na presente tese definimos a atividade de um neurônio como a taxa, ou frequência, com que potenciais de ação estão sendo disparados. Com isso, neurônios inativos estão quiescentes, ou seja, não estão disparando potenciais de ação, enquanto que neurônios hiperativos tem alta frequência de disparos de potenciais de ação.

A continuação da investigação de memórias em redes de neurônios inclui a adição de plasticidade nas conexões entre neurônios. Ou seja, a intensidade da conexão entre dois neurônios é alterada com o tempo. Dada a instabilidade na atividade neural, gerada por regras de modificação sináptica que permitem codificação por elevação da atividade de grupos de neurônios, primeiramente analisamos a estabilidade da atividade neural através de plasticidade homeostática. Propomos um novo modelo que reproduz resultados reportados em trabalhos experimentais que não são reproduzidos por outros modelos e que serviu de base para a última parte desse trabalho. Finalizamos com o estudo do aprendizado não-supervisionado em uma rede de neurônios que disparam potenciais de ação, mostrando que com as devidas alterações em regras de plasticidade conhecidas, a rede permanece em regime de atividade basal estável, apresentando recuperação das memórias por ativação espontânea.

1.1 Revisão bibliográfica

A neurociência é a área do conhecimento que envolve a pesquisa de sistemas constituídos por neurônios, como o cérebro humano. Apesar de ser recente se comparada, por exemplo, com áreas clássicas da física, ganhou grande importância nas últimas décadas. Isso deve-se ao crescente avanço da área desde o final do século XIX. Na metade do século XIX havia a ideia de o cérebro ser constituído por um conjunto de células conectadas de forma contínua. Conhecida como teoria reticular, definida por Josef von Gerlach e defendida por Camillo Golgi, essa hipótese foi derrubada por Santiago Ramón y Cajal no final daquele século. Com aprimoramentos na técnica de Golgi para a visualização de neurônios conectados, Ramon y Cajal descreveu o cérebro como constituído de células discretas que se comunicam por mecanismos complexos entre as suas extremidades, sendo que a informação é passada do axônio¹ de um neurônio para o dendrito² e então para o soma de outro neurônio (Jones, 1994; López-Muñoz *et al.*, 2006).

Atualmente sabe-se que o neurônio é uma célula constituída por uma abundância de

¹Termo criado por Wilheml His.

²Termo criado por Rudoloh Albert Kölliker.

canais iônicos em sua membrana plasmática, sendo uma parte passiva e outra ativa. Como resultado, um neurônio quiescente tem uma diferença de potencial negativa ao considerar-se as concentrações iônicas interna e externa, próximo a sua membrana plasmática. Essa diferença de potencial é conhecida por potencial de membrana, comumente abreviada por potencial. Um neurônio quiescente e sem influência de outros neurônios tem seu potencial, chamado de potencial de repouso, em torno de -60 mV, sendo esse valor diferente para cada tipo de célula ou região do encéfalo. O potencial de repouso é sempre negativo, indicando que o neurônio está polarizado. O potencial de um neurônio é alterado (despolarizado ou hiperpolarizado) devido a conexões provenientes de outros neurônios, conhecidas como sinapses. O neurônio com potencial alterado devido a uma sinapse é dito pós-sináptico e o que aciona a alteração é dito pré-sináptico. Há diferentes tipos de sinapses. As principais são elétricas, químicas excitatórias e inibitórias, e modulatórias. As alterações em neurônios pós-sinápticos tem origem em correntes iônicas e podem ser aproximadas por um circuito elétrico bem simples, envolvendo um capacitor e uma resistência, como sugerido por Louis Lapicque em 1907 (Abbott, 1999; Lapicque, 1907).

Devido a suas conexões, o potencial de membrana pode ser despolarizado e, a partir de certo momento, desencadear processos bioquímicos no cone do axônio — abertura e fechamento de canais iônicos — que geram um potencial de ação (Hodgkin e Huxley, 1939). Em um curto período de tempo, menos de 1 milissegundo, a diferença entre os potenciais elétricos interno e externo do neurônio torna-se positiva, podendo atingir até 100 mV. Rapidamente, também em escala menor que milissegundo, o potencial volta a ser negativo e após um período refratário, da escala de milissegundos, retorna para o potencial de repouso. O potencial de ação é propagado através do axônio e em alguns casos específicos através do dendrito, conhecido como retropropagação (Spruston *et al.*, 1995; Williams e Stuart, 2000).

A sinapse elétrica (Bennett, 1997; Bennett e Zukin, 2004; Hormuzdi *et al.*, 2004), ou junção comunicante³, conecta diretamente duas células através de canais hidrofílicos formados na junção de ambas membranas (dos dois neurônios), que ficam separadas por uma distância média de 3,5 nm. Por esses canais há um transporte, que pode ser considerado contínuo, de correntes iônicas que é proporcional a diferença entre os potenciais de cada célula (Figura 1.1). Essas conexões podem ser formadas em distintas localizações, entre membranas do soma, dendrito ou axônio. Como são conexões diretas e relativamente simples comparadas com outros tipos de sinapses, a troca de informação é rápida. Ou seja, alterações em um neurônio são rapidamente transmitidos para outros com os quais esse é conectado.

A sinapse química, tanto excitatória quando inibitória, ao contrário da sinapse elétrica, é uma conexão lenta devido a sua maior complexidade e longo alcance (Dale *et al.*, 1936; Martin e Pilar, 1963). A conexão é assimétrica, ou seja, o neurônio dito pré-sináptico interfere no potencial de membrana do pós-sináptico e não há comunicação no sentido contrário através desse mecanismo. Quando a célula pré-sináptica gera um potencial de ação, este propaga-

³Do inglês *Gap Junction*.

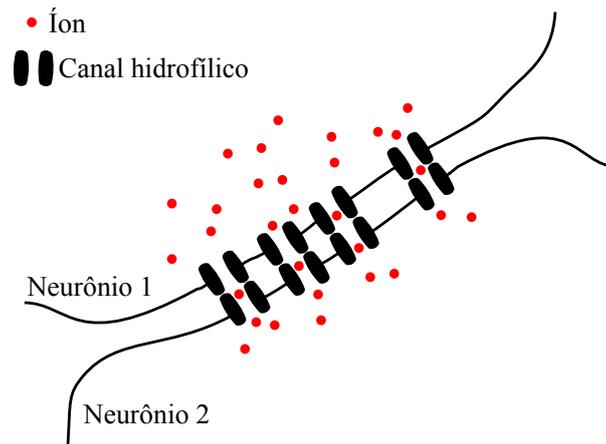


Figura 1.1: Ilustração de uma sinapse elétrica. A sinapse elétrica, ou junção comunicante, é uma conexão direta entre as membranas plasmáticas de dois neurônios. Canais hidrofílicos ligam as duas membranas plasmáticas, onde há uma corrente elétrica formada pelo transporte de íons.

se pelo axônio e, em suas extremidades onde há sinapses, são liberados neurotransmissores que ligam-se a neuroreceptores localizados nas extremidades do dendrito, corpo celular ou até mesmo do axônio do neurônio pós-sináptico. Esse processo abre canais iônicos por onde entram íons de acordo com a diferença entre o potencial da célula receptora e o potencial reverso do canal (Figura 1.2). Há dois tipos básicos de sinapse química: excitatória e inibitória. Na primeira, o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico é despolarizado devido ao potencial de ação do pré-sináptico, aumentando a probabilidade do neurônio pós-sináptico disparar um potencial de ação. Na sinapse inibitória, o potencial de ação do pré-sináptico faz com que o potencial do neurônio pós-sináptico seja hiperpolarizado, ou seja, ele fica mais negativo, diminuindo as chances do disparo de um potencial de ação (Gerstner e Kistler, 2002).

Todas as conexões possuem uma intensidade (ou peso) sináptica que é dada por uma condutividade elétrica. Sinapses excitatórias e inibitórias com maior intensidade influenciam mais o neurônio pós-sináptico do que as menos intensas (Ikegaya *et al.*, 2013). Assim, diz-se que as conexões são plásticas, e sinais modulatórios provenientes de sinapses específicas alteram propriedades plásticas das sinapses (Zhang *et al.*, 2009), e até mesmo características do neurônio, como a forma do potencial de ação (Edelmann e Lessmann, 2011). Por exemplo, um animal simples como a *Aplysia*, ao receber um choque em uma região externa do corpo ao mesmo tempo em que é estimulada em outra região, tem a associação entre o choque e o estímulo facilitada. Neurônios ligados a cada parte são ativados pelo choque e pela estimulação, o que faz com que as conexões entre eles (direta ou indiretamente) sejam fortalecidas. Havendo o choque, a associação entre os estímulos é duradoura. Ou seja, a alteração na plasticidade é devida à expressão química de trauma induzido pelo choque, que faz com que neurônios modulatórios sejam ativados e, conseqüentemente, a modificação sináptica seja de longa duração (Kandel, 2001).

As sinapses excitatórias, inibitórias e modulatórias são, salvo raras exceções, específicas

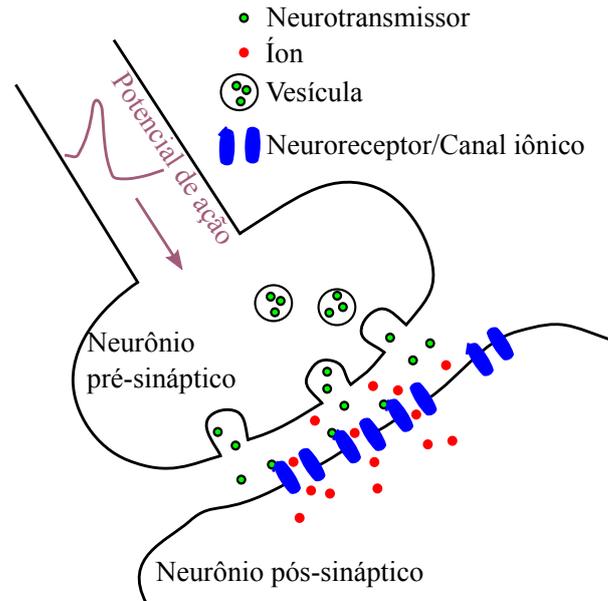


Figura 1.2: Ilustração de uma sinapse química. Quando um potencial de ação chega ao terminal do axônio do neurônio pré-sináptico, neurotransmissores são liberados das vesículas para o espaço extracelular. Os neurotransmissores ligam-se a neuroreceptores do neurônio pós-sináptico, abrindo canais iônicos e, conseqüentemente, gerando uma corrente pós-sináptica.

de cada neurônio pré-sináptico. Assim, umas das maneiras de classificar diferentes neurônios é pelo tipo de conexões das quais eles são pré-sinápticos. Desse modo, podemos definir neurônios excitatórios, inibitórios e modulatórios (Gerstner e Kistler, 2002). Sinapses elétricas, por outro lado, independem do tipo de neurônio (Söhl *et al.*, 2005).

1.1.1 Sinapses excitatórias e inibitórias

Os dois principais tipos de conexão entre neurônios são as sinapses excitatórias e inibitórias. O mecanismo de ambas é similar. A despolarização causada pela chegada do potencial de ação ao terminal do axônio do neurônio pré-sináptico causa a liberação de neurotransmissores no espaço extracelular entre o terminal e o botão dendrítico do neurônio pós-sináptico. Os neurotransmissores liberados acoplam-se a neuroreceptores do neurônio pós-sináptico, causando a abertura de canais iônicos (Figura 1.2). Devido à diferença entre o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico e o potencial reverso do canal iônico, há a passagem de íons para dentro ou fora da célula que, conseqüentemente, altera o potencial desse neurônio pós-sináptico. É usual considerar um tempo característico para a abertura de cada canal iônico, que está ligado a fatores bioquímicos.

O aminoácido conhecido como glutamato é um tipo de neurotransmissor presente na maioria das sinapses excitatórias. Ao ser liberado ele acopla-se a diferentes neuroreceptores, sendo N-metil-D-aspartato (NMDA) e alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) os neuroreceptores mais comuns no estudo computacional de tais conexões (Izhikevich e Edelman, 2008; Kumar e Mehta, 2011; Sanders *et al.*, 2013; Zenke *et al.*, 2013).

Os canais iônicos AMPA possuem curto tempo característico, aproximadamente 5 milissegundos, e sua abertura não depende explicitamente do potencial de membrana do neurônio pós-sináptico. Já o tempo característico dos canais NMDA é maior, ~ 150 milissegundos, e sua abertura está associada a um bloqueio dado por moléculas de magnésio, Mg^{2+} (Jahr e Stevens, 1990). O bloqueio dado pelo magnésio é dependente do potencial de membrana, estando mais aberto à medida que a membrana é despolarizada. Essa dependência é descrita por uma função matemática na forma sigmoide, que varia entre zero e a unidade, onde zero significa que o canal está fechado e 1 que ele está totalmente aberto (Jahr e Stevens, 1990).

A sinapse inibitória tem o ácido gama-aminobutírico (GABA) como principal neurotransmissor entre os vertebrados (Sanders *et al.*, 2013). Os neuroreceptores usualmente associados ao GABA em estudos computacionais são o $GABA_A$ e o $GABA_B$, apesar de outros estarem envolvidos. O $GABA_A$ é neuroreceptor e canal iônico enquanto que o $GABA_B$ é um neuroreceptor que está ligado ao canal iônico KIR⁴. O $GABA_A$ tem tempo característico menor que o KIR, sendo o primeiro 10 milissegundos e o segundo 150 milissegundos, aproximadamente. Assim como nas sinapses excitatórias, a abertura do canal iônico associado ao tempo característico mais rápido não depende explicitamente do potencial de membrana do neurônio, enquanto que o mais lento depende do potencial devido a um bloqueio dado por moléculas de Mg^{2+} (Sanders *et al.*, 2013; Yamada *et al.*, 1998). A função que descreve abertura do canal KIR em relação ao potencial de membrana do neurônio pós-sináptico tem forma sigmoide, assim como a do canal NMDA. No entanto, o canal está mais aberto a medida que o potencial de membrana está mais polarizado negativamente (Sanders *et al.*, 2013).

1.1.2 Sinapse modulatória

As sinapses modulatórias têm mecanismo de ativação semelhante aos das sinapses excitatórias e inibitórias. Neurônios dopaminérgicos, por exemplo, têm a dopamina como neurotransmissor que, quando liberado pelo neurônio pré-sináptico, acopla-se a neuroreceptores ligados à proteína G que ativam complexos processos bioquímicos envolvendo o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP ou AMP cíclico). Um dos efeitos desses processos é transformar alterações nas intensidades em sinapses de transientes para longa duração (Clopath *et al.*, 2008; Kandel, 2001). Além da dopamina, existem outros neurotransmissores modulatórios, como a serotonina, que tem efeito semelhante em outros animais ou regiões do encéfalo (Kandel, 2001).

1.1.3 Plasticidade sináptica

A codificação de informação no encéfalo pode ser baseada tanto nos instantes quanto na taxa de disparos de potenciais de ação dos neurônios, onde as diferentes codificações servem

⁴Do inglês *Inward-Rectifier potassium ion channel*.

diferentes propósitos (Clopath *et al.*, 2010). A informação discreta dada pelos potenciais de ação forma padrões espaçotemporais (espaço refere-se aos neurônios) que podem resultar na movimentação de um músculo, por exemplo. Contudo, a sequência de movimentos criada ao tocar, por exemplo, uma música pela primeira vez, pode ser repetida com menos dificuldade devido a memorização dessa sequência. A memorização é dada por modificações nas conexões entre neurônios no encéfalo, fenômeno conhecido como plasticidade sináptica. Os mecanismos de alteração da eficiência sináptica tem vasta exploração experimental e teórica (Davis, 2013; Markram *et al.*, 2011).

Donald O. Hebb formulou um postulado teórico que diz que neurônios que possuem atividades semelhantes tem sua conexão reforçada (Hebb, 1949). Em 1966, Terje Lømo descobriu que neurônios estimulados para disparar potenciais de ação em alta frequência (HFS⁵) tem a conexão entre eles incrementada, ou potenciada (Lømo, 1966; Lomo, 2003). Esse fenômeno é conhecido como LTP, do termo em inglês *Long-Term Potentiation*, por ser um efeito que tem longa duração. Por outro lado, a estimulação de conexões aferentes de um neurônio com pulsos em baixa frequência (LFS⁶) induz a atenuação da intensidade dessa conexão (Dudek e Bear, 1992), fenômeno conhecido por LTD, do inglês *Long-Term Depression*. Dessa maneira, o fenômeno de LTP pode ser considerado uma confirmação experimental do postulado de Hebb, sendo LTD o seu complemento: neurônios com atividades descorrelacionadas tem sua conexão atenuada. Resumidamente, os termos LTP e LTD são utilizados para referenciar modificações de longa duração nas sinapses, sendo LTP utilizado para o fortalecimento e LTD para a atenuação.

Além disso, uma teoria desenvolvida primeiramente por Leon N. Cooper e colaboradores (Cooper *et al.*, 1979) e aperfeiçoada por Elie L. Bienenstock e colaboradores (Bienenstock *et al.*, 1982) engloba os fenômenos de LTP e LTD. A teoria explica a seletividade a diferentes informações de entrada através da plasticidade das conexões aferentes. Assim, se a atividade de um dado neurônio está abaixo de um limiar, as conexões aferentes são atenuadas e intensificados no caso contrário (Cooper *et al.*, 1979). Se o limiar depende da história de atividade do neurônio pós-sináptico através de uma média temporal, a regra de plasticidade é conhecida como BCM, nome dado em homenagem aos autores do trabalho: Bienenstock, Cooper e Munro. A Figura 1.3A ilustra a modificação sináptica Δw (w é a intensidade da conexão) da curva BCM, com um limiar fixo de atividade Θ , em função da atividade do neurônio ν . Dependendo da atividade dos neurônios, a conexão entre eles é fortalecida ($\Delta w > 0$) ou atenuada ($\Delta w < 0$). Existem diversos trabalhos teóricos que são baseados nesse modelo, assim como trabalhos experimentais que comprovaram a existência do fenômeno (Cooper e Bear, 2012).

Os mecanismos de plasticidade citados previamente são baseados na atividade dos neurônios. No entanto, neurônios se comunicam por eventos discretos, os potenciais de ação, e a modificação sináptica também depende da relação entre os instantes dos disparos des-

⁵Do inglês *High-Frequency Stimulation*.

⁶Do inglês *Low-Frequency Stimulation*.

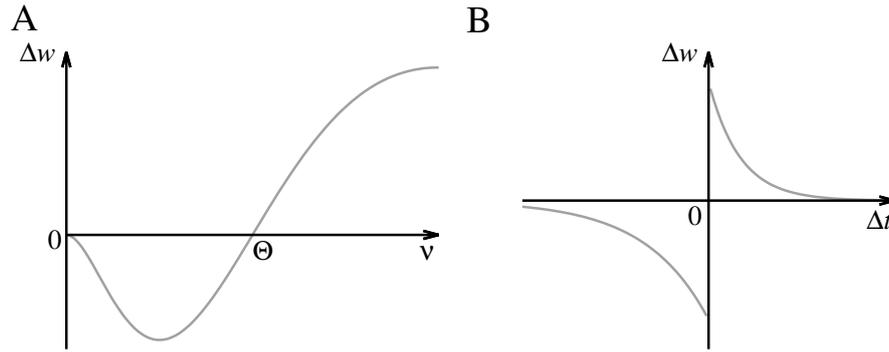


Figura 1.3: Ilustrações das regras de modificação sináptica BCM e STDP.

A, Ilustração da regra BCM com a intensidade da modificação sináptica Δw em função da atividade do neurônio pós-sináptico ν . Se $\nu > \Theta$ há indução LTP e caso contrário de LTD. O limiar Θ é variável e depende da atividade média do neurônio.

B, Ilustração da plasticidade dependente de instantes dos disparos dos potenciais de ação (STDP). A variação da intensidade da conexão entre dois neurônios, Δw , depende do intervalo entre os disparos dos potenciais de ação dos neurônios pré e pós-sinápticos, $\Delta t = t_{\text{pós}} - t_{\text{pré}}$. A relação causal, $\Delta t > 0$, induz LTP e a anti-causal, $\Delta t < 0$, LTD.

ses potenciais de ação. Esse fenômeno é conhecido como STDP, do termo em inglês *Spike Timing-Dependent Plasticity*. O mecanismo foi proposto teoricamente por Wulfram Gerstner e colaboradores em 1996 (Gerstner *et al.*, 1996) e comprovado experimentalmente por Henry Markram e colaboradores em 1997 (Markram *et al.*, 1997), que mostraram que se o neurônio pré-sináptico dispara um potencial de ação antes que o pós-sináptico há indução de LTP e no caso contrário de LTD. Essa plasticidade é causal: se o neurônio pós-sináptico dispara um potencial de ação logo após o pré-sináptico, há influência do segundo no primeiro, então a conexão é fortalecida. No caso contrário, o neurônio pré-sináptico não influencia o potencial de ação do pós-sináptico, então a conexão é atenuada. Assim, o STDP também pode ser considerado como uma versão da regra de Hebb que envolve os instantes em que os potenciais de ação são disparados. Em 1998, Guo-qiang Bi e Mu-ming Poo fizeram experimentos variando o intervalo entre os potenciais de ação dos neurônios pré e pós-sinápticos, mantendo a frequência de disparo de potenciais de ação de ambos neurônios em 1 Hz (Bi e Poo, 1998). Eles mostraram que quanto mais próximos temporalmente dois potenciais de ação estão, mais modificação sináptica é induzida, tanto para LTD quanto para LTP. A intensidade da modificação Δw decai exponencialmente com o intervalo entre os potenciais de ação dos neurônios pós e pré-sinápticos, $\Delta t = t_{\text{pós}} - t_{\text{pré}}$ (Figura 1.3B).

Há uma ligação entre as regras de STDP e BCM para a plasticidade dependente nos instantes dos disparos de potenciais de ação. Per J. Sjöström e colaboradores repetiram o experimento de Bi e Poo variando a frequência de disparos de potenciais de ação dos neurônios pré e pós-sinápticos, de modo que o intervalo entre dois potenciais de ação consecutivos do mesmo neurônio também era variado (Sjöström *et al.*, 2001). Eles verificaram que a função da STDP (Δw vs Δt) era alterada de acordo com a frequência de disparos de potenciais

de ação dos neurônios, de modo que, fixando $\Delta t = \pm 10$ milissegundos, havia somente LTP para altas frequências (~ 50 Hz) e LTD para baixas frequências ($\sim 0,1$ Hz), independente da ordem dos potenciais de ação. Outro experimento, realizado por Huai-Xing Wang e colaboradores, no qual tripletos e quadrupletos de potenciais de ação eram utilizados ao invés de pares, mostrou a importância do intervalo entre dois potenciais de ação consecutivos, tanto do neurônio pré quanto do pós-sináptico (Wang *et al.*, 2005).

Tanto a regra BCM quanto a STDP são instáveis em certas condições, o que resulta em neurônios quiescentes ou explosão de atividade⁷ (Morrison *et al.*, 2007; Zenke *et al.*, 2013). A plasticidade STDP implementada em uma rede de neurônios que disparam potenciais de ação causa instabilidades caso entradas externas à rede gerem eventos sincronizados. Potenciais de ação correlacionados induzem o reforço nas conexões recorrentes dos neurônios, que geram mais correlações e, conseqüentemente, maior atividade. Teoricamente, essa realimentação faz com que a atividade divirja, o que seria o equivalente à hipersincronia em uma rede biológica (Morrison *et al.*, 2007). Algo similar acontece se a rede obedece a regra BCM e o limiar Θ possui tempo característico alto para sua atualização. Se a atualização de Θ é rápida, a atividade é estabilizada, mas as distribuições sinápticas geradas são diferentes das reportadas experimentalmente (Zenke *et al.*, 2013).

O suporte a plasticidades sinápticas que geram memória (Hebb) ou seletividade (BCM) é dado por outro mecanismo, conhecido como homeostase (Davis, 2013; Turrigiano e Nelson, 2004; Viturera e Goda, 2013). Gina G. Turrigiano e colaboradores mostraram que em neurônios *in vitro* com atividade bloqueada ou intensificada por injeção de diferentes toxinas, há a indução de intensificação ou atenuação sináptica, respectivamente (Turrigiano *et al.*, 1998). Eles também mostraram que as modificações sinápticas não alteram a forma da distribuição da intensidade das conexões, ou seja, conexões iniciais têm sua intensidade alterada por um fator linear proporcional ao peso inicial. Formalmente escrevemos a regra de homeostase como $\Delta w \propto c(t)w$, onde $c(t)$ é positivo se o neurônio pós-sináptico está com atividade baixa (ou inativo) no tempo t ou negativo se a atividade está elevada. Assim, a regra de homeostase corresponde a um escalonamento dos pesos sinápticos que estabiliza a atividade basal da rede de neurônios (Hengen *et al.*, 2013).

O escalonamento homeostático é considerado um processo lento comparado com modificações relacionadas a plasticidade STDP, de modo que modificações rápidas nas conexões tem controle dado por mecanismos de plasticidade heterosinápticos (Ho *et al.*, 2009; Hu *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2012). Esses mecanismos heterosinápticos são induzidos por potenciais de ação do neurônio pós-sináptico e alteram a intensidade das suas conexões aferentes. Plasticidades Hebbianas são homosinápticas, porque envolvem tanto o neurônio pós quanto o pré-sináptico da conexão, onde cada conexão é modificada independentemente das outras. Citamos aqui três fenômenos reportados por trabalhos experimentais relacionados à plasticidade heterosináptica. A estimulação do neurônio pós-sináptico pode, em diferentes casos,

⁷Os neurônios disparam potenciais de ação na máxima frequência possível.

reverter a indução de LTP (Hu *et al.*, 2005), atenuar sinapses em formação (Ho *et al.*, 2009) ou modificar as conexões de acordo com suas intensidades (reforçando conexões fracas e atenuando fortes) (Lee *et al.*, 2012). Outros efeitos em mecanismos de plasticidade também foram reportados, como a reversão de LTD para LTP na função da STDP por efeito de dopamina (Zhang *et al.*, 2009).

1.1.4 Definições de memórias associativa e de trabalho

Seres vivos estão constantemente formando e recuperando memórias, as quais podem ser classificadas de maneiras diversas. Para o presente trabalho dois tipos de definição são utilizados: (i) memória associativa e (ii) memória de trabalho. A primeira é uma referência ao armazenamento de padrões espaciais nas redes de Hopfield (Hertz *et al.*, 1991; Hopfield, 1982). Desse modo definimos por padrão o conjunto de neurônios que codifica uma dada memória. Ao acionar parte dos neurônios desse padrão, o restante é ativado devido às conexões recorrentes, de modo que todo o padrão permanece ativo enquanto o estímulo externo em parte do padrão é mantido. A sua atividade cessa ou volta à basal instantes após o término da estimulação.

Na memória de trabalho definimos os padrões de maneira equivalente a dada pela memória associativa. No entanto, ao acionar brevemente a maioria dos neurônios de uma dada memória, todos os neurônios que codificam esse padrão permanecem ativos, mesmo sem estímulo externo específico ao padrão. A atividade é mantida de modo auto-sustentado dado por conexões recorrentes incrementadas dentro do padrão. O trabalho de Vogels *et al.* (2011) apresenta um exemplo de memória associativa com alteração sináptica em conexões inibitórias. Já exemplo de memória de trabalho pode ser encontrado nos artigos de Goldman-Rakic (1995) e Mongillo *et al.* (2008).

1.1.5 Modelos de neurônio

Em 1907, antes do descobrimento de mecanismos envolvidos na geração de potenciais de ação, Louis Lapicque propôs um modelo simples para a atividade de neurônios (Abbott, 1999; Lapicque, 1907). Muito usado nos tempos atuais, ele é conhecido como modelo de integração-e-disparo com fuga, modelo IDF. Ele é definido como um capacitor em paralelo com um ramo contendo um resistor e uma fonte de potencial constante, o de repouso. Os dois ramos são aterrados em uma extremidade. A outra extremidade desses dois ramos é ligada a uma corrente externa. O potencial de membrana é definido como a diferença entre o ponto de injeção de corrente e o aterramento. A Figura 1.4A mostra uma ilustração do diagrama do modelo de integração-e-disparo. Não há mecanismo específico para a geração de potenciais de ação, que é definido pelo instante em que o potencial de membrana ultrapassa um determinado limiar. No momento do disparo de um potencial de ação o valor do potencial de membrana é instantaneamente alterado para o potencial de repouso.

Avanços na instrumentação permitiram que Alan L. Hodgkin e Andrew Huxley, em 1952, isolassem um axônio gigante de lula e descrevessem equações que governam correntes iônicas e o potencial elétrico do axônio (Hodgkin e Huxley, 1952). O conjunto de equações de Hodgkin e Huxley, modelo HH, com parâmetros adequados descreve corretamente o comportamento de diversos tipos de células neurais. Ele é análogo a um circuito elétrico envolvendo capacitores, resistências, fontes e fuga de corrente (Figura 1.4B). O potencial de repouso pode ser considerado como uma fonte, que faz com que a diferença de potencial entre os meios intra e extracelular tendam à esse valor. Além do potencial de repouso e da corrente de fuga, a descrição foi limitada à canais passivos, de sódio e de potássio, que tem abertura dependente do potencial de membrana. Nessa descrição, uma corrente externa positiva eleva o potencial do neurônio, fazendo com que canais de sódio sejam parcialmente abertos. Os canais de sódio geram mais corrente positiva e, se a intensidade e duração da corrente inicial for suficiente, a retroalimentação dada pelo canal de sódio faz com que o potencial do neurônio seja despolarizado e atinja valores positivos. Ao atingir o potencial reverso, dado pela equação de Nernst, a corrente pelo canal de sódio cessa. Por ter resposta mais lenta, o canal de potássio alcança abertura máxima após o pico do potencial, e como a corrente desse canal é negativa, o potencial do neurônio rapidamente volta ao repouso (Gerstner e Kistler, 2002).

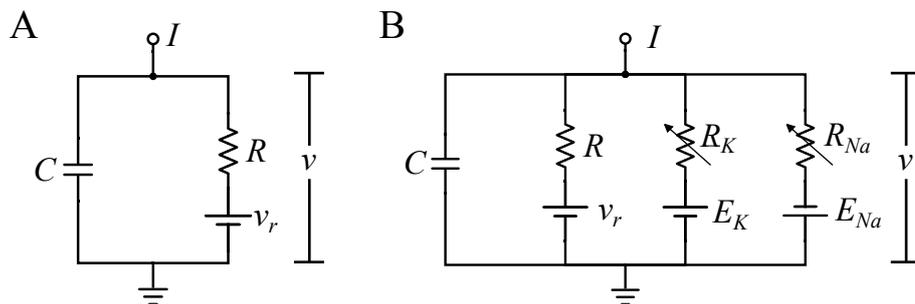


Figura 1.4: Circuitos elétricos correspondentes aos modelos de integração-e-disparo e Hodgkin-Huxley.

A, O modelo de integração-e-disparo é constituído por um capacitor, C , em paralelo a uma resistência, R , conectada a uma fonte, v_r . Há uma corrente de entrada, I , que corresponde ao sinal externo ao neurônio; sinapses, por exemplo. A fonte v_r corresponde ao potencial de repouso, dado pela diferença de potencial entre o interior e o exterior da célula.

B, O diagrama do modelo de Hodgkin-Huxley tem dois ramos a mais que o modelo de integração-e-disparo, que correspondem aos canais de potássio (K) e sódio (Na). R_K e R_{Na} são resistências que variam de acordo com o potencial de membrana v e, E_K e E_{Na} são fontes que correspondem aos potenciais reversos. No modelo HH o potencial de ação é gerado pelos canais iônicos de sódio e potássio, enquanto que no modelo IDF o potencial de ação é formal.

A partir de simplificações do modelo HH, Richard FitzHugh desenvolveu um novo modelo (FitzHugh, 1961), mais tarde chamado de FitzHugh-Nagumo (FN) por ter sido desenvolvido no mesmo período por J. Nagumo (Nagumo *et al.*, 1962). Contendo apenas duas equações diferenciais acopladas, análises matemáticas envolvendo cenários de bifurcação e estabilidade

de pontos fixos ficaram acessíveis⁸. Similarmente, baseando-se no modelo FN, um conjunto de duas equações diferenciais foi desenvolvido por J. L. Hindmarsh e R. M. Rose em 1982, denominado modelo HR (Hindmarsh e Rose, 1982), para incorporar propriedades medidas em neurônios de caracóis e que não eram possíveis com o modelo FN. Hindmarsh e Rose reproduziram computacionalmente o comportamento de um neurônio específico do caracol *Lymnea stagnalis* (Thompson e Smith, 1976) com um modelo envolvendo três equações diferenciais acopladas (Hindmarsh e Rose, 1984; Rose e Hindmarsh, 1985), em que a célula tem evolução temporal com rajadas de potenciais de ação intercalados por períodos quiescentes⁹ e caos determinístico.

Os modelos descritos anteriormente, FN e HR, assim como o IDF, permitem simulação numérica mais rápida que o original, HH; porém, pelo fato de conterem equações diferenciais contínuas, ainda estão longe de uma possível simulação eficiente para um número grande de neurônios acoplados. Com o desenvolvimento de aplicações (mapas), como o mapa logístico e o mapa de Henón, contendo variáveis que assumem valores reais com evolução discreta, ou seja, por iterações, sistemas começaram a ser descritos por conjuntos de equações mais simples e com simulação mais eficiente. Para a simulação de neurônios, foram desenvolvidos modelos por Chialvo (1995), Kinouchi e Tragtenberg (1996) e Rulkov (2002), por exemplo. Além dos modelos citados, o modelo de Izhikevich (2003), também apresenta simulação eficiente por ser um modelo contínuo implementado em forma de mapa.

O modelo de Rulkov (Rulkov, 2002) é um dos modelos com evolução discreta no tempo supracitados e que utilizamos na presente tese. Esse modelo apresenta, além de potenciais de ação simples, o regime de atividade descrito por rajadas de potenciais de ação (Rulkov, 2002). Ele pode ser considerado uma versão mais eficiente do modelo HR ou até mesmo do HH (Rulkov *et al.*, 2004). Assim como o modelo IDF, o modelo de Rulkov utiliza potenciais de ação formais. Ou seja, no instante que o potencial de membrana ultrapassa um limiar, o mesmo é instantaneamente alterado para um potencial abaixo desse limiar. A função da segunda variável nesse mapa bidimensional é incluir adaptação na frequência de disparos de potenciais de ação ou rajadas de potenciais de ação.

1.1.6 Modelos de sinapse e plasticidade sináptica

Os diferentes tipos de sinapses existentes entre neurônios são abordados da seguinte forma. As sinapses elétricas são modeladas como a diferença entre os potenciais de membrana dos dois neurônios acoplados, onde a conexão tem uma dada condutância. As sinapses químicas são comumente acionadas por potenciais de ação do neurônio pré-sináptico da conexão¹⁰. A corrente injetada é proporcional à diferença entre o potencial de membrana do

⁸Naquela época, a teoria de sistemas dinâmicos era aplicada satisfatoriamente em sistemas com dimensão pequena.

⁹Conhecido na literatura pelo termo em inglês *Spiking Bursting*.

¹⁰Podem ocorrer liberações espontâneas de neurotransmissores no espaço sináptico, o que gera correntes pós-sinápticas miniatura, que são independentes de potenciais de ação.

neurônio pós-sináptico e o potencial reverso do canal iônico aberto durante o processo. Os canais geralmente utilizados em simulações são os canais AMPA e NMDA, ligados pelo neurotransmissor glutamato, e aos neuroreceptores GABA_A e GABA_B, ligados pelo neurotransmissor GABA. O potencial reverso em ambos AMPA e NMDA é aproximadamente zero, indicando que uma corrente positiva é injetada no neurônio pós-sináptico enquanto o mesmo está hiperpolarizado. O potencial reverso é menor que o potencial de repouso nos canais GABA_A e ao KIR, gerando uma corrente negativa no neurônio pós-sináptico (Gerstner e Kistler, 2002).

Os modelos de sinapse química baseados em condutância são definidos através da condutância dos canais iônicos. Dado um neurônio pós-sináptico, as condutâncias dos canais relacionados a sinapses são nulos até o instante em que algum neurônio pré-sináptico dispara um potencial de ação, o que eleva a condutância dos canais AMPA e NMDA, se o neurônio pré-sináptico for excitatório, ou GABA_A e KIR (GABA_B) se for inibitório. As condutâncias decaem exponencialmente de acordo com os tempos característicos de cada canal após o potencial de ação ser disparado e o incremento é proporcional ao peso da conexão entre os neurônio pré e pós-sináptico. A corrente de entrada é o produto da condutância e da diferença entre o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico e o potencial reverso do canal. A abertura dos canais NMDA e KIR também dependem do potencial de membrana do neurônio, de modo que a corrente também é proporcional a uma função específica (Sanders *et al.*, 2013).

Dentre os modelos de plasticidade, os que tem implementação numérica mais eficiente são os que alteram os pesos sinápticos nos instantes dos disparos dos potenciais de ação. A função padrão da STDP (Figura 1.3B) é reproduzida se, no instante em que um potencial de ação é gerado pelo neurônio pós-sináptico, todas as conexões aferentes são incrementadas como $\Delta w \propto \exp(-(t - t^*)/\tau)$, onde t^* é o instante do último potencial de ação do neurônio pré-sináptico e τ é o tempo característico dado pela função da STDP. O contrário acontece quando o neurônio pré-sináptico dispara um potencial de ação. Todas as conexões provenientes dele são decrementadas como $\Delta w \propto -\exp(-(t - t^*)/\tau)$, onde t^* é o instante do disparo do último potencial de ação do neurônio pós-sináptico. Assim, quando o neurônio pré-sináptico dispara um potencial de ação antes do pós-sináptico, a relação entre os potenciais de ação é causal e a conexão é fortalecida (Markram *et al.*, 1997). Caso contrário, a conexão é atenuada. A intensidade da modificação depende do intervalo de tempo entre os dois potenciais de ação, dado pela função padrão da STDP (Figura 1.3B; Bi e Poo (1998)). Para incluir o efeito da frequência de disparos de potenciais de ação, Pfister e Gerstner (2006) propuseram a adição de um termo que inclui o instante do último potencial de ação do neurônio que induz a modificação. No modelo proposto por Pfister e Gerstner (2006), a intensificação de uma sinapse seria dada por $\Delta w \propto \exp(-(t - t_j^*)) [1 + a \exp(-(t - t_i^*))]$, onde t_i^* e t_j^* são os instantes dos últimos potenciais de ação disparados pelos neurônios pós (i) e pré-sinápticos (j) e a é um parâmetro de proporcionalidade.

No modelo de Rulkov (também utilizado nesse trabalho), as sinapses elétricas são dadas

pela diferença entre os potenciais de membrana de dois neurônios conectados (Agnes *et al.*, 2010a; Rulkov, 2002), enquanto que sinapses químicas diferem pelo potencial reverso — excitatórias ou inibitórias. Nas sinapses químicas o neurônio pós-sináptico tem a corrente de entrada incrementada no instante em que o pré-sináptico dispara um potencial de ação, que tem intensidade proporcional à diferença entre o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico e o potencial reverso. Após esse incremento a corrente decresce exponencialmente no tempo (Agnes *et al.*, 2012c; Rulkov *et al.*, 2004).

1.2 Organização da tese

A presente tese é dividida em três seções principais. A primeira parte refere-se ao trabalho envolvendo uma rede neural com pesos sinápticos estáticos. O modelo de Rulkov é utilizado como modelo local, com regra de conexão sináptica baseada na hipótese de Hebb, tanto em conexões excitatórias quanto inibitórias. Análise de funcionamento de recuperação de memórias, assim como de capacidade, são realizadas através de quantidades baseadas na análise de componentes principais (PCA¹¹). Efeitos de conexões elétricas também são estudados. A regra de conexão foi publicada em periódico internacional (Agnes *et al.*, 2012c) e resultados apresentados em congresso (Agnes *et al.*, 2010b, 2012a,b), sendo que uma apresentação foi publicado na forma de artigo (Agnes *et al.*, 2012a).

Nas duas partes finais desta tese são descritos os trabalhos contendo plasticidade sináptica. Primeiramente é apresentado o trabalho envolvendo regras de plasticidade sináptica de estabilização da atividade basal da rede. Este estudo tem como base trabalhos anteriores que indicam que regras de plasticidade tipo Hebb são instáveis (Morrison *et al.*, 2007; Zenke *et al.*, 2013) e trabalhos experimentais que indicam a existência de mecanismos de plasticidade sináptica específicos para estabilização da atividade neural (Davis, 2013; Tata-varty *et al.*, 2013; Turrigiano *et al.*, 1998; Vitureira e Goda, 2013). Inicialmente realizamos simulações envolvendo aprendizado e estabilização de trajetórias por etapas (Agnes *et al.*, 2013; Brunnet *et al.*, 2013; Mizusaki *et al.*, 2013), que não é detalhado na presente tese. Esse paradigma foi baseado no trabalho de Liu e Buonomano (2009). Retiramos as etapas do processo de aprendizado para uma simulação mais realista, com o estudo separado de estabilidade e de formação de memórias.

Com a confirmação da existência do mecanismo de escalonamento sináptico (Turrigiano *et al.*, 1998), modelos com essa propriedade foram propostos (Buonomano, 2005; Tetzlaff *et al.*, 2011; van Rossum *et al.*, 2000). O escalonamento faz com que neurônios inativos tenham os pesos sinápticos aferentes, $w(t)$, exponencialmente incrementados no tempo, já que $\frac{dw(t)}{dt} \propto w(t)$. Porém, Ibata *et al.* (2008) mostraram que a evolução temporal dos pesos sinápticos de conexões de entrada de neurônios, tanto quiescentes quanto com atividade aumentada, é sublinear. Dado que modelos existentes não descrevem corretamente a dinâmica

¹¹Do termo em inglês *Principal Component Analysis*.

de pesos sinápticos devido ao escalonamento homeostático, propomos um novo modelo que contém múltiplas escalas temporais, tanto para crescimento quanto para decrescimento de pesos sinápticos. Este trabalho está em processo de submissão para periódico internacional (Agnes *et al.*, 2014).

A última parte desta tese contém a descrição do estudo de regras de plasticidade sináptica para aquisição e recuperação de memórias. Resultados obtidos na segunda parte desta tese são utilizados para garantir a estabilidade da atividade basal dos neurônios da rede, enquanto que outros mecanismos são adicionados para a obtenção de um mecanismo de aprendizado não-supervisionado. A plasticidade de conexões excitatórias é baseada no modelo de STDP com tripletos (Pfister e Gerstner, 2006), que é, por sua vez, baseado em experimentos envolvendo a relação entre STDP e atividade neural (Sjöström *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2005). Esta regra pode ser estável ou instável dependendo de parâmetros assumidos; porém, a versão capaz de gerar aprendizado não-supervisionado em modelo de campo médio é instável. Propomos correções dessa regra e mostramos que uma rede de neurônios quem disparam potenciais de ação é capaz de aprender diferentes padrões espaciais. Além de conexões excitatórias, as inibitórias também são plásticas, onde utilizamos a regra proposta por Vogels *et al.* (2011). Esse estudo foi desenvolvido em parceria com um aluno de doutorado, Friedemann Zenke, da *École Polytechnique Fédérale de Lausanne* no laboratório do Prof. Wulfram Gerstner, constando também em sua tese. O trabalho foi apresentado em forma de pôster em conferência (Zenke, Agnes, e Gerstner, 2014a) e submetido para periódico internacional (Zenke, Agnes, e Gerstner, 2014b).

Capítulo 2

Recuperação de memórias associativas

Neste capítulo apresentamos o trabalho sobre memória associativa com sinapses estáticas, ou seja, que não variam com o tempo. Ao manter-se os pesos sinápticos constantes durante a simulação evita-se que alterações sinápticas decorrentes da própria atividade da rede modifiquem as memórias armazenadas nas conexões. Utilizamos o modelo de Rulkov (Rulkov, 2002) para a construção das redes neurais, descrito no Apêndice A. Primeiro apresentamos as regras de conexão sináptica que desenvolvemos, com os resultados provenientes de simulações finalizando o capítulo.

2.1 Regras de aprendizado

Tendo como base a ideia de que as memórias são armazenadas nas sinapses entre os neurônios de uma dada rede neural, construímos uma regra de conexão sináptica de modo que padrões fossem armazenados na rede sem uma dinâmica temporal para a intensidade das sinapses. O objetivo é que a rede tenha uma atividade semelhante para ativações correspondentes à mesma memória e diferente para uma memória distinta. Podemos considerar esse objetivo como parte do paradigma de memória associativa, que consiste na construção de uma rede neural de modo que, ao ativar parte de um padrão armazenado na rede, o restante dos neurônios desse padrão são ativados devido às conexões recorrentes. Como descrito no Capítulo 1, pesquisas nessa área geralmente envolvem a rede de Hopfield, na qual os neurônios assumem valores ± 1 (ou 0 e 1) (Hopfield, 1982) e análises de mecânica estatística podem ser usadas para o cálculo de capacidades de armazenamento de padrões (Hertz *et al.*, 1991).

Primeiro construímos os padrões de memória que devem ser armazenados pela rede. Cada padrão é representado por um grupo de neurônios, formalmente descrito como $\{\xi_i^\mu\}$, com $i = 1, \dots, N$ representando o conjunto de neurônios e $\mu = 1, \dots, p$ os índices dos diferentes padrões armazenados. Esse grupo forma uma representação do conjunto total de neurônios da rede, que contém N neurônios. Cada padrão tem seus neurônios sorteados aleatoriamente

com uma probabilidade a , dada pela distribuição

$$P(\xi_i^\mu) = a\delta_{\xi_i^\mu,1} + (1-a)\delta_{\xi_i^\mu,0}, \quad (2.1)$$

onde $\xi_i^\mu = 1$ indica que o neurônio i pertence ao padrão μ enquanto $\xi_i^\mu = 0$ indica que o padrão μ não contém o neurônio i . O termo $\delta_{i,j}$ é o delta de Kronecker, definido como $\delta_{i,j} = 1$ se $i = j$, e $\delta_{i,j} = 0$ se $i \neq j$.

Baseado na regra introduzida por D. O. Hebb (Hebb, 1949), na qual dois neurônios com atividade similar tem sua conexão incrementada¹, descrevemos a regra implementada como: dados dois neurônios, i e j , pertencentes ao mesmo padrão de ativação, μ , a probabilidade de haver sinapse excitatória entre os neurônios i e j (j excita i) é dada por C e $(1 - C)$ é a probabilidade de ausência dessa conexão, com $0 \leq C \leq 1$. Estendendo a regra para sinapses inibitórias: dados dois neurônios, j pertencente e i não pertencente ao padrão μ , define-se por D a probabilidade de haver conexão inibitória entre as células i e j (j inibe i), e por $(1 - D)$ a probabilidade de ausência da conexão, com $0 \leq D \leq 1$.

Construímos duas redes distintas para a implementação da regra de memória associativa. Definimos uma delas como rede homogênea, pois os neurônios não são especializados de acordo com as sinapses químicas das quais são pré-sinápticos. Ou seja, um dado neurônio pode tanto excitar quanto inibir outro neurônio da rede. Também realizamos simulações com redes em que os neurônios são especializados, ou seja, um dado neurônio é excitatório — somente excita outros neurônios — ou inibitório — somente inibe outros neurônios. No último caso definimos a rede como heterogênea, com as quais estudamos capacidades de armazenamento de informação (recuperação de padrões espaciais).

Em ambos os casos adicionamos conexões elétricas às sinapses químicas baseadas nos padrões espaciais. Definimos a rede como bidimensional quadrada, onde neurônios interagem via junções comunicantes com seus 12 primeiro vizinhos (Figura 2.1A) com condições de contorno periódicas. De forma sucinta, uma conexão elétrica (ou junção comunicante) é dada pelo transporte de corrente contínuo entre dois neurônios conectados, de modo que ela é proporcional à diferença entre os seus potenciais de membrana. A constante de proporcionalidade é dada pela intensidade da conexão, ou condutância elétrica (detalhes no Apêndice A).

2.1.1 Rede homogênea — neurônios não especializados

Primeiro apresentamos a construção da rede homogênea, onde neurônios não são especializados em relação ao tipo de sinapse. Dada a regra descrita anteriormente, um neurônio, em média, excita $[a(N - 1)C]$ e inibe $[(1 - a)(N - 1)D]$ neurônios devido a um dado padrão ao qual ele pertence. Como os neurônios não são especializados, um dado neurônio

¹Retirado da referência (Hebb, 1949): "When an axon of cell A is near enough to excite cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased".

pré-sináptico j excita outro neurônio pós-sináptico i de acordo com a matriz sináptica w_{ij}^{exc} e inibe de acordo com a matriz w_{ij}^{inib} . As conexões serão assimétricas na maioria das construções, assim as matrizes de acoplamento químico para a rede homogênea são dadas por

$$w_{ij}^{exc} = \frac{1}{N_0^{exc}} \sum_{\mu=1}^p C_{ij}^{\mu} \xi_i^{\mu} \xi_j^{\mu} \quad (2.2)$$

e

$$w_{ij}^{inib} = \frac{1}{N_0^{inib}} \sum_{\mu=1}^p D_{ij}^{\mu} (1 - \xi_i^{\mu}) \xi_j^{\mu}, \quad (2.3)$$

onde w_{ij}^{exc} (w_{ij}^{inib}) é a conexão excitatória (inibitória) do neurônio j , pré-sináptico, para o i , pós-sináptico. Os pesos sinápticos w_{ij}^{exc} e w_{ij}^{inib} são sempre positivos, de modo que a definição do caráter da conexão — excitatória ou inibitória — é dada pelo potencial reverso (detalhes no Apêndice A). A variável C_{ij}^{μ} assume valor 1 ou zero no caso em que o padrão μ incrementa ou não, respectivamente, a conexão do neurônio j para o i . A variável D_{ij}^{μ} é a equivalente para a sinapse inibitória do neurônio j para o i . As variáveis são independentes e escolhidas aleatoriamente de acordo com as distribuições

$$P(C_{ij}^{\mu}) = C\delta_{C_{ij}^{\mu},1} + (1 - C)\delta_{C_{ij}^{\mu},0} \quad (2.4)$$

e

$$P(D_{ij}^{\mu}) = D\delta_{D_{ij}^{\mu},1} + (1 - D)\delta_{D_{ij}^{\mu},0} . \quad (2.5)$$

Os termos N_0^{exc} e N_0^{inib} correspondem à normalização, dadas pelo número total de conexões excitatórias e inibitórias, respectivamente, divididos pelo número total de neurônios e padrões da rede. Os fatores de normalização são dados por

$$N_0^{exc} = \frac{N - 1}{p} [1 - (1 - a^2C)^p] \quad (2.6)$$

e

$$N_0^{inib} = \frac{N - 1}{p} \{1 - [1 - a(1 - a)D]^p\}. \quad (2.7)$$

A probabilidade de dois neurônios estarem conectados excitatoriamente devido à um padrão é a^2C , se considerarmos dois padrões a probabilidade é $[a^2C + a^2C(1 - a^2C)]$, três padrões é $[a^2C + a^2C(1 - a^2C)^2]$. Assim, considerando p padrões temos a probabilidade de conexão dada por

$$P(w_{ij}^{exc} > 0) = \sum_{\mu=1}^p a^2C(1 - a^2C)^{\mu-1} = 1 - (1 - a^2C)^p. \quad (2.8)$$

De maneira similar, a conexão inibitória entre dois neurônios é dada por

$$P(w_{ij}^{inib} > 0) = \sum_{\mu=1}^p a(1 - a)D[1 - a(1 - a)D]^{\mu-1} = 1 - [1 - a(1 - a)D]^p. \quad (2.9)$$

A Figura 2.1B mostra um esquema de conexão dos neurônios de acordo com as matrizes dadas pelas Equações 2.2 e 2.3 para um padrão. No esquema, há 49 neurônios, sendo 6 pertencentes ao padrão armazenado ($a = 0,12$). Com $C = 0,23$ e $D = 0,04$, há 7 conexões excitatórias e 11 inibitórias. Esses valores são arbitrários e na seção com resultados apresentamos os parâmetros utilizados nas simulações.

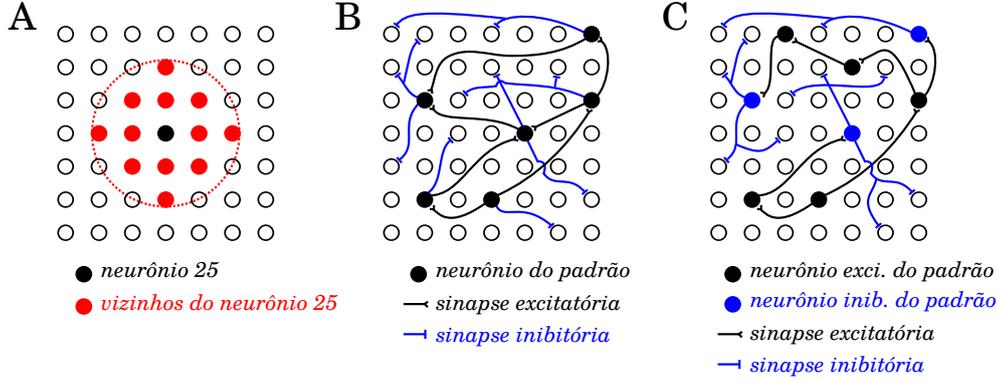


Figura 2.1: Esquemas das configurações de conexões elétricas e químicas.

A, Neurônios conectados (círculos vermelhos) por sinapses elétricas ao neurônio 25 (círculo preto cheio). Raio de conexão é de 2 sítios.

B, Sinapses excitatórias e inibitórias devido a um padrão (círculos pretos cheios) na rede com neurônios homogêneos.

C, Mesmo que **B** com neurônios heterogêneos (excitatórios e inibitórios). Círculos pretos e azuis (cheios) correspondem a neurônios excitatórios e inibitórios, respectivamente, do padrão considerado.

2.1.2 Rede heterogênea — neurônios especializados

A rede heterogênea tem matrizes de acoplamento diferentes das descritas anteriormente. Nesse caso, cada neurônio é especializado, sendo excitatório ou inibitório. Assim, adicionamos uma nova variável l_i , que assume valor zero ou 1 no caso do neurônio i ser excitatório ou inibitório, respectivamente. A escolha do tipo de célula é dada pela distribuição

$$P(l_i) = b\delta_{l_i,0} + (1-b)\delta_{l_i,1}, \quad (2.10)$$

onde $b < 1$ é a probabilidade de um dado neurônios ser inibitório e, conseqüentemente, $(1-b)$ é a probabilidade de ser excitatório. Desse modo o número de neurônios excitatórios na rede é $\sim (1-b)N$ e de inibitórios é $\sim bN$.

Devido a um padrão, um neurônio excitatório acopla-se a $(aN C)$ e um inibitório a $((1-a)ND)$ neurônios, em média. As matrizes sinápticas para a rede com neurônios especializados tornam-se

$$w_{ij}^{exc} = \frac{1}{N_0^{exc}} \sum_{\mu=1}^p (1-l_j) C_{ij}^{\mu} \xi_i^{\mu} \xi_j^{\mu} \quad (2.11)$$

e

$$w_{ij}^{inib} = \frac{1}{N_0^{inib}} \sum_{\mu=1}^p l_j D_{ij}^{\mu} (1 - \xi_i^{\mu}) \xi_j^{\mu}, \quad (2.12)$$

onde os termos N_0^{exc} e N_0^{inib} correspondem ao número total de conexões excitatórias e inibitórias, respectivamente, divididos pelo número de neurônios e de padrões, para normalização das matrizes sinápticas. Essas quantidades são

$$N_0^{exc} = \frac{N-1}{p} (1-b) [1 - (1-a^2C)^p] \quad (2.13)$$

e

$$N_0^{inib} = \frac{N-1}{p} b \{1 - [1 - a(1-a)D]^p\}. \quad (2.14)$$

O esquema de conexões para um padrão gerados pelas Equações 2.11 e 2.12 são mostrados na Figura 2.1C. Dos 49 neurônios na figura, 8 pertencem ao padrão, dos quais 5 são excitatórios e 3 são inibitórios. Esse é um exemplo de rede com $a = 0,16$, $b = 0,375$, $C = 0,125$ (8 conexões excitatórias) e $D = 0,09$ (11 conexões inibitórias). Assim como na Figura 2.1B, os valores são arbitrários, sendo que os parâmetros utilizados nas simulações estão na seção com resultados.

2.2 Teste de recuperação de memórias na rede homogênea

Construímos uma rede homogênea, definida de acordo com a Seção 2.1.1, utilizando, além de sinapses químicas, sinapses elétricas. Os resultados foram publicados em periódico internacional (Agnes *et al.*, 2012c) e apresentados em conferência internacional (Agnes *et al.*, 2010b). Para as sinapses elétricas utilizamos $n_{viz} = 12$ vizinhos por neurônio em uma rede quadrada (Figura 2.1A). O acionamento externo de um padrão é realizado pela ativação externa de uma fração $P_{ext} = 0,5$ dos neurônios pertencentes a esse padrão durante um período definido (detalhes no Apêndice A). Como o modelo local de neurônio é o de Rulkov, os intervalos de tempo são dados em iterações, que, dependendo dos parâmetros, correspondem a 0,5 milisegundos em escala de tempo real (Rulkov *et al.*, 2004).

Para mostrar o funcionamento da arquitetura em questão, construímos um sistema com 1024 neurônios, em uma rede de 32×32 sítios. A esse sistema foram associados $p = 20$ padrões pelas equações das sinapses químicas (Equações 2.2 e 2.3), com $a = 0,3$ e $C = D = 0,1$. Desse modo, em média, 300 neurônios pertencem a cada padrão e 150 são ativados externamente para a recuperação da respectiva memória. Um dado neurônio, em média, excita e inibe 30 e 70 neurônios, respectivamente, devido a um padrão. Todos os neurônios da rede são configurados de acordo com a Tabela A.1 e as condições iniciais são iguais para todos, estando eles em quiescência em $t_0 = 0$. Foram realizados dois testes nessa rede: (i) discriminação de padrões; e (ii) relação entre a resposta da rede à variação do intervalo de injeção externo.

Os testes são baseados em resultados apresentados por Mazor e Laurent (2005) e Lin *et al.* (2005).

A primeira simulação consiste na ativação de dois padrões em três diferentes períodos, separados por intervalos sem estímulos externos. Inicialmente, o padrão $\mu = 1$ é ativado por um período $\Delta t = 500$ iterações, no intervalo $[501,1000]$. Após, o padrão $\mu = 2$ é ativado durante o período $[2501,3000]$. O término da simulação acontece com a ativação do padrão $\mu = 1$, novamente, porém com outra escolha de neurônios para o recebimento de corrente externa. É importante salientar: ativar um padrão significa acionar apenas 50% das células pertencentes a esse padrão. Desse modo, a primeira ativação do padrão $\mu = 1$ tem 50% de seus neurônios recebendo entrada externa e na segunda ativação, outro grupo independente de neurônios (também 50%) é ativado. Isso significa que há uma sobreposição de 25%, ou seja, metade dos neurônio que foram ativados no primeiro período também são ativados no segundo.

O resultado da simulação é uma matriz, M_{ti} , onde o elemento ti corresponde ao número de potenciais de ação disparados pelo neurônio i durante o intervalo t . O período total da simulação é dividido em intervalos, de 50 iterações cada, que são usados na construção de \mathbf{M} . Um exemplo dessa matriz é mostrado na Tabela 2.1. A matriz \mathbf{M} contém T vetores de dimensão N , que correspondem à evolução temporal da rede nesse espaço definido pelos N neurônios da rede. Como $N > 3$, não podemos visualizar a evolução da atividade da rede através desse espaço N-dimensional, somente se considerassemos 3 neurônios. Uma alternativa é a utilização da análise de componentes principais (PCA), que gera um subespaço onde os pontos originais são projetados de modo que os primeiros eixos possuem máxima variância. Com isso, correlações entre as atividades de distintos neurônios podem ser visualizadas e analisadas mais facilmente. Nesse caso utilizamos o método da variância, descrito no Apêndice B. Ao aplicar o PCA na matriz da simulação descrita anteriormente, é formada uma nova matriz, \mathbf{R} , que contém a maior variância dos dados nas primeiras colunas, podendo ser interpretado como a projeção dos vetores originais em um espaço distinto (Broome *et al.*, 2006; Jolliffe, 1986).

Tabela 2.1: Exemplo de matriz M_{ti} .

Tempo / Neurônio	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$...	$i = N$
$t = [0,50]$	2	0	3	...	1
$t = [51,100]$	0	4	1	...	3
$t = [101,150]$	3	2	2	...	1
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
$t = [2951,3000]$	0	0	0	...	0

A Figura 2.2 mostra a projeção criada para a sequência de estímulos descrita acima, cada ponto corresponde a um intervalo de 50 iterações e as linhas cheias e pontos cheios correspondem ao período de ativação externa dos padrões. O sistema parte de um estado quiescente, dado na figura por Q , iniciando um laço durante a injeção de estímulo externo

e retornando para o estado quiescente ao fim do processo. Em cada figura há três laços, numerados de 1 a 3, que são, respectivamente, os estímulos aos padrões $\mu = 1$, $\mu = 2$ e, novamente, $\mu = 1$. O sistema sem conexões (Figura 2.2a) apresenta os três laços decorrelacionados, representando somente os neurônios que recebem injeção externa. Na Figura 2.2b, o sistema tem conexões seguindo a regra descrita pelas Equações 2.2 e 2.3. Os laços de número 1 e 3 tem pontos próximos enquanto o laço de número 2 está afastado dos outros. Isso indica que o sistema é capaz de discriminar o padrão $\mu = 1$ do padrão $\mu = 2$ mesmo no caso de os neurônios ativados para o primeiro padrão serem diferentes.

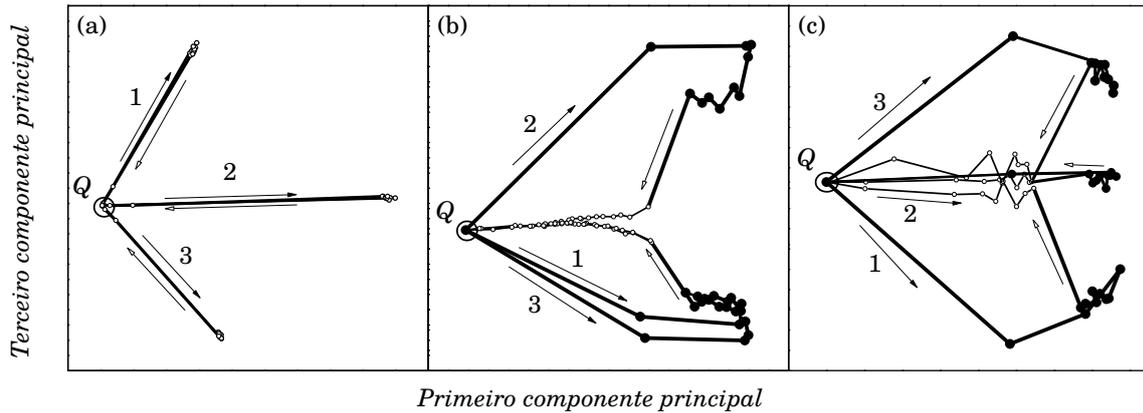


Figura 2.2: Componentes principais do PCA na recuperação de memórias. Gráficos contendo os pontos correspondentes ao primeiro (abscissa) e terceiro (ordenada) componentes principais do PCA aplicado à matriz \mathbf{M} . Em (a), (b) e (c), a simulação descrita no texto sem conexões, com conexões baseadas em padrões e com conexões aleatórias, respectivamente. A rede inicia em estado quiescente (Q), e ao injetar-se externamente o estímulo, começa uma trajetória específica no espaço das componentes principais. Os pontos preenchidos e linhas cheias correspondem ao período de estimulação do padrão, enquanto que círculos abertos correspondem ao período sem estímulo externo. As setas indicam a sequência dada pela evolução temporal.

A Figura 2.2c mostra o resultado de uma simulação com conexões aleatórias entre os neurônios, ou seja, a conexão entre dois neurônios é independente dos padrões. O número de conexões médio foi mantido aproximadamente igual ao da simulação com acoplamentos dependentes de padrões. Nota-se que os laços são fechados, contendo distintos pontos para o início e o final da injeção externa, porém todos os laços estão decorrelacionados, indicando que o sistema não recupera o mesmo padrão se outro conjunto de neurônios receber injeção externa. No trabalho de Patel *et al.* (2009) um sistema com conexões aleatórias que apresenta essas características é apresentado, mas sem a associação de memórias. Isso indica que laços fechados como os descritos por trabalho experimentais (Lin *et al.*, 2005; Mazor e Laurent, 2005) não necessitam conexões específicas, mas para obter-se associatividade é necessário que haja matrizes de acoplamento específicas. Trajetórias fechadas indicam que o sistema retorna para o ponto fixo de atividade basal (quiescente em nossas simulações) ao invés de evoluir para outro ponto fixo. Isso indica que a rede é excitável e após estimulação externa é capaz de processar a informação de entrada, voltando para um estado basal, onde está preparada para receber alguma outra informação externa (Maass *et al.*, 2002).

O segundo teste consiste na análise da resposta da rede em relação a diferentes tempos de injeção. A Figura 2.3 mostra quatro simulações com o mesmo sistema da Figura 2.2b, ou seja, conexões e memórias iguais. Em cada simulação os neurônios que recebem corrente externa são os mesmos e o tempo de injeção é diferente. Na figura são mostrados os pontos correspondentes aos primeiros dois eixos gerados pela transformação de PCA aplicado à matriz \mathbf{M} , com linhas ligando os pontos subsequentes. Nas Figuras 2.3a, 2.3b, 2.3c e 2.3d, os intervalos de tempo de injeção Δt são 100, 800, 1600 e 3200 iterações, respectivamente. Os quadrados e as linhas escuras correspondem aos períodos de ativação do padrão. A partir da figura, nota-se que as trajetórias são basicamente as mesmas, porém, ao aumentar Δt , o número de pontos é incrementado e há um acúmulo de pontos em uma região específica, definida aqui por ponto fixo (PF). O sistema estabiliza no ponto fixo após um certo intervalo de injeção e permanece na região até o final do estímulo. Ao retirar-se a ativação externa, o sistema desestabiliza e retorna para a quiescência, em uma trajetória similar às simulações sem acúmulo de pontos no PF. O ponto fixo na análise de componentes principais indica que o padrão de atividade espaço-temporal é mantido após período transiente sob certo padrão de estímulo externo. Ou seja, a atividade dos neurônios da rede é alterada pelo estímulo externo e continua sendo alterada por causa das conexões recorrentes e de propriedades intrínsecas dos neurônios. Após certo período essa atividade estabiliza — no ponto fixo — saindo deste no momento que o estímulo externo é modificado, ou cessa.

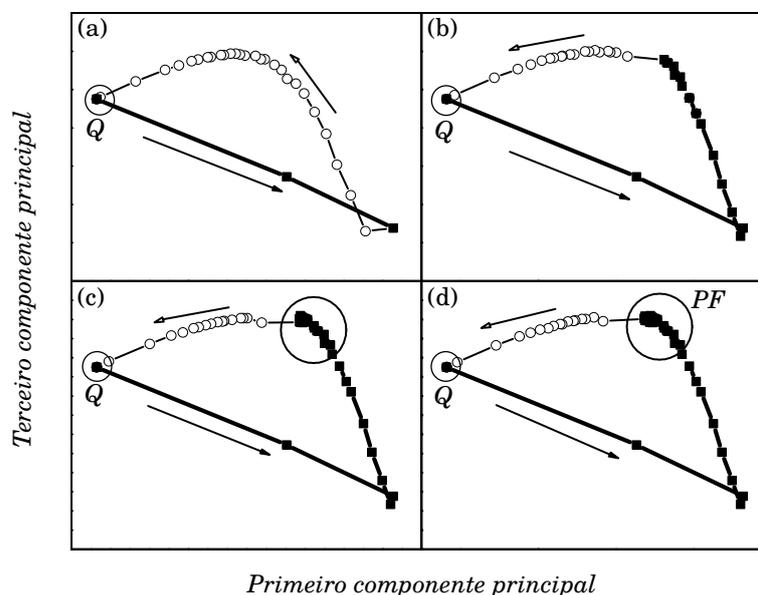


Figura 2.3: Componentes principais do PCA na recuperação de uma memória por diferentes intervalos de tempo. Gráficos contendo os pontos correspondentes ao primeiro (abcissa) e terceiro (ordenada) componentes principais do PCA aplicado a matriz \mathbf{M} . A corrente externa é aplicada aos mesmos neurônios do padrão com diferentes tempos de injeção, Δt , para cada simulação. Em (a) $\Delta t = 100$, em (b) $\Delta t = 800$, em (c) $\Delta t = 1600$ e em (d) $\Delta t = 3200$ iterações. Quadrados preenchidos e linhas escuras representam os intervalos de injeção. O número de pontos aumenta de acordo com o intervalo Δt , criando uma região de acúmulo de pontos, ponto fixo, para (c) e (d), indicado como PF. As setas indicam o sentido da evolução temporal.

Considerando que a rede recupera, através da sua atividade, diferentes padrões, duas possibilidades são criadas para o método de reconhecimento: ou o sistema reconhece um padrão a partir das distintas trajetórias ou o elemento discriminativo é o atrator (ponto fixo). A primeira permite uma capacidade de reconhecimento rápida enquanto a segunda estabelece um sistema mais robusto. Se considerarmos o ponto fixo como elemento discriminador, é importante citar que se o estímulo externo é breve, o sistema não permanece no ponto fixo, no entanto a trajetória passa pela região, o que indicaria a ativação do padrão.

2.3 Capacidade de armazenamento na rede heterogênea

Os resultados com redes homogêneas indicaram que a arquitetura de sinapses implementada gera um sistema capaz de reconhecer e discriminar diferentes memórias associadas à rede. Mostramos que, quando duas memórias são acionadas em sequência, há a discriminação entre elas, e se a mesma é acionada por outro conjunto de neurônios, a resposta da rede é similar. Comparamos dois dentre os vinte padrões armazenados a fim de reproduzir os resultados experimentais de Mazor e Laurent (2005). Nesse trabalho os autores mostram que a atividade dos neurônios do Lobo Antenal² de um gafanhoto, ao ter apresentado dois odores diferentes, gera trajetórias distintas em um espaço reduzido por PCA. A partir disso, realizamos simulações a fim de descobrir as capacidades de armazenamento do sistema, alterando o número de memórias associadas, o tamanho da rede e a presença de sinapses elétricas. O sistema estudado nessa seção foi criado visando uma fidelidade maior a redes reais, onde os neurônios são especializados, ou seja, há neurônios excitatórios e inibitórios, que somente excitam e inibem, respectivamente, outras células. As conexões entre os neurônios foram estabelecidas a partir das Equações 2.11 e 2.12. Em adição às sinapses químicas, também utilizamos junções comunicantes nas simulações. Os detalhes dos modelos e valores dos parâmetros estão descritos no Apêndice A.

2.3.1 Matriz de transformação

A medida da capacidade de armazenamento da rede envolve uma análise sobre a resposta da rede para todos os p padrões armazenados. Para ter um método robusto de discriminação, o estudo envolveu a criação de um subespaço para cada padrão μ , havendo uma matriz transformação de cada memória. O processo será descrito abaixo para um padrão genérico μ .

O padrão μ é estimulado externamente durante um intervalo de tempo de 500 iterações. Durante essa ativação, de 30 a 70 % dos neurônios pertencentes ao padrão μ recebem pulsos de corrente com intervalos seguindo uma distribuição de Poisson, assim como aplicado

²Os neurônios do Lobo Antenal recebem conexões provenientes de neurônios receptivos olfatórios, sendo a primeira camada a processar a informação referente a odores em gafanhotos.

na seção anterior (detalhes no Apêndice A). Segundo testes realizados com a arquitetura estudada, esse período é suficiente para o sistema alcançar o ponto fixo, descrito na seção 2.2 e apresentado na Figura 2.3. A simulação prossegue até completar $T = 2000$ iterações, que é o bastante para o retorno da rede para o regime quiescente. Essa simulação resulta em uma matriz \mathbf{f}^μ , com componente f_{ti}^μ sendo o número de potenciais de ação do neurônio i no intervalo t . De mesmo modo que para a construção da matriz \mathbf{M} na seção 2.2, cada intervalo é composto por 50 iterações do modelo. A fim de estabelecer uma amostragem suficiente para os diferentes estímulos, construímos uma matriz média, dada por $\langle \mathbf{f}^\mu \rangle$, onde $\langle \dots \rangle$ é a média sobre amostras. Para o presente método, a amostragem foi realizada sobre 20 diferente escolhas de neurônios para receber estímulo externo. É importante salientar que para cada amostra, 30 a 70 % de neurônios do padrão são escolhidos aleatoriamente e independentemente para o recebimento de corrente. O processo descrito para o padrão μ é repetido para todos os p padrões armazenados, resultando em p matrizes $\langle \mathbf{f}^\mu \rangle$. A partir dessas matrizes, uma nova é calculada

$$\langle \mathbf{f}'^\mu \rangle = \frac{1}{p-1} \sum_{\nu \neq \mu} \langle \mathbf{f}^\nu \rangle. \quad (2.15)$$

Por conseguinte, a matriz de taxas de disparo de potenciais de ação completa para o padrão μ é definida como

$$F_{ti}^\mu = \begin{cases} \langle f^\mu \rangle_{ti} & , \quad t = 1, \dots, T \\ \langle f'^\mu \rangle_{ti} & , \quad t = T + 1, \dots, 2T. \end{cases} \quad (2.16)$$

A primeira parte da matriz, vetores de $t = 1$ até $t = T$, contém a informação referente ao padrão μ , que deve ser discriminado dos outros $p - 1$ padrões, cuja informação é contida na parte final, vetores de $t = T + 1$ até $t = 2T$.

Ao aplicar-se o método PCA para cada matriz \mathbf{F}^μ , temos como resultado p matrizes de transformação de padrão (MTP) \mathbf{R}^μ . Cada matriz é gerada a partir de médias sobre atividades envolvendo a estimulação de todos os padrões armazenados, que pode ser associado a um aprendizado supervisionado, no caso das MTP estarem representando conexões da camada observada para uma posterior, que faz a identificação do processamento realizado pela rede.

Concluindo a apresentação do método, observamos que as MTP são geradas de modo que, ao serem aplicadas a uma nova simulação, haja uma discriminação entre qual padrão está sendo estimulado na rede. A Figura 2.4A mostra um exemplo de subespaço criado ao aplicarmos a matriz transformação $\mathbf{R}^{\mu=1}$ em uma matriz representando uma simulação que contém a ativação, em sequência, de cada um dos p padrões armazenados. A rede é formada por 400 neurônios, com o armazenamento de 135 padrões. Fica evidente que somente na apresentação do padrão $\mu = 1$ a trajetória é distinta, havendo um plano (linha) que separa o reconhecimento da memória $\mu = 1$ das outras $p - 1$. A figura mostra a transformação a partir da matriz de $\mu = 1$, sendo que para cada padrão tem-se o mesmo resultado, sendo que a trajetória diferenciada é a do correspondente subespaço. A Figura 2.4B mostra os

pontos calculados a partir das médias de cada trajetória da Figura 2.4A, que é utilizado para a determinação do parâmetro de ordem, introduzido na próxima seção. O método corresponde a uma fase de aprendizado das memórias, que é constituído pela construção das matrizes sinápticas e das MTP. O teste de reconhecimento é efetuado com distintas simulações, envolvendo neurônios diferentes dos utilizados para ativação dos padrões na etapa de construção das MTP.

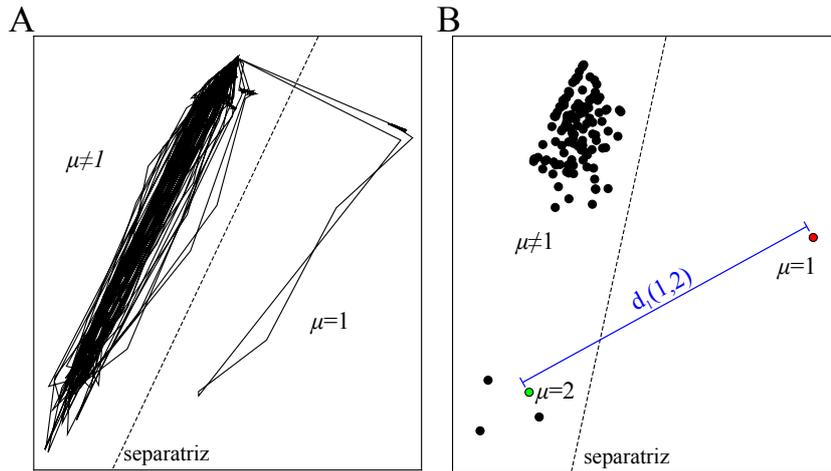


Figura 2.4: Exemplo de subespaço de memórias criado a partir de PCA com primeiro e segundo eixos do subespaço criado a partir da matriz de transformação do padrão $\mu = 1$.

A, Rede composta por 400 neurônios com 135 padrões armazenados. Parâmetros do modelo local segundo a tabela A.1 e parâmetros de conexão descritos no texto. Os pontos ligados por retas correspondem aos intervalos de 50 iterações, onde cada padrão foi ativado externamente por 500 iterações, em sequência. A linha pontilhada é a separatriz: plano que delimita o padrão gerador do subespaço $\mu = 1$ e os demais.

B, Pontos médios da ativação de cada padrão em **A**. A linha azul indica a distância euclidiana, $d_\nu(\mu, \mu')$, entre os pontos médios das trajetórias dos padrões $\mu = 1$ (em vermelho) e $\mu' = 2$ (em verde) no subespaço criado a partir da matriz de transformação do padrão $\nu = 1$.

2.3.2 Capacidade de armazenamento

A partir dos resultados obtidos através da criação de um subespaço para cada memória armazenada, definimos um parâmetro de ordem para testar a capacidade de armazenamento de padrões pelo sistema. Definimos como ponto médio de uma dada trajetória como o centro de massa dela, sendo que cada ponto da trajetória tem massa unitária. Como mostrado na Figura 2.4B, o ponto médio da trajetória do padrão discriminado está afastado dos pontos médios das trajetórias dos outros padrões, fazendo com que a distância euclidiana entre eles seja uma indicação para a eficiência do método. Primeiramente definimos uma quantidade

auxiliar

$$\begin{aligned} \phi_\nu(p) &= \left[\frac{\sum_{\mu=1}^{p-1} \sum_{\mu'=\mu+1}^p d_\nu(\mu, \mu') - \sum_{\mu=1}^p d_\nu(\nu, \mu)}{(1/2)(p-1)(p-2)} \right] \left[\frac{(p-1)}{\sum_{\mu=1}^p d_\nu(\nu, \mu)} \right] \\ &= \frac{2}{p-2} \left[\frac{\sum_{\mu=1}^{p-1} \sum_{\mu'=\mu+1}^p d_\nu(\mu, \mu')}{\sum_{\mu=1}^p d_\nu(\mu, \nu)} - 1 \right], \end{aligned} \quad (2.17)$$

onde $d_\nu(\mu, \mu')$ é a distância euclidiana entre os pontos médios das trajetórias dos padrões μ e μ' nos três primeiros eixos do subespaço criado a partir do padrão ν (Figura 2.4B). A Equação 2.17 é definida como a distância média entre os pontos que representam os $(p-1)$ padrões diferentes do espaço (à esquerda da linha tracejada na Figura 2.4b) sobre a distância média entre o ponto que representa o padrão do espaço, ν , e os outros $(p-1)$ padrões (à direita da linha tracejada na Figura 2.4b).

A partir do parâmetro anterior definimos

$$\Phi_\nu(p) = \begin{cases} 1, & \text{se } \phi_\nu(p) \leq 0,5 \\ 0, & \text{outros valores.} \end{cases} \quad (2.18)$$

O parâmetro $\Phi_\nu(p)$ retorna 1 se a distância média entre os pontos médios dos padrões ν e μ é maior que duas vezes a distância média entre os pontos dos padrões μ e μ' , e zero no outro caso, com $\mu \neq \nu$ e $\mu' \neq \nu$. Para garantir a robustez do processo, $\Phi_\nu(p)$ tem 20 determinações, cada uma com escolha distinta entre os neurônios que receberão entrada externa. A partir da média dessas 20 quantidades, tem-se o parâmetro de ordem

$$\Phi(p) = \frac{1}{p} \sum_{\nu=1}^p \langle \Phi_\nu(p) \rangle. \quad (2.19)$$

O parâmetro de ordem retorna um valor próximo de 1 quando os padrões estão sendo corretamente reconhecidos e discriminados e aproximadamente zero no caso de não haver reconhecimento nem discriminação. Valores intermediários revelam a qualidade da recuperação, indicando a fração de memórias que são recuperadas.

A Figura 2.5 mostra o parâmetro de ordem $\Phi(p)$ em função do número de padrões armazenados p , para uma rede de 400 neurônios com e sem sinapses elétricas em linhas cheia e pontilhada, respectivamente. Cada ponto representa a média sobre 9 simulações, cada uma com diferente escolha de neurônios para os padrões. Para os dois casos da figura, existe uma região de transição entre $p \approx 150$ ($p \approx 120$ sem sinapses elétricas) e $p \approx 250$. Para valores de p abaixo da transição, o sistema apresenta discriminação satisfatória entre as memórias. Acima não há padrões discriminados. O resultado mostra uma melhora na discriminação na presença de sinapses elétricas. A região de discriminação satisfatória é estendida para maiores valores de p e a fração de recuperação é maior na região de transição.

Além de testes de capacidade ao remover as junções comunicantes, realizamos simulações nas quais o tamanho da rede foi alterado. A Figura 2.6a mostra um gráfico de $\Phi(p) \times p$ para

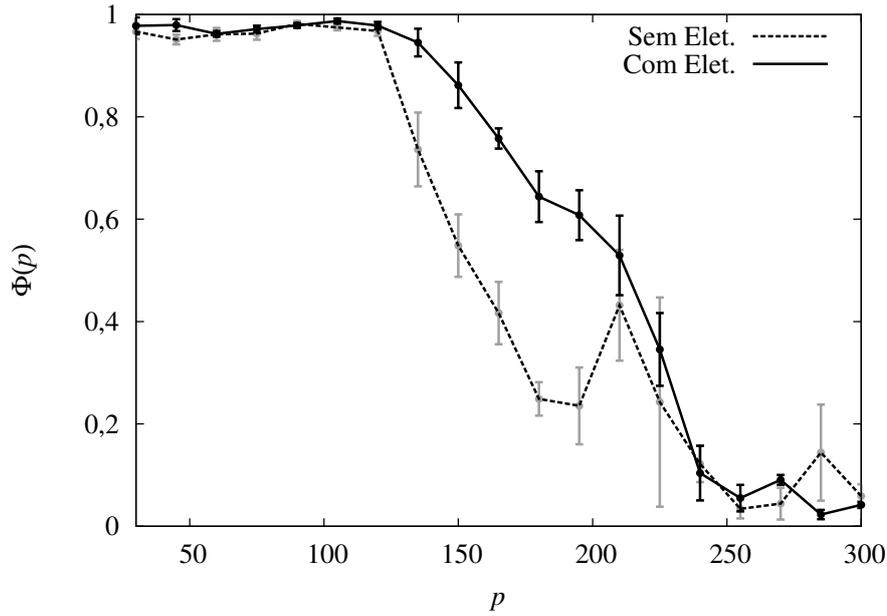


Figura 2.5: Parâmetro de ordem $\Phi(p)$ em função do número de padrões armazenados p . Sistema construído com 400 neurônios formando uma rede bidimensional com condições de contorno periódicas para as junções comunicantes. Linha cheia (pontilhada) mostra resultados com (sem) sinapses elétricas. Os parâmetros para o modelo seguem a tabela A.1, com condutâncias e probabilidades de conexão definidas no texto.

5 diferentes tamanhos de rede, utilizando 100, 256, 400, 625 e 1024 neurônios. Fica claro que para um número relativamente pequeno de neurônios, $N = 100$, sempre há uma parcela de memórias que não são recuperadas, apesar de haver uma transição entre regimes de recuperação parcial e não-recuperação. Ao aumentarmos o número de neurônios da rede, a região de transição diminui, enquanto o número de memórias limite com recuperação satisfatória aumenta.

Analisando o gráfico da Figura 2.6a e considerando que a transição ocorre em $\Phi(p_c) = 0,5$ (linha tracejada), tem-se que, para os tamanhos analisados $p_c \propto N^{1/3}$, onde p_c seria o número crítico de padrões armazenados. Essa relação é mostrada na Figura 2.6b, que tem $p_c \times N$ de acordo com a Figura 2.6a. A linha em cinza representa a curva $p_c = 26N^{1/3}$. Assim, verificamos que para um resultado otimizado de memória associativa, o ideal é acoplar duas redes independentes, de modo que o número de padrões armazenados com recuperação dobra, o que não acontece ao duplicar o número de neurônios de uma rede. Além disso, os resultados indicam que existe um tamanho mínimo de rede capaz de apresentar recuperação de todos os padrões armazenados, sendo esse o número ideal para construção de redes acopladas. Uma rede biológica comparável com a construída no presente estudo é o Lobo Antenal de gafanhotos, que possui 830 células piramidais (Mazor e Laurent, 2005). Esse tamanho está na mesma ordem de grandeza indicada como sendo ideal para construção de camadas, $N \geq 400$, corroborando com os resultados apresentados.

Nesse capítulo consideramos que os pesos sinápticos são fixos e pré-determinados por uma

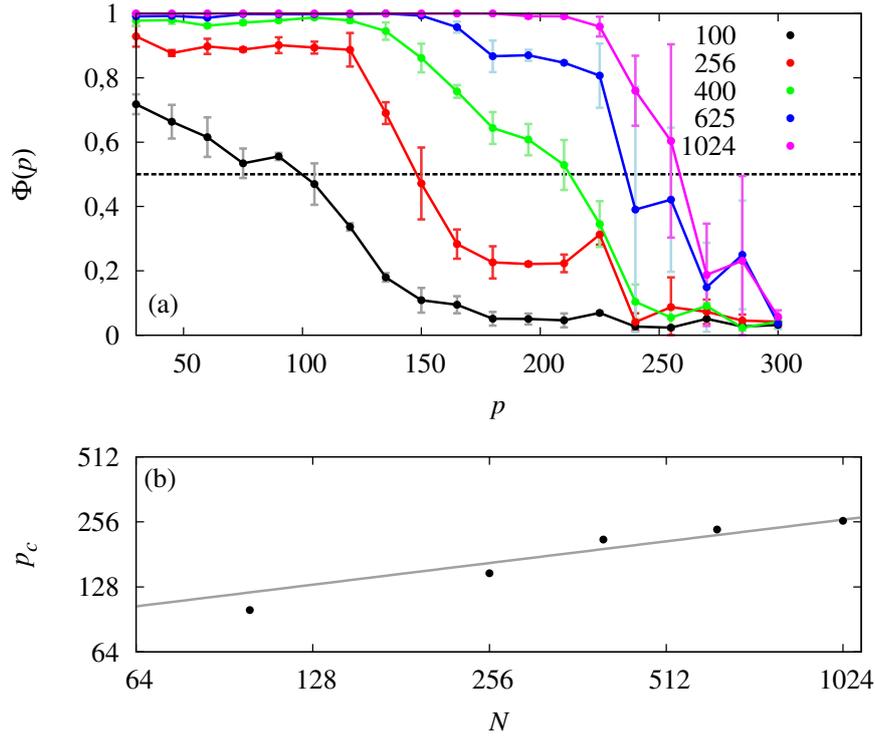


Figura 2.6: Capacidade de armazenamento para diferentes tamanhos de rede.

(a), Parâmetro de ordem $\Phi(p)$ em função do número de padrões armazenados p variando-se o número de neurônios da rede. As células formam uma rede bidimensional com condições de contorno periódicas para as junções comunicantes. Os diferentes tamanhos estão representados por cores distintas, indicadas no gráfico. Os parâmetros para o modelo seguem a tabela A.1, com condutâncias e probabilidades de conexão definidas no texto. A linha tracejada indica $\Phi(p) = 0,5$.

(b), Pontos da relação $p_c \times N$ de acordo com o gráfico em (a). A capacidade do sistema, dado por p_c é definida por $\Phi(p_c) = 0,5$. A linha em cinza corresponde à função $p_c = 26N^{1/3}$, melhor ajuste de lei de potência para os dados.

matriz sináptica que tem como base a regra de Hebb. Essa construção evita que as alterações nos pesos sinápticos, devido a própria atividade dos neurônios da rede, desestabilizem as memórias armazenadas nas conexões ou a própria atividade. Com isso conseguimos estudar propriedades distintas da rede, como resposta a diferentes tempos de injeção e capacidade de armazenamento. No entanto, sabe-se que o aprendizado envolve a evolução temporal dos pesos sinápticos simultaneamente à atividade dos neurônios. Assim, o presente trabalho segue nos próximos capítulos com a adição de plasticidade sináptica, ou seja, os pesos não são mais constantes, sendo modificados com o tempo e assim permitindo o aprendizado de memórias. Primeiro apresentamos um estudo da estabilidade da atividade neural base, ou regime basal (Capítulo 3), e depois do aprendizado não-supervisionado (Capítulo 4).

Capítulo 3

Homeostase

Neste capítulo apresentamos novos modelos de escalonamento sináptico (Agnes *et al.*, 2014). Quando neurônios são inativados ou hiperativados, uma alteração específica é induzida nas sinapses. Se o neurônio permanece quiescente por longos períodos, suas sinapses aferentes são fortalecidas e se o neurônio permanece hiperativo, suas sinapses aferentes são atenuadas (Turrigiano *et al.*, 1998). Essa plasticidade sináptica é conhecida como homeostase por ser predominante quando os neurônios saem do regime de atividade basal.

A partir de resultados experimentais (Ibata *et al.*, 2008) que não são corretamente descritos por modelos já existentes (Buonomano, 2005; Tetzlaff *et al.*, 2011; van Rossum *et al.*, 2000), desenvolvemos um novo modelo de escalonamento sináptico com múltiplas escalas de tempo. Essas diferentes escalas de tempo servem para quebrar o crescimento de pesos sinápticos de entrada em neurônios inativos, que é exponencial pelo fato da variação do peso ser proporcional ao próprio peso (detalhes na próxima seção). Primeiramente apresentamos o modelo de crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático, referido por SUP¹, com ênfase no estudo da dinâmica de sinapses considerando-se neurônios inativos. O modelo de atenuação de sinapses por escalonamento homeostático, referido por SDN², é apresentado em seguida, onde uma rede de neurônios é simulada. Utilizamos o modelo de integração-e-disparo com fuga (IDF) (Abbott, 1999; Gerstner e Kistler, 2002; Vogels e Abbott, 2005), assim como os modelos de sinapses baseadas em condutância (Vogels e Abbott, 2009) e os modelos de plasticidade Hebbianos em conexões entre neurônios excitatórios (Morrison *et al.*, 2007; Pfister e Gerstner, 2006). A simulação da rede segue o protocolo de indução de atenuação sináptica por escalonamento homeostático, que é obtido ao hiperativar-se os neurônios da rede. O capítulo é finalizado com a sugestão de protocolo experimental para o teste de diferentes processos na atenuação de sinapses devido à homeostase.

O escalonamento homeostático é visto experimentalmente quando neurônios são inativados ou hiperativados (Figura 3.1). Um conjunto de neurônios *in vitro* tem atividade basal característica, com flutuações em seus pesos sinápticos (Figura 3.1A). Bloqueando-se sinapses inibitórias, quebra-se o balanço entre entradas excitatórias e inibitórias, fazendo com

¹Abreviação do termo em inglês *Scaling-Up*.

²Abreviação do termo em inglês *Scaling-Down*.

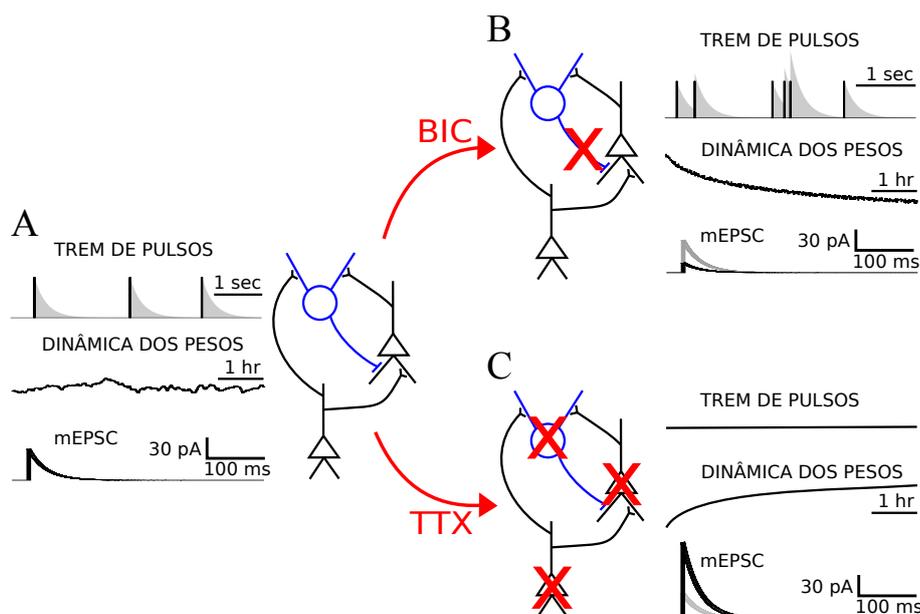


Figura 3.1: Esquema representando a indução de escalonamento homeostático em culturas neuronais.

A, Neurônios *in vitro* representados por um neurônio inibitório (círculo azul) e dois excitatórios (triângulos). Um dado neurônio tem atividade basal normal, representada pelo trem de pulsos e pela dinâmica de pesos sinápticos flutuando ao redor de um valor médio. Em cinza um exemplo de filtro para o trem de pulsos.

B, Ao aplicar-se bicuculina (BIC) no banho neuronal, conexões inibitórias são bloqueadas, o que eleva a atividade dos neurônios excitatórios. A hiperatividade induz o decrescimento sináptico, que é côncavo no tempo. Após um certo tempo os mEPSCs diminuem (cinza antes da aplicação de BIC e preto após 48 horas).

C, Os potenciais de ação dos neurônios são bloqueados com a aplicação de tetrodotoxina (TTX), fazendo com que os pesos sinápticos cresçam sublinearmente no tempo, efeito do crescimento homeostático dos pesos. Após 48 horas um dado mEPSC é maior (preto) que antes (cinza) da aplicação de TTX.

que a atividade dos neurônios aumente e ocorra sincronizações. Bicuculina (BIC) e picrotoxina (PTX) são geralmente utilizados para esse efeito. Turrigiano *et al.* (1998) reportaram que a indução da atenuação de sinapses mantém a forma da distribuição dos pesos sinápticos após 48 horas de hiperativação, ao medir correntes pós-sinápticas excitatórias miniatura (mEPSC³) antes e depois da aplicação de BIC. Além do efeito de escalonamento, a dinâmica é côncava no tempo, como reportado por Iбата *et al.* (2008) em uma medida da fluorescência normalizada de neuroreceptores GluR2 (Figura 3.1B). Como a homeostase atua como manutenção da atividade neural, ou seja, estabilizando a atividade basal, no momento em que os neurônios são desativados esse mecanismo é acionado para elevar a atividade. A aplicação de tetrodotoxina em uma cultura neuronal bloqueia a geração de potenciais de ação,

³Do inglês *mini Excitatory Post-Synaptic Current*. São correntes pós-sinápticas geradas pela liberação espontânea, e independent de potencial de ação, de glutamato no espaço sináptico. Como a liberação acontece por abertura de uma vesícula contendo um certo volume de neurotransmissor, diz-se que o mEPSC é quantizado. Assim, a resposta do neurônio pós-sináptico, dada pela variação do potencial de membrana, é proporcional à quantidade de neuroreceptores no botão dendrítico, que indica a intensidade da conexão.

desencadeando o amplificação das conexões sinápticas excitatórias de modo sublinear no tempo (Ibata *et al.*, 2008). Esse também é um processo que mantém a distribuição dos pesos sinápticos, ou seja, é um processo de escalonamento (Figura 3.1C). As naturezas côncava e convexa da evolução temporal dos pesos sinápticos pode ser explicada pela saturação dos mecanismos bioquímicos envolvidos. Além disso, a atividade dos neurônios decaem a medida que os pesos sinápticos são atenuados, o que faz com que a quantidade de modificação sináptica também diminua, fazendo com que a evolução dos pesos na atenuação sináptica seja côncava no tempo.

3.1 Crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático

A plasticidade homeostática é um fenômeno conhecido (Davis, 2013; Vitureira e Goda, 2013), no qual umas das principais características é o escalonamento das intensidades das conexões de forma que uma atividade basal seja mantida na rede. Se um neurônio está com atividade abaixo do regime basal, as conexões de entrada são incrementadas e, no caso contrário — atividade acima do regime basal — as conexões são decrementadas (Turrigiano *et al.*, 1998). van Rossum *et al.* (2000) sugeriram um modelo que reproduz a característica de escala. O modelo pode ser escrito como

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha w(t) \left[1 - \frac{\nu(t)}{\nu_{\text{GOAL}}} \right], \quad (3.1)$$

onde $w(t)$ é o peso sináptico de uma dada conexão, α é a taxa de alteração, ou inverso do tempo característico, ν_{GOAL} é atividade basal e $\nu(t)$ é a atividade do neurônio pós-sináptico da conexão no instante de tempo t .

A solução da Equação 3.1 é

$$\frac{w(t)}{w(t_0)} = \exp \left[\alpha \left(t - t_0 - \frac{1}{\nu_{\text{GOAL}}} \int_{t_0}^t \nu(t) dt \right) \right]. \quad (3.2)$$

Ao considerar-se $\nu_i(t) = 0$ para $t \geq t_0$, o modelo de van Rossum *et al.* (2000) prediz que o peso sináptico cresce exponencialmente. Porém, resultados de experimentos recentes mostraram que o crescimento é côncavo no tempo, ou seja, a quantidade $\frac{w(t)}{w(t_0)}$ tem evolução sublinear. Eles também propuseram a inclusão de um termo que acumula o erro no ajuste da atividade, que não altera o comportamento exponencial para neurônios inativos.

Para evitar o crescimento exponencial gerado pela componente de escala, desenvolvemos um modelo com quebra do crescimento excessivo, definido aqui por modelo SUP. A diminuição na taxa de modificação sináptica é dada por um termo contendo múltiplas escalas

temporais. Escrevemos o modelo como

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha w(t) f(\nu) \quad (3.3a)$$

$$f(\nu) = g_0(\nu) - \sum_{i=1}^N a_i x_i(t), \quad (3.3b)$$

onde a_i é a contribuição do i -ésimo regulador $x_i(t)$ no crescimento homeostático. Consideramos que as variáveis de regulação tem dinâmica normalizada, $0 \leq x_i(t) \leq 1$, $i = 1, \dots, N$, dada por

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{g_i(\nu) - x_i(t)}{\tau_i} - \frac{\nu(t)x_i(t)}{\tau_{\text{RESET}}}. \quad (3.4)$$

Cada regulador responde à atividade com um tempo característico τ_i através de uma função não-linear $g_i(\nu)$, que segue uma dinâmica assintótica dada por

$$\begin{cases} g_i(0) = 1 \\ \lim_{\nu \rightarrow \infty} g_i(\nu) = 0 \\ \frac{dg_i(\nu)}{d\nu} < 0. \end{cases} \quad (3.5)$$

Além do tempo característico τ_i , há um tempo de decaimento τ_{RESET} , que é pequeno ($\tau_{\text{RESET}} \ll \tau_i$), e indica que assim que o neurônio entra em regime ativo os reguladores decaem para zero. A Figura 3.2 mostra um exemplo da evolução temporal da função $g_i(\nu) = e^{-0,1\nu(t)}$ e de $x_i(t)$ de acordo com os potenciais de ação do neurônio pós-sináptico da conexão, considerando-se $\nu(t)$ como um filtro do trem de potenciais de ação do neurônio pós-sináptico (Figura 3.1, região cinza no trem de potenciais de ação). Cada vez que um potencial de ação é disparado a atividade $\nu(t)$ é incrementada unitariamente, decaindo com tempo característico de 0,1 segundos. Os tempos característicos utilizados na Figura 3.2 são $\tau = 1$ hora e $\tau_{\text{RESET}} = 1$ ms.

3.1.1 Crescimento de pesos sinápticos em neurônios inativos

Para testar o nosso modelo, consideramos um protocolo de indução de crescimento de pesos sinápticos em experimentos com neurônios em cultura. O protocolo consiste em adicionar uma droga, conhecida como tetrodotoxina (TTX), à cultura neuronal, que inativa canais iônicos responsáveis pela geração de potenciais de ação (Ibata *et al.*, 2008; Turrigiano *et al.*, 1998). Dessa forma os neurônios não disparam potenciais de ação, estando em estado quiescente, ou inativos. No nosso modelo, $\nu(t)$ indica a atividade neural, que é zero para o caso de neurônios inativos. Se considerarmos que os neurônios são desativados em $t = 0$, sendo que há uma transição na qual $\nu(t) > 0$ para $t < 0$, e $\nu(t) = 0$ para $t \geq 0$, ao mesmo tempo considerando que τ_{RESET} é muito pequeno, temos $x_i(0) = 0$ e $g_i(\nu) = 1$ para qualquer i .

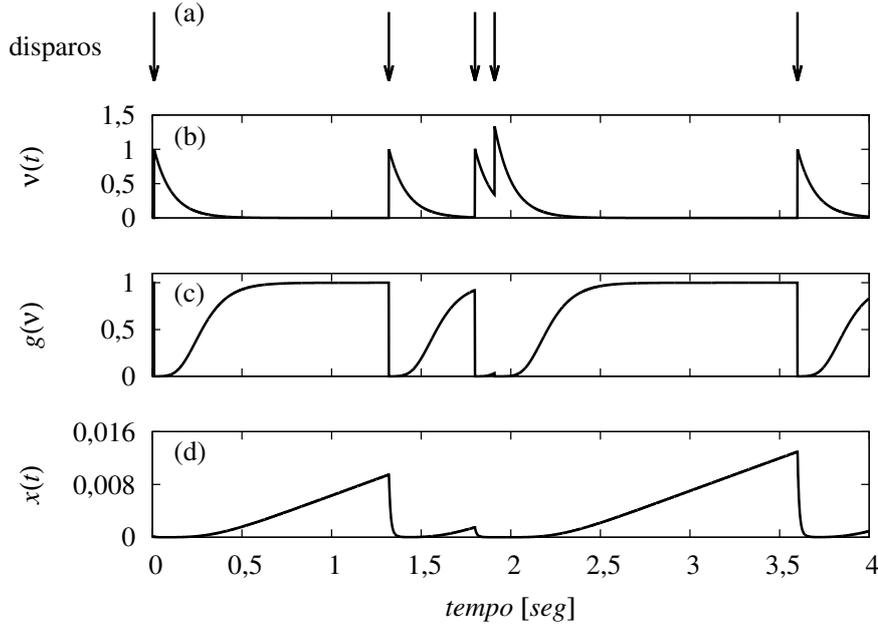


Figura 3.2: Evolução temporal de variáveis envolvidas no modelo de crescimento de peso sináptico por escalonamento homeostático.

- (a), Setas indicam os instantes em que o neurônio pós-sináptico dispara um potencial de ação.
- (b), Evolução de um estimador da atividade do neurônio pós-sináptico, $\nu(t)$.
- (c), Evolução temporal da função $g(v)$ dada a atividade descrita em (b).
- (d), Dinâmica do regulador $x(t)$ com tempo característico $\tau = 1$ hora e decaimento $\tau_{RESET} = 1$ ms de acordo com o trem de pulsos do neurônio pós-sináptico.

Com essas suposições, chegamos a solução da Equação 3.4,

$$x_i(t) = 1 + [x_i(0) - 1] e^{-\frac{t}{\tau_i}} = 1 - e^{-\frac{t}{\tau_i}}. \tag{3.6}$$

Dessa forma reescrevemos a equação 3.3a como

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha w(t) \left[1 - \sum_{i=1}^N a_i \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_i}} \right) \right]. \tag{3.7}$$

As restrição de que o peso sináptico deve crescer e que o incremento deve diminuir com o tempo (forma concava), estabelece a relação (ver Equações 3.10 e 3.11 abaixo)

$$\sum_{i=1}^N a_i = 1, \tag{3.8}$$

e assim a solução da Equação 3.7 é

$$\frac{w(t)}{w(0)} = \frac{\exp\left(-\alpha \sum_{i=1}^N a_i \tau_i e^{-\frac{t}{\tau_i}}\right)}{\exp\left(-\alpha \sum_{i=1}^N a_i \tau_i\right)}. \tag{3.9}$$

A relação dada pela Equação 3.8 pode ser adquirida considerando que a quantidade de modificação sináptica diminui com o passar do tempo em neurônios inativos, ou seja,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{dw(t)}{dt} = \alpha w(t) \left(1 - \sum_{i=1}^N a_i \right) \geq 0 \quad (3.10)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d^2w(t)}{dt^2} = \alpha^2 w(t) \left(1 - \sum_{i=1}^N a_i \right) \leq 0. \quad (3.11)$$

Testamos o modelo através do ajuste da equação 3.9 à pontos experimentais retirados do trabalho de Ibata *et al.* (2008). Utilizamos os dados experimentais da figura 2. Ibata *et al.* (2008) apresentam na figura 2A 5 pontos experimentais do curso temporal da fluorescência normalizada de neuroreceptores GluR2 nos casos de inativação de neurônios (aplicação de TTX) e hiperativação (aplicação de BIC). Os pontos correspondem ao período $0 \leq t \leq 4$ horas, sendo um ponto por hora. Eles também apresentam 3 pontos experimentais correspondentes a alteração da amplitude de miniaturas de correntes excitatórias pós-sinápticas (mEPSC), devido à aplicação de TTX, na figura 2F. Esses pontos correspondem a $t = 0$, $t = 4$ e $t = 24$ horas. Após 4 horas de inativação, o peso sináptico normalizado tem valor similar em ambos os casos (fluorescência de GluR2 e mEPSC). Assim, utilizamos os dois conjuntos de pontos para o ajuste de nosso modelo. Os pontos foram digitalizados através de um programa online (<http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/>), também utilizado em trabalhos de outros autores (Mukherjee *et al.*, 2013).

A Figura 3.3 mostra o ajuste da Equação 3.9 a pontos experimentais com $N = 1$ e $N = 2$. Temos 5 pontos experimentais disponíveis e o número de parâmetros livres para o ajuste da equação 3.9 é $2N$. Ajustamos o modelo aos pontos experimentais através do programa Gnuplot, versão 4.6 rodando em Linux. A qualidade do ajuste pode ser medida através da quantidade χ_{red}^2 , definida como

$$\chi_{red}^2 = \frac{1}{\ell} \sum_{i=1}^p \left(\frac{\left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{exp} - \left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{mod}}{\sigma(t_i)} \right)^2, \quad (3.12)$$

onde $\left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{exp}$ e $\left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{mod}$ são os valores dos pontos experimentais e teóricos no tempo t_i , respectivamente, sendo p o número de pontos. $\sigma(t_i)$ é o valor do desvio padrão do i -ésimo ponto experimental e $\ell = p - 2N$ é o número de graus de liberdade, sendo o número total de pontos experimentais decrementado pelo número de parâmetros livres para o ajuste. Para $N = 1$, $\chi_{red}^2 = 0,227$ e, para $N = 2$, $\chi_{red}^2 = 1,65 \times 10^{-4}$ (Tabela 3.1). Os valores abaixo da unidade indicam boa qualidade do ajuste, porém o modelo pode estar sobreajustando os pontos, o que invalidá-lo-ia.

A fim de confirmar que o modelo não estava sobreajustando os pontos experimentais, computamos a validação cruzada do modelo com o conjunto de pontos experimentais. O método consiste em ajustar o modelo ignorando-se um dos pontos experimentais e então

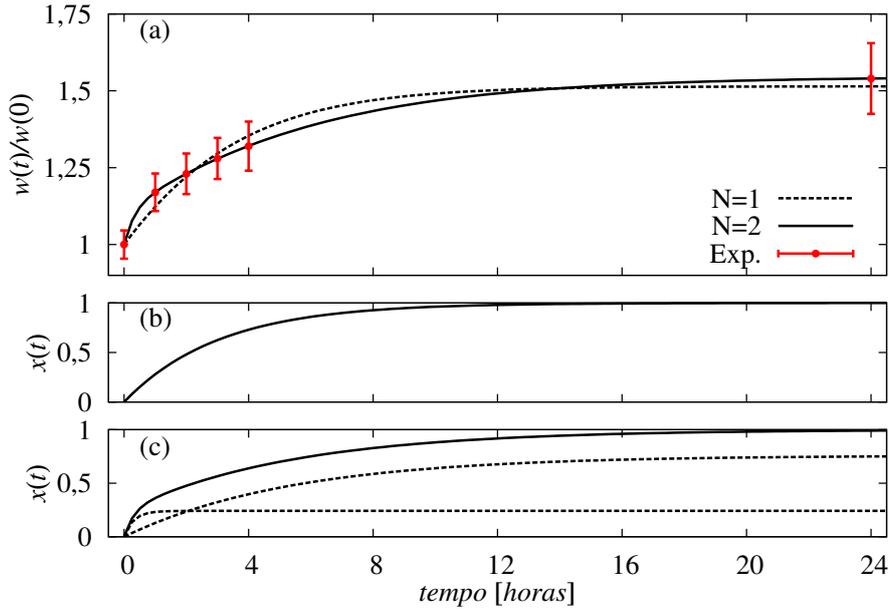


Figura 3.3: Crescimento do peso sináptico de conexões de entrada de neurônios inativos com o modelo de múltiplas escalas temporais (modelo SUP).

(a), Dinâmica do peso sináptico normalizado pelo valor inicial, $w(t)/w(0)$, com um regulador em linha tracejada e dois reguladores em linha contínua. Os pontos com barra de erro são dados experimentais retirados da referência Iбата et al. (2008).

(b), Evolução do único regulador de (a), $N = 1$, com $\tau_1 = 3,05$ horas.

(c), Evolução dos dois reguladores ($N = 2$ de (a)) em linhas tracejadas e a sua soma ponderada em linha contínua. Os reguladores possuem tempos característicos $\tau_1 = 0,3$ horas e $\tau_2 = 5,4$ horas, com relação entre seus pesos dada por $a_1 = 0,24$.

computar o erro considerando o ponto ignorado e o modelo ajustado. Repetindo o processo em todos os pontos temos

$$VC = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p \left(\frac{\left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{exp} - \left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{modVC}}{\sigma(t_i)} \right)^2. \tag{3.13}$$

O termo $\left[\frac{w(t_i)}{w(0)} \right]_{modVC}$ na Equação 3.13 é o valor do peso sináptico dado pelo modelo no tempo t_i ao ser ajustado ignorando o mesmo ponto. A validação cruzada para o modelo proposto indicou que não há sobreajuste da função, com resultados sendo $VC = 0,803$ para $N = 1$ e $VC = 1,74 \times 10^{-2}$ para $N = 2$ (Tabela 3.1).

3.2 Lei de potência como modelo para crescimento de pesos sinápticos

O modelo apresentado na seção anterior reproduz adequadamente o comportamento visto experimentalmente (Iбата et al., 2008). No entanto ele envolve mais de uma equação diferen-

cial de primeira ordem e, em implementações numéricas, isso pode diminuir a sua eficiência computacional. Usando o fato que leis de potência descrevem corretamente processos envolvendo fontes com múltiplas escalas temporais (Hausdorff e Peng, 1996), também aplicado em modelos de adaptação de taxa de disparos de potenciais de ação em neurônios (Drew e Abbott, 2006; Pozzorini *et al.*, 2013), analisamos a implementação de um modelo mais simples, constituído por uma equação diferencial na forma de lei de potência. Podemos escrever o modelo como

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha[w(t)]^n g(\nu), \quad (3.14)$$

onde α é a taxa de alteração sináptica, n é a potência e $g(\nu)$ é uma função não-linear descrita pelas três características dadas pela Equação 3.5.

A Equação 3.14 tem duas possíveis soluções,

$$\frac{w(t)}{w(t_0)} = \begin{cases} \exp \left[\alpha \int_{t_0}^t g(\nu) dt \right], & n = 1 \\ \left[1 + \alpha[w(t_0)]^{n-1} (1-n) \int_{t_0}^t g(\nu) dt \right]^{1/(1-n)}, & n \neq 1. \end{cases} \quad (3.15)$$

A fim de testar o modelo, utilizamos o mesmo conjunto de dados experimentais da seção anterior, envolvendo a dinâmica de pesos sinápticos de conexões para neurônios inativos. Desse modo, consideramos $t_0 = 0$ e $\nu(t) = 0$ para $t \geq 0$, com isso temos que $g(\nu) = 1$, para $t \geq 0$. Assim, a solução da integral no último termo da Equação 3.15 é t .

Ajustamos o modelo de lei de potência aos dados experimentais em três casos específicos: $n = 1$, $n = 2$ e tendo n como parâmetro livre. A Figura 3.4 mostra a evolução de pesos sinápticos nesses três casos (Figura 3.4A), além da relação entre pesos iniciais e pesos após 24 horas (Figura 3.4B), onde os parâmetros do ajuste são os mesmos da evolução temporal. Para os três casos estudados consideramos que os pesos iniciais seguem uma distribuição lognormal, normalizado e com média $w(0) = 0,2$. Para ilustrar o que acontece com pesos iniciais que diferem da média, linhas tracejadas preenchidas por região hachurada mostram a evolução de pesos com a metade, $w(0) = 0,1$ e o dobro, $w(0) = 0,4$ do peso usado para o ajuste. A comparação entre pesos iniciais e finais (após um tempo sem atividade) mostra o que acontece com a distribuição de pesos. A linha tracejada e a área hachurada na Figura 3.4B são baseadas no último ponto experimental da Figura 3.4A, onde a declividade da linha é dada pelo ponto experimental e a área hachurada pelo desvio padrão.

O primeiro caso, $n = 1$, tem dinâmica igual ao modelo de van Rossum *et al.* (2000) para neurônios inativos, no qual $\frac{dw(t)}{dt} \propto w(t)[1 - \nu(t)/\nu_{\text{GOAL}}]$. A evolução é exponencial no tempo e, devido a isso, não descreve corretamente a dinâmica medida experimentalmente. Se o curso temporal fosse estendida até tempos maiores os pesos poderiam atingir valores saturados (se um limite é imposto). No entanto, a evolução do peso normalizado não depende do peso inicial, que pode ser visto diretamente da equação 3.15. Isso faz com que o modelo mantenha a propriedade de escalonamento, como descrito por Turrigiano *et al.* (1998).

Utilizando a potência como parâmetro livre, o ajuste com menor erro retornou $n = -10,7$.

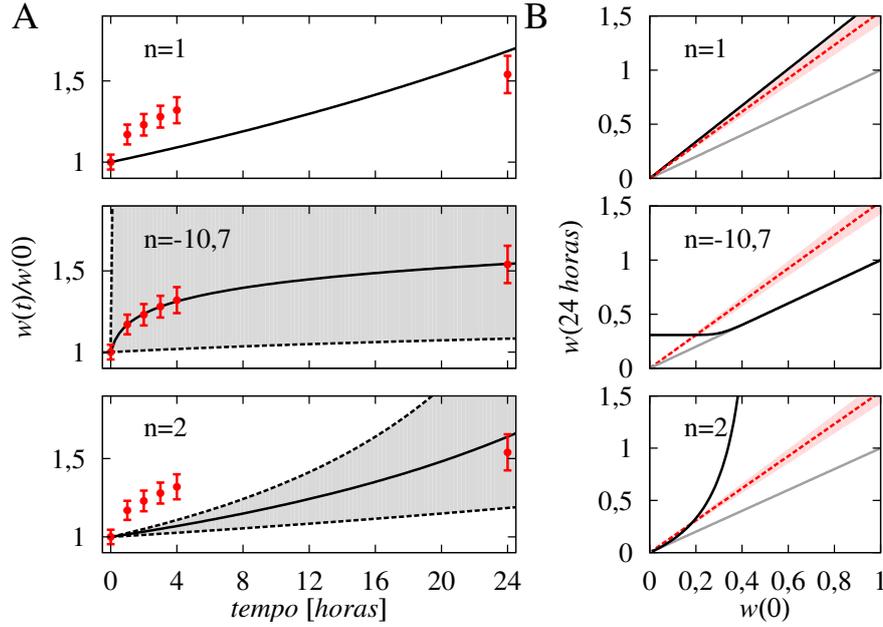


Figura 3.4: Crescimento do peso sináptico de conexões de entrada de neurônios inativos com o modelo de lei de potência.

A, Dinâmica do peso sináptico normalizado pelo valor inicial, $w(t)/w(0)$, para o modelo de lei de potência com diferentes valores para o potência n (Equação 3.15). Os pontos com barra de erro são dados experimentais retirados da referência Iyata et al. (2008). A linha cheia indica o curso temporal de um peso médio, $w(0) = 0,2$, enquanto que linhas tracejadas indicam a evolução de pesos com metade, $w(0) = 0,1$, e o dobro, $w(0) = 0,4$ do peso médio. A área hachurada entre as linhas pontilhadas foi desenhada para clareza.

B Relação entre pesos finais (após 24 horas) e pesos iniciais para diferentes potências, n , em linha cheia. A linha tracejada e a região hachurada em vermelho correspondem ao último ponto experimental de **A**, sendo a declividade retirada do ponto e a área hachurada do desvio padrão. A linha cinza corresponde a diagonal, $w(24 \text{ horas}) = w(0)$.

Com valor negativo o modelo descreve corretamente a evolução temporal de pesos sinápticos, que a partir dos pontos experimentais tem evolução sublinear, ou concava (Figura 3.4A, meio). Para esse caso temos como resultado $\chi_{red}^2 = 4,88 \times 10^{-3}$, o que indica excelente ajuste. Porém, não há escalonamento para potências não-lineares, já que $w(t)/w(0)$ depende de $w(0)$. Pesos sinápticos iniciais com valor acima de certo limiar não são alterados enquanto que valores abaixo são incrementados até uma constante (Figura 3.4B, meio). Aproximando a potência para $n = -11$ e, ao mesmo tempo tendo $g(\nu) = 1$ e $t = 24$ horas, podemos reescrever a Equação 3.15 para $n \neq 1$ como

$$w(24 \text{ horas}) = \left\{ [w(0)]^{12} + 288\alpha \right\}^{1/12}. \quad (3.16)$$

Pesos iniciais abaixo de 288α são incrementados até $(288\alpha)^{1/12}$, enquanto que valores acima não são alterados. Isso acontece pela transição abrupta dada pelo termo elevado a potência 12, sendo ele desprezível quando menor que o segundo termo e predominante quando maior.

Baseado em trabalhos anteriores que usam uma regra de homeostase com dependência

no quadrado do peso sináptico (Tetzlaff *et al.*, 2011, 2012, 2013), também testamos o caso $n = 2$. Esse modelo estabiliza pontos fixos quando analisados entrada externa e modificação dependente nessa entrada (Tetzlaff *et al.*, 2011), entre outras propriedades (Tetzlaff *et al.*, 2012, 2013). Porém, esse modelo não reproduz as duas principais características estabelecidas em experimentos de escalonamento homeostático: curso temporal côncavo e dependência linear entre pesos iniciais e finais (Figuras 3.4A e 3.4B, inferior).

3.2.1 Aproximação do modelo de múltiplas escalas temporais

Na seção anterior consideramos um modelo de lei de potência para reproduzir dados experimentais baseados no fato que fenômenos com múltiplas escalas temporais podem ser descritos por leis de potência. No entanto, não há uma conexão direta com o modelo de múltiplas escalas temporais. Portanto, também consideramos uma simplificação do nosso modelo a partir de certas suposições.

Primeiro consideramos que o período médio entre potenciais de ação consecutivos do neurônio pós-sináptico (ISI^4) é muito menor que os tempos característicos dos reguladores $x_i(t)$, ou seja, $ISI \ll \tau_i$, $i = 1, \dots, N$. Assim podemos desconsiderar o último termo na Equação 3.3b e então $f(\nu) = g_0(\nu)$. Assumimos que o neurônio está ativo em um regime de baixa frequência de disparos de potenciais de ação, o que permite truncar os dois primeiros termos de uma expansão em série de Taylor em torno de $\nu = 0$, o que resulta em

$$f(\nu) \approx 1 + \frac{dg_0(0)}{d\nu} \nu(t) = 1 - \frac{\nu(t)}{\nu_{GOAL}}. \quad (3.17)$$

Ao substituirmos o termo $\frac{dg_0(0)}{d\nu}$ por $\frac{\nu(t)}{\nu_{GOAL}}$, retornamos ao modelo de van Rossum *et al.* (2000). O que indica que o modelo anterior pode ser considerado como uma aproximação de um modelo mais complexo que envolve diferentes escalas temporais em sua dinâmica, como o que propomos no presente trabalho. Diferente do nosso modelo, que só trata de crescimento de pesos sinápticos, o modelo de van Rossum *et al.* (2000) também trata do decremento sináptico por atividade elevada, onde ν_{GOAL} é a atividade neural basal, um ponto fixo da dinâmica de pesos sinápticos. Como mostramos na próxima seção, a partir da adição de outro modelo específico de decremento sináptico, o ponto fixo que representa a atividade basal emerge naturalmente, ao contrário do modelo anterior.

3.3 Decremento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático

As seções anteriores deste capítulo trataram somente do crescimento de pesos sinápticos, que também está presente em redes ativas. Mas esse não é o único tipo de escalonamento

⁴Do inglês *Inter-Spike Interval*.

Tabela 3.1: *Qualidade de ajuste de diferentes modelos de crescimento homeostático aos pontos experimentais.*

Modelo	Erro	χ_{red}^2	VC
$N = 1$	0,907	0,227	0,803
$N = 2$	$3,29 \times 10^{-4}$	$1,65 \times 10^{-4}$	$1,74 \times 10^{-2}$
$n = 1$	33,6	6,73	389
$n = 2$	37,4	7,48	indefinido
n livre	$1,95 \times 10^{-2}$	$4,88 \times 10^{-3}$	$1,15 \times 10^{-2}$

homeostático visto em experimentos. Há o decremento de pesos sinápticos devido ao escalonamento homeostático, que é geralmente induzido ao hiperativar-se um conjunto de neurônios através de drogas aplicadas ao banho neural. Os protocolos incluem a adição de bicuculina (BIC), um antagonista do neuroreceptor GABA_A (Ibata *et al.*, 2008; Turrigiano *et al.*, 1998), ou picrotoxina (PTX), um bloqueador de canais iônicos GABA_A (Seeburg e Sheng, 2008; Tataavarty *et al.*, 2013). Com o bloqueio de sinapses químicas inibitórias, o balanço entre excitação e inibição é quebrado, fazendo com que a atividade dos *in vitro* (Ibata *et al.*, 2008; Turrigiano *et al.*, 1998) ou *in vivo* (Hengen *et al.*, 2013) seja elevada. O aumento na atividade aciona um mecanismo de homeostase que diminui os pesos sinápticos de conexões excitatórias. Esse efeito regulatório faz com que neurônios retornem sua atividade à basal (Turrigiano *et al.*, 1998).

3.3.1 Plasticidades homeostáticas e Hebbianas

Diferente da indução de crescimento de pesos sinápticos, os protocolos de indução de decremento sináptico são realizados através do aumento da atividade neural. Enquanto neurônios estão ativos, a plasticidade tipo Hebbiana está presente, e os intervalos entre os disparos de potenciais de ação dos neurônios pós e pré-sinápticos determinam o tipo de modificação: potenciação (LTP⁵) ou depressão (LTD⁶). A modificação da intensidade da conexão entre neurônios depende da atividade de ambos. Quando disparam potenciais de ação em baixas frequências (LFS⁷), 1 Hz, por exemplo, há LTD (Sandkühler *et al.*, 1997). Para altas frequências (HFS⁸), aproximadamente 100 Hz, a modificação induzida é LTP (Astori *et al.*, 2010).

Há dois tipos principais de modificação causado pela STDP⁹, como apresentado na Seção 1.1.6. Se o neurônio pré-sináptico dispara um potencial de antes do pós-sináptico, há uma relação causal e a conexão é intensificada; no caso contrário a conexão é atenuada (Bi e Poo, 1998; Markram *et al.*, 1997). Além da relação de potenciais de ação pré/pós, a atividade

⁵Do termo inglês *Long-Term Potentiation*.

⁶Do termo inglês *Long-Term Depression*.

⁷Do inglês *Low-Frequency Stimulation*.

⁸Do inglês *High-Frequency Stimulation*.

⁹*Spike-Timing Dependent Plasticity*, termo utilizado para mecanismos de plasticidade que dependem dos instantes dos disparos de potenciais de ação dos neurônios pré e pós-sinápticos.

dos neurônios também influencia a modificação sináptica (Pfister e Gerstner, 2006; Sjöström *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2005). Assim, o mesmo protocolo de pares de potenciais de ação pré/pós é alterado dependendo da taxa de disparos de potenciais de ação desses neurônios. Considerando dois neurônios com potenciais de ação em intervalos aleatórios, obedecendo uma estatística poissoniana, a conexão entre eles diminui se a atividade é menor que um dado limiar e aumenta caso seja maior. Esta regra teórica foi proposta por Cooper *et al.* (1979) (regra CLO¹⁰) e modificada com inclusão de limiar variável por Bienenstock *et al.* (1982) (regra BCM¹¹). Ambas LTD e LTP induzidas por LFS e HFS, respectivamente, podem ser consideradas como parte de uma regra STDP dependente da atividade neural, com possibilidade de relação com algum mecanismo homeostático.

Uma das propriedades do escalonamento homeostático é a manutenção da forma da distribuição dos pesos sinápticos. As mudanças são proporcionais às intensidades das conexões, que dá o caráter de escalonamento (Turrigiano *et al.*, 1998). A alteração dos pesos sinápticos através da STDP também tem relação com a intensidade dos pesos, linear para LTD e não-linear para LTP (Morrison *et al.*, 2007), de modo que podemos considerar que a LTD possui a propriedade de escalonamento necessária no mecanismo homeostático. Assim, testamos a manutenção da atividade basal através de uma regra STDP com dependência na frequência de disparos de potenciais de ação e também sugerimos uma regra para um mecanismo separado de atenuação de pesos sinápticos.

3.3.2 Modelo de campo-médio para plasticidade sináptica

Como a depressão sináptica através de estimulação por baixa frequência pode ser responsável pelo decremento homeostático, analisamos essa possibilidade usando um modelo de campo médio para a modificação sináptica (Zenke *et al.*, 2013). O termo campo-médio indica que há uma média espacial sendo computada para análises macroscópicas, como na mecânica estatística (Erichsen *et al.*, 2013). Para a rede neural, consideramos que há uma população de neurônios que segue uma atividade média similar, gerando o campo-médio. Pode-se transformar um modelo de plasticidade atuante no instantes dos disparos de potenciais de ação em modelo de campo-médio. O modelo de plasticidade escolhido é a STDP com tripletos na versão mínima (Pfister e Gerstner, 2006), que incorpora a dependência da atividade na quantidade de alteração dos pesos sinápticos.

Assumimos uma população de neurônios disparando potenciais de ação a uma dada taxa média $\nu(t)$ seguindo uma estatística poissoniana. Escrevemos a dinâmica das conexões recorrentes como

$$\frac{dw(t)}{dt} = A_+[\nu(t)]^3 - A_-[\nu(t)]^2 = A_+[\nu(t)]^2 [\nu(t) - \theta], \quad (3.18)$$

¹⁰Termo criado a partir dos nomes dos autores do trabalho: Cooper, Liberman e Oja.

¹¹Assim como o modelo CLO, esse modelo é conhecido pelas iniciais dos autores do trabalho original: Bienenstock, Cooper e Munro.

onde A_+ e A_- são as taxas de potenciação e depressão, respectivamente, e $\theta = A_-/A_+$ é o limiar que separa depressão e potenciação. A derivação da Equação 3.18 é mostrada no Apêndice D. De acordo com Pfister e Gerstner (2006) o comportamento de pesos no córtex visual de camundongos (Sjöström *et al.*, 2001) é descrito por $A_+ = 1,245 \times 10^{-8}$ nS e $\theta = 19,22$ Hz. Assim, frequências de disparo de potenciais de ação abaixo de θ induzem depressão sináptica (Figura 3.5A).

No entanto, há duas instabilidades geradas por essa regra de plasticidade sináptica: explosão de atividade e inatividade. No instante que $\nu(t)$ ultrapassar θ , há uma realimentação na atividade, já que o incremento nos pesos provoca o aumento de atividade, que desencadeia um maior incremento nos pesos. E no caso contrário, sendo $\nu(t) < \theta$, os pesos são decrementados, o que diminui a atividade, atenuando mais ainda as conexões, até a atividade cessar (Figura 3.5A). Turrigiano *et al.* (1998) reportaram que a atividade basal dos neurônios estudados na indução de escalonamento homeostático era aproximadamente 0,4 Hz e que ao aplicar bicuculina essa taxa subia para $\sim 1,1$ Hz. Ambos os casos têm prevalência de LTD devido às faixas de frequência se considerarmos a regra de plasticidade sináptica dada pela Equação 3.18. Desse modo, a manutenção da atividade basal deve ser mantida por outro mecanismo, o crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático. O nosso modelo, apresentado no início do capítulo é um candidato para isso. Na análise por campo-médio descrevemos o modelo SUP como uma função decrescente com as características da Equação 3.5. Assim, assumindo $g(\nu) = e^{-\nu(t)/\nu^*}$, temos

$$\frac{dw(t)}{dt} = A_+[\nu(t)]^2 [\nu(t) - \Theta] + \alpha e^{-\nu(t)/\nu^*}. \quad (3.19)$$

Adicionando o modelo de crescimento sináptico ao modelo STDP dependente de atividade, há o surgimento de um ponto fixo estável na dinâmica dos pesos sinápticos ao considerarmos $\frac{dw(t)}{dt}$ contra $\nu(t) = \nu$, constante (Figuras 3.5B e 3.5C). O ponto fixo é estável, ou seja, quando ν ultrapassa o seu valor, os pesos sinápticos das conexões recorrentes diminuem, e no caso contrário, aumentam. Como a atividade está diretamente relacionada com os pesos sinápticos, a rede neural estabiliza sua atividade basal no ponto fixo de atividade. Ao considerarmos o modelo de van Rossum *et al.* (2000), podemos constatar que o mesmo tem um ponto fixo próprio, dado por ν_{GOAL} e outro quando atuando conjuntamente com o modelo STDP dependente de atividade (Figuras 3.5B e 3.5C).

3.3.3 Atenuação de conexões por escalonamento homeostático

Apesar da análise simples de campo-médio indicar que a LTD pode ser responsável pelo decréscimo de pesos sinápticos por homeostase, um trabalho recente indicou que os dois fenômenos utilizam rotas bioquímicas diferentes (Tatavarty *et al.*, 2013). Devido a esse resultado experimental, também propomos um modelo de decréscimo de pesos sinápticos por escalonamento homeostático. Seguindo a mesma ideia do modelo SUP, o novo modelo

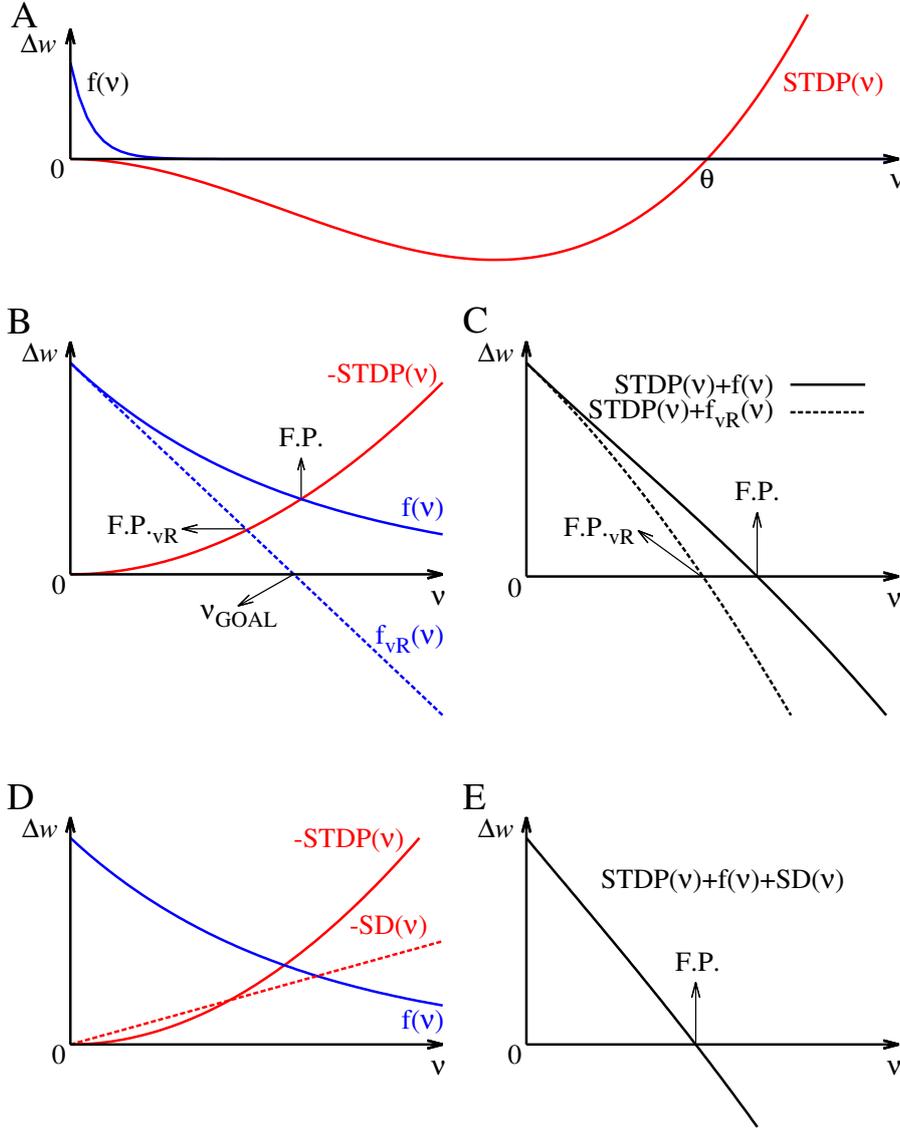


Figura 3.5: Alteração sináptica, Δw para uma população de neurônios em função de sua atividade média, ν .

A, Dinâmica do modelo de STDP dependente de atividade em vermelho, com ponto fixo instável em $\nu = \theta = 19$ Hz e ponto fixo estável em $\nu = 0$ Hz. Utilizamos $A_+ = 3$. Crescimento de pesos sinápticos representado por $f(\nu) = e^{-\nu/0,6}$.

B, Similar à **A** para valores baixos de atividade, ν . Em vermelho o negativo da STDP dependente de frequência e o modelo de van Rossum et al. (2000) em linha tracejada azul ($\nu_{GOAL} = 0,6$ Hz), além do modelo de crescimento sináptico em linha cheia azul. A STDP adicionada ao crescimento sináptico cria um ponto fixo estável (F.P.). O mesmo acontece para a STDP com o modelo de van Rossum et al. (2000), onde ν_{GOAL} é ponto fixo desse modelo atuando sozinho em sinapses.

C, Dinâmica completa a partir de **B**.

D, Adição de um mecanismo específico de decrescimento de pesos sinápticos, $SD(\nu) = 1,5\nu$, em vermelho.

E, Dinâmica completa a partir de **D**.

possui evolução temporal com múltiplas escalas temporais. Escrevemo-lo como

$$\frac{dw(t)}{dt} = -\beta w(t) \sum_{i=1}^M b_i \bar{v}_i(t), \quad (3.20)$$

onde β é uma taxa de modificação global e b_i é a contribuição do i -ésimo estimador de atividade $\bar{\nu}_i(t)$. Há M estimadores de atividade, $\bar{\nu}_i(t)$, $i = 1, \dots, M$, cada um tendo um tempo característico diferente. Um modo simples de definir os estimadores é através de um filtro do trem de pulsos do neurônio pós-sináptico, pela expressão

$$\frac{d\bar{\nu}_i(t)}{dt} = -\frac{\bar{\nu}_i(t)}{\tau_i} + \sum_k \delta(t - t_k^*). \quad (3.21)$$

Cada estimador de atividade $\bar{\nu}_i(t)$ responde aos potenciais de ação do neurônio pós-sináptico com um tempo característico τ_i (Figura 3.6). A partir desses tempos característicos o modelo incorpora múltiplas escalas temporais. Se o neurônio está em um regime de atividade com taxa de disparos de potenciais de ação aproximadamente constante (intervalos regulares ou poissonianos), cada regulador tem valores oscilando em torno de $\tau_i\nu$, onde ν é a frequência de disparos. Por essa relação nota-se que quanto maior o tempo característico τ_i , maior a contribuição do regulador na plasticidade homeostática, que deve ser recompensada pelos termos b_i . Para simplificar o conjunto de parâmetros sugerimos a mesma relação obtida para o modelo de crescimento de pesos sinápticos,

$$\sum_{i=1}^M b_i = 1. \quad (3.22)$$

A igualdade dada pela Equação 3.8 foi demonstrada necessária devido a forma dos dados experimentais. O último modelo não tem esse requisito, sendo a Equação 3.22 uma sugestão de implementação.

Para a primeira análise, consideramos a aproximação de campo-médio com uma população de neurônios conectados recorrentemente. Ao fazermos $M = 1$, temos $\frac{dw(t)}{dt} = -\beta\bar{\nu}(t) \approx -\beta\nu(t)$ e, assim, a dinâmica apresentada pelos modelos de STDP com dependência na atividade e crescimento sináptico homeostático é mantida (Figuras 3.5D e 3.5E). Isso pode indicar que o efeito do decrescimento homeostático é desnecessário. Porém, ele é reportado em experimentos como adicional à STDP (Tatavarty *et al.*, 2013). O modelo de STDP com dependência na atividade e o modelo de crescimento sináptico por múltiplas escalas são suficientes para a manutenção do regime basal, caso o mesmo seja menor que o limiar Θ e a atividade oscile pouco. Em casos mais extremos outros mecanismos são necessários, como o modelo da Equação 3.20, ou no caso de formação e recuperação de memórias, uma modificação do mesmo, como apresentado no próximo capítulo.

Testamos o nosso modelo de decrescimento de sinapses através da simulação de uma rede de 500 neurônios com conexões recorrentes. A proporção de neurônios excitatórios e inibitórios é 4 : 1. Reproduzimos o protocolo experimental descrito nos trabalhos de Turrigiano *et al.* (1998) e Iwata *et al.* (2008), e comparamos os nossos resultados com os obtidos nesses trabalhos. Na próxima seção apresentamos a descrição e resultados dessas simulações.

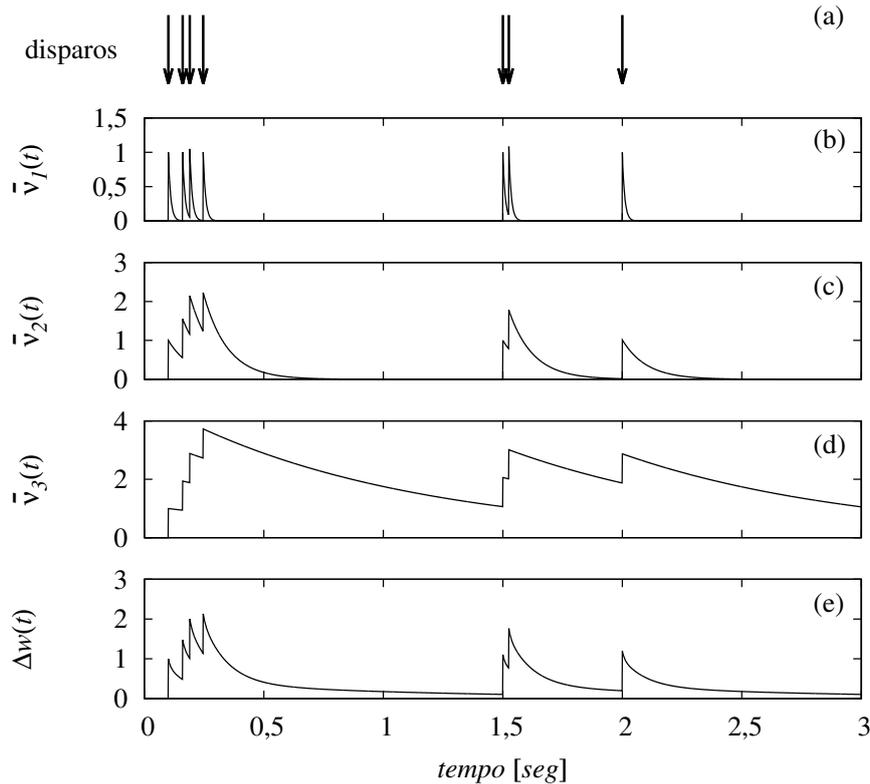


Figura 3.6: Dinâmica dos estimadores de atividade no modelo de decrescimento sináptico por escalonamento homeostático.

(a), Trem de pulsos do neurônio pós-sináptico assinalado por setas.

(b), (c) e (d), Evolução temporal de diferentes estimadores de atividade, com tempos característicos $\tau_1 = 10$, $\tau_2 = 100$ e $\tau_3 = 1000$ ms em (b), (c) e (d), respectivamente.

(e), Exemplo de alteração sináptica dada pela soma ponderada dos três estimadores, com $b_1 = 0.2$, $b_2 = 0.7$, $b_3 = 0.1$ e $\beta = 1$. O eixo das ordenadas indica quantidade de diminuição do peso sináptico.

3.3.4 Indução de decrescimento de pesos sinápticos por hiperatividade

O protocolo padrão para indução da atenuação sináptica é a aplicação de uma toxina antagonista de neuroreceptores inibitórios no banho neuronal. Uma dessas toxinas é a bicuculina (BIC) que, quando aplicada, inicia um processo de alteração sináptica que é convexo no tempo (Ibata *et al.*, 2008) (esquema nas Figuras 3.1A e 3.1B). Por ser um escalonamento, a distribuição dos pesos sinápticos é mantida (Turrigiano *et al.*, 1998). Como a indução da atenuação sináptica é realizada por hiperativação dos neurônios, há correlação entre as suas atividades devido às conexões recorrentes. Assim, os potenciais de ação dos neurônios também ativam plasticidades Hebbianas, como a STDP dependente de frequência de atividade (Pfister e Gerstner, 2006; Sjöström *et al.*, 2001).

Para testar tanto a STDP dependente de atividade quanto o nosso modelo de decrescimento de pesos sinápticos dado pelo escalonamento homeostático, simulamos redes constituídas por 500 neurônios de integração-e-disparo com fuga, sendo 400 excitatórios e 100 inibitórios. Os modelos de sinapses são baseados em condutância (Vogels e Abbott, 2005)

e a plasticidade Hebbiana é o modelo STDP com tripletos (Pfister e Gerstner, 2006), ao qual adicionamos a dependência nos pesos sinápticos como descrito no trabalho de Morrison *et al.* (2007). O modelo de neurônio e sinapses estão explicados no apêndice C, enquanto que o modelo de tSTDP está explicado no apêndice D. Os parâmetros utilizados para os modelos local e de sinapses na simulação estão na tabela E.1. A implementação numérica tem intervalo de integração $\Delta t = 0,1$ ms, os detalhes são encontrados no apêndice E. Cada neurônio recebe, em média, 200 conexões excitatórias e 50 inibitórias, ou seja, a probabilidade de conexão é de 50%. As conexões excitatórias entre neurônios excitatórios seguem uma distribuição lognormal, com média $w_0 = 0,31$ nS e desvio padrão $\sigma_w = 0,15$ nS. O restante das conexões foi distribuída com estatística gaussiana. As conexões entre neurônios excitatórios tem média 0,5 e desvio padrão 0,25 nS, entre inibitórios e excitatórios com média 0,3 e desvio padrão 0,15 nS, e entre neurônios inibitórios a média é 0,2 com desvio padrão de 0,1 nS.

A maioria dos parâmetros foi retirado de trabalhos anteriores. Os parâmetros livres são: os pesos sinápticos iniciais, a condutância de adaptação, as taxas de alteração sináptica dos modelo de homeostase e os tempo característico do estimador de atividade. Ajustamos esses parâmetros de modo que os neurônios excitatórios tivessem atividade basal em torno de 0,5 Hz (Figura 3.7a), com atividade assíncrona irregular (Figura 3.8a) e dinâmica dos pesos estável (Figura 3.9a, $t < 0$). O tempo característico do filtro dos trens de pulsos $\nu(t)$ foi escolhido de modo que ele tivesse dinâmica similar à concentração intracelular de cálcio (Helmchen *et al.*, 1996). Os parâmetros do modelo IDF foram retirados do trabalho de Vogels e Abbott (2005), da regra tSTDP do trabalho de Pfister e Gerstner (2006) e a dependência da STDP nos pesos sináptico do trabalho de Morrison *et al.* (2007). A corrente de adaptação foi ajustada para não haver explosão de atividade ao repetirmos o protocolo experimental, como descrito no trabalho de Turrigiano *et al.* (1998). A dependência do canal NMDA no potencial do neurônio pós-sináptico e seus parâmetros foram retirados do trabalho de Jahr e Stevens (1990).

O protocolo de indução de atenuação de sinapses foi reproduzido zerando as conexões inibitórias em $t = 0$. A partir desse momento a atividade da rede aumenta de aproximadamente 0,5 para 1,5 Hz (Figuras 3.7 e 3.9b), apresentando eventos sincronizados (Figura 3.8 e 3.9c). Para $t \leq 0$, a rede encontrava-se no ponto fixo da dinâmica dos pesos, como previsto pela análise de campo-médio (Figura 3.5C). Ao desativarmos as conexões inibitórias em $t = 0$, a atividade da rede, representada por ν na Figura 3.5, aumenta, o que faz com que Δw seja negativo. Ou seja, com a atividade acima do ponto fixo, os pesos sinápticos excitatórios são decrementados. A medida que a atividade retorna ao ponto fixo, o módulo da taxa de alteração sináptica diminui, fazendo com que a forma da evolução temporal dos pesos normalizados seja convexa (Figura 3.9a).

Ambos os casos simulados reproduzem os dados experimentais extraídos do trabalho de Iбата *et al.* (2008): indução do decrescimento sináptico pela LTD da tSTDP (linha cheia na Figura 3.9a) e indução do decrescimento por mecanismo específico, dado pelo modelo SDN

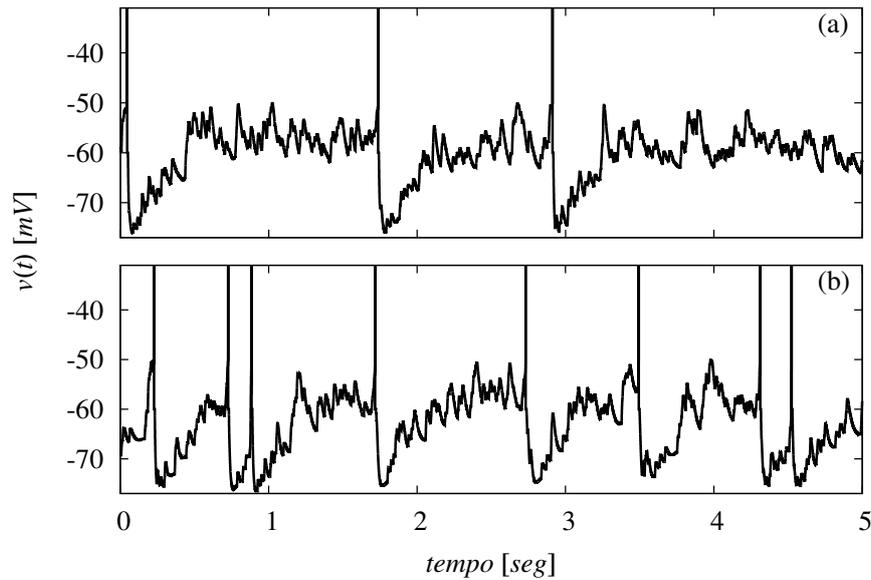


Figura 3.7: Evolução temporal do potencial de membrana de um neurônio da rede antes e após a desativação de conexões inibitórias.

(a), Neurônio com atividade basal em torno de 0,5 Hz.

(b), O bloqueio de sinapses inibitórias em $t = 0$ faz com que a atividade dos neurônios seja elevada, com frequência 1,5 Hz, aproximadamente.

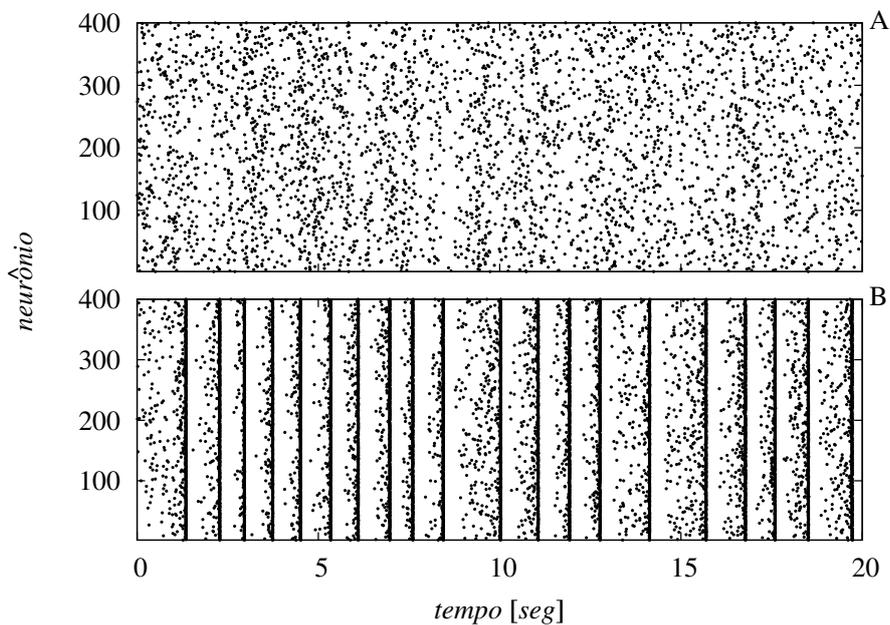


Figura 3.8: Instantes dos disparos de potenciais de ação dos neurônios excitatórios antes e após a desativação de sinapses inibitórias. Os pontos indicam os instantes (eixo das abcissas) em que o neurônio (eixo das ordenadas) dispara um potencial de ação.

A, A rede em estado basal possui atividade assíncrona e irregular.

B, Com a desativação das conexões inibitórias, a atividade da rede aumenta e há eventos sincronizados.

(linha tracejada na Figura 3.9a). Há mais decremento nos pesos sinápticos na simulação envolvendo o modelo de decrescimento específico (Equação 3.20), mas as duas simulações resultam em dinâmica dentro dos desvios padrões dos dados experimentais. Como as duas simulações resultaram na evolução temporal da atividade semelhante, mostramos somente o caso completo, onde temos os três modelos de plasticidade atuando conjuntamente: tSTDP, crescimento de pesos sinápticos e atenuação sináptica. Uma taxa de amostragem baixa, acumulando o número de potenciais de ação a cada 5 segundos, mostra que em $t = 0$ há um incremento na frequência de disparos de potenciais de ação da rede, que decai a medida que o tempo evolui (Figura 3.9b). No entanto, uma taxa de amostragem menor, com média computada a cada 100 ms, revela os eventos sincronizados mostrados no gráfico de instantes de disparo (Figura 3.8b).

A distribuição dos pesos sinápticos também é mantida em ambos os casos, devido ao fato de tanto a LTD quanto o modelo de atenuação sináptica dependerem dos pesos das conexões alteradas. A Figura 3.10A mostra a relação entre os pesos após 24 horas de simulação com as conexões inibitórias desativadas e os pesos no instante de sua desativação. Construímos esses gráficos da mesma forma que a figura 4a do trabalho de Turrigiano *et al.* (1998), onde os pontos são definidos pelo ordenamento dos mEPSCs após 48 horas de aplicação de BIC e antes da aplicação. A Figura 3.10B apresenta a probabilidade cumulativa dos pesos sinápticos excitatórios com três curvas: *i* no instante da desativação de sinapses inibitórias (indicado por Cntrl¹²); *ii* após 24 horas de desativação (indicado por BIC); e *iii* após 24 horas escalonada pelo fator encontrado na Figura 3.10A (indicado por Esc. Bic).

3.3.5 Protocolo experimental

Um dos resultados da reprodução do protocolo experimental de indução de atenuação sináptica foi obtido através da plasticidade LTD, que é parte da STDP. Tatavarty *et al.* (2013) sugerem que a homeostase e a LTD envolvem processos bioquímicos diferentes. No entanto, a LTD pode estar envolvida na manutenção rápida do regime de atividade basal. Como teste para a verificação da sua contribuição no mecanismo de homeostase, propomos dois protocolos experimentais (Figura 3.11). O primeiro protocolo consiste em desativar sinapses inibitórias através de BIC ou PTX ao mesmo tempo que parte dos neurônios excitatórios são desativados com aplicação de TTX (Figura 3.11A). Desse modo parte dos neurônios excitatórios estarão hiperativos enquanto outros estarão quiescentes. O segundo protocolo consiste em mapear dois neurônios excitatórios que compartilham o mesmo neurônio pós-sináptico e hiperativar, por meio de optogenética, um dos neurônios pré e o pós-sináptico (Figura 3.11B). O último protocolo foi baseado no trabalho de Goold e Nicoll (2010). Os autores desse trabalho usam uma conexão aferente que compartilha dois neurônios pós-sinápticos. A entrada é incrementada e um dos neurônios pós-sinápticos recebe fotoestimulação, o que induz atenuação sináptica na conexão com o neurônio hiperativo.

¹²Abreviação de Controle.

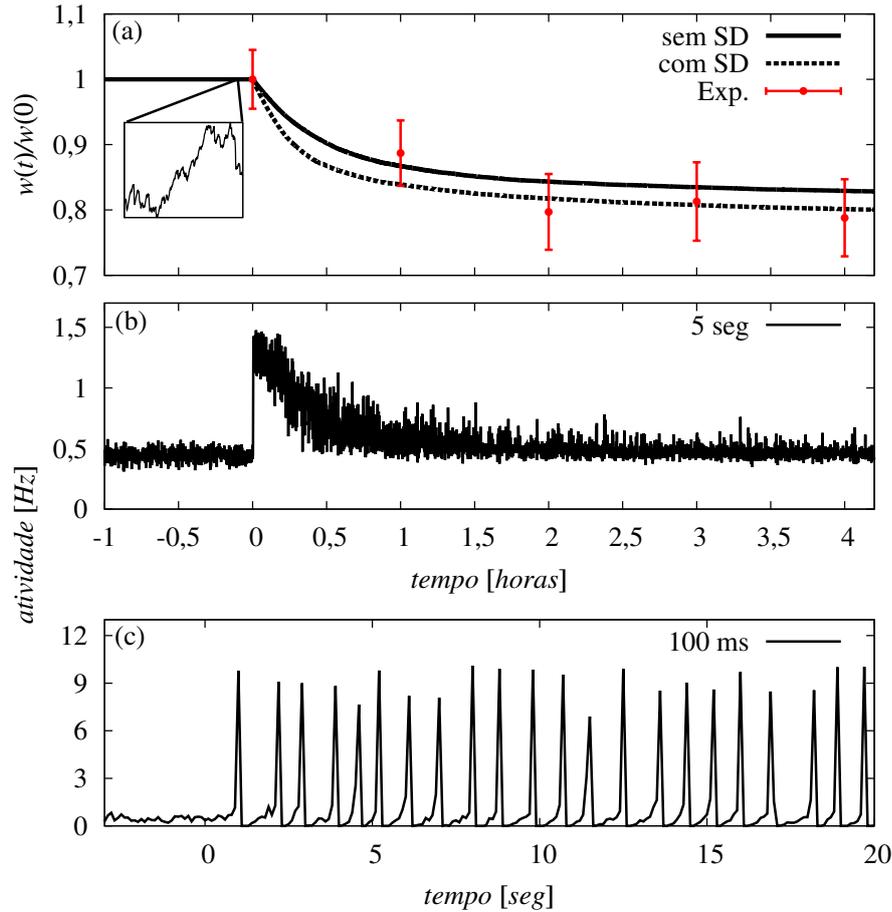


Figura 3.9: Dinâmica da média normalizada dos pesos de conexões excitatórias e da evolução temporal da atividade no protocolo de indução de atenuação de sinapses.

(a), *Evolução temporal da média normalizada, $w(t)/w(0)$, das sinapses excitatórias. As sinapses inibitórias são desativadas em $t = 0$ e, ao apresentar atividade basal, pesos sinápticos flutuam em torno das condições iniciais (gráfico embutido). Pontos com barras de erro correspondem aos pontos experimentais retirados do trabalho de Iyata et al. (2008). A dinâmica dos pesos na simulação sem o modelo de decrescimento de pesos (SD) é mostrada em linha cheia, enquanto que a simulação envolvendo o modelo é apresentada em linha tracejada.*

(b), *Frequência média de disparos de potenciais de ação dos neurônios excitatórios correspondente à simulação apresentada em linha tracejada em (a). A frequência é calculada em intervalos de 5 segundos.*

(c), *Equivalente ao gráfico em (b), com frequência calculada em intervalos de 100 ms. Os picos de atividade para $t > 0$ correspondem aos potenciais de ação sincronizados (Figura 3.8b).*

Se a LTD da STDP tiver alguma importância na homeostase, os dois protocolos sugeridos devem ter resultados semelhantes. A conexão entre os neurônios hiperativos deve diminuir com o tempo enquanto que a conexão que tem neurônio pré-sináptico inativo ou em atividade basal deve permanecer com intensidade parecida com a inicial, ou seja, antes do início do protocolo (Figura 3.11C). Caso mecanismos homeostáticos sobreponham a LTD, ambas conexões devem ser atenuadas de maneira semelhante. A diferença nos resultados tem origem na forma como as atividades geram modificações sinápticas. Na LTD, a atividade de ambos

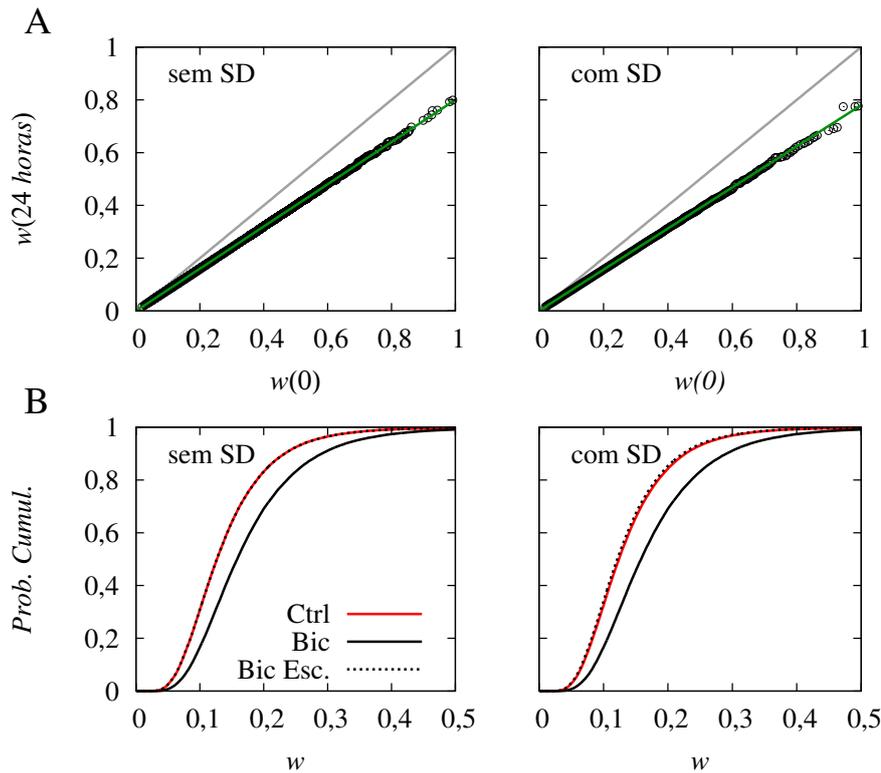


Figura 3.10: Comparação dos pesos sinápticos antes e após 24 horas de desativação de sinapses inibitórias.

A, Comparação entre os pesos após 24 horas com conexões inibitórias desativadas e pesos no instante da desativação. Os pontos no gráfico à esquerda correspondem à simulação sem o modelo de atenuação de sinapses (*sem SD*) e à direita com o modelo (*com SD*). Os pesos são ordenados e então comparados (Turrigiano *et al.*, 1998).

B, Distribuição cumulativa dos pesos sem (esquerda) e com (direita) o modelo de atenuação sináptica. *Ctrl*, *Bic* e *Bic Esc.* indicam período em condições de controle, ou seja, antes do início do protocolo, após 24 horas do início do protocolo e escalonamento do anterior, respectivamente.

os neurônios, pré e pós-sinápticos, interfere na intensidade da alteração, enquanto que na homeostase só a atividade do neurônio pós-sináptico importa para a plasticidade de todas as conexões aferentes.

3.4 Relação com mecanismos bioquímicos

Os dois modelos de homeostase propostos nesse capítulo são fenomenológicos e envolvem variáveis abstratas. Essas variáveis podem ser relacionadas com certos processos bioquímicos presentes nas sinapses, como a dinâmica de concentrações de proteínas devido à entrada de moléculas de cálcio (Blackman *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2012; Sun e Turrigiano, 2011). A concentração de cálcio é um indicador da atividade do neurônio, como mostrado no trabalho de Helmchen *et al.* (1996), onde eles também mostraram que o tempo característico do cálcio é em torno de 100 ms. Assim, podemos associar a concentração de cálcio diretamente à variável $\nu(t)$ e a dinâmica das concentrações proteicas aos reguladores $x_i(t)$ e aos estimadores

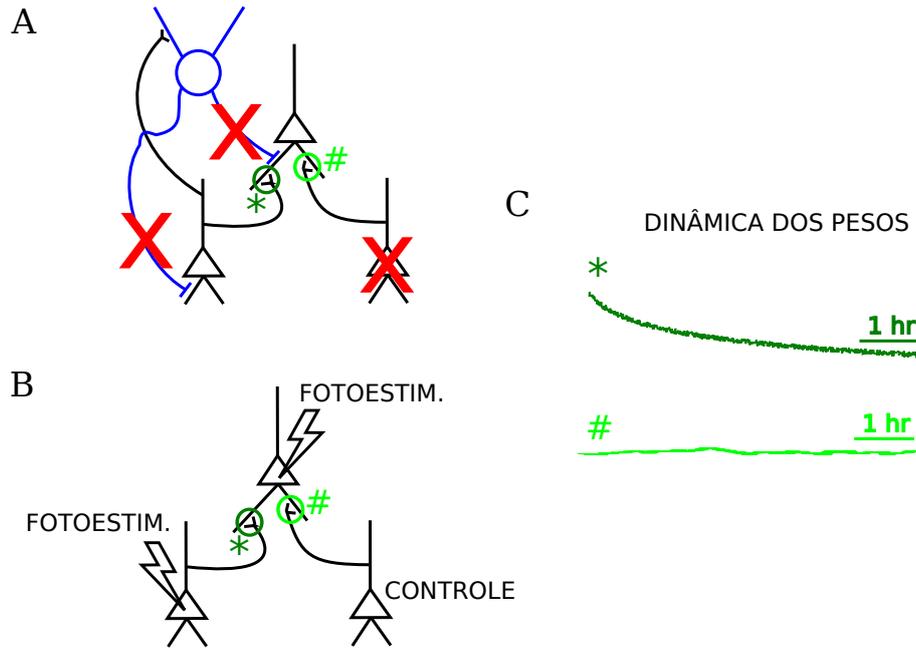


Figura 3.11: Sugestões para protocolos experimentais para estudo da contribuição da LTD na homeostase.

A, Rede *in vitro* com neurônios inibitórios (círculo azul) e excitatórios (triângulos). Inativa-se as conexões sinápticas inibitórias por aplicação de BIC ou PTX. Também desativa-se alguns neurônios excitatórios com TTX. Alguns neurônios excitatórios terão suas atividades incrementadas e outros suprimidas.

B, Arranjo experimental tal que dois neurônios excitatórios compartilham um neurônio pós-sináptico. Um dos neurônios pré-sinápticos e o pós-sináptico são estimulados por fotoestimulação para ter sua atividade aumentada. O outro neurônio pré-sináptico permanece com atividade basal.

C, Resultado da implementação dos dois protocolos se a LTD tiver influência na homeostase. As sinapses de **A** e **B** marcadas com # não terão alteração considerável enquanto que as sinapses marcadas com * serão decrementadas após longo período.

de atividade $\bar{v}_i(t)$.

Durante períodos quiescentes as variáveis $x_i(t)$, as quais descrevemos como reguladores, tem uma dinâmica exponencial do tipo $1 - \exp(-t/\tau_i)$, que é compatível com a descrição da evolução temporal da expressão superficial da proteína *Integrin $\beta 3$* (Cingolani *et al.*, 2008). Diferentemente, os estimadores de atividade $\bar{v}_i(t)$ representam a atividade do neurônio pós-sináptico com resposta relacionada ao tempo característico τ_i . Seeburg e Sheng (2008) mostraram que a proteína Plk2¹³ tem sua concentração lentamente incrementada quando o neurônio está com atividade elevada, saturando aproximadamente 8 horas após o início do protocolo. Outras proteínas podem ter relação com as variáveis abstratas dos modelos de homeostase, como o GKAP (Shin *et al.*, 2012), PSD-93 e PSD-95 (Sun e Turrigiano, 2011), ou MeCP2 (Blackman *et al.*, 2012). Portanto, experimentos são necessários para obtermos mais detalhes na relação entre os tempos característicos da dinâmica de diferentes proteínas e os mecanismos de homeostase.

Apresentamos o desenvolvimento de modelos de escalonamento homeostático nesse capí-

¹³Do inglês *Polo-Like Kinase 2*.

tulo. A novidade nos modelos de crescimento e atenuação sináptico é a inclusão de múltiplas escalas temporais. Isso permite que tanto modificações rápidas nas intensidades das conexões quanto alterações de longa duração na atividade neural sejam estabilizados, gerando uma atividade basal. Nessa classificação consideramos que regras de plasticidade Hebbianas são modificações rápidas, enquanto que mudanças abruptas da atividade, como hiperexcitabilidade ou inatividade, são alterações na atividade neural. Tendo modelos que descrevem corretamente o comportamento de pesos sinápticos, a continuação do trabalho envolve a aplicação deles — com as modificações necessárias — para o aprendizado e recuperação de memórias, tema do próximo capítulo.

Capítulo 4

Aprendizado não-supervisionado

Nesse capítulo apresentamos as regras de modificação sináptica que possibilitam o aprendizado não-supervisionado de padrões espaciais. Esse trabalho foi desenvolvido em coautoria com Friedemann Zenke, aluno de doutorado na *École Polytechnique Fédérale de Lausanne* durante o período do desenvolvimento do modelo. O trabalho foi apresentado em congresso internacional na forma de pôster (Zenke, Agnes, e Gerstner, 2014a) e um artigo científico sobre o modelo está submetido (Zenke, Agnes, e Gerstner, 2014b).

Consideramos o caso de codificação de padrões pela atividade dos neurônios de uma rede, definida como codificação por taxa de disparos de potenciais de ação. Como no Capítulo 2, memórias são configurações espaciais das células da rede. A diferença é que há o período de aprendizado, no qual os padrões têm entrada externa intensificada, e após há o período de recuperação dessas memórias. Utilizamos o mesmo modelo de neurônio do estudo da homeostase, o modelo de integração-e-disparo com fuga, detalhado no apêndice C. A regra de plasticidade sináptica é baseada no modelo de STDP com tripletos (Pfister e Gerstner, 2006) com a adição do modelo de crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático. Além de regras de modificação sináptica em conexões excitatórias, implementamos alterações sinápticas em conexões inibitórias (Vogels *et al.*, 2011).

4.1 Quebra da explosão de atividade por plasticidade heterosináptica

Para a aquisição de memórias espaciais, consideramos o modelo de STDP com tripletos (tSTDP), que tem na sua implementação a alteração dos pesos sinápticos nos instantes que os neurônios pré e pós-sinápticos disparam potenciais de ação. Primeiro apresentamos a análise de campo-médio e em seguida a implementação da modificação da tSTDP em redes de neurônios. Dependendo da configuração dos parâmetros, esse modelo é instável quando o aprendizado por elevação de taxa de disparos de potenciais ação é implementado ou não apresenta aquisição de memórias. A instabilidade constitui em uma explosão da atividade da rede por realimentação na alteração sináptica, de modo que quanto maior a atividade,

maior o aumento nas sinapses, o que gera ainda maior atividade. Assim, um mecanismo de quebra dessa explosão é proposto, que é definido por uma plasticidade heterosináptica.

4.1.1 Campo-médio

Assim como no estudo da homeostase, primeiro analisamos as regras de modificação sináptica em sua versão de campo-médio. Considerando o modelo tSTDP, podemos reescrevê-lo na forma de alteração por taxa de disparos de potenciais de ação como (detalhes no Apêndice D)

$$\begin{aligned} \frac{dw(t)}{dt} &= A_+ \tau_+ \tau_y [\nu(t)]^3 + A'_+ \tau_+ [\nu(t)]^2 - A_- \tau_- [\nu(t)]^2 - A'_- \tau_- \tau_x [\nu(t)]^3 \\ &= A [\nu(t)]^2 [\nu(t) - \Theta], \end{aligned} \quad (4.1)$$

onde

$$\Theta = \frac{A_- \tau_- - A'_+ \tau_+}{A_+ \tau_+ \tau_y - A_- \tau_- \tau_x} \quad (4.2)$$

e

$$A = [A_+ \tau_+ \tau_y - A_- \tau_- \tau_x]. \quad (4.3)$$

Dependendo dos valores dos parâmetros do modelo, quatro resultados são obtidos, no entanto analisaremos dois casos especiais, mostrados nas Figuras 4.1A e 4.1B.

Pfister e Gerstner (2006) ajustaram os parâmetros do modelo tSTDP baseados em experimentos envolvendo neurônios do córtex visual (Sjöström *et al.*, 2001) e o hipocampo (Wang *et al.*, 2005) de camundongos. O primeiro caso tem conjunto de parâmetros que resulta em $A > 0$ e $\Theta > 0$. Desso modo, Θ gera um ponto fixo instável na análise de campo-médio, ou seja, atividades abaixo desse limiar fazem com que as sinapses enfraqueçam, enquanto que atividades acima aumentam as intensidades das conexões (Figura 4.1A). O ajuste aos dados de experimentos com neurônio do hipocampo do camundongo retorna em $A < 0$ e $\Theta > 0$, e então Θ é um ponto fixo estável de atividade da população de neurônios (Figura 4.1B). Podemos considerar o segundo caso como o mais indicado para uma atividade estável dos neurônios, no entanto ele não permite que haja aprendizado por elevação da atividade de grupos de neurônios.

A memória associativa estudada no primeiro capítulo dessa tese é baseada na regra de Hebb. Essa regra estabelece que neurônios com atividade semelhante tem as conexões entre si aumentadas. Assim, ao acionar externamente um conjunto de neurônios, suas conexões recorrentes são fortalecidas. Após um período de aprendizado, a ativação de parte desse grupo pode ativar o restante por suas conexões estarem fortalecidas, conhecido como memória associativa (Agnes *et al.*, 2012c; Hertz *et al.*, 1991; Romani *et al.*, 2013). Ou a breve ativação do grupo pode manter ele ativo por um período maior de tempo, definido como memória de trabalho (Lisman *et al.*, 1998; Mongillo *et al.*, 2008; Sanders *et al.*, 2013). Nesse protocolo de aprendizado, o sistema descrito pela Figura 4.1B (com $A < 0$ e $\Theta > 0$) atenua

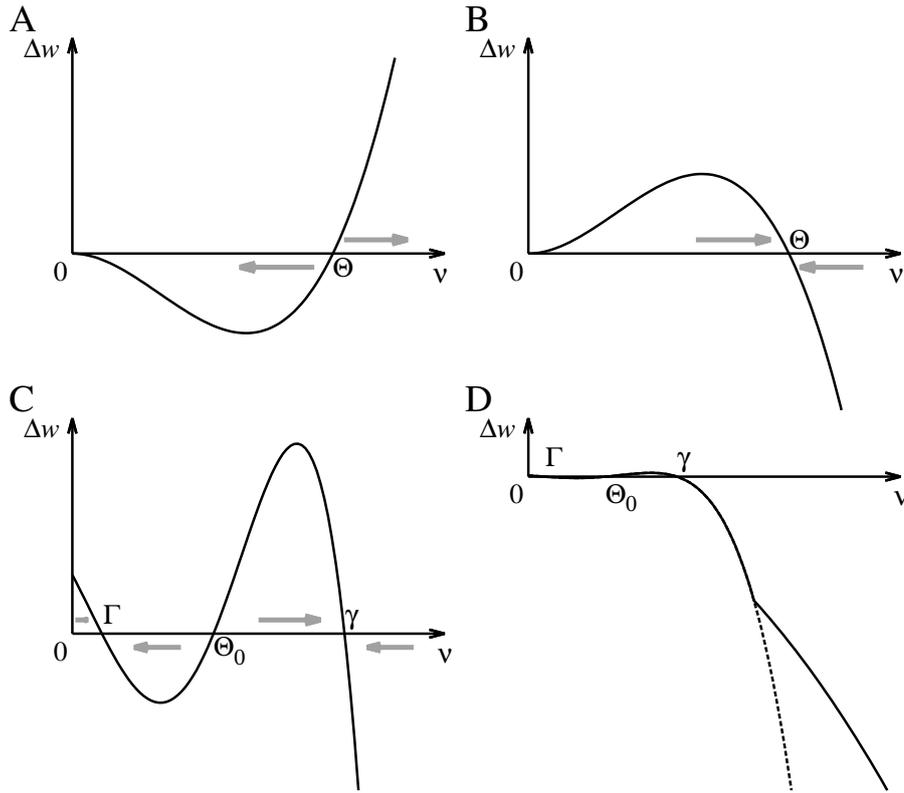


Figura 4.1: Alteração sináptica, Δw , em função da atividade média da população de neurônios, ν .

A, Gráfico do modelo tSTDP com aproximação de campo-médio com escolha de parâmetros tais que Θ seja um ponto fixo instável. Atividade baixa, $\nu < \Theta$, diminui os pesos sinápticos até a atividade cessar. Atividade excessiva, $\nu > \Theta$, faz com que os pesos cresçam proporcionalmente à atividade elevada ao cubo, fazendo com que a atividade exploda.

B, Há outra possibilidade de seleção do conjunto de parâmetros do modelo tSTDP no qual o ponto fixo dado por Θ é estável, porém não há aprendizado por elevação da atividade.

C, Correção do caso instável do modelo tSTDP com a adição de termo com potência $\kappa > 3$ (Equação 4.5), gerando o ponto fixo estável representado por γ . Também incluímos um termo correspondente ao modelo de intensificação de pesos por homeostase, $\Delta w \propto \exp(-\nu/\nu^*)$. Assim há dois pontos fixos estáveis: $\nu = \Gamma$ e $\nu = \gamma$, sendo o primeiro da atividade basal e o segundo da recuperação de memória.

D, Diferença entre os modelos das Equações 4.5a (linha tracejada) e 4.5c (linha cheia). Para atividades extremamente elevadas o decaimento é mais intenso para o termo da Equação 4.5a (linha tracejada) do que o da Equação 4.5c (linha cheia).

conexões entre neurônios de um dado conjunto se eles tem sua atividade elevada por um certo período, ao consideramos Θ como atividade basal. Ao contrário, se $A > 0$ (Figura 4.1A), a atividade basal é representada por $\nu = 0$, e as conexões recorrentes de um grupo de neurônios são incrementadas enquanto esse grupo tiver atividade $\nu > \Theta$.

Desse modo, o sistema base ideal para apresentar aprendizado não-supervisionado tendo memória associativa ou de trabalho é o descrito pela Figura 4.1A. Por tratarmos de aprendizado não-supervisionado de padrões espaciais nesse capítulo, escolhemos a versão mínima da tSTDP que, de acordo com Pfister e Gerstner (2006) tem $A'_+ = A'_- = 0$. No entanto,

os dois regimes de atividade assintóticos desse sistema são indesejáveis do ponto de vista biológico (Turrigiano e Nelson, 2004; Zenke *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2002). Há dois pontos fixos estáveis no sistema: $\nu = 0$ e $\nu \rightarrow \infty$. O primeiro problema é solucionado com uma regra de plasticidade homeostática, como o crescimento de pesos sinápticos, que apresentamos no Capítulo 3. O segundo necessita uma atenuação de sinapses para alta atividade, de modo que haja um contrabalanço ao fator $[\nu(t)]^3$ do modelo tSTDP (Equação 4.1). Com essa hipótese, propomos a inclusão em um termo na Equação 4.1 que, conjuntamente com o modelo SUP, fica

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha e^{\nu(t)/\nu^*} + A_+ \tau_+ \tau_y [\nu(t)]^3 - A_- \tau_- [\nu(t)]^2 - \eta f(\nu, w), \quad (4.4)$$

onde α e η são as taxas de alteração da homeostase e do novo termo composto pela função $f(\nu, w)$, respectivamente, e ν^* é um parâmetro do modelo SUP.

Tendo como base trabalhos experimentais, apresentamos três funções diferentes para o modelo, dadas por

$$f(\nu, w) = [\nu(t)]^\kappa \quad (4.5a)$$

$$f(\nu, w) = [\nu(t)]^\kappa [w(t) - w^*] \quad (4.5b)$$

$$f(\nu, w) = \left| A_+ \tau_+ \tau_y [\nu(t)]^3 - \eta [\nu(t)]^\kappa \right|_+ - A_+ \tau_+ \tau_y [\nu(t)]^3. \quad (4.5c)$$

No conjunto de Equações 4.5 κ é uma constante, w^* é um limiar constante e $|x|_+$ é uma função retificação: $|x|_+ = x$ se $x > 0$, e $|x|_+ = 0$ caso contrário. A função definida pela Equação 4.5c transforma o primeiro termo da Equação 4.1 em um retificador, assim podemos reescrever a regra total desse caso como

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha e^{\nu(t)/\nu^*} + \left| A_+ \tau_+ \tau_y [\nu(t)]^3 - \eta [\nu(t)]^\kappa \right|_+ - A_- \tau_- [\nu(t)]^2. \quad (4.6)$$

Trabalhos experimentais recentes mostraram que há um tipo de plasticidade que é acionado por potenciais de ação do neurônio pós-sináptico que são temporalmente próximos (Ho *et al.*, 2009; Hu *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2012). Distintas formas na alteração são apresentados nos diferentes trabalhos. Lee *et al.* (2012) mostraram que, ao estimular neurônios com trens de pulsos de alta frequência, os pesos sinápticos de conexões aferentes são alterados dependendo da intensidade da conexão. O protocolo envolve a apresentação de dez trens de cinco pulsos, em 1 Hz (frequência dos trens de pulsos), com separação temporal de 5 ms (100 Hz) entre pulsos no trem de pulsos. Após a implementação do protocolo, as conexões com baixa intensidade são fortalecidas e as com alta intensidade são enfraquecidas. Um modelo baseado em cálcio foi proposto pelo mesmo grupo de pesquisa (Chen *et al.*, 2013). No entanto, os autores não apresentam formação ou manutenção de memórias com o seu modelo. Esses resultados experimentais são base para a função dada pela Equação 4.5b.

Ho *et al.* (2009) apresentaram resultados nos quais conexões em formação no hipocampo

são atenuadas sempre que os neurônios pós-sinápticos disparam em alta frequência, sendo base para a função descrita pela Equação 4.5a. Os protocolos utilizados são semelhantes aos do trabalho de Lee *et al.* (2012), com trens ou rajadas de potenciais de ação de 100 Hz com 5 potenciais de ação. A função $f(\nu, w)$ descrita na Equação 4.5c é baseada no trabalho experimental publicado por Hu *et al.* (2005), onde os autores apresentam resultados de um protocolo experimental envolvendo indução de LTP seguida de convulsões. A LTP é induzida pela estimulação de alta frequência (HFS) e a hiperexcitabilidade pela aplicação de bicuculina (BIC), que bloqueia temporariamente sinapses inibitórias, fazendo os neurônios produzirem rajadas de potenciais de ação. Resumidamente, eles apresentam uma reversão do incremento gerado pelo protocolo de LTP durante a convulsão se a atividade é muito elevada.

A Figura 4.1C mostra a relação entre a alteração dos pesos sinápticos recorrentes, Δw , e a taxa de disparos de potenciais de ação da população de neurônios, ν , com o novo termo que quebra a explosão de atividade e o modelo SUP. Diferentemente dos casos anteriores, a regra completa gera três pontos fixos, dois estáveis e um instável. Os pontos estáveis são dados por $\nu = \Gamma$ e $\nu = \gamma$, enquanto que o ponto instável é dado por $\nu = \Theta_0 \gtrsim \Theta$. Todas as três regras dadas pela Equação 4.5 retornam a relação $\Delta w \times \nu$ dada pela Figura 4.1C em condições específicas. O caso gerado pela Equação 4.5b faz com que os pontos fixos do sistema dependam do peso sináptico $w(t)$. As outras duas regras (Equações 4.5a e 4.5c) diferem para altas atividades, sendo que o último caso tem atenuação sináptica mais branda que o primeiro (Figura 4.1D).

Nas Equações 4.4 e 4.5 não há distinção entre atividade de neurônios pré e pós-sinápticos. Ao considerarmos aquisição de memórias é útil estabelecermos populações diferentes. A partir da regra de tSTDP com implementação nos instantes dos disparos de potenciais de ação podemos reescrever a Equação 4.4 como

$$\frac{dw_{ij}(t)}{dt} = \alpha \exp\left[\frac{\nu_i(t)}{\nu^*}\right] + A\nu_i(t)\nu_j(t) [\nu_i(t) - \Theta] - \eta f(\nu_i, w), \quad (4.7)$$

onde i representa o neurônio (ou população) pós-sináptico e j o pré-sináptico.

Na análise de campo-médio com aprendizado consideramos duas populações neurais: uma correspondente ao padrão espacial a ser memorizado e o restante da rede. O padrão espacial é um conjunto de neurônios que recebe estímulo externo mais intenso durante o período de aprendizado, tal que sua atividade aumenta: $\Theta_0 < \nu_{\text{padrão}}(t) < \gamma$, $t \in [t_0, t_0 + T]$, onde t_0 e T são o instante inicial e o período de aprendizado, respectivamente. A Figura 4.2 mostra um esquema do resultado esperado desse protocolo. Na figura ainda consideramos que a rede tem regime basal $\nu = \Gamma$, que é gerado pelo modelo de crescimento sináptico (Capítulo 3).

Nas simulações a rede de neurônios é iniciada com conexões aleatórias (detalhes na próxima seção), tendo uma atividade basal dada pelo ponto fixo da dinâmica dos pesos sinápticos. A regra de plasticidade para conexões excitatórias na versão campo-médio é

dada pela equação

$$\frac{dw_{ij}(t)}{dt} = A\nu_i(t)\nu_j(t)[\nu_i(t) - \Theta] + \alpha e^{-\frac{\nu_i(t)}{\nu^*}} - \eta_0[\nu_i(t)]^\kappa \quad (4.8)$$

e a plasticidade de conexões inibitórias por

$$\frac{dw_{ij}(t)}{dt} = B_0\nu_j(t)[\nu_i(t) - \Theta_I]. \quad (4.9)$$

Na Equação 4.8 os índices i e j indicam os neurônios excitatórios pós e pré-sináptico, respectivamente. Na Equação 4.9 o índice i indica o neurônio pós-sináptico excitatório, enquanto que j indica o neurônio pré-sináptico inibitório. Consideramos o caso em que $\kappa = 4$ e $\nu^* = 0,06$, $\Theta \approx 8$ Hz, $A = 1,12 \times 10^{-5}$ nSms², $\alpha = 0,1 \times 10^{-5}$ nSms e $\eta_0 = 0,02 \times 10^{-4}$ nSms ^{$\kappa-1$} na plasticidade em conexões excitatórias, e $\Theta_I = 1$ Hz e $B_0 = 5 \times 10^{-4}$ nSms em conexões inibitórias. A análise gráfica considerando $\nu_i(t) = \nu_j(t) = \nu(t)$ indica que o ponto fixo correspondente a atividade basal é em torno de 1 Hz enquanto que o ponto fixo do aprendizado/recuperação é em torno de 40 Hz (Figura 4.2A, linha tracejada azul).

A Figura 4.2 mostra como as conexões sinápticas são alteradas considerando duas populações neurais: uma pré (ν_j) e outra pós-sináptica (ν_i). A linha tracejada azul é a diagonal e indica o que acontece ao considerarmos conexões recorrentes de uma população de neurônios ($\nu_j = \nu_i = \nu$ como na Figura 4.1C). Podemos notar que os esquemas dados pelas Figuras 4.2B e 4.2C são reproduzidos pela dinâmica dessa plasticidade sináptica. Se uma população tem atividade elevada de 1 para 25 Hz, suas conexões recorrentes são incrementadas. Supondo que a atividade desse grupo também incrementa levemente o resto da rede, que sai do regime basal (de 1 Hz para 5 Hz, por exemplo), as conexões recorrentes do restante da rede são levemente decrementadas. Conexões aferentes ao grupo associado ao padrão espacial são decrementadas e de saída do padrão levemente atenuadas.

4.1.2 Modificação sináptica nos instantes dos disparos de potenciais de ação

A implementação em tempo real que leva em conta o efeito causal da STDP é realizado através de modificações nos pesos sinápticos cada vez que um dos neurônios envolvidos na sinapse dispara um potenciais de ação. Assim, a plasticidade heterosináptica pode ser mapeada do campo-médio para a implementação por instantes de disparos de potenciais de ação. Apresentamos aqui resultados contendo a função $f(\nu_i, w)$ dada pela Equação 4.5c. Também utilizamos $A'_+ = A'_- = 0$ que, pela definição de Pfister e Gerstner (2006), é o modelo tSTDP mínimo. Assim, o último termo à direita da Equação 4.7 corresponde a uma atualização dos pesos aferentes cada vez que o neurônio pós-sináptico dispara. A sua implementação é à ligada implementação da LTP da tSTDP que, com dependência nos

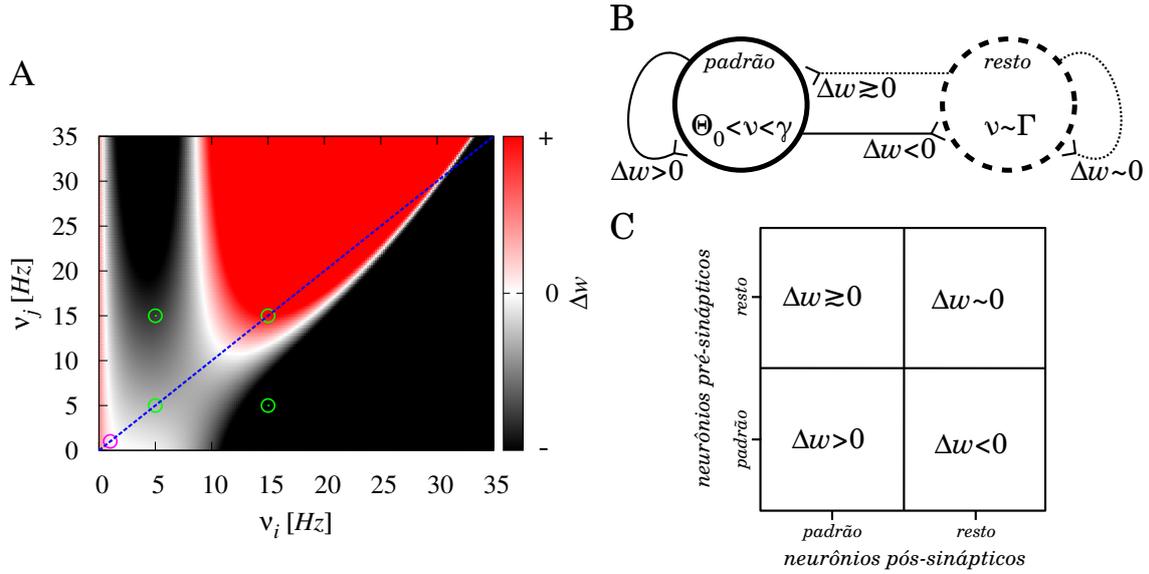


Figura 4.2: Alteração sináptica em função das atividades pré e pós-sinápticas.

A, Representação da Equação 4.8 em função das atividades pré (ν_j) e pós-sinápticas (ν_i). O círculo magenta representa a atividade basal, $\nu_i = \nu_j = 1$ Hz. Os círculos verdes correspondem ao período de aprendizado. O estímulo externo faz com que a atividade de um grupo de neurônios seja incrementado de 1 Hz para 25 Hz e, conseqüentemente, o resto da rede também tem a atividade incrementada, mas para 5 Hz.

B, Esquema representando as alterações sinápticas de **A**. Os círculos correspondem às populações da rede neural, o padrão em linha cheia e o resto da rede em linha tracejada. Os neurônios do padrão estão com atividade elevada devido a estímulo externo, $\Theta_0 < \nu_{\text{padrão}} < \gamma$, e a atividade do restante da rede é basal, $\nu_{\text{resto}} \sim \Gamma$. A conexão recorrente do padrão é incrementada e do resto da rede permanece estável. As conexões entre as populações tem pouco incremento (do resto para o padrão) ou decrescem (do padrão para o resto).

C, Representação do esquema em **B** utilizando a matriz sináptica. O eixo das abcissas corresponde aos neurônios pós-sinápticos da rede enquanto que o eixo das ordenadas aos pré-sinápticos. As populações do padrão e restante da rede estão representados por metade dos neurônios cada. A matriz sináptica indica a intensidade da alteração sináptica no caso $\Theta_0 < \nu_{\text{padrão}} < \gamma$ e $\nu_{\text{resto}} \sim \Gamma$.

instantes dos disparos de potenciais de ação, é escrita como

$$\frac{dw_{ij}}{dt} = \left| A_+ r_j(t) o_i(t - \epsilon) - \eta [\nu_i(t)]^{\kappa-1} \right|_+ \sum_k \delta(t - t_i^{k*}), \quad (4.10)$$

onde t_i^{k*} é o instante do disparo do k -ésimo potencial de ação do neurônio pós-sináptico i e $\nu_i(t)$ é um filtro do trem de potenciais de ação do neurônio pós-sináptico com tempo característico τ_ν e evolução temporal dada por

$$\frac{d\nu_i(t)}{dt} = -\frac{\nu_i(t)}{\tau_\nu} + \sum_k \delta(t - t_i^{k*}). \quad (4.11)$$

As variáveis $r_j(t)$ e $o_i(t)$ são filtros dos trens de pulsos dos neurônio pré e pós-sinápticos com tempos característicos τ_+ e τ_y , respectivamente (detalhes no Apêndice D). O termo ϵ é desprezível e indica que o peso sináptico deve ser atualizado antes do filtro $o_i(t)$.

Baseamos o $\nu_i(t)$ na concentração intracelular de cálcio, que tem tempo característico da ordem de 100 ms e pode ser utilizado para aferir a variação temporal da frequência de disparos de potenciais de ação de um neurônio (Helmchen *et al.*, 1996; Lütcke *et al.*, 2013). Desse modo, os tempos característicos dos filtros da tSTDP (Apêndice D) são da mesma ordem do tempo característico do tempo de decaimento sináptico, τ_ν , o que garante a estabilidade do ponto fixo γ (Zenke *et al.*, 2013).

4.2 Aprendizado não-supervisionado de memórias de trabalho

Testamos o modelo de plasticidade com um protocolo que envolve o aprendizado de p padrões espaciais. As simulações envolvem o modelo de integração-e-disparo com fuga, detalhado no Apêndice C, os modelo de tSTDP com a adição do termo heterosináptico (Equação 4.10) e o modelo iSTDP (detalhes no Apêndice D). O método de implementação está apresentado no Apêndice E. Utilizamos o passo de tempo $\Delta t = 0,2$ ms. A rede é formada por 2500 neurônios, sendo 2000 excitatórios e 500 inibitórios. Dois neurônios são conectados com probabilidade 0,1. A intensidade inicial das conexões segue distribuições gaussianas. As conexões entre neurônios excitatórios são plásticas, sendo alteradas de acordo com os modelos tSTDP, crescimento de pesos por escalonamento homeostático e decaimento heterosináptico. As sinapses inibitórios cujos neurônios pós-sinápticos são excitatórios são modificadas de acordo com o modelo iSTDP. As conexões são baseadas em condutância, contendo os canais AMPA e NMDA (sinapses excitatórias), e GABA_A e Kir(K) (sinapses inibitórias). Os detalhes estão nos Apêndices C, D e E.

Os parâmetros foram ajustados de maneira que os neurônios excitatórios tivessem atividade basal estável em torno de $\nu_{basal} = 1$ Hz (Figura 4.3a). Além das conexões recorrentes, cada neurônio é conectado a 100 neurônios externos independentes que disparam com estatística poissoniana a 1 Hz. Para a atividade da rede não ser governada pela entrada externa, a intensidade dessas conexões é menor que a conexão excitatória recorrente média, além de não apresentar canais NMDA (Figura 4.3b, corrente externa em linhas cinza e corrente excitatória recorrente em linha preta). Para a atividade basal ser assíncrona e irregular a atividade dos neurônios inibitórios foi ajustada para ser mais elevada que dos neurônios excitatórios (Figura 4.4A).

A adição da plasticidade em conexões de neurônios inibitórios para excitatórios foi motivada pela inclusão de mais um mecanismo que estabilizasse a atividade basal. Assim a rede sempre retorna para o ponto fixo correspondente à atividade basal depois de período de aprendizado ou recuperação de memórias. A plasticidade em conexões inibitórias (iSTDP) foi implementada como descrito no trabalho de Vogels *et al.* (2011). Nesse modelo a atividade dos neurônios excitatórios tem ponto fixo estável, ψ . Escolhemos os parâmetros tal que os pontos fixos da plasticidade em conexões excitatórias fosse similar ao ponto fixo dado

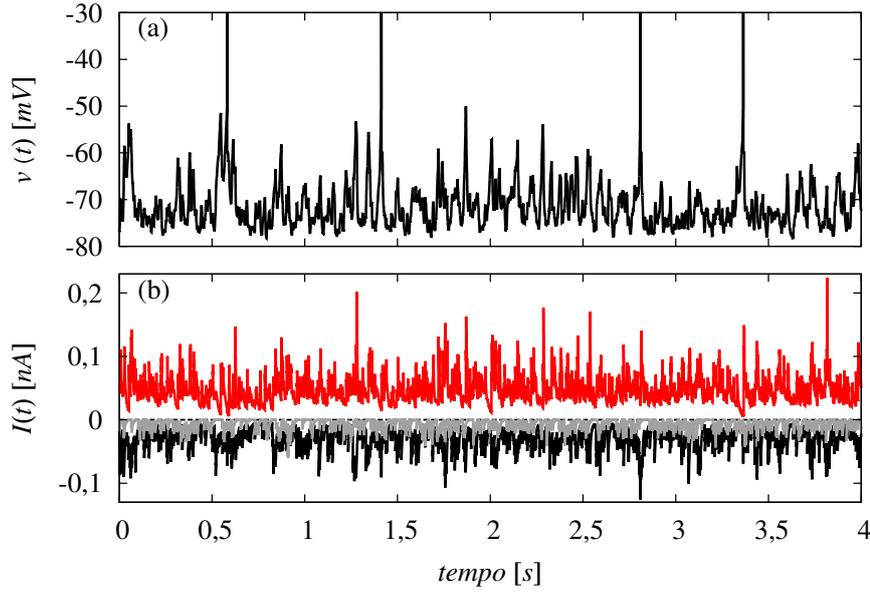


Figura 4.3: Dinâmica do potencial de membrana e das correntes sinápticas de entrada de um neurônio em atividade basal.

(a), *Evolução do potencial de membrana de um neurônio excitatório em regime basal.*

(b), *Dinâmica das correntes de entrada do neurônio mostrado em (a). Preto e cinza correspondem a correntes excitatórias recorrentes e externas, respectivamente. As sinapses externas (cinza) são menos intensas que as excitatórias recorrentes (preto), o que garante que a atividade da rede é reflexo de suas conexões recorrentes e não de correntes externas.*

para as conexões inibitórias, que corresponde ao regime basal (apresentamos no Apêndice D o modelo iSTDP e sua versão campo-médio). Os parâmetros correspondentes ao modelo de integração-e-disparo com fuga utilizados nas simulações estão na Tabela E.3, enquanto que os parâmetros para as regras de plasticidade estão na Tabela E.4.

Assim como na primeira parte dessa tese (Capítulo 2), utilizamos a ideia de padrões espaciais. A rede deve memorizar p padrões definidos pelos conjuntos $\{\xi_i^\mu\}$, $\mu = 1, \dots, p$ e $i = 1, \dots, N_{exc}$, onde N_{exc} é o número de neurônios excitatórios da rede. A variável ξ_i^μ obedece a distribuição

$$P(\xi_i^\mu) = a\delta_{\xi_i^\mu, 1} + (1 - a)\delta_{\xi_i^\mu, 0}. \quad (4.12)$$

Se $\xi_i^\mu = 1$, o neurônio i pertence ao padrão μ , e o contrário se $\xi_i^\mu = 0$. Definimos a probabilidade de um neurônio pertencer a um padrão como $a = 0,2$, assim cada padrão tem aproximadamente 400 neurônios de um total de 2000. Com a probabilidade de conexão sendo 10%, um neurônio do padrão recebe sinapses de aproximadamente 40 neurônios dos outros 400 do mesmo padrão.

O protocolo de aprendizado é definido pela apresentação dos padrões em ordem aleatória com intervalos entre as apresentações. No início da simulação um período de 0,5 e 2,5 segundos é escolhido aleatoriamente, no qual a rede recebe estímulo externo não-específico para manter a atividade basal (Figura 4.3 e Figura 4.4a, $1,5 < t < 1,52$ min). Após essa etapa,

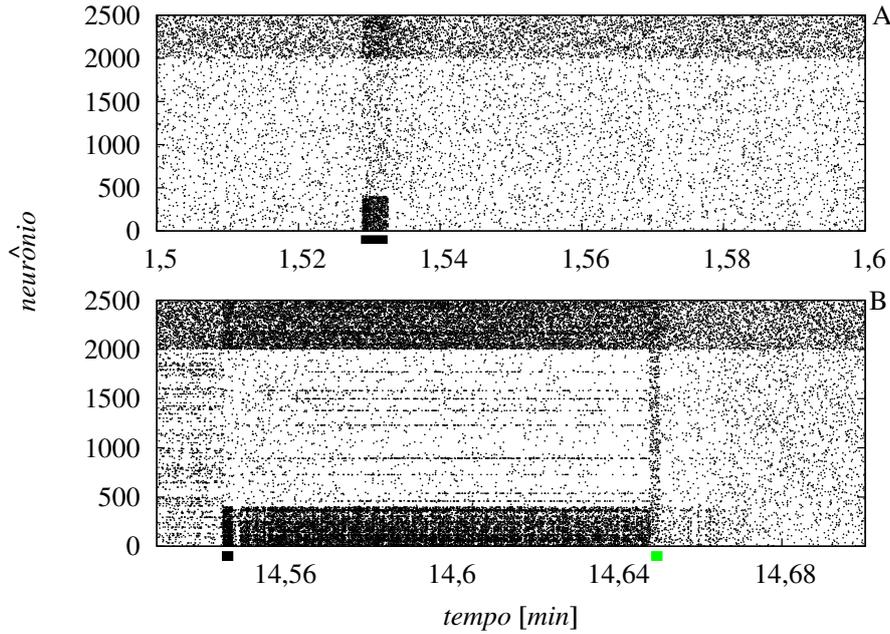


Figura 4.4: Instantes em que os neurônios da rede disparam potenciais de ação durante treinamento e recuperação de memória (cinco padrões espaciais).

A, Atividade basal da rede e ativação do padrão $\mu = 1$ durante o período de treinamento. A barra abaixo do eixo das abcissas corresponde ao tempo de entrada externa extra no padrão. Neurônios excitatórios têm índice 1 até 2000 enquanto que neurônios inibitórios 2001 até 2500.

B, Período de recuperação dos padrões, com ativação de $\mu = 1$ e consecutiva desativação durante apresentação de outro padrão. A barra verde indica o período de ativação de um padrão $\mu \neq 1$. Para $t > 14,68$ a atividade volta a ser assíncrona e irregular.

um dos padrões é escolhido com probabilidade $1/p$ para receber estímulo externo extra durante um intervalo entre 50 e 250 ms. Ao término da apresentação desse padrão o processo é reiniciado. A apresentação do padrão corresponde a um aumento na frequência em que os neurônios externos disparam potenciais de ação em 95% dos neurônios do padrão e 0,5% dos neurônios não pertencentes ao padrão. Os neurônios externos passam de uma taxa de disparos de potenciais de ação de 1 Hz para 30 Hz durante a apresentação do padrão e esse aumento na entrada faz com que a atividade dos neurônios do padrão seja incrementada e fique entre os pontos fixos instável Θ_0 e estável γ , onde $\frac{dw(t)}{dt} > 0$ (Figura 4.2). Enquanto a atividade do padrão é incrementada, o resto da rede permanece com atividade similar à basal (Figura 4.4A).

Para ilustrar o comportamento da rede em nível celular, a Figura 4.4 mostra os instantes em que os neurônios disparam potenciais de ação durante o aprendizado (Figura 4.4A) e recuperação (Figura 4.4B). Os neurônios excitatórios têm índices entre 1 e 2000 no eixo vertical enquanto que os inibitórios têm 2001 até 2500. Para fins de clareza o padrão $\mu = 1$ é dado pelo conjunto $\xi_i^{\mu=1} = 1, i = 1, \dots, aN_{exc}$, e $\xi_i^{\mu=1} = 0, i = aN_{exc} + 1, \dots, N_{exc}$. Os outros padrões são conjuntos de neurônios escolhidos aleatoriamente. O teste foi realizado com $p = 5$ padrões.

O resultado da simulação do protocolo de armazenamento e recuperação de memórias

é apresentado na Figura 4.5. Os parâmetros estão descritos nas Tabelas E.3 e E.4. No primeiro período mostrado (Figura 4.5a) a rede é mantida em atividade basal devido às conexões excitatórias externas e às recorrentes (Figura 4.3). A atividade de certos grupos de neurônios cresce nos períodos que a entrada externa para esse grupo é intensificada e volta à atividade basal ao seu término (Figura 4.5d). Após tempo suficiente, um breve estímulo externo faz com que o grupo ativado permaneça com frequência de disparos de potenciais de ação elevada devido a suas conexões recorrentes (Figura 4.5b), retornando ao regime basal no instante que outro grupo é ativado (Figura 4.5e) ou espontaneamente (Figura 4.5f). Após 20 minutos de treinamento e recuperação, a rede foi mantida em regime basal, quando recuperações espontâneas emergem (Figuras 4.5c e 4.5g).

Como a seleção dos neurônios que respondem à cada padrão é aleatória, há sobreposição, ou seja, um neurônio pode responder a mais de um distinto padrão. Isso é ilustrado na Figura 4.6a, que mostra que a sobreposição máxima para a simulação correspondente é 4 padrões de 5. Após o protocolo de treinamento, também verificamos que a distribuição de conexões segue a hipótese de Hebb, de modo que um par de neurônios excitatórios que responde a mais padrões tem sua conexão mais intensa que um par que responde a poucos (Figura 4.6b). Para averiguar a dinâmica dos pesos sinápticos devido ao aprendizado, consideramos o padrão $\mu = 1$ como base. A Figura 4.6c mostra essa dinâmica, com a evolução temporal dos pesos recorrentes, aferentes do resto da rede, de saída do padrão para o resto da rede e as conexões recorrentes do restante dos neurônios. Somente consideramos os neurônios excitatórios nessa análise. Para clareza, o intervalo apresentado contém duas apresentações do padrão $\mu = 1$ durante o período de aprendizado, ou seja, o mesmo só permanece ativo por no máximo 250 ms. Os instantes de ativação externa extra são indicados por setas. Os pesos sinápticos mostrados são as médias normalizadas pelo instante inicial do gráfico.

Como indicado pela análise de campo-médio (Figura 4.2A) e pelos esquemas de alteração sináptica indicados para aprendizado de padrões espaciais (Figuras 4.5B e 4.5C), os pesos recorrentes do padrão ativado são incrementados enquanto que as conexões de saída de seus neurônios são atenuadas (Figura 4.6c, linhas preta e verde). O restante das sinapses excitatórias tem pequena alteração se comparado com as duas citadas anteriormente (Figura 4.6c, linhas vermelha e azul). As conexões inibitórias são incrementadas durante os períodos de aprendizado, com maior incremento nos instantes que o padrão $\mu = 1$ é ativado (Figura 4.6d).

Para ilustrar a atividade da rede sem plasticidade heterosináptica, ou seja, com o parâmetro η da Equação 4.10 igual a zero, a Figura 4.7A mostra a evolução temporal da atividade de cinco populações no início do protocolo de aprendizado. Na quarta apresentação dos padrões externos ($\approx 1,2$ min), há um incremento na atividade da rede. Essa atividade elevada faz com que os pesos excitatórios e inibitórios sejam incrementados (Figura 4.7B). Conexões excitatórias são incrementadas porque a atividade dos neurônios ultrapassa o limiar Θ (Figura 4.1A) e as sinapses inibitórias porque a atividade é maior que o limiar Θ_I (Equação 4.9). Após outro período transiente (aproximadamente 10 minutos para a rede

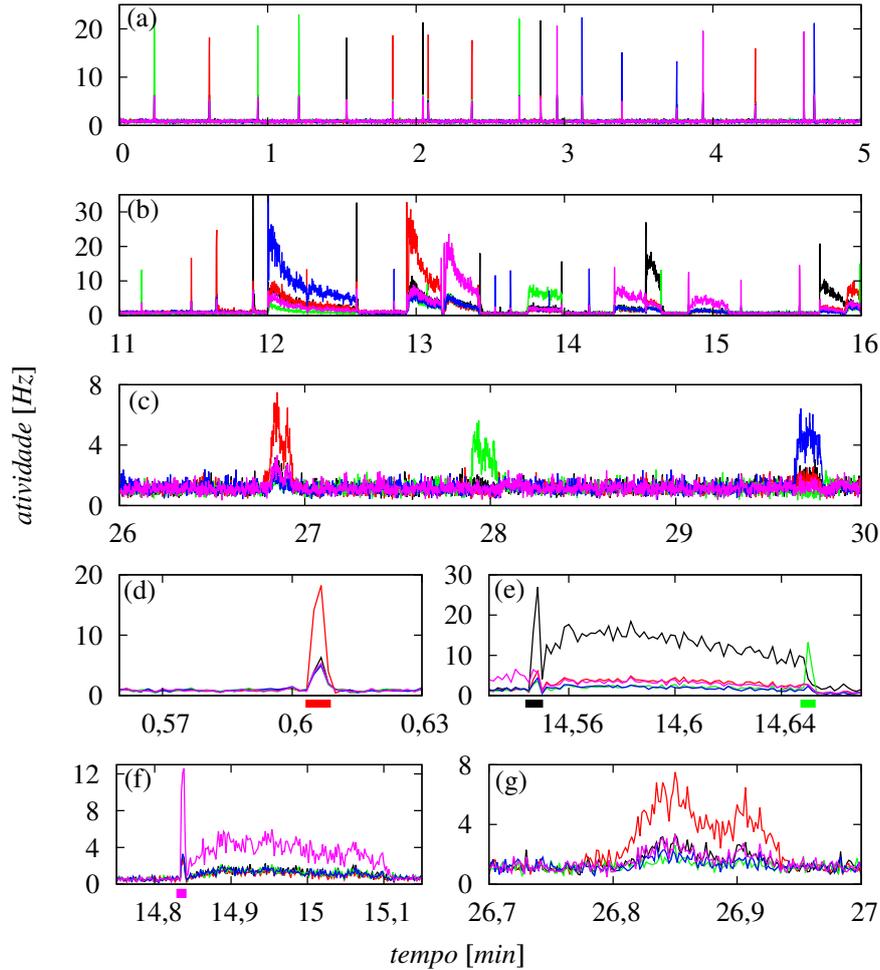


Figura 4.5: Atividade de populações neurais correspondentes a padrões espaciais.

(a), Período de treinamento da rede. Os 5 padrões espaciais, compostos por 400 neurônios excitatórios cada, são estimulados aleatoriamente. A atividade média em Hz de cada padrão é mostrada em uma cor diferente.

(b), Após 11 minutos de estimulação, alguns padrões são efetivamente memorizados e permanecem ativos após breve estímulo.

(c), Recuperação espontânea de memórias durante período após treinamento e recuperação. A estimulação externa após 20 minutos de simulação é similar à estimulação inicial, para manter a atividade basal.

(d), Ampliação temporal da apresentação de um padrão espacial durante treinamento. A barra abaixo do eixo horizontal indica o intervalo em que o padrão correspondente à cor recebeu estímulo mais intenso.

(e), Ampliação temporal de intervalo em que dado padrão permanece ativo após estímulo. A atividade elevada após a apresentação é mantida somente pelas conexões recorrentes e desativada pela apresentação de outro padrão.

(f), Desativação espontânea de um dado padrão após ativação por estimulação externa.

(g), Recuperação espontânea de um padrão espacial, com ampliação temporal de (c).

sem iSTDP e 4 minutos para a rede com iSTDP) há uma explosão de atividade, como reportado por Zenke *et al.* (2013). A saturação na taxa de disparos dos neurônios deve-se ao período refratário, que é 5 ms. Nas simulações utilizamos limites superiores para os pesos sinápticos, que resulta na saturação mostrada na Figura 4.7D. Os instantes dos disparos

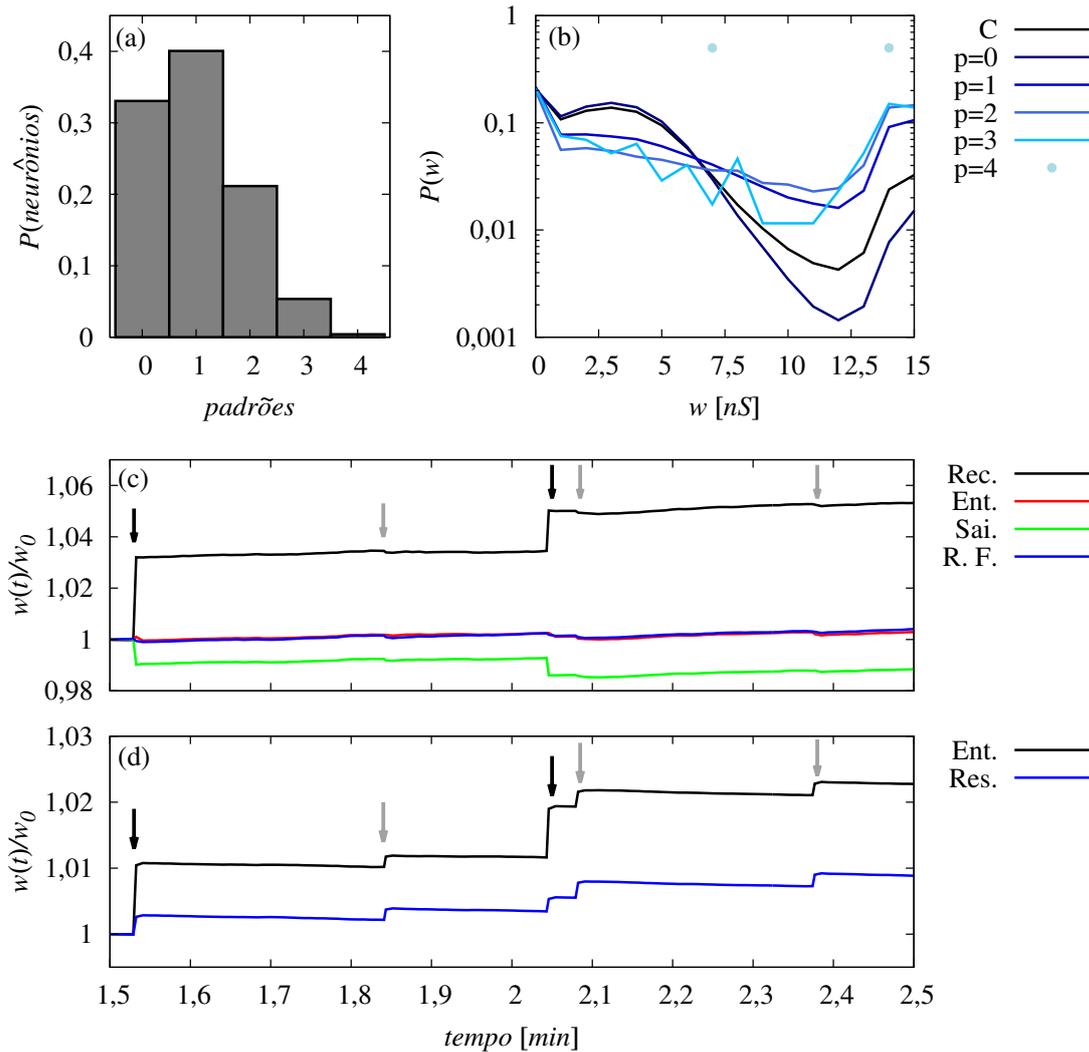


Figura 4.6: Sobreposição de memórias, distribuição das conexões excitatórias e evolução temporal dos pesos sinápticos relativos ao padrão $\mu = 1$.

(a), Distribuição dos 2000 neurônios excitatórios de acordo com o número de padrões que cada neurônio pertence. Dados referentes às simulações das Figuras 4.5 e 4.4.

(b), Distribuição dos pesos sinápticos após 20 minutos de treinamento, conforme Figura 4.5. As diferentes cores indicam as distribuições considerando pares de neurônios que pertencem a nenhum, um, dois, três ou quatro padrões ao mesmo tempo. Em preto, indicado por C na legenda, a distribuição considerando todas as conexões entre neurônios excitatórios.

(c), Evolução dos pesos sinápticos normalizados pelos valores no instante inicial do gráfico, $w(t)/w_0$ com $w_0 = w(t = 1,5 \text{ min})$, de acordo com o padrão $\mu = 1$ durante o treinamento. As setas preta e cinza indicam os instantes que os padrões $\mu = 1$ e $\mu \neq 1$ foram ativados externamente, respectivamente. A legenda indica os tipos de conexão: Rec. indica conexões recorrentes; Ent. indica conexões aferentes ao padrão; Sai. indica conexões as quais os neurônios do padrão são pré-sinápticos; e R. F. indica as conexões recorrentes do resto da rede.

(d), Mesmo que em (c) para as conexões inibitórias aferentes aos neurônios do padrão $\mu = 1$ (em preto indicado por Ent.) e aos neurônios não pertencentes ao padrão $\mu = 1$ (em azul indicado por Res.).

de potenciais de ação são mostrados na Figura 4.7E, onde o intervalo de tempo no qual o primeiro incremento de atividade é evidenciado. A taxa de disparos de potenciais de ação

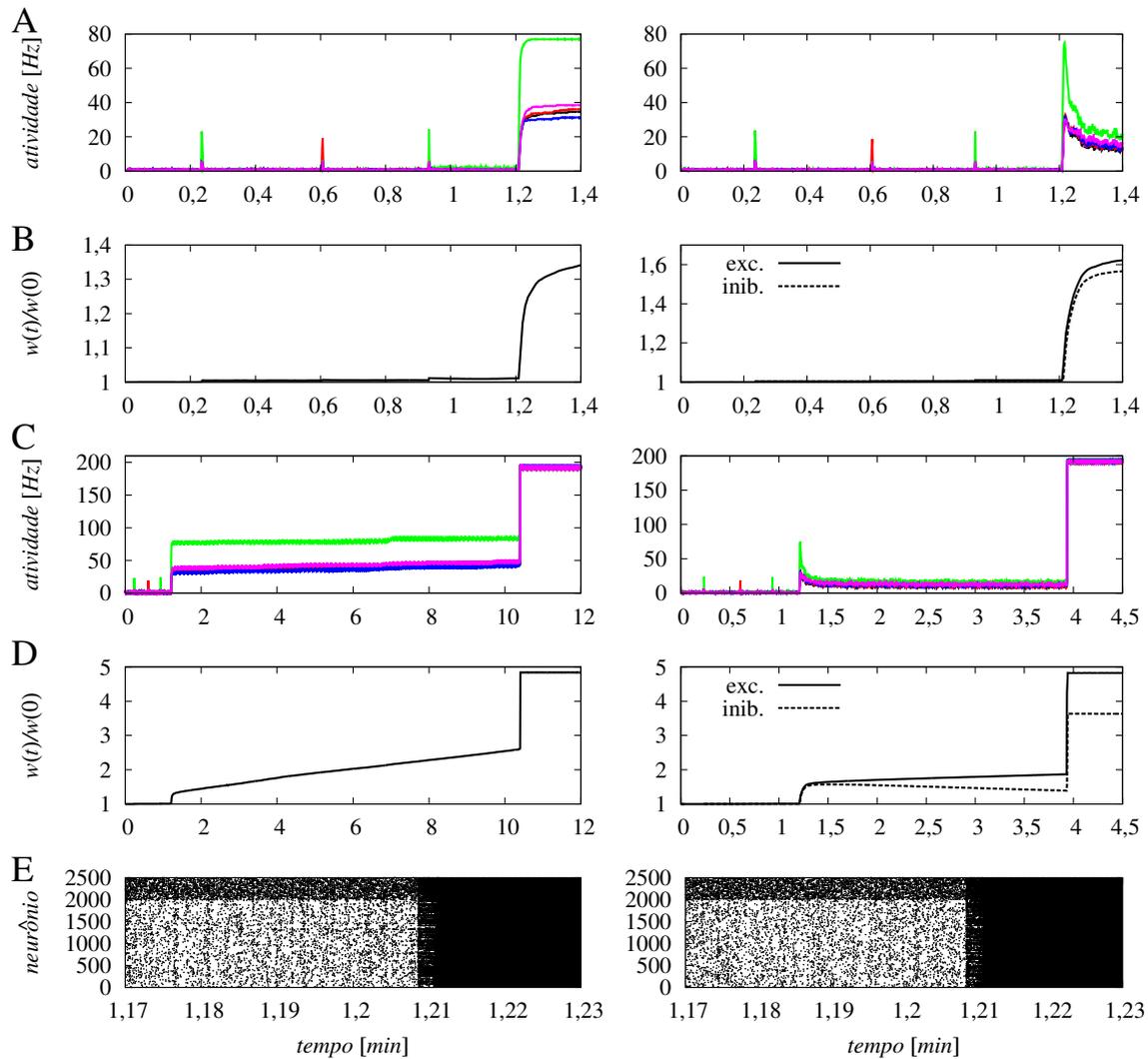


Figura 4.7: Explosão de atividade devido à falta da plasticidade hetetosináptica ($\eta = 0$). Esquerda e direita correspondem a resultados de simulações sem plasticidade nas conexões de neurônios inibitórios para excitatórios (iSTDP) e com iSTDP, respectivamente.

A, Atividade das populações de neurônios de cinco padrões espaciais. Após 1,2 minutos a atividade de uma população (verde) fica elevada, seguida pela atividade dos outros padrões.

B, Evolução dos pesos sinápticos normalizados pelos valores no instante inicial do gráfico, $w(t)/w(0)$. Assim como a atividade, os pesos excitatórios tem salto abrupto após 1,2 minutos, devido à relação entre modificação sináptica e a frequência de disparos de potenciais de ação. Como todos os neurônios da rede disparam acima do ponto fixo dado pela plasticidade inibitória, as conexões entre neurônios inibitórios e excitatórios também é incrementada (direita).

C, Explosão de atividade nas redes sem iSTDP e com iSTDP à esquerda e à direita, respectivamente, após período transiente.

D, Mesmo que **B** com simulação mais longa, mostrando a saturação dos pesos sinápticos após explosão de atividade.

E, Instantes em que os neurônios da rede disparam potenciais de ação no intervalo em que ocorre o primeiro incremento na atividade, que precede a explosão de atividade.

na rede com plasticidade inibitória diminui logo após o pico de atividade, para $t > 1,21$ min, devido ao rápido crescimento dos pesos sinápticos inibitórios. No entanto, a atividade

da rede explode e saturada para um tempo de simulação mais longo (Figura 4.7D, direita). Como as conexões excitatórias crescem com o cubo da atividade das populações (Equação 4.1) e as conexões inibitórias com o quadrado (Equação 4.9), a corrente de entrada devido às conexões recorrentes tem um desbalanço após um período transiente, com mais excitação do que inibição.

Capítulo 5

Discussão e Conclusão

A presente tese de doutorado tem como tema principal a formação e recuperação de memórias em redes neurais biologicamente motivadas. A fim de contemplar o tema, que é abrangente e complexo, dividimos o manuscrito em três partes principais: (i) memória associativa com matrizes sinápticas construídas sem aprendizado em tempo real (Capítulo 2); (ii) estabilização da atividade basal de neurônios com pesos sinápticos variáveis no tempo (Capítulo 3); e (iii) aquisição de memórias por aprendizado não-supervisionado em tempo real (Capítulo 4). Primeiramente, consideramos que as memórias já estão formadas através de conexões dadas por uma regra baseada no teorema de Hebb e não há alteração nas intensidades das conexões. No entanto, as conexões entre neurônios do cérebro estão sempre sendo modificadas, tanto no processo de aquisição quanto de recuperação de memórias. Para incorporar esse aspecto dinâmico, existem regras de plasticidade que são baseadas no teorema de Hebb ou na regra BCM; porém, elas geram pontos fixos triviais na atividade neural — atividade nula ou hiperexcitabilidade (Morrison *et al.*, 2007; Zenke *et al.*, 2013). Desse modo, a inclusão de dinâmica nos pesos sinápticos motivou o estudo da plasticidade homeostática, que serve para manter a atividade basal dos neurônios da rede. Elaboramos modelos de plasticidade devido ao escalonamento homeostático. Esses modelos reproduzem dados experimentais que não eram corretamente descritos por modelos propostos por outros autores (Buonomano, 2005; Tetzlaff *et al.*, 2011; van Rossum *et al.*, 2000). Após a estabilização da atividade basal por plasticidade homeostática estudamos a aquisição de memórias por aprendizado não-supervisionado. Nessa etapa elaboramos modificações na regra de STDP com tripletos (Pfister e Gerstner, 2006) que permite a memorização e recuperação de padrões espaciais.

5.1 Recuperação de memórias associativas

No Capítulo 2 apresentamos resultados de simulações de redes de neurônios de Rulkov com recuperação de memórias armazenadas em sinapses excitatórias e inibitórias. Utilizamos a regra de Hebb como base (Hebb, 1949; Hertz *et al.*, 1991; Hopfield, 1982), com a

inclusão da dependência nos padrões em sinapses inibitórias. Por se tratar de recuperação dinâmica dos padrões memorizados, com codificação espaço-temporal, analisamos a atividade neural através da análise de componentes principais (PCA), motivados pela utilização do mesmo processo em estudos do sistema olfatório de gafanhotos (Mazor e Laurent, 2005) e de mariposas (Namiki e Kanzaki, 2011), e do hipocampo de camundongos (Lin *et al.*, 2005).

Com uma regra de conexão estática, baseada no postulado de Hebb, em uma rede formada de neurônios de Rulkov, mostramos que há discriminação de diferentes padrões (memórias) armazenados. Além do reconhecimento de memórias, descobrimos que o sistema responde diferentemente a distintos intervalos de ativação externa. Os resultados foram obtidos através de um método de redução dimensional (PCA) do espaço de frequência de disparos de potenciais de ação. Aplicando a redução dimensional, o subespaço criado apresenta, em seus primeiros eixos, trajetórias bem definidas e próximas para a ativação de um mesmo padrão e distante para um diferente padrão. Ao ativarmos externamente um mesmo padrão por tempos maiores que um dado limiar, o sistema permanece em uma região do subespaço até que a injeção externa cesse.

A partir dos resultados que mostraram que a regra de conexão apresentada é capaz de formar um sistema neural com memória associativa, onde padrões armazenados foram recuperados com discriminação entre si, estudamos a capacidade de armazenamento ao removermos sinapses elétricas e ao alterarmos o tamanho da rede. A qualidade da recuperação foi medida a partir de um parâmetro de ordem, que inclui a utilização de distâncias euclidianas entre os padrões em subespaços criados a partir do PCA. Na implementação, cada padrão cria um subespaço, onde este é discriminado dos demais. Concluímos que as sinapses elétricas são importantes na codificação em redes neurais, que recentemente foram relatadas em maior número no lobo antenal e com participação na codificação (Huang *et al.*, 2010). Verificamos que o número de padrões armazenados na rede não cresce linearmente com o número de neurônios que a forma, mas por uma lei de potência com expoente menor que a unidade. Desse modo, para uma melhor performance de um hipotético sistema de memória associativa, x redes de N neurônios teriam maior eficiência do que uma rede com xN neurônios, onde o número de células deve ser no mínimo $N = 400$. A medida do parâmetro de ordem para redes maiores é lenta, assim, a relação entre o número crítico de padrões armazenados e o número de neurônios da rede não é garantido para redes com muitos neurônios. Em cérebros de seres vivos acontece algo similar. Existem diferentes regiões do cérebro responsáveis por distintas funções, como o bulbo olfatório, córtex visual, córtex auditivo, hipocampo e córtex pré-frontal (Shepherd e Grillner, 2010).

5.2 Homeostase

Apresentamos no Capítulo 3 o desenvolvimento de uma regra de plasticidade sináptica capaz de reproduzir dados experimentais recentes. Baseamos nosso modelo em dois traba-

lhos, dos autores Turrigiano *et al.* (1998) e Ibata *et al.* (2008). No primeiro, os autores mostraram que redes neurais *in vitro* tem a eficiência das conexões excitatórias intensificada ou atenuada quando os neurônios são silenciados ou hiperativados, respectivamente. Essa alteração é chamada de homeostase por agir nas sinapses enquanto os neurônios da rede saem do regime de atividade basal. Além de mostrar que os pesos sinápticos são alterados devido a modificações no nível de atividade, Gina G. Turrigiano e colaboradores relataram que a modificação é linear ao considerarem os pesos antes das alterações na atividade. Ou seja, é um processo de escalonamento, de modo que memórias armazenadas nas sinapses são mantidas. van Rossum *et al.* (2000) propuseram um modelo matemático para a implementação do escalonamento homeostático em redes *in silico*. Porém, esse modelo falha na tentativa de reproduzir um resultado experimental mais recente envolvendo a dinâmica dos pesos sinápticos em uma rede inativa (Ibata *et al.*, 2008). Sugerimos que o mecanismo de homeostase inclui diversos processos, os quais regulam a quantidade de reforço ou atenuação do peso sináptico. Dividimos o modelo em duas partes, uma responsável pela intensificação e outra pela atenuação das sinapses. Os dois contêm múltiplas escalas temporais, dadas por diferentes variáveis abstratas. Definimos o primeiro como modelo de crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático, ou modelo SUP, e o segundo como modelo de atenuação sináptica por escalonamento homeostático, ou modelo SDN.

Por meio de solução analítica das equações do modelo SUP, ajustamos os parâmetros aos dados experimentais envolvendo a evolução temporal de pesos sinápticos normalizados. Como resultado, o modelo reproduziu com fidelidade a dinâmica dos pesos descritos pelo trabalho experimental que tivemos como base (Ibata *et al.*, 2008), tendo evolução temporal sublinear (côncava). Além do modelo completo, testamos duas versões simplificadas. Uma envolve uma equação contendo variação temporal proporcional à uma potência do peso sináptico (modelo de lei de potência), e a outra foi gerada a partir de aproximações do nosso modelo. O modelo de lei de potência é capaz de reproduzir a dinâmica dos pesos se a potência é negativa (a evolução é sublinear), mas a distribuição dos pesos não é mantida (perde a propriedade de escalonamento). A relação linear é capaz de reproduzir o escalonamento dos pesos, porém o curso temporal é exponencial. A aproximação através da expansão em série de Taylor retornou o modelo de van Rossum *et al.* (2000), indicando que o último pode ser considerado uma aproximação do nosso modelo.

Além do modelo de intensificação sináptica, desenvolvemos um modelo de atenuação sináptica por escalonamento homeostático. Assim como o primeiro, ele envolve múltiplas escalas temporais, dadas por estimadores da atividade do neurônio pós-sináptico, cada um com diferente tempo característico. Para o teste do modelo simulamos uma rede neural composta por neurônios de integração-e-disparo com fuga e adaptação na frequência de disparos de potenciais de ação. A simulação é necessária, já que o protocolo experimental de indução da homeostase dá-se por elevação da atividade neural. Nesse caso, plasticidades Hebbianas (STDP) também estão presentes. Assim, incluímos o modelo de STDP com tripletos (tSTDP) e o crescimento de pesos por escalonamento homeostático na simulação. Primeiro

testamos sem a atenuação sináptica, dado que o tSTDP apresenta LTD para baixas e LTP para altas frequências de disparo de potenciais de ação. O comportamento relatado no trabalho experimental de Iyata *et al.* (2008) foi reproduzido tanto com a inclusão quanto sem a inclusão do modelo de atenuação sináptica. Com isso, simulações podem ter o regime basal estabilizado pelo nosso modelo de crescimento de pesos juntamente com o tSTDP, o que ajuda para implementações eficientes. No entanto, os dois mecanismos, LTD e homeostase, envolvem reações bioquímicas distintas (Tatavarty *et al.*, 2013), de modo que os dois devem ser considerados para uma simulação mais realista.

5.3 Aprendizado não-supervisionado

No Capítulo 4 apresentamos o estudo do aprendizado de padrões espaciais em uma rede neural composta por neurônios de integração-e-disparo com fuga e plasticidade nas conexões entre neurônios excitatórios, e de inibitórios para excitatórios. A plasticidade em conexões inibitórias seguiu a regra proposta por Vogels *et al.* (2011). Modificamos a regra de plasticidade sináptica proposta por Pfister e Gerstner (2006), adicionando um termo descrito como heterosináptico, baseado em trabalhos experimentais (Ho *et al.*, 2009; Hu *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2012). Propomos três diferentes funções para descrever o fenômeno e realizamos simulações com um caso específico, utilizando um decaimento de pesos sinápticos para atividade elevada. Além desses elementos, incluímos o modelo de crescimento de pesos sinápticos para a manutenção da atividade basal conjuntamente com o tSTDP. Os padrões foram definidos da mesma forma com que utilizamos no Capítulo 2, no entanto as conexões iniciais eram aleatórias.

Primeiramente, analisamos as regras sinápticas através de aproximação de campo-médio, onde consideramos duas populações neurais distintas, uma correspondente aos neurônios codificando uma dada memória e outra ao restante da rede. A partir dessa análise concluímos que a memorização de padrões espaciais era possível com as plasticidades sinápticas envolvidas, de modo que também implementamos essas regras em uma rede de neurônios. Utilizamos um protocolo que consiste em breve apresentação dos diferentes padrões espaciais, com intervalos sem estimulação específica. A dinâmica dos pesos sinápticos recorrentes evoluiu como esperado pela análise de campo-médio, onde os padrões foram recuperados como memória de trabalho, ou seja, o conjunto de neurônios permanecia com atividade mais elevada após breve estímulo externo ou com ativação espontânea. Com isso, concluímos que a atividade, que era acima da basal, era mantida puramente pelas conexões recorrentes, sem auxílio de conexões externas.

Não realizamos testes de capacidade de armazenamento para a regra de plasticidade sináptica estudada. Somente desenvolvemos a regra capaz de armazenar através de aprendizado não-supervisionado diferentes padrões espaciais com sobreposição. A rede funcionou com recuperação de memórias que descrevemos como memória de trabalho — não necessita

de estímulo externo contínuo durante a recuperação. Um breve estímulo nos neurônios codificando a memória era suficiente para que eles permanecessem ativos por um certo tempo. Também verificamos que o sistema apresentava recuperações espontâneas das memórias após tempo suficiente de aprendizado. Nesse caso, a rede em regime basal apresentava a ativação de um padrão por um dado período sem nenhuma interferência externa específica ao padrão. Esse é um estudo que pode ser considerado como iniciado, já que a formação e recuperação de memórias em redes com neurônios não é trivial. Futuras contribuições ajudariam a esclarecer características como capacidade de armazenamento, relação de conectividade ou outros parâmetros, como tamanho da rede.

5.4 Perspectivas futuras

O tema principal dessa tese é o estudo de memórias em redes neurais, que é abordado em três partes principais. Elas contêm o estudo de recuperação de memórias, de estabilidade da atividade basal e de aprendizado não-supervisionado de padrões. Dentro da área da neurociência computacional, essas três partes ainda estão abertas para mais estudos e descobertas. Diferentes conexões baseadas na regra de Hebb podem ser estudadas, com comparações com estudos analíticos envolvendo o modelo de Hopfield, que não foi apresentado nesse manuscrito, por exemplo. No estudo de homeostase, a relação entre os mecanismos bioquímicos e os modelos propostos aqui ainda é indefinida, onde apenas sugerimos possíveis candidatos para representar as diferentes variáveis abstratas introduzidas.

O estudo do aprendizado supervisionado é mais recente, principalmente pelas regras Hebbianas de aprendizado serem instáveis e sensíveis ao aumento das correlações em neurônios quando as suas atividades recebem entrada correlacionada ou mais intensa. A partir dos modelos introduzidos no Capítulo 4, diferentes condições de parâmetros podem ser estudadas, assim como a capacidade de armazenamento e a alteração dessas mesmas regras. Aqui apresentamos o aprendizado e recuperação de padrões espaciais por atividade elevada, no entanto outros tipos de codificação são úteis, como a codificação temporal encontrada no hipocampo de camundongos e ratos durante sua navegação. A ligação dos modelos de plasticidade com modelos mais complexos também é um caminho possível, com mudanças contínuas ao invés das alterações nos instantes dos disparos de potenciais de ação somente.

Apêndice A

Modelo de Rulkov

O modelo de Rulkov é um modelo fenomenológico constituído por um conjunto de equações com evolução discreta no tempo, t , também conhecido como aplicação ou mapa. Dentre as variações do modelo, utilizamos a proposta por Rulkov (2002), descrita a seguir. Sendo discreto no tempo, a simulação do modelo é eficiente e rápida, não sendo necessário a implementação de métodos numéricos para discretização, como o caso de modelos contínuos. Diversos trabalhos tem sido publicados aplicando o modelo de Rulkov para o estudo de redes neurais (Girardi-Schappo *et al.*, 2013), onde estados de sincronização e regimes de atividade tem sido os principais focos (Agnes *et al.*, 2010a; Batista *et al.*, 2010; Casado *et al.*, 2004; Rulkov *et al.*, 2004).

A dinâmica local envolve a evolução do potencial de membrana do neurônio simulado, dado pela variável $x(t)$, com a adição de uma variável de recuperação, dada por $y(t)$, que tem evolução lenta comparada a $x(t)$. A dinâmica local segue as equações

$$x(t+1) = f(x(t), x(t-1), y(t) + \beta^x I(t)) \quad (\text{A.1})$$

e

$$y(t+1) = y(t) - \mu(x(t) + 1 - \sigma) + \mu\beta^y I(t), \quad (\text{A.2})$$

onde a função $f(x, \tilde{x}, u)$ é descrita por

$$f(x, \tilde{x}, u) = \begin{cases} \alpha(1-x)^{-1} + u, & x \leq 0 \quad e \quad \tilde{x} \leq 0 \\ \alpha + u, & 0 < x < \alpha + u \quad e \quad \tilde{x} \leq 0 \\ -1, & x \geq \alpha + u \quad ou \quad \tilde{x} > 0. \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

Nas Equações A.1, A.2 e A.3, os parâmetros σ e α controlam o regime de atividade do neurônio individual, sendo α um parâmetro real positivo e σ real. Para uma dinâmica lenta de $y(t)$, o parâmetro μ tem valor pequeno comparado com o intervalo de valores assumido por $x(t)$. A função $I(t)$ está associada aos estímulos externos ao neurônio, dados por correntes iônicas. Os parâmetros β^x e β^y ajustam o balanço entre os processos rápido e lento da célula,

respectivamente. O disparo de um potencial de ação acontece no instante t_0 em que

$$x(t_0) \geq \alpha + y(t_0 - 1) + \beta^x I(t_0 - 1) \text{ ou } x(t_0 - 1) > 0. \quad (\text{A.4})$$

A Figura A.1 mostra o mapa de retorno do modelo (Equação A.3), com $\alpha = 3.5$ e u constante. O mapa de retorno unidimensional (considerando somente a variável $x(t)$) é possível porque μ é muito pequeno, de modo que $y(t)$ varia lentamente em relação a $x(t)$

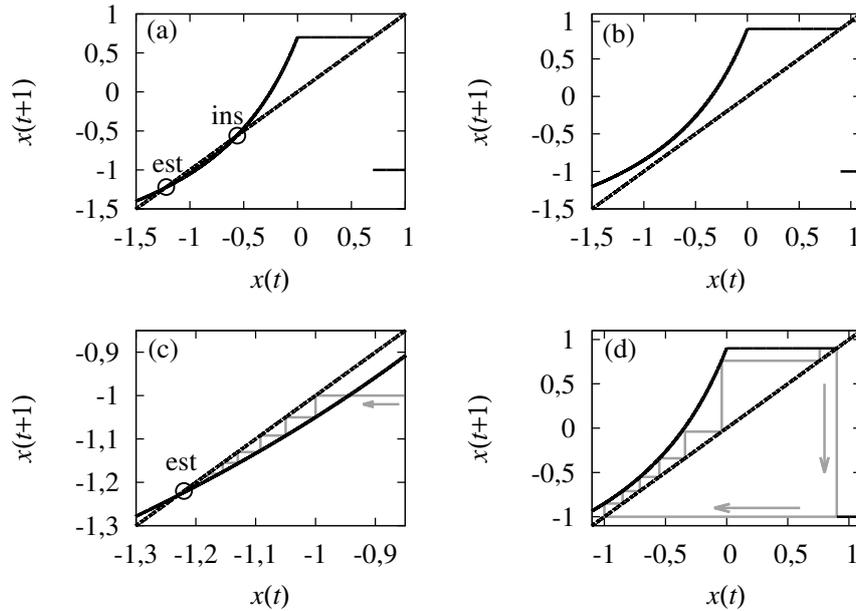


Figura A.1: Mapa de retorno para o modelo de Rulkov. Os gráficos têm $\alpha = 3.5$ e u constante. A função descrita pela Equação A.3 está representada em linha cheia e a diagonal em linha tracejada.

(a), Para $u = -2.8$ há dois pontos fixos, um estável (*est*) e outro instável (*inst*).

(b), Ao incrementar-se $u = -2.6$, os pontos fixos desaparecem. Como no modelo u é variável, a sua dinâmica altera o potencial de membrana $x(t)$ criando e extinguindo os pontos fixos.

(c), Retorno do potencial de membrana para o ponto fixo estável após o disparo de um potencial de ação, esquematizado pelas linhas cinzas ($u = -2.8$).

(d), Sem os pontos fixos o sistema entra em regime de pulsos tônicos, esquematizado pelas linhas cinzas ($u = -2.6$).

Uma análise detalhada dos regimes de atividade de um neurônio isolado, sem interação externa, pode ser encontrado no trabalho de Agnes (2010) e nos artigos de Agnes *et al.* (2010a); Rulkov (2002); Shilnikov e Rulkov (2003). O modelo de Rulkov apresenta basicamente três diferentes comportamentos, quiescência (silêncio ou inatividade), disparos contínuos de potenciais de ação¹ e rajadas de potenciais de ação². A partir do espaço de parâmetros do modelo, sabe-se que existe uma curva que separa os regimes de quiescência e de atividade, dada por $\sigma_S \approx 2 - \sqrt{\alpha}$. Para $\sigma < \sigma_S$ o neurônio está em estado quiescente, com $x(t)$ e $y(t)$ constantes no tempo, e para $\sigma \gtrsim \sigma_S$ e $\alpha < 4$ o neurônio está em regime de

¹Tonic Spiking em inglês.

²Termo em inglês: Spiking-Bursting.

pulsos caóticos (Agnes *et al.*, 2010a).

O neurônio interage com outras células através de sinapses, como foi brevemente apresentado no Capítulo 1. Há um transporte de corrente através de canais iônicos, aumentando ou diminuindo o seu potencial de membrana. Existem basicamente dois tipos de sinapse: elétrica e química. A sinapse elétrica envolve a diferença do potencial de membrana das duas células conectadas. É um tipo de acoplamento de curto alcance na conexão entre corpos celulares, devido à sua estrutura, que é descrita por um conjunto de canais hidrofílicos. A corrente devido à sinapse elétrica pode ser representada por

$$I_i^{gap}(t) = g^{gap}(x_j(t) - x_i(t)), \quad (\text{A.5})$$

onde g^{gap} é o parâmetro que define a intensidade, ou condutância, do acoplamento para a corrente transportada entre os neurônios i e j . Utilizamos uma rede quadrada (bidimensional), onde as junções comunicantes foram efetuadas entre células dentro de um raio de dois neurônios, assim um neurônio se comunica com outras $n_{viz} = 12$ células pela relação

$$I_i^{gap}(t) = \frac{1}{n_{viz}} \sum_{j=1}^{n_{viz}} g^{gap}(x_j(t) - x_i(t)). \quad (\text{A.6})$$

A sinapse química pode ser de curto ou longo alcance. Na extremidade do axônio de um neurônio pré-sináptico, há um acoplamento com o dendrito, corpo celular ou axônio de outro neurônio, dito pós-sináptico. No instante que o neurônio pré-sináptico dispara, o potencial de ação se propaga pelo axônio. Ao chegar nas extremidades do axônio, onde há sinapses químicas, o potencial de ação faz com que neurotransmissores sejam liberados. Após, eles acoplam-se à receptores dos neurônios pós-sinápticos, abrindo canais iônicos e, conseqüentemente, causando o surgimento de correntes na célula pós-sináptica. Desse modo, a sinapse química para o modelo de Rulkov é representada por

$$I_i(t) = g(x_i(t) - x_{rp})w_{ij}\chi_j(t), \quad (\text{A.7})$$

onde x_{rp} é o potencial reverso que define o tipo de sinapse, excitatória ou inibitória, g é a intensidade da sinapse química, w_{ij} define o peso da conexão entre os neurônios j , pré-sináptico, e i , pós-sináptico, e $\chi_j(t)$ é igual a 1 para o instante em que o neurônio j disparou um potencial de ação e zero nos outros casos.

A sinapse excitatória é definida por $x_{rp} = 0$ enquanto a inibitória por $x_{rp} = -1,1$. Denotando $I^{exc}(t)$ e $I^{inib}(t)$ as correntes excitatória e inibitória, respectivamente, a corrente sináptica total devido às sinapses químicas fica

$$I_i^{syn}(t+1) = \gamma I_i^{syn}(t) - I_i^{exc}(t) - I_i^{inib}(t), \quad (\text{A.8})$$

onde γ controla o decaimento da corrente a cada iteração, ($0 \leq \gamma < 1$). Desse modo, a

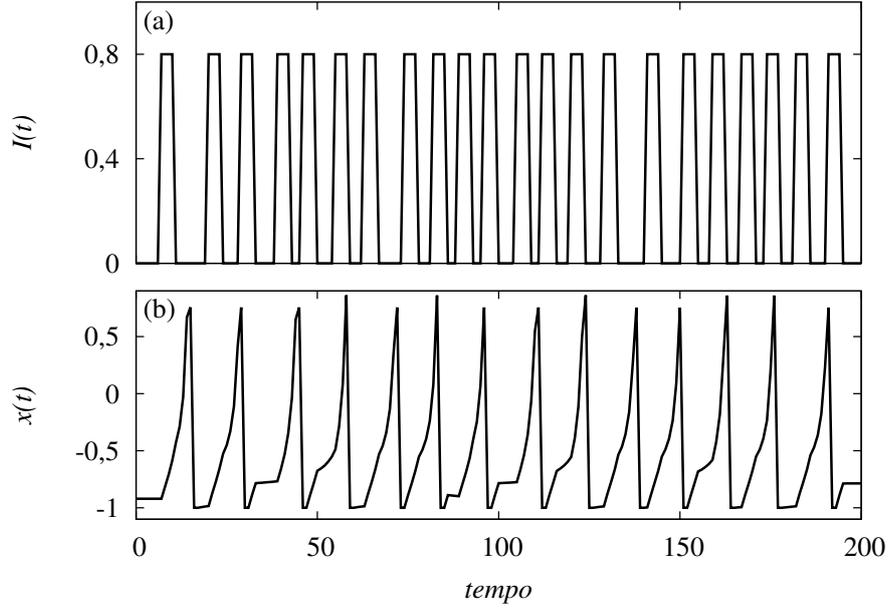


Figura A.2: Exemplo de ativação externa do neurônio. Em (a) a corrente externa injetada e em (b) a resposta do potencial de membrana. Parâmetros utilizados para o modelo local de acordo com a tabela A.1, $p_c = 0,8$, $\theta = 4$ iterações e $I_a = 0,8$.

variável de interação com as equações de evolução do neurônio (Equações A.1 e A.2) fica

$$I_i(t) = I_i^{gap}(t) + I_i^{syn}(t) + I_i^{ext}(t). \quad (\text{A.9})$$

A influência externa é dada pela variável $I_i^{ext}(t)$.

A ativação externa de um neurônio, i , é dada pelo termo $I_i^{ext}(t)$. A implementação foi realizada através de pulsos de correntes com intervalos seguindo uma distribuição de Poisson, ou seja, a cada iteração, a célula i tem probabilidade p_c de receber uma injeção de corrente I_a com duração de θ iterações. Assim, sendo o tempo $t = t_0$ o instante no qual começa o pulso, temos que $I_i^{ext}(t) = I_a$ para $t_0 \leq t \leq t_0 + \theta$. A Figura A.2a mostra a corrente aplicada e a Figura A.2b a resposta de um neurônio, considerando $p_c = 0,8$, $\theta = 4$ iterações e $I_a = 0,8$.

Nas simulações envolvendo neurônios de Rulkov iniciamos o sistema em um estado quiescente, dado pelos pontos fixos das Equações A.1 e A.2: $y(0) = \sigma - 1 - \alpha$ e $x(0) = -1 + \sigma$. O resto dos parâmetros estão descritos nas Tabelas A.1, A.2 e A.3.

Tabela A.1: Parâmetros utilizados para simulação de redes com neurônios de Rulkov.

Parâmetros	Neurônios
μ	0,0005
α	3,5
σ	$2 - \sqrt{\alpha} - 0,05$
β^x	0,1333
β^y	1,0

Tabela A.2: *Parâmetros utilizados para simulação de redes homogêneas com neurônios de Rulkov.*

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
a	0,1	g inibitório	0,048
C	0,2	θ	4 iterações
D	0,1	γ	0,9
g^{gap}	0,1	P_{ext}	0,5
g excitatório	0,04	p_c	0,8
I_a	0,8		

Tabela A.3: *Parâmetros utilizados para simulação de redes heterogêneas com neurônios de Rulkov.*

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
γ	0,75	g inibitório	0,002
p_c	0,8	θ	4 iterações
I_a	0,8	C	0,2
g^{gap}	0,1	D	0,1
g excitatório	0,005	a	0,1

Apêndice B

Análise de Componentes Principais (PCA)

Neste apêndice é apresentada a análise de componentes principais (Jolliffe, 1986), com sigla PCA pelo termo em inglês *Principal Component Analysis*. Considera-se uma matriz de dados \mathbf{M} , $N \times T$, onde as T colunas representam diferentes vetores no espaço de dimensão N . No caso de $(1 \leq N \leq 3)$, é possível produção de gráficos, onde cada uma das T colunas representa um ponto no espaço gerado pelo gráfico, sendo cada uma das N linhas uma dimensão (eixo) diferente. Para uma representação visual na qual $N > 3$, faz-se necessário uma redução dimensional. O mesmo procedimento serve para, no caso de um conjunto de extenso dados, encontrar correlações entre as grandezas representadas pelos eixos.

B.1 Covariância

O método de PCA consiste em encontrar as variâncias e covariâncias entre os pontos e criar, a partir dessas quantidades, um novo espaço onde a variância é crescente de acordo com o eixo, sendo maior no primeiro eixo e assim por diante. Ter maior variância em um dado eixo significa que, ao projetar os pontos sobre o eixo, eles estarão com maior distinção. Para isso calcula-se uma nova matriz, \mathbf{X} , que é dada pelas covariâncias da matriz \mathbf{M} , ou seja,

$$X_{ij} = \langle M_{it}M_{jt} \rangle_t - \langle M_{it} \rangle_t \langle M_{jt} \rangle_t, \quad (\text{B.1})$$

onde

$$\langle M_{it} \rangle_t = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T M_{it} \quad (\text{B.2})$$

e

$$\langle M_{it}M_{jt} \rangle_t = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T M_{it}M_{jt}. \quad (\text{B.3})$$

A partir de \mathbf{X} , que tem $(N \times N)$ termos, são calculados seus autovalores e autovetores. O autovetor associado ao maior autovalor gera, ao multiplicar a matriz original \mathbf{M} , um vetor contendo a maior variância entre os elementos, sem perda de correlação. Assim, cria-se uma nova matriz \mathbf{R} contendo os autovetores de \mathbf{X} ordenados pelos seus respectivos autovalores. No final do processo gera-se, a partir da multiplicação $\mathbf{R} \cdot \mathbf{M}$, um novo espaço N -dimensional. A matriz resultante possui T pontos, dados pelas T colunas e N dimensões, dadas pelas N linhas. No entanto, os primeiros eixos conterão pontos com maior variância entre eles no novo espaço criado a partir do PCA.

B.2 Produto cruzado

Outra abordagem para a utilização do PCA é com uma matriz \mathbf{X} constituída por produtos cruzados ao invés de covariâncias. Assim

$$X_{ij} = \langle M_{it} M_{jt} \rangle_t, \quad (\text{B.4})$$

onde o termo à direita na equação está definido pela equação B.3.

Apêndice C

Modelo de integração-e-disparo com fuga

O modelo de integração-e-disparo com fuga (IDF) é um modelo contínuo simples que descreve a evolução temporal do potencial de membrana $v_i(t)$ de um dado neurônio i . Ele foi introduzido por Jacques Lapicque em 1907 (Abbott, 1999; Lapicque, 1907) e pode ser escrito como

$$\tau \frac{dv_i(t)}{dt} = [v_r - v_i(t)] + R[I_i(t)], \quad (\text{C.1})$$

onde τ é o tempo característico da membrana do neurônio, que é resultado da combinação entre resistência e capacitância, $\tau = RC$ (diagrama do circuito elétrico correspondente encontra-se na Figura 1.4A). O termo v_r é o potencial de repouso, $I_i(t)$ é a corrente externa de entrada no tempo t e R é a resistência. O disparo de um potencial de ação do neurônio i é definido como o instante de tempo $t = t^*$ em que o potencial de membrana ultrapassa um limiar de potencial v_t . No instante do disparo do potencial de ação, o potencial é redefinido como o potencial de repouso, $v(t^*) = v_r$, e permanece constante por um período refratário τ_{ref} .

O termo $I_i(t)$ contém as correntes externas dadas por sinapses e outras correntes elétricas. Podemos definir essa corrente como

$$I_i(t) = I_i^{ext}(t) - \sum_r g_i^r(t) H^r(v)[v_i(t) - E^r] - g_i^{adap}(t)[v_i(t) - E^{adap}], \quad (\text{C.2})$$

onde $I_i^{ext}(t)$ é a corrente externa e r é o neuroreceptor específico da sinapse, podendo ser AMPA ou NMDA para sinapse excitatória, e $GABA_A$ ou $GABA_B$ para sinapse inibitória. Além das sinapses das conexões recorrentes da rede, há sinapses correspondentes a conexões externas. As conexões externas são simuladas por canais AMPA somente, e assim adicionamos no modelo $r = AMPA_{ext}$. Consideramos N_{ext} neurônios disparando potenciais de ação com frequência F_{ext}^0 . Por questões de eficiência computacional, implementamos um neurônio externo por neurônio interno com frequência total de disparos de potenciais de ação dada por $F_{ext} = N_{ext} F_{ext}^0$.

A abertura dos canais iônicos NMDA e KIR (associado ao GABA_B) dependem do potencial de membrana do neurônio. Esses canais têm dependência no potencial de membrana devido ao bloqueio dado por moléculas de Magnésio (Mg²⁺) (Jahr e Stevens, 1990; Yamada *et al.*, 1998), de modo que a função $H(v)$ estabelece essa relação através da equação

$$H^r(v) = \frac{1}{1 + a^r e^{b^r[v(t)+c^r]}}, \quad (\text{C.3})$$

onde a^r , b^r e c^r são parâmetros do modelo. Os canais AMPA e GABA_A não dependem do potencial de membrana. Assim tem-se $a^{AMPA} = a^{GABA_A} = 0$ e, conseqüentemente, $H^{AMPA}(v) = H^{GABA_A}(v) = 1$. Cada canal iônico tem um potencial reverso específico, E^r , dado pela equação de Nernst. O termo $g_i^{adap}(t)$ na Equação C.2 é a condutância do canal iônico que abre durante os potenciais de ação, fazendo com que o neurônio seja hiperpolarizado e, conseqüentemente, necessite mais excitação para o próximo potencial de ação.

As condutâncias das sinapses seguem uma dinâmica dada por

$$\frac{dg_i^r(t)}{dt} = -\frac{g_i^r(t)}{\tau^r} + \sum_{j,k} w_{ij}(t) \delta(t - t_j^{k*}) \quad (\text{C.4})$$

e

$$\frac{dg_i^{AMPA_{ext}}(t)}{dt} = -\frac{g_i^{AMPA_{ext}}(t)}{\tau^{AMPA}} + w_{ext} \sum_k \delta(t - t^{k*}). \quad (\text{C.5})$$

Os tempos característicos de cada canal são dados por τ^r , o peso sináptico da conexão entre os neurônios pré i e pós-sináptico j é dado por w_{ij} , enquanto que t_j^{k*} é o instante do k -ésimo potencial de ação do neurônio j . Os termos t^{k*} e w_{ext} na Equação C.5 indicam o tempo do k -ésimo potencial de ação externo e o peso das conexões de entrada, respectivamente. A probabilidade de um potencial de ação externo ser disparado em um instante de tempo t é $1/F_{ext}$. A condutância do canal responsável pela adaptação segue uma dinâmica similar, porém é incrementado a cada potencial de ação do neurônio pós-sináptico,

$$\frac{dg_i^{adap}(t)}{dt} = -\frac{g_i^{adap}(t)}{\tau^{adap}} + g^* \sum_k \delta(t - t_i^{k*}), \quad (\text{C.6})$$

onde g^* é a condutância máxima devido a um potencial de ação. Para a implementação, descrita no Apêndice E, é útil escrevermos a equação da evolução temporal do potencial de membrana de modo à incluir todas as correntes. Assim, ocultando o índice i , a Equação C.1 fica

$$\begin{aligned} \tau \frac{dv(t)}{dt} = & v_r - v(t) - R \{ g^{adap}(t)[v(t) - E^{adap}] + I_{ext}(t) \\ & + g^{AMPA}(t)[v(t) - E^{AMPA}] + g^{NMDA}(t)[v(t) - E^{AMPA}] H^{NMDA}(v) \\ & + g^{GABA_A}(t)[v(t) - E^{GABA_A}] + g^{GABA_B}(t)[v(t) - E^{GABA_B}] H^{GABA_B}(v) \}. \end{aligned} \quad (\text{C.7})$$

Apêndice D

Modelos de STDP

Nesse apêndice apresentamos os modelos de alteração dos pesos sinápticos. Utilizamos o modelo de STDP com tripletos (tSTDP) (Pfister e Gerstner, 2006) e o modelo de STDP inibitório (iSTDP) (Vogels *et al.*, 2011).

D.1 tSTDP com alteração nos instantes dos disparos de potenciais de ação

Nas simulações envolvendo homeostase e aprendizado não-supervisionado utilizamos o modelo de STDP com tripletos (Pfister e Gerstner, 2006). Esse modelo é um aperfeiçoamento do modelo de STDP clássico que considera somente pares de potenciais de ação dos neurônios pré e pós-sinápticos (Babadi e Abbott, 2010; Bi e Poo, 1998; Gerstner *et al.*, 1996). Considerando que o instante do disparo do k -ésimo potencial de ação de um dado neurônio i é t_i^{k*} , a alteração no peso sináptico da conexão entre os neurônios pré (i) e pós-sináptico (j), $w_{ij}(t)$, devido ao tSTDP é dada por

$$\begin{aligned} \frac{dw_{ij}(t)}{dt} = & A_+ r_j(t) \left[A'_+ + o_i(t - \epsilon) \right] \sum_k \delta(t - t_i^{k*}) \\ & - A_- \left[o'_i(t) + A'_- r'_j(t - \epsilon) \right] \sum_k \delta(t - t_j^{k*}), \end{aligned} \quad (\text{D.1})$$

onde $\delta(t)$ é a delta de Dirac e indica que os pesos são atualizados sempre que um dos neurônios dispara um potencial de ação. O parâmetro ϵ tem valor pequeno para indicar que o peso sináptico é atualizado antes que os filtros. As variáveis temporais são filtros dos trens

de pulsos dos neurônios pré e pós-sinápticos,

$$\frac{dr_j(t)}{dt} = -\frac{r_j(t)}{\tau_+} + \sum_k \delta(t - t_j^{k*}) \quad (\text{D.2})$$

$$\frac{do_i(t)}{dt} = -\frac{o_i(t)}{\tau_y} + \sum_k \delta(t - t_i^{k*}) \quad (\text{D.3})$$

$$\frac{dr'_j(t)}{dt} = -\frac{r'_j(t)}{\tau_x} + \sum_k \delta(t - t_j^{k*}) \quad (\text{D.4})$$

$$\frac{do'_i(t)}{dt} = -\frac{o'_i(t)}{\tau_-} + \sum_k \delta(t - t_i^{k*}). \quad (\text{D.5})$$

Cada filtro tem um tempo característico e há diferentes taxas de alteração A_+ e A'_+ para potenciação (LTP), e A_- e A'_- para depressão (LTD).

Pfister e Gerstner (2006) também consideraram o modelo mínimo, com $A'_+ = A'_- = 0$, o qual descreve satisfatoriamente dados experimentais de Sjöström *et al.* (2001). Para o atual trabalho consideramos o modelo mínimo e, no estudo da homeostase adicionamos a dependência nos pesos sinápticos como descrito por Morrison *et al.* (2007). Assim, o modelo tSTDP utilizado no Capítulo 3 (homeostase) pode ser escrito como

$$\frac{dw_{ij}(t)}{dt} = A_+ r_j(t) o_i(t - \epsilon) [w_{ij}(t)]^\mu \sum_k \delta(t - t_i^{k*}) - A_- o'_i(t) w_{ij}(t) \sum_k \delta(t - t_j^{k*}), \quad (\text{D.6})$$

onde μ define a dependência não-linear do tSTDP no peso sináptico. E o modelo tSTDP utilizado no Capítulo 4 pode ser escrito como

$$\frac{dw_{ij}(t)}{dt} = A_+ r_j(t) o_i(t - \epsilon) \sum_k \delta(t - t_i^{k*}) - A_- o'_i(t) \sum_k \delta(t - t_j^{k*}). \quad (\text{D.7})$$

D.1.1 Campo-médio

Para a análise da alteração sináptica em função da atividade média da rede, consideramos uma população de neurônios excitatórios com atividade (taxa de disparos de potenciais de ação) com lenta variação no tempo, $\nu(t)$. No caso de os neurônios pré e pós-sináptico dispararem um único potencial de ação em $t = 0$, a solução para as equações dos filtros fica

$$\int_0^\infty \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) dt = \tau, \quad (\text{D.8})$$

com diferentes tempos característicos τ para cada filtro. Se os neurônios estão disparando potenciais de ação com uma taxa quase constante $\nu(t)$, temos que a contribuição de um dado filtro é $\tau\nu(t)$. A partir da Equação D.1, podemos escrever, ainda considerando contribuições

pré (j) e pós-sinápticas (i), uma equação de campo-médio da alteração sináptica,

$$\begin{aligned} \frac{dw_{ij}(t)}{dt} &= A_+ \tau_+ \nu_j(t) \tau_y [\nu_i(t)]^2 + A'_+ \tau_+ \nu_j(t) \nu_i(t) \\ &\quad - A_- \tau_- \nu_i(t) \nu_j(t) - A'_- \tau_- \nu_i(t) \tau_x [\nu_j(t)]^2. \end{aligned} \quad (\text{D.9})$$

Igualando as atividades, $\nu_i(t) = \nu_j(t) = \nu(t)$, temos

$$\begin{aligned} \frac{dw(t)}{dt} &= [\nu(t)]^3 (A_+ \tau_+ \tau_y - A_- \tau_- \tau_x) - [\nu(t)]^2 (A_- \tau_- - A_+ \tau_+) \\ &= (A_+ \tau_+ \tau_y - A_- \tau_- \tau_x) [\nu(t)]^2 \left[\nu(t) - \frac{A_- \tau_- - A_+ \tau_+}{A_+ \tau_+ \tau_y - A_- \tau_- \tau_x} \right] \\ &= A [\nu(t)]^2 [\nu(t) - \Theta]. \end{aligned} \quad (\text{D.10})$$

Se $A > 0$, Θ é um ponto fixo instável de atividade e, se $A < 0$, Θ é um ponto fixo estável.

D.2 iSTDP com alteração nos instantes dos disparos de potenciais de ação

Nos estudos envolvendo aprendizado não-supervisionado utilizamos, além dos modelos tSTDP e o novo modelo de crescimento de pesos sinápticos por escalonamento homeostático, um modelo de plasticidade em conexões inibitórias (iSTDP), como descrito no trabalho de Vogels *et al.* (2011). A implementação é dada nos instantes dos disparos dos potenciais de ação dos neurônios pré-sináptico (inibitório) e pós-sináptico (excitatório). Escrevemos o modelo como

$$\frac{dw_{ij}(t)}{dt} = B x_j^I(t) \sum_k \delta(t - t_i^{k*}) - B [\psi - x_i^I(t)] \sum_k \delta(t - t_j^{k*}), \quad (\text{D.11})$$

onde B é a taxa de atualização do modelo, ψ é uma constante e $x_i^I(t)$ é um filtro de tempo característico τ_I do trem de pulsos do neurônio i , dado por

$$\frac{dx_i^I(t)}{dt} = -\frac{x_i^I(t)}{\tau_I} + \sum_k \delta(t - t_i^{k*}). \quad (\text{D.12})$$

D.2.1 Campo-médio

Assim como o modelo tSTDP, a versão inibitório do STDP pode ser mapeada em um modelo de campo-médio. O resultado é

$$\begin{aligned} \frac{dw_{ij}(t)}{dt} &= B\tau_I\nu_j(t)\nu_i(t) - B\nu_j(t) [\psi - \tau_I\nu_i(t)] \\ &= 2B\tau_I\nu_j(t) \left[\nu_i(t) - \frac{\psi}{2\tau_I} \right] \end{aligned} \quad (\text{D.13})$$

$$= B_0\nu_j(t)[\nu_i(t) - \Theta_I]. \quad (\text{D.14})$$

Os parâmetro B_0 e Θ_I são sempre positivos, o que indica que há um ponto fixo estável para a atividade dos neurônios excitatórios com $\nu_i(t) = \Theta_I$. Essa atividade é estável porque se a atividade de um dado neurônio está acima do limiar Θ_I , o peso das conexões inibitórias aferentes será incrementado, o que aumenta a inibição e, conseqüentemente, diminui a sua atividade. Para o caso contrário, se $\nu_i(t) < \Theta_I$, há uma atenuação da entrada inibitória, fazendo com que a atividade do neurônio pós-sináptico excitatório aumente.

Apêndice E

Implementação numérica dos modelos de tempo contínuo

Como os modelos que utilizamos nos Capítulos 3 e 4 envolvem equações diferenciais, a implementação numérica deve ser realizada através de discretização das equações. A fim de detalhar o método que utilizamos, apresentamos a implementação do modelo de integração-e-disparo com fuga com sinapses baseadas em condutância e dos modelos de STDP.

E.1 Integração-e-disparo com fuga

Para o potencial de membrana dos neurônios, $v(t)$, consideramos que mudanças nas condutâncias são desprezíveis no intervalo da discretização, tornando-as constantes nesse intervalo. Primeiro reescrevemos a Equação C.7 na forma

$$\tau_{eff} \frac{dv(t)}{dt} = v_{\infty} - v(t), \quad (\text{E.1})$$

que tem solução analítica

$$v(t + \Delta t) = v_{\infty} - [v_{\infty} - v(t)] \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_{eff}}\right). \quad (\text{E.2})$$

As quantidades envolvidas são

$$v_{\infty} = \frac{1}{g^0(t)} \{v_r + R[I_{ext}(t) + g^{GABA_A}(t)E^{GABA_A} + g^{GABA_B}(t)H^{GABA_B}(v)E^{GABA_B} + g^{adap}(t)E^{adap}]\} \quad (\text{E.3})$$

e

$$\tau_{eff} = \frac{\tau}{g^0(t)}, \quad (\text{E.4})$$

onde

$$g^0(t) = 1 + R[g^{AMPA}(t) + g^{NMDA}(t)H^{NMDA}(v) + g^{GABAA}(t) + g^{GABAB}(t)H^{GABAB}(v) + g^{adap}(t)]. \quad (E.5)$$

Assim, podemos considerar o presente método como híbrido, com solução analítica entre os passos de tempo discreto, onde o passo de tempo é Δt . Retomando o índice que indica neurônios individuais, o neurônio i dispara um potencial de ação quando o seu potencial de membrana ultrapassa um limiar v_t , de modo que

$$v_i(t + \Delta t) = v_r, \quad \text{se } v_i(t) > v_t \quad (E.6)$$

$$v_i(t) = v_r, \quad \text{se } v_i(t^*) > v_t, \quad t^* < t < t^* + \tau_{ref}, \quad (E.7)$$

onde τ_{ref} é o período refratário. A Equação E.7 indica que o neurônio disparou um potencial de ação no instante t^* , tal que $v(t^*) > v_t$ e que permanece no potencial de repouso, v_r , entre t^* e $t^* + \tau_{ref}$. Quando as condições estabelecidas nas Equações E.6 e E.7 são satisfeitas, elas sobrepõem a Equação E.2. As funções $H^{NMDA}(v)$ e $H^{GABAB}(v)$ estabelecem a abertura dos canais iônicos NMDA e KIR (associados ao neuroreceptor $GABA_B$), respectivamente. Sua forma é dada na Equação C.3.

As equações envolvendo as condutâncias dos canais iônicos das sinapses tem solução analítica, com

$$g_i^r(t + \Delta t) = g_i^r(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_r}\right) + \sum_j w_{ij}(t)S_j(t), \quad (E.8)$$

onde $S_j(t)$ é o trem de pulsos do neurônio j , de modo que $S_j(t) = 1$ se o neurônio j disparou um potencial de ação no instante t e $S_j(t) = 0$ caso contrário. Equivalentemente, a condutância dos canais responsáveis pela adaptação é dada por

$$g_i^{adap}(t + \Delta t) = g_i^{adap}(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_{adap}}\right) + g^*S_i(t). \quad (E.9)$$

E.2 STDP com tripletos

A implementação da regra de STDP com tripletos obedece as Equação D.6 e D.7. No estudo da homeostase (Capítulo 3) a alteração é dada por

$$w_{ij}^{tSTDP}(t) = A_+[w_{ij}(t)]^\mu r_j(t)o_i(t)S_i(t) - A_-w_{ij}(t)o'_i(t)S_j(t) \quad (E.10)$$

e no estudo do aprendizado supervisionado (Capítulo 4) é

$$w_{ij}^{tSTDP}(t) = A_+r_j(t)o_i(t)S_i(t) - A_-o'_i(t)S_j(t) \quad (E.11)$$

onde $w_{ij}^{tSTDP}(t)$ é a alteração no peso sináptico no instante t devido ao tSTDP, μ é a potência para o LTP e, $r_j(t)$, $o_i(t)$ e $o'_i(t)$ são os filtros dos trens de pulsos dos neurônios pré e pós-sinápticos, dados por

$$r_j(t + \Delta t) = r_j(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_+}\right) + S_j(t) \quad (\text{E.12})$$

$$o_i(t + \Delta t) = o_i(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_y}\right) + S_i(t) \quad (\text{E.13})$$

$$o'_i(t + \Delta t) = o'_i(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_-}\right) + S_i(t), \quad (\text{E.14})$$

onde τ_+ , τ_y e τ_- são os tempos característicos dos filtros $r_j(t)$, $o_i(t)$ e $o'_i(t)$, respectivamente. As taxas de alteração sináptica são dadas por A_+ (LTP) e A_- (LTD).

Os modelos de escalonamento sináptico foram implementados de acordo com as suas definições, com alteração sináptica dada por

$$w_{ij}^h(t) = w_{ij}(t) \left\{ \alpha \left[\exp\left(-\frac{\nu_i(t)}{\nu^*}\right) - x_i(t) \right] - \beta \bar{\nu}_i(t) \right\}. \quad (\text{E.15})$$

Os termos α e β são as taxas de alteração do crescimento e decrescimento homeostático, respectivamente. Os filtros $\nu_i(t)$ e $\bar{\nu}_i(t)$ possuem tempos característicos τ_ν e $\tau_{\bar{\nu}}$ e seguem a dinâmica dada por

$$\nu_i(t + \Delta t) = \nu_i(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_\nu}\right) + S_i(t) \quad (\text{E.16})$$

$$\bar{\nu}_i(t + \Delta t) = \bar{\nu}_i(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_{\bar{\nu}}}\right) + S_i(t). \quad (\text{E.17})$$

A variável $x_i(t)$ é o regulador do crescimento homeostático e é atualizado de acordo com

$$x_i(t + \Delta t) = \left\{ \exp\left(-\frac{\nu_i(t)}{\nu^*}\right) \left[1 - \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_x}\right) \right] - x_i(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_x}\right) \right\} [1 - S_i(t)]. \quad (\text{E.18})$$

O último termo em colchetes do lado direito da Equação E.18 indica que a variável $x_i(t)$ é zerada sempre que o neurônio i disparar um potencial de ação.

Apresentamos no capítulo 4 uma alteração na regra de plasticidade tSTDP que contém a explosão de atividade quando a rede é estimulada e ultrapassa o limiar de atividade θ . A plasticidade é dita heterosináptica porque, assim como a regra de homeostase, ela altera todas as conexões de entrada de um neurônio pós-sináptico, independente da história de atividade dos neurônio pré-sinápticos. A alteração é efetuada nos instantes em que o neurônio pós-sináptico dispara um potencial de ação, e pode ser escrita na forma

$$w_{ij}^{het}(t) = -\eta[\nu_i(t)]^{\kappa-1} S_i(t), \quad (\text{E.19})$$

onde $\nu_i(t)$ é o mesmo filtro utilizado no crescimento homeostático (Equação E.16), η é a taxa de alteração devido ao termo heterosináptico e κ é uma potência constante.

Todas as regras de modificação sináptica alteram os pesos de modo que

$$w_{ij}(t + \Delta t) = w_{ij}(t) + w_{ij}^{tSTDP}(t) + w_{ij}^h(t) + w_{ij}^{het}(t). \quad (\text{E.20})$$

No estudo dos modelos de homeostase não incluímos a plasticidade heterosináptica, $w_{ij}^{het}(t)$, e no estudo do aprendizado não-supervisionado não incluímos a atenuação de sinapses por escalonamento homeostático. Utilizamos diferentes conjuntos de parâmetros para o estudo da homeostase (Capítulo 3) e do aprendizado não-supervisionado (Capítulo 4). Os seus valores estão descritos nos respectivos capítulos. Os pesos sinápticos assumem sempre valores positivos dentro de um intervalo definido. Utilizamos duas restrições para a evolução dos pesos, considerando as conexões inicialmente não-nulas,

$$w_{ij}(t + \Delta t) = w_{MIN}^{exc}, \quad \text{se } w_{ij}(t) < w_{MIN}^{exc} \quad (\text{E.21})$$

$$w_{ij}(t + \Delta t) = w_{MAX}^{exc}, \quad \text{se } w_{ij}(t) > w_{MAX}^{exc}. \quad (\text{E.22})$$

Nas duas equações anteriores os neurônios i e j são excitatórios e os parâmetros de limite respeitam a relação $w_{MIN}^{exc} < w_{MAX}^{exc}$.

E.3 STDP inibitório

A plasticidade em conexões inibitórias (iSTDP) é dada pela Equação D.11, que é implementada como

$$w_{ij}(t + \Delta t) = Bx_j^I(t)S_i(t) - B[\psi - x_i^I(t)]S_j(t), \quad (\text{E.23})$$

Na equação acima, B é a taxa de alteração sináptica, ψ é um parâmetro constante e $S_i(t)$ é o trem de pulso do neurônio i como definido anteriormente. A função $x_i^I(t)$ é o filtro do trem de pulsos do neurônio i dado por

$$x_i^I(t + \Delta t) = x_i^I(t) \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_I}\right) + S_i(t), \quad (\text{E.24})$$

onde τ_I é o tempo característico do filtro. Vogels *et al.* (2011) propuseram a regra de plasticidade com igual alteração para incremento e decremento dos pesos sinápticos, assim como mesmo tempo característico para o filtro dos trens de pulsos dos neurônios pré e pós-sináptico, o qual mantivemos.

Assim como no caso da plasticidade em sinapses excitatórias, limitamos os pesos sinápticos

ticos inibitórios por

$$w_{ij}(t + \Delta t) = w_{MIN}^{inib}, \quad \text{se } w_{ij}(t) < w_{MIN}^{inib} \quad (\text{E.25})$$

$$w_{ij}(t + \Delta t) = w_{MAX}^{inib}, \quad \text{se } w_{ij}(t) > w_{MAX}^{inib}. \quad (\text{E.26})$$

Nas duas equações anteriores o neurônio i é excitatório e o j é inibitório. Os parâmetros de limite respeitam a relação $w_{MIN}^{inib} < w_{MAX}^{inib}$.

E.4 Parâmetros e condições iniciais das simulações

Diferentes valores foram utilizados nas simulações envolvendo os modelos IDF, tSTDP, SU, SDN e iSTDP. Para a simulação apresentada no Capítulo 3, envolvendo indução de homeostase, os parâmetros estão nas Tabelas E.1 e E.2. As simulações apresentadas no Capítulo 4 têm parâmetros descritos nas Tabelas E.3 e E.4. A probabilidade de uma conexão entre dois neurônios foi escolhida como 0,5 nas simulações apresentadas no Capítulo 3 e 0,1 no Capítulo 4. Os pesos sinápticos não nulos são inicializados de acordo com distribuições do tipo lognormal em conexões de neurônios excitatórios para excitatórios ($W_{EE}(0)$), e normal no restante das conexões ($W_{IE}(0)$, $W_{EI}(0)$ e $W_{II}(0)$). Os índices E e I indicam se o neurônio é excitatório ou inibitório, respectivamente, sendo pré-sináptico à direita e pós-sináptico à esquerda. Nas tabelas abaixo os valores correspondentes a distribuições iniciais de pesos sinápticos são dados pela média \pm o desvio padrão da distribuição. Os neurônios são inicializados com todos as variáveis além do potencial de membrana e dos pesos sinápticos zeradas. Os potenciais de membrana seguem uma distribuição inicial homogênea entre -70 e -50 mV.

Tabela E.1: Parâmetros utilizados para a simulação do modelo de integração-e-disparo com fuga no estudo da homeostase.

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
τ	30 ms	a^{GABA_A}	0
v_r	-60 mV	τ^{AMPA}	5 ms
v_t	-50 mV	τ^{NMDA}	150 ms
R	100 M Ω	τ^{GABA_A}	10 ms
τ_{ref}	5 ms	τ^{adap}	100 ms
E^{AMPA}	0 mV	E^{adap}	-70 mV
E^{NMDA}	0 mV	g^*	50 nS
E^{GABA_A}	-70 mV	b^{NMDA}	-0,6
a^{AMPA}	0	c^{NMDA}	0
a^{NMDA}	0,13	$w_{EE}(0)$	$0,31 \pm 0,155$ nS
$w_{IE}(0)$	$0,5 \pm 0,25$ nS	$w_{EI}(0)$	$0,45 \pm 0,225$ nS
$w_{II}(0)$	$0,2 \pm 0,1$ nS		

Tabela E.2: *Parâmetros das regras de plasticidade das simulações utilizadas no estudo da homeostase.*

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
A_+	$6,5 \times 10^{-3}[w_0]^{1/\mu}$	$\tau_{\bar{v}}$	1 hora
A_-	$7,1 \times 10^{-3}w_0$	w_0	0,31 nS
μ	0,4	α (sem SD)	$1,8 \times 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$
τ_+	16,8 ms	α (com SD)	10^{-5} ms^{-1}
τ_-	33,7 ms	β (sem SD)	0
τ_y	114 ms	β (com SD)	6×10^{-6}
τ_x	3,05 horas	w_{MAX}^{exc}	1 nS
τ_{ν}	100 ms	w_{MIN}^{exc}	10^{-5} nS

Tabela E.3: *Parâmetros utilizados para a simulação do modelo de integração-e-disparo com fuga no estudo do aprendizado não-supervisionado.*

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
τ (excitatórios)	20 ms	a^{GABAB}	0,1
τ (inibitórios)	10 ms	τ^{AMPA}	5 ms
v_r	-60 mV	τ^{NMDA}	150 ms
v_t	-50 mV	τ^{GABAA}	10 ms
R	100 M Ω	τ^{GABAB}	150 ms
τ_{ref}	5 ms	τ^{adap}	100 ms
E^{AMPA}	0 mV	E^{adap}	-70 mV
E^{NMDA}	0 mV	g^*	20 nS
E^{GABAA}	-70 mV	b^{NMDA}	-0,6
E^{GABAB}	-80 mV	b^{GABAB}	-0,2
a^{AMPA}	0	c^{NMDA}	0 mV
a^{GABAA}	0	c^{GABAB}	-90 mV
a^{NDMA}	0,13	$w_{EE}(0)$	$3,0 \pm 0,3$ nS
$w_{IE}(0)$	$4,0 \pm 0,4$ nS	$w_{EI}(0)$	30 ± 3 nS
$w_{II}(0)$	30 ± 3 nS		

Tabela E.4: *Parâmetros das regras de plasticidade das simulações utilizadas no estudo do aprendizado não-supervisionado.*

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
A_+	6×10^{-3}	τ_x	3,06 horas
A_-	3×10^{-3}	τ_{ν}	100 ms
α	$1,8 \times 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$	τ_I	20 ms
ν^*	$0,06 \text{ ms}^{-1}$	ψ	$0,011 \text{ ms}^{-1}$
η	$2 \times 10^{-4} \text{ nSms}^3$	w_{MAX}^{exc}	15 nS
B	$4 \times 10^{-3} \text{ nSms}$	w_{MIN}^{exc}	10^{-3} nS
τ_+	16,8 ms	w_{MAX}^{inib}	100 nS
τ_-	33,7 ms	w_{MIN}^{inib}	10^{-3} nS
τ_y	114 ms		

Referências Bibliográficas

- Abbott(1999)** L. F. Abbott. Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Research Bulletin*, 50:303–304. Citado na pág. 3, 10, 31, 85
- Agnes(2010)** E. J. Agnes. Regimes de atividade e sincronização em neurônios de Rulkov. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. URL <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/25579>. Citado na pág. 78
- Agnes et al.(2010a)** E. J. Agnes, R. Erichsen Jr., e L. G. Brunnet. Synchronization regimes in a map-based model neural network. *Physica A*, 389:651–658. Citado na pág. 14, 77, 78, 79
- Agnes et al.(2013)** E. J. Agnes, B. E. P. Mizusaki, R. Erichsen Jr., e L. G. Brunnet. Strategies to associate memories by unsupervised learning in neural networks. *AIP Conference Proceedings*, 1510:255–257. Citado na pág. 14
- Agnes et al.(2010b)** E. J. Agnes, R. Erichsen Jr., e L. G. Brunnet. Model architecture for pattern recognition and discrimination in a neural network of spiking neurons. Em *Dynamics Days South America 2010: International Conference on Chaos and Nonlinear Dynamics, 2010, São José dos Campos*. URL <http://bibdigital.sid.inpe.br/rep-/sid.inpe.br/mtc-m19/2010/08.30.19.29>. Citado na pág. 14, 21
- Agnes et al.(2012a)** E. J. Agnes, R. E. Erichsen Jr., e L. G. Brunnet. Associative memory in neuronal networks of spiking neurons: architecture and storage analysis. *Lecture Notes in Computer Science*, 7552:145–152. Citado na pág. 14
- Agnes et al.(2012b)** E. J. Agnes, R. E. Erichsen Jr., e L. G. Brunnet. Scale and architectural properties of spiking neural networks with associative memory. Apresentação oral na conferência Dynamics Days Europe 2012. Citado na pág. 14
- Agnes et al.(2012c)** E. J. Agnes, R. Erichsen Jr., e L. G. Brunnet. Model architecture for associative memory in a neural network of spiking neurons. *Physica A*, 391:843–848. Citado na pág. 14, 21, 56
- Agnes et al.(2014)** E. J. Agnes, F. Zenke, e W. Gerstner. Dynamics of homeostatic scaling plasticity. *Em processo de submissão*. Citado na pág. 15, 31
- Astori et al.(2010)** S. Astori, V. Pawlak, e G. Köhr. Spike-timing-dependent plasticity in hippocampal CA3 neurons. *Journal of Physiology*, 588:4475–4488. Citado na pág. 41
- Babadi e Abbott(2010)** B. Babadi e L. F. Abbott. Intrinsic stability of temporally shifted spike-timing dependent plasticity. *PLoS Computational Biology*, 6:e1000961. Citado na pág. 87

- Batista et al.(2010)** C. A. S. Batista, S. R. Lopes, R. L. Viana, e a. M. Batista. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. *Neural Networks*, 23:114–124. Citado na pág. 77
- Bennett(1997)** M. V. L. Bennett. Gap junctions as electrical synapses. *Journal of Neurocytology*, 26:349–366. Citado na pág. 3
- Bennett e Zukin(2004)** M. V. L. Bennett e R. S. Zukin. Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron*, 41:495–511. Citado na pág. 3
- Bi e Poo(1998)** G. Q. Bi e M. M. Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *The Journal of Neuroscience*, 18:10464–10472. Citado na pág. 8, 13, 41, 87
- Bienenstock et al.(1982)** E. L. Bienenstock, L. N. Cooper, e P. W. Munro. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, 2:32–48. Citado na pág. 7, 42
- Blackman et al.(2012)** M. P. Blackman, B. Djukic, S. B. Nelson, e G. G. Turrigiano. A critical and cell-autonomous role for MeCP2 in synaptic scaling up. *The Journal of Neuroscience*, 32:13529–13536. Citado na pág. 51, 52
- Broome et al.(2006)** B. M. Broome, V. Jayaraman, e G. Laurent. Encoding and decoding of overlapping odor sequences. *Neuron*, 51:467–482. Citado na pág. 22
- Brunnet et al.(2013)** L. G. Brunnet, E. J. Agnes, B. E. P. Mizusaki, e R. Erichsen Jr. Unsupervised learning in neural networks with short range synapses. *AIP Conference Proceedings*, 1510:251–254. Citado na pág. 14
- Buonomano(2005)** D. V. Buonomano. A learning rule for the emergence of stable dynamics and timing in recurrent networks. *Journal of Neurophysiology*, 94:2275–2283. Citado na pág. 14, 31, 71
- Casado et al.(2004)** J. M. Casado, B. Ibarz, e M. A. F. Sanjuán. Winnerless competition in networks of coupled map neurons. *Modern Physics Letters B*, 18:1347–1366. Citado na pág. 77
- Chen et al.(2013)** J. Y. Chen, P. Lonjers, C. Lee, M. Chistiakova, M. Volgushev, e M. Bazhenov. Heterosynaptic plasticity prevents runaway synaptic Dynamics. *The Journal of Neuroscience*, 33:15915–15929. Citado na pág. 58
- Chialvo(1995)** D. R. Chialvo. Generic excitable dynamics on a two-dimensional map. *Chaos, Solitons and Fractals*, 5:461–479. Citado na pág. 12
- Cingolani et al.(2008)** L. Cingolani, A. Thalhammer, L. M. Y. Yu, M. Catalano, T. Ramos, M. a. Colicos, e Y. Goda. Activity-dependent regulation of synaptic AMPA receptor composition and abundance by beta3 integrins. *Neuron*, 58:749–762. Citado na pág. 52
- Clopath et al.(2008)** C. Clopath, L. Ziegler, E. Vasilaki, L. Büsing, e W. Gerstner. Tag-trigger-consolidation: a model of early and late long-term-potential and depression. *PLoS Computational Biology*, 4:e1000248. Citado na pág. 6
- Clopath et al.(2010)** C. Clopath, L. Büsing, E. Vasilaki, e W. Gerstner. Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis. *Nature Neuroscience*, 13:344–352. Citado na pág. 7

- Cooper e Bear(2012)** L. N. Cooper e M. F. Bear. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nature Reviews Neuroscience*, 13:798–810. Citado na pág. 7
- Cooper et al.(1979)** L. N. Cooper, F. Liberman, e E. Oja. A theory for the acquisition and loss of neuron specificity in visual cortex. *Biological Cybernetics*, 33:9–28. Citado na pág. 7, 42
- Dale et al.(1936)** H. H. Dale, W. Feldberg, e M. Vogt. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *Journal of Physiology*, 86:353–380. Citado na pág. 3
- Davis(2013)** G. W. Davis. Homeostatic signaling and the stabilization of neural function. *Neuron*, 80:718–728. Citado na pág. 7, 9, 14, 33
- Drew e Abbott(2006)** P. J. Drew e L. F. Abbott. Models and properties of power-law adaptation in neural systems. *Journal of Neurophysiology*, 96:826–833. Citado na pág. 38
- Dudek e Bear(1992)** S. M. Dudek e M. F. Bear. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89:4363–4367. Citado na pág. 7
- Edelmann e Lessmann(2011)** E. Edelmann e V. Lessmann. Dopamine modulates spike timing-dependent plasticity and action potential properties in CA1 pyramidal neurons of acute rat hippocampal slices. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 3:6. Citado na pág. 4
- Erichsen et al.(2013)** R. Erichsen, W. Theumann, e S. Magalhaes. Inverse melting and inverse freezing in a three-state spin-glass model with finite connectivity. *Physical Review E*, 87:012139. Citado na pág. 42
- FitzHugh(1961)** R. FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1:445–466. Citado na pág. 11
- Gerstner et al.(1996)** W. Gerstner, R. Kempter, J. L. van Hemmen, e H. Wagner. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. *Nature*, 383:76–81. Citado na pág. 8, 87
- Gerstner e Kistler(2002)** W. Gerstner e W. M. Kistler. *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. Cambridge University Press. Citado na pág. 4, 5, 11, 13, 31
- Girardi-Schappo et al.(2013)** M. Girardi-Schappo, M. H. R. Tragtenberg, e O. Kinouchi. A brief history of excitable map-based neurons and neural networks. *Journal of Neuroscience Methods*, 220:116–130. Citado na pág. 77
- Goldman-Rakic(1995)** P. S. Goldman-Rakic. Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14:477–485. Citado na pág. 10
- Goold e Nicoll(2010)** C. P. Goold e R. A. Nicoll. Single-cell optogenetic excitation drives homeostatic synaptic depression. *Neuron*, 68:512–528. Citado na pág. 49
- Hausdorff e Peng(1996)** J. Hausdorff e C.-K. Peng. Multiscaled randomness: A possible source of 1/f noise in biology. *Physical Review E*, 54:2154–2157. Citado na pág. 38
- Hebb(1949)** D. O. Hebb. *The Organization of Behavior*. John Wiley, New York. Citado na pág. 7, 18, 71

- Helmchen et al.(1996)** F. Helmchen, K. Imoto, e B. Sakmann. Ca²⁺ buffering and action potential-evoked Ca²⁺ signaling in dendrites of pyramidal neurons. *Biophysical Journal*, 70:1069–1081. Citado na pág. 47, 51, 62
- Hengen et al.(2013)** K. B. Hengen, M. E. Lambo, S. D. Van Hooser, D. B. Katz, e G. G. Turrigiano. Firing rate homeostasis in visual cortex of freely behaving rodents. *Neuron*, 80:335–342. Citado na pág. 9, 41
- Hertz et al.(1991)** J. Hertz, A. Krogh, e R. G. Palmer. *Introduction to the theory of neural computation*. Santa Fe Institute Studies In The Sciences Of Complexity. Addison-Wesley, Redwood City, California. Citado na pág. 10, 17, 56, 71
- Hindmarsh e Rose(1982)** J. L. Hindmarsh e R. M. Rose. A model of the nerve impulse using two first-order differential equations. *Nature*, 296:162–164. Citado na pág. 12
- Hindmarsh e Rose(1984)** J. L. Hindmarsh e R. M. Rose. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal Society B*, 221:87–102. Citado na pág. 12
- Ho et al.(2009)** M. T. Ho, T. M. Ho, K. a. Pelkey, J. G. Pelletier, R. L. Huganir, J.-C. Lacaille, e C. J. McBain. Burst firing induces postsynaptic LTD at developing mossy fibre-CA3 pyramid synapses. *Journal of Physiology*, 587:4441–4454. Citado na pág. 9, 10, 58, 74
- Hodgkin e Huxley(1939)** A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature*, 144:710–711. Citado na pág. 3
- Hodgkin e Huxley(1952)** A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544. Citado na pág. 11
- Hopfield(1982)** J. J. Hopfield. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79:2554–2558. Citado na pág. 10, 17, 71
- Hormuzdi et al.(2004)** S. G. Hormuzdi, M. A. Filippov, G. Mitropoulou, H. Monyer, e R. Bruzzone. Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1662:113–137. Citado na pág. 3
- Hu et al.(2005)** B. Hu, S. Karnup, L. Zhou, e A. Stelzer. Reversal of hippocampal LTP by spontaneous seizure-like activity: role of group I mGluR and cell depolarization. *Journal of Neurophysiology*, 93:316–336. Citado na pág. 9, 10, 58, 59, 74
- Huang et al.(2010)** J. Huang, W. Zhang, W. Qiao, A. Hu, e Z. Wang. Functional connectivity and selective odor responses of excitatory local interneurons in Drosophila antennal lobe. *Neuron*, 67:1021–1033. Citado na pág. 72
- Ibata et al.(2008)** K. Ibata, Q. Sun, e G. G. Turrigiano. Rapid synaptic scaling induced by changes in postsynaptic firing. *Neuron*, 57:819–826. Citado na pág. 14, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 41, 45, 46, 47, 50, 73, 74
- Ikegaya et al.(2013)** Y. Ikegaya, T. Sasaki, D. Ishikawa, N. Honma, K. Tao, N. Takahashi, G. Minamisawa, S. Ujita, e N. Matsuki. Interpyramid spike transmission stabilizes the sparseness of recurrent network activity. *Cerebral Cortex*, 23:293–304. Citado na pág. 4

- Izhikevich(2003)** E. M. Izhikevich. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14:1569–1572. Citado na pág. 12
- Izhikevich e Edelman(2008)** E. M. Izhikevich e G. M. Edelman. Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105:3593–3598. Citado na pág. 5
- Jahr e Stevens(1990)** C. E. Jahr e C. F. Stevens. Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics. *The Journal of Neuroscience*, 10:3178–3182. Citado na pág. 6, 47, 86
- Jolliffe(1986)** I. Jolliffe. *Principal Component Analysis*. Springer Verlag, New York. Citado na pág. 22, 83
- Jones(1994)** E. G. Jones. Santiago Ramón y Cajal and the Croonian Lecture, March 1894. *Trends in Neurosciences*, 17:190–192. Citado na pág. 2
- Kandel(2001)** E. R. Kandel. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294:1030–1038. Citado na pág. 4, 6
- Kinouchi e Tragtenberg(1996)** O. Kinouchi e M. H. R. Tragtenberg. Modeling neurons by simple maps. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 6:2343–2360. Citado na pág. 12
- Kumar e Mehta(2011)** A. Kumar e M. R. Mehta. Frequency-Dependent Changes in NMDAR-Dependent Synaptic Plasticity. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 5:38. Citado na pág. 5
- Lapicque(1907)** L. Lapicque. Recherches quantitatives sur l’excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, 9:620–635. Traduzido por N. Brunel e Mark C. W. van Rossum em: Quantitative investigations of electrical nerve excitation treated as polarization. *Biological Cybernetics*, 97:341–349. Citado na pág. 3, 10, 85
- Lee et al.(2012)** C. M. Lee, C. Stoelzel, M. Chistiakova, e M. Volgushev. Heterosynaptic plasticity induced by intracellular tetanization in layer 2/3 pyramidal neurons in rat auditory cortex. *Journal of Physiology*, 590:2253–2271. Citado na pág. 9, 10, 58, 59, 74
- Lin et al.(2005)** L. Lin, R. Osan, S. Shoham, W. Jin, W. Zuo, e J. Z. Tsien. Identification of network-level coding units for real-time representation of episodic experiences in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102:6125–6130. Citado na pág. 22, 23, 72
- Lisman et al.(1998)** J. E. Lisman, J. M. Fellous, e X. J. Wang. A role for NMDA-receptor channels in working memory. *Nature Neuroscience*, 1:273–275. Citado na pág. 56
- Liu e Buonomano(2009)** J. K. Liu e D. V. Buonomano. Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner. *The Journal of Neuroscience*, 29:13172–13181. Citado na pág. 14
- Lømo(1966)** T. Lømo. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavia*, 68:128. Citado na pág. 7

- Lomo(2003)** T. Lomo. The discovery of long-term potentiation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B*, 358:617–620. Citado na pág. 7
- López-Muñoz et al.(2006)** F. López-Muñoz, J. Boya, e C. Alamo. Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal. *Brain Research Bulletin*, 70:391–405. Citado na pág. 2
- Lütcke et al.(2013)** H. Lütcke, F. Gerhard, F. Zenke, W. Gerstner, e F. Helmchen. Inference of neuronal network spike dynamics and topology from calcium imaging data. *Frontiers in Neural Circuits*, 7:201. Citado na pág. 62
- Maass et al.(2002)** W. Maass, T. Natschläger, e H. Markram. Real-time computing without stable states: a new framework for neural computation based on perturbations. *Neural Computation*, 14:2531–2560. Citado na pág. 23
- Markram et al.(1997)** H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, e B. Sakmann. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275:213–215. Citado na pág. 8, 13, 41
- Markram et al.(2011)** H. Markram, W. Gerstner, e P. J. Sjöström. A history of spike-timing-dependent plasticity. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 3:4. Citado na pág. 7
- Martin e Pilar(1963)** A. R. Martin e G. Pilar. Dual mode of synaptic transmission in the avian ciliary ganglion. *Journal of Physiology*, 168:443–463. Citado na pág. 3
- Mazor e Laurent(2005)** O. Mazor e G. Laurent. Transient dynamics versus fixed points in odor representations by locust antennal lobe projection neurons. *Neuron*, 48:661–673. Citado na pág. 22, 23, 25, 29, 72
- Mizusaki et al.(2013)** B. E. P. Mizusaki, E. J. Agnes, L. G. Brunnet, e R. Erichsen Jr. Spike timing analysis in neural networks with unsupervised synaptic plasticity. *AIP Conference Proceedings*, 1510:213–215. Citado na pág. 14
- Mongillo et al.(2008)** G. Mongillo, O. Barak, e M. Tsodyks. Synaptic theory of working memory. *Science*, 319:1543–1546. Citado na pág. 10, 56
- Morrison et al.(2007)** A. Morrison, A. Aertsen, e M. Diesmann. Spike-timing-dependent plasticity in balanced random networks. *Neural Computation*, 19:1437–1467. Citado na pág. 9, 14, 31, 42, 47, 71, 88
- Mukherjee et al.(2013)** S. Mukherjee, S.-C. Seok, V. J. Vieland, e J. Das. Cell responses only partially shape cell-to-cell variations in protein abundances in *Escherichia coli* chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110:18531–18536. Citado na pág. 36
- Nagumo et al.(1962)** J. Nagumo, S. Arimoto, e S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*, 117:2061–2070. Citado na pág. 11
- Namiki e Kanzaki(2011)** S. Namiki e R. Kanzaki. Offset response of the olfactory projection neurons in the moth antennal lobe. *BioSystems*, 103:348–354. Citado na pág. 72
- Patel et al.(2009)** M. Patel, A. V. Rangan, e D. Cai. A large-scale model of the locust antennal lobe. *Journal of Computational Neuroscience*, 27:553–567. Citado na pág. 23

- Pfister e Gerstner(2006)** J.-P. Pfister e W. Gerstner. Triplets of spikes in a model of spike timing-dependent plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 26:9673–9682. Citado na pág. 13, 15, 31, 42, 43, 46, 47, 55, 56, 57, 60, 71, 74, 87, 88
- Pozzorini et al.(2013)** C. Pozzorini, R. Naud, S. Mensi, e W. Gerstner. Temporal whitening by power-law adaptation in neocortical neurons. *Nature Neuroscience*, 16:942–948. Citado na pág. 38
- Romani et al.(2013)** S. Romani, I. Pinkoviezky, A. Rubin, e M. Tsodyks. Scaling laws of associative memory retrieval. *Neural Computation*, 25:2523–2544. Citado na pág. 56
- Rose e Hindmarsh(1985)** R. M. Rose e J. L. Hindmarsh. A model of a thalamic neuron. *Proceedings of the Royal Society B*, 225:161–193. Citado na pág. 12
- Rulkov et al.(2004)** N. F. Rulkov, I. Timofeev, e M. Bazhenov. Oscillations in large-scale cortical networks: map-based model. *Journal of Computational Neuroscience*, 17:203–223. Citado na pág. 12, 14, 21, 77
- Rulkov(2002)** N. F. Rulkov. Modeling of spiking-bursting neural behavior using two-dimensional map. *Physical Review E*, 65:041922. Citado na pág. 12, 14, 17, 77, 78
- Sanders et al.(2013)** H. Sanders, M. Berends, G. Major, M. S. Goldman, e J. E. Lisman. NMDA and GABA_B (KIR) conductances: the "perfect couple" for bistability. *The Journal of Neuroscience*, 33:424–429. Citado na pág. 5, 6, 13, 56
- Sandkühler et al.(1997)** J. Sandkühler, J. G. Chen, G. Cheng, e M. Randić. Low-frequency stimulation of afferent Adelta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *The Journal of Neuroscience*, 17:6483–6491. Citado na pág. 41
- Seeburg e Sheng(2008)** D. P. Seeburg e M. Sheng. Activity-induced Polo-like kinase 2 is required for homeostatic plasticity of hippocampal neurons during epileptiform activity. *The Journal of Neuroscience*, 28:6583–6591. Citado na pág. 41, 52
- Shepherd e Grillner(2010)** G. Shepherd e S. Grillner, editors. *Handbook of Brain Microcircuits*. Oxford University Press. Citado na pág. 72
- Shilnikov e Rulkov(2003)** A. L. Shilnikov e N. F. Rulkov. Origin of chaos in a two-dimensional map modeling spiking-bursting neural activity. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 13:3325–3340. Citado na pág. 78
- Shin et al.(2012)** S. M. Shin, N. Zhang, J. Hansen, N. Z. Gerges, D. T. S. Pak, M. Sheng, e S. H. Lee. GKAP orchestrates activity-dependent postsynaptic protein remodeling and homeostatic scaling. *Nature Neuroscience*, 15:1655–1666. Citado na pág. 51, 52
- Sjöström et al.(2001)** P. J. Sjöström, G. G. Turrigiano, e S. B. Nelson. Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*, 32:1149–1164. Citado na pág. 8, 15, 42, 43, 46, 56, 88
- Söhl et al.(2005)** G. Söhl, S. Maxeiner, e K. Willecke. Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nature Reviews Neuroscience*, 6:191–200. Citado na pág. 5
- Spruston et al.(1995)** N. Spruston, Y. Schiller, G. Stuart, e B. Sakmann. Activity-dependent action potential invasion and calcium influx into hippocampal CA1 dendrites. *Science*, 268:297–300. Citado na pág. 3

- Sun e Turrigiano(2011)** Q. Sun e G. G. Turrigiano. PSD-95 and PSD-93 play critical but distinct roles in synaptic scaling up and down. *The Journal of Neuroscience*, 31: 6800–6808. Citado na pág. 51, 52
- Tatavarty et al.(2013)** V. Tatavarty, Q. Sun, e G. G. Turrigiano. How to scale down postsynaptic strength. *The Journal of Neuroscience*, 33:13179–13189. Citado na pág. 14, 41, 43, 45, 49, 74
- Tetzlaff et al.(2011)** C. Tetzlaff, C. Kolodziejcki, M. Timme, e F. Wörgötter. Synaptic scaling in combination with many generic plasticity mechanisms stabilizes circuit connectivity. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 5:47. Citado na pág. 14, 31, 40, 71
- Tetzlaff et al.(2012)** C. Tetzlaff, C. Kolodziejcki, M. Timme, e F. Wörgötter. Analysis of synaptic scaling in combination with hebbian plasticity in several simple networks. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 6:36. Citado na pág. 40
- Tetzlaff et al.(2013)** C. Tetzlaff, C. Kolodziejcki, M. Timme, M. Tsodyks, e F. Wörgötter. Synaptic scaling enables dynamically distinct short- and long-term memory formation. *PLoS Computational Biology*, 9:e1003307. Citado na pág. 40
- Thompson e Smith(1976)** S. H. Thompson e S. J. Smith. Depolarizing afterpotentials and burst production in molluscan pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 39: 153–161. Citado na pág. 12
- Turrigiano et al.(1998)** G. G. Turrigiano, K. R. Leslie, N. S. Desai, L. C. Rutherford, e S. B. Nelson. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, 391:892–896. Citado na pág. 9, 14, 31, 32, 33, 34, 38, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 73
- Turrigiano e Nelson(2004)** G. G. Turrigiano e S. B. Nelson. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 5:97–107. Citado na pág. 9, 58
- van Rossum et al.(2000)** M. C. van Rossum, G. Q. Bi, e G. G. Turrigiano. Stable Hebbian learning from spike timing-dependent plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 20:8812–8821. Citado na pág. 14, 31, 33, 38, 40, 43, 44, 71, 73
- Vitureira e Goda(2013)** N. Vitreira e Y. Goda. Cell biology in neuroscience: the interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity. *The Journal of Cell Biology*, 203: 175–186. Citado na pág. 9, 14, 33
- Vogels et al.(2011)** T. P. Vogels, H. Sprekeler, F. Zenke, C. Clopath, e W. Gerstner. Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks. *Science*, 334:1569–1573. Citado na pág. 10, 15, 55, 62, 74, 87, 89, 94
- Vogels e Abbott(2005)** T. P. Vogels e L. F. Abbott. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. *The Journal of Neuroscience*, 25:10786–10795. Citado na pág. 31, 46, 47
- Vogels e Abbott(2009)** T. P. Vogels e L. F. Abbott. Gating multiple signals through detailed balance of excitation and inhibition in spiking networks. *Nature Neuroscience*, 12:483–491. Citado na pág. 31
- Wang et al.(2005)** H.-X. Wang, R. C. Gerkin, D. W. Nauen, e G.-Q. Bi. Coactivation and timing-dependent integration of synaptic potentiation and depression. *Nature Neuroscience*, 8:187–193. Citado na pág. 9, 15, 42, 56

- Williams e Stuart(2000)** S. R. Williams e G. J. Stuart. Action potential backpropagation and somato-dendritic distribution of ion channels in thalamocortical neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20:1307–1317. Citado na pág. 3
- Yamada et al.(1998)** M. Yamada, A. Inanobe, e Y. Kurachi. G protein regulation of potassium ion channels. *Pharmacological Reviews*, 50:723–757. Citado na pág. 6, 86
- Zenke et al.(2013)** F. Zenke, G. Hennequin, e W. Gerstner. Synaptic plasticity in neural networks needs homeostasis with a fast rate detector. *PLoS Computational Biology*, 9: e1003330. Citado na pág. 5, 9, 14, 42, 58, 62, 66, 71
- Zenke et al.(2014a)** F. Zenke, E. J. Agnes, e W. Gerstner. Learning multi-stability in plastic neural networks. Apresentação de pôster na conferência Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2014. Citado na pág. 15, 55
- Zenke et al.(2014b)** F. Zenke, E. J. Agnes, e W. Gerstner. An orchestrated combination of synaptic plasticity mechanisms works in symphony to form and retrieve memories in spiking neural networks. *Submetido*. Citado na pág. 15, 55
- Zhang et al.(2009)** J.-C. Zhang, P.-M. Lau, e G.-Q. Bi. Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106: 13028–13033. Citado na pág. 4, 10
- Zhang et al.(2002)** J. Zhang, D. Zhang, J. S. McQuade, M. Behbehani, J. Z. Tsien, e M. Xu. c-fos regulates neuronal excitability and survival. *Nature Genetics*, 30:416–420. Citado na pág. 58