

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE FÍSICA**

**Plasticidade Sináptica e Homeostase Intrínseca  
em uma Rede Neural *in silico*:  
Propriedades Globais e de Resposta a Estímulos<sup>1</sup>**

Eduarda Demori Susin

Dissertação conduzida sob a orientação do Dr. Leonardo Gregory Brunnet. Este trabalho foi apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como um dos requerimentos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre em Física

Porto Alegre, RS, Brasil

14 de Março de 2016

---

<sup>1</sup>Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

# *Abstract*

Recently it has been observed experimentally, Johnson et al. (2010), that organotypic cortical slices of rat are capable of completing patterns after a training with temporal precision. Although it is speculated that synaptic and homeostatic plasticity may have an important role in this phenomenon, there is still no detailed explanation about this subject. In order to propose a clear and consistent explanation for the mechanisms that underlie the network response to stimuli as a whole, we propose to study this phenomenon through a network of integrate-and-firing neurons endowed with intrinsic homeostatic and synaptic plasticity mechanisms. To do that we have initially built a neuron network with the homeostatic and synaptic plasticity characteristic of biological tissue and have verified the global behavior. We train the network similarly as was performed at the experimental paper and analyze its response by means of statistics of spikes and the spatial distribution of this dynamic system variables on time.

# *Resumo*

Recentemente observou-se experimentalmente, Johnson et al. (2010), que fatias organotípicas corticais de rato são capazes de completar os padrões ensinados inclusive com precisão temporal. Embora se especule que mecanismos de plasticidade sináptica e homeostática estejam por trás do fenômeno, ainda não existe nenhuma explicação detalhada sobre o assunto. Com o intuito de propor uma explicação clara e consistente para os mecanismos que permeiam a resposta da rede aos estímulos como um todo, nos propomos a estudar este fenômeno por meio de uma rede de neurônios de integração-e-disparo dotada de mecanismos de homeostase intrínseca e de plasticidade sináptica dependente de disparos. Para tanto inicialmente construímos uma rede com as características de homeostase e plasticidade observadas biologicamente, verificando seu comportamento global. Treinamos a rede de forma similar a realizada pelo paper experimental e analisamos a sua resposta por meio de estatísticas dos disparos e pelas distribuições espaciais das variáveis dinâmicas do sistema.

# *Conteúdo*

<b>Conteúdo</b>	p. III
<b>1 Introdução</b>	p. 2
<b>2 Conceitos biológicos e matemáticos</b>	p. 6
2.0.1 O neurônio e Suas Conexões . . . . .	p. 9
2.0.2 Sinapses e Transmissão de Sinais entre Neurônios . . . . .	p. 12
2.0.3 Representações Matemáticas . . . . .	p. 17
2.0.4 Plasticidade Hebbiana . . . . .	p. 20
2.0.5 Homeostase . . . . .	p. 25
<b>3 Construção do Modelo e Resultados</b>	p. 31
3.1 Propagação em Redes . . . . .	p. 31
3.2 Ponto de partida . . . . .	p. 32
3.3 Mimicando o Experimento . . . . .	p. 33
3.4 Varredura de Parâmetros . . . . .	p. 36
3.4.1 Propriedades Sinápticas . . . . .	p. 38
3.4.2 Mecanismos de Plasticidade . . . . .	p. 39
3.4.3 Propagação do Estímulo . . . . .	p. 43
3.4.4 Mecanismos de Homeostase . . . . .	p. 44
3.5 Treinamento da Rede . . . . .	p. 46
<b>4 Conclusões e Perspectivas</b>	p. 61

**Bibliografía**

p. 63

# 1 *Introdução*

Entende-se por processamento neural, a decodificação, ou a resposta produzida pelo sistema devido a certo estímulo, este podendo ser interno ou externo. No sistema nervoso central ocorrem três tipos de processamento:

- O *espacial*, em que toda a informação está contida apenas, no conjunto de neurônio ativos. Desse modo, sendo possível inferir qual teria sido o estímulo na rede simplesmente pela análise da resposta em uma imagem de ressonância magnética, por exemplo. O processamento espacial é importante no sistema visual, por exemplo na determinação da orientação de uma barra de luz, no auditivo, para determinar o tom de duas notas e no tátil, por exemplo para se determinar a posição de uma picada de agulha, Mauk & Buonomano (2004).
- O *processamento temporal* que é aquele que armazena a informação na ordem dos disparos. Este tipo de processamento é utilizado, por exemplo, na determinação do intervalo entre duas notas musicais ou da duração de apresentação de uma luz pulsada, Mauk & Buonomano (2004).
- E o tipo de processamento mais abundante no cérebro, o *processamento espaço-temporal*, que envolve tanto aspectos espaciais quanto. Por exemplo, processamentos em escalas de tempo da ordem de microssegundos estão associados, principalmente, à localização do som. Os processamentos da ordem de milissegundos estão principalmente relacionados à geração e ao reconhecimento da fala, à detecção de movimento e à coordenação motora. Os da ordem de segundos estão principalmente associados à percepção consciente do tempo. Os processamentos da ordem de horas e dias, os ditos, ritmos circadianos, estão principalmente associados ao apetite e ao sono, Mauk & Buonomano (2004). Embora muito já se saiba a respeito dos processamentos nas escalas de microssegundos, horas e dias; ainda há muito a ser pesquisado a respeito dos processamentos nas escalas de milissegundos e segundos, Mauk & Buonomano (2004).

Em psicofísica<sup>1</sup>, uma das principais hipóteses a respeito do processamento temporal é a de que este é um fenômeno centralizado, são os chamados *Modelos de Relógio Interno*. Esta suposição propõe a existência de alguma estrutura que funcionaria como um oscilador em uma determinada frequência fixa, que ao ser detectado por algum tipo de contador, permitiria ao sistema identificar os intervalos de tempo, Allan (1979), (Creelman, 1962). Uma consequência deste tipo de hipótese é a de que um mesmo circuito cerebral seria capaz de atuar em diferentes funções, como por exemplo na determinação da duração de um flash de luz ou da duração de um som.

Uma visão alternativa é proposta pelos *Modelos de Mecanismos Baseados em Intervalos*, Ivry (1996), que supõem que a determinação dos intervalos de tempo de um estímulo pode ser feita por diversas regiões do cérebro, sendo que cada função, ou ordem dos intervalos intervalos de tempo envolvidos, estariam associadas a uma região específica.

Existem diversas evidências experimentais que contribuem para a ratificação de cada uma destas hipóteses, Mauk & Buonomano (2004), entretanto, como o processamento espaço-temporal na escala de milissegundos ainda não é suficientemente compreendido, cada uma destas evidências é passível de críticas e contraposições.

Um experimento realizado em 2010 por Johnson e seus colaboradores, Johnson et al. (2010), deu nova luz a respeito da capacidade de circuitos corticais processarem informações em escalas de tempo de milissegundos. Neste trabalho, fatias organotípicas<sup>2</sup> de córtex de rato foram estimuladas com um padrão espaço-temporal por eletrodos (E1 e E2) em duas regiões distantes uma da outra. Redes organotípicas são capazes de gerar respostas polissinápticas complexas, similarmente a redes corticais *in vivo*, o que torna este tipo de experimento apropriado para o estudo da plasticidade da dinâmica neural.

As fatias foram submetidas a dois tipos de treinamentos: um no qual os estímulos em cada eletrodo eram aplicados simultaneamente e outro no qual um dos eletrodos (E2) recebia o estímulo com certo atraso em relação ao outro (E1). Veja a Figura 1.1. Após o treino as fatias receberam um único pulso em apenas um dos eletrodos e a resposta da rede foi medida.

O grande resultado desse trabalho foi mostrar que, quando as fatias eram treinadas com estímulos defasados, ao dar-se apenas um pulso em E1, os neurônios próximos a região E2 respondiam em tempos em torno do tempo de defasagem utilizado no treinamento. O que não

---

<sup>1</sup> Psicofísica é a ciência que estuda quantitativamente a relação entre estímulos físicos e a percepção e sensações provocadas por eles Gescheider (2013)

<sup>2</sup> Uma cultura organotípica, é um tipo de técnica capaz de manter fatias em cultivo, de um determinado tecido, de uma maneira que a fatia fique sobre uma interface entre o ar e o substrato de cultivo. A grande vantagem da utilização desta técnica é de que esta permite que o tecido mantenha a mesma arquitetura que *in vivo*.

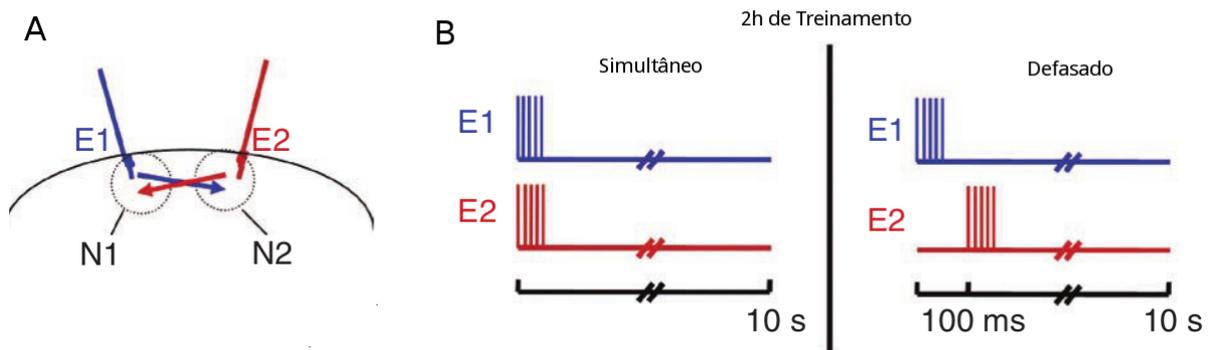


Figura 1.1: Esquema Experimental do trabalho Johnson et al. (2010). Fatias organotípicas de córtex de rato foram estimuladas com um padrão espaço-temporal por eletrodos (E1 e E2) em duas regiões distantes uma da outra. As fatias foram submetidas a dois tipos de treinamentos: um no qual os estímulos em cada eletrodo eram aplicados simultaneamente e outro no qual um dos eletrodos (E2) recebia o estímulo com certo atraso em relação ao outro (E1). Ilustração adaptada de Johnson et al. (2010).

foi observado para o caso em que o treinamento realizado utilizava estímulos simultâneos. O experimento foi reproduzido com diferentes tempos de defasagem, e o mesmo resultado foi observado, indicando que este não é um fenômeno específico para um determinado intervalo.

Além de mostrar que treinos com defasagens diferentes modificavam a atividade das redes de formas distintas, indicando que processos sensoriais podem alterar as redes de modo as permitir processamentos de informação distintos para cada intervalo. O trabalho também mostrou que redes corticais são capazes de aprender e identificar intervalos de tempo *in vitro*, o que corrobora a ideia de que o processamento temporal na escala de milissegundos seria um processo intrínseco e não localizado, de acordo com a hipótese dos Modelos de *Mecanismos Baseados em Intervalos*.

Ainda, os autores desse mesmo trabalho propuseram uma explicação para os mecanismos responsáveis por estas mudanças nas atividades das redes após o treinamento. A hipótese levantada por eles é a de que o primeiro estímulo (E1) desencadearia um padrão de atividade flutuante no tempo, como já foi reportado por outros trabalhos, MacLean et al. (2005), Buonmano (2003), e o segundo estímulo (E2) atuaria somente como um reforçador, potenciado as sinapses que estivessem ativas no momento em que ele (E2) disparasse, por meio de mecanismos de plasticidade sináptica dependente de disparos. Esta hipótese é corroborada pelo teste, também relatado no trabalho, de que ao se inibir os receptores de NMDA<sup>3</sup> durante o treinamento, por meio do AP5<sup>4</sup>, era observada uma ampla modificação na resposta. Os autores

<sup>3</sup>O NMDA é um receptor ionotrópico de glutamato que ao abrir-se, permite a entrada de  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Ca^{2+}$ . O aumento da quantidade de cálcio disponibilizado pelo NMDA ativa várias cascatas de sinalização dependentes de cálcio, sendo que algumas dessas reações bioquímicas são responsáveis por mudanças de longa duração na força das sinapses químicas, *Plasticidade Sináptica de Longa Duração*

<sup>4</sup>O AP5 é um *antagonista* dos receptores de NMDA. O AP5 impede a ligação dos receptores de NMDA ao glutamato, o que impede que estes abram e permitam a entrada de cálcio

argumentaram ainda, que processos de homeostase<sup>5</sup> também seriam importantes no fenômeno, já que há trabalhos que relatam que a homeostase tem papel relevante para a propagação da atividade pela rede, Liu & Buonomano (2009), Fiete et al. (2010).

Neste trabalho estamos interessados em entender quais seriam os mecanismos responsáveis pelos fatos relatados no trabalho experimental de Jonhson e colaboradores lançando mão de um modelo computacional. Dentro desta proposta a motivação central envolve responder certas perguntas, como por exemplo:

1. Quais são os mecanismos biológicos por de trás deste aprendizado? Será que a combinação orquestrada de mecanismos de plasticidade seriam os únicos responsáveis pelo fenômeno?
2. Qual é o papel da topologia da rede neste tipo de processo? Qual é a importância das conexões globais ou locais? Conexões bidirecionais são importantes? O tamanho da rede e a conectividade entre seus neurônio altera a eficiência do processo?
3. Como deve ser a atividade da rede para que este fenômeno ocorra? Regular? Irregular? AI? Com alta ou baixa frequência?
4. Como se dá a diferenciação de resposta para intervalos distintos? Seria possível que para cada intervalo houvesse um caminho específico?

Para responder a estas perguntas vamos construir uma rede neuronal computacional para servir como substrato. Uma série de características devem estar presentes nessa rede básica: balanceamento de carga, atividades médias não correlacionada na ausência de estímulos externos, frequência de atividade típica abaixo do limite síncrono regular Brunel (2000). Essas características devem emergir em uma rede que possua sinapses plásticas Morrison et al. (2007) e mecanismos de homeostase. A construção dessa rede constitui-se em um primeiro objetivo deste trabalho.

O trabalho a seguir está disposto da seguinte maneira: Primeiramente introduziremos os conceitos biológicos e matemáticos importantes para o desenvolvimento do modelo. Em seguida, relatamos as decisões adotadas em cada etapa do estudo e da construção do modelo, documentando várias observações qualitativas a cerca do sistema e relatando os resultados obtidos. E por fim, fazemos uma pequena revisão sobre o trabalho desenvolvido, apontando nossos resultados positivos e as limitações de nosso estudo e propondo perspectivas futuras.

---

<sup>5</sup>A homeostase é um tipo de plasticidade sináptica que permite o sistema, após flutuações, reestabelecer uma frequência base favorável ao sistema. Mais detalhes serão abordados no Capítulo 2.

## 2 *Conceitos biológicos e matemáticos*

O cérebro é um complexo sistema composto por dois tipos de células: neurônios e células gliais. Diferente do que ocorre em outros tecidos do corpo, estas células apresentam uma vasta quantidade de formas e características. Atualmente pode-se classificar mais de 100 tipos distintos de neurônios, tanto por características topológicas quanto químicas. Dentre estas diferenças encontram-se, por exemplo, o número de conexões das quais um neurônio participa, a densidade de células em cada região e os diferentes conjuntos de genes expressados por cada tipo de neurônio, conferindo a eles uma grande variabilidade de enzimas e proteínas membrânicas que alteram drasticamente suas propriedades. Veja a Figura 2.1.

Além desta grande variabilidade, as células nervosas são únicas por outra razão. Todas as células vivas apresentam um *Potencial Elétrico de Membrana* devido à diferença do número de cargas negativas e positivas no meio intra e extra-celular. Entretanto, somente as células do sistema nervoso central<sup>1</sup> são capazes de fazer flutuar este potencial de membrana e gerar estímulos elétricos e químicos em outras células, os chamados *Potenciais de ação*, disparos ou *spikes*. Estes disparos são a base de toda forma de pensamento e armazenamento de informações que fazemos uso todos os dias e são o foco dos modelos a serem discutidos aqui.

Tipicamente um neurônio possui quatro regiões morfológicas bem definidas: o corpo celular, ou soma, os dendritos, o axônio e os terminais pré-sinápticos. O soma é a região metabólica da célula. É onde estão contidos o núcleo e as organelas. Os dendritos são as principais estruturas responsáveis por receber estímulos e o axônio é tipicamente a estrutura que leva estímulos à outras células. Veja a Figura 2.1.

Como pode ser visto pelas poucas informações biológicas expostas até aqui, não são poucos os fatos que devem ser levados em conta quando se pensa em descrever matematicamente os fenômenos que ocorrem no cérebro e nos elementos subjacentes do sistema nervoso central. Assim como na física, em que descreve-se certos fenômenos, escolhendo dentre as teorias clássicas, quânticas e/ou relativísticas com base nas escalas de tamanho e tempo, na neu-

---

<sup>1</sup>Algumas células gliais em poucas situações muito específicas, também são capazes de gerar *Potenciais de Ação*

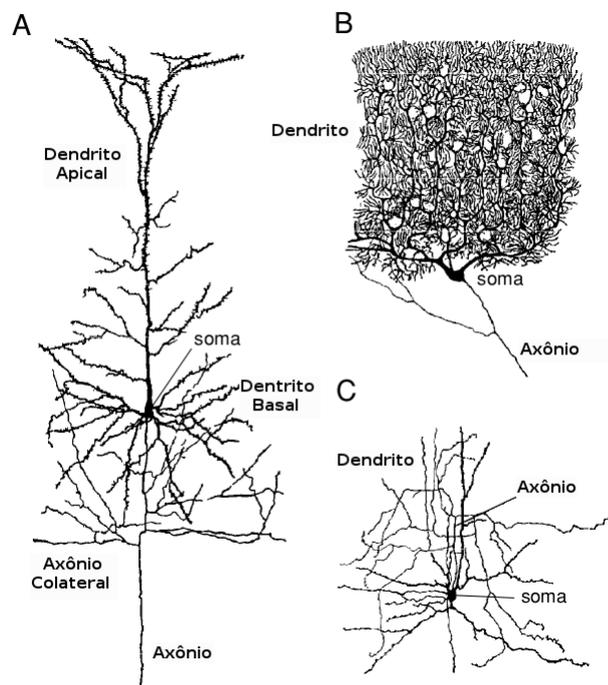


Figura 2.1: Representações das estruturas em diferentes tipos de neurônios. A) Célula piramidal. As células piramidais são um dos tipos mais simples de células excitatórias no córtex cerebral, fazendo conexões locais e também de longas distâncias, conectando o córtex cerebral a outras partes do cérebro e do sistema nervoso. B) Célula de Purkinje. As células de Purkinje são células presentes no cerebêlo e que levam por meio de seus axônios informações do cortex cerebelar para outras regiões. C) Célula Estelate. As células Estelates são uma classe de células inibitórias que enviam estímulos para o córtex cerebral. Em todas as células estão indicadas as suas principais estruturas: soma, axônio e dendrito. Esta figura é um desenho de autoria de Cajal, Díaz (2005), originalmente retirada de Thompson (1985) e adaptada do livro Dayan & Abbott (2001).

rociência computacional adota-se uma postura semelhante: são muitos os modelos que tentam propor formas de representar estes fenômenos, cada um adequado para o objeto de interesse.

Quando, por exemplo objetiva-se estudar o comportamento de neurônios individuais, estudando a dinâmica de certos canais iônicos, os fenômenos que ocorrem em uma única sinapse, ou mesmo em um único dendrito, modelos mais sofisticados são necessários. Dentre estes, o importante modelo de Hodgkin-Huxley, Hodgkin & Huxley (1952), e suas variações, e os *modelos compartimentados*, Bower & Beeman (1995).

Outros modelos propõem-se a estudar a dinâmica de redes, sendo para isso necessário apenas que os neurônios gerem comportamentos coletivos realísticos. Neste sentido, modelos bastante populares são os de integração-e-disparo e os baseados em taxas de disparos. Os modelos de integração-e-disparo, possuem como variável dinâmica, o potencial de membrana dos neurônios. Além disso neste tipo de modelo o fenômeno de geração do *potencial de ação* não está naturalmente descrito pelas equações. Ele é introduzido por meio de uma condição, toda vez que o potencial de membrana evolui para um dado valor máximo, ele é resetado para o seu valor de repouso, e nisto consiste o potencial de ação. Apesar não descreverem com precisão diversos processos bioquímicos, estes modelos são capazes de gerar padrões de disparos biofisicamente realísticos. Existem diversos tipos de modelo de integração e disparo, lineares e não lineares, Izhikevich (2004), Brette & Gerstner (2005), Fourcaud-Trocmé et al. (2003), e a escolha do uso de cada um deve ser feita levando em consideração tanto o nível de detalhe que se deseja, como o tempo de simulação que se pretender utilizar.

Na abordagem via modelos de taxas de disparo, a variável dinâmica é a frequência dos neurônios da rede, dois trabalhos clássicos no tema são os de Hubel, Hubel & Wiesel (1959), e de Wilson, Wilson & Cowan (1973). Nesta abordagem, a influência dos outros neurônios da rede é incorporada em uma função de ganho com propriedades conhecidas. Por exemplo uma função que seja equivalente a um *input* constante de uma população de neurônios disparando de forma estacionária e assíncrona. Estes modelos, são muito convenientes por serem rápidos computacionalmente e pela facilidade que permitem a realização de cálculos analíticos. Existem trabalhos mostrando a equivalência entre os resultados dos modelos de integração-e-disparo e os de taxa de disparos, Brunel (2000), Brunel & Hakim (1999). Porém para mostrar esta equivalência, assume-se que haja uma grande quantidade de ruído e que as redes sejam esparsas (aleatórias e com baixa probabilidade de conexão), hipóteses que nem sempre são adequadas, já que experimentalmente, mostra-se que redes de neurônios podem estar fortemente conectadas localmente, podem ter conexões bidirecionais ou mesmo podem formar clusters, Song et al. (2005), Perin et al. (2011). Além disso, a principal hipótese dos modelos de taxa de disparo é a

de que os spikes de uma rede neural, são processos aleatórios independentes, uma simplificação que nem sempre é possível. Uma discussão interessante sobre essas duas abordagens pode ser encontrada no trabalho de Brette (2015).

A medida que se procura descrever fenômenos em escalas cada vez maiores, como é o caso de fenômenos que envolvam cognição, teorias mais simplificadas e com um viés estatístico são necessárias. Tanto pela ineficiência dos computadores contemporâneos, como pela nossa atual incapacidade de lidar com um grande volume de dados, (embora o *Big Data*, Sagioglu & Sinanc (2013), esteja prometendo mudar este cenário). Neste contexto, um modelo de grande importância é o *Modelo de Hopf*, utilizado, por exemplo no estudo de memórias associativas. O *Modelo de Hopf*, Hopfield (1982), assemelha-se muito ao *Modelo de Ising*, que é um modelo da mecânica estatística para sistemas de spins acoplados. No modelo de Hopf os neurônios estão conectados segundo uma matriz de adjacência e podem assumir apenas dois estados: Disparo ou quiescência. Toda a dinâmica se dá por meio do princípio da minimização de energia, no qual o sistema evolui segundo uma função Hamiltoniana em direção ao estado de menor energia. Outro modelo de destaque é o *Modelo de Avalanches*, Zapperi et al. (1995). Neste modelo a dinâmica se dá pela regra de que toda vez que um neurônio dispara, um spike é gerado em seus vizinhos pós-sinápticos com uma probabilidade  $p$ . Este modelo, apesar de muito relevante para o estudo da propagação de informação em redes, também assume a hipótese pouco realística de que estes *spikes* são eventos estatisticamente independentes.

Como o fenômeno que estamos nos propondo a descrever requer o estudo de dinâmicas de redes e a informação de tempos de disparos precisos, desenvolvemos nosso estudo com um modelo de integração-e-disparo. Neste capítulo, serão introduzidos os principais elementos matemáticos e fatos biológicos importantes para o modelo desenvolvido nesta dissertação. Todas as informações, cujas fontes não são citadas, são fatos bem estabelecidos e que foram retirados do livro Kandel et al. (2000) .

## 2.0.1 O neurônio e Suas Conexões

### Neurônio Biológico

Toda a atividade elétrica dos neurônios deve-se ao fluxo de íons pela membrana celular. Por outro lado, a membrana celular, dos neurônios e das demais células, é por si só, impermeável a partículas carregadas, devido a sua estrutura bilipídica, com partes hidrofílicas e hidrofóbicas, e ao fato que todo íon em um meio aquoso possui uma camada de hidratação. O fluxo só é possível, devido à presença de algumas proteínas transmembrânicas conhecidas como *canais*

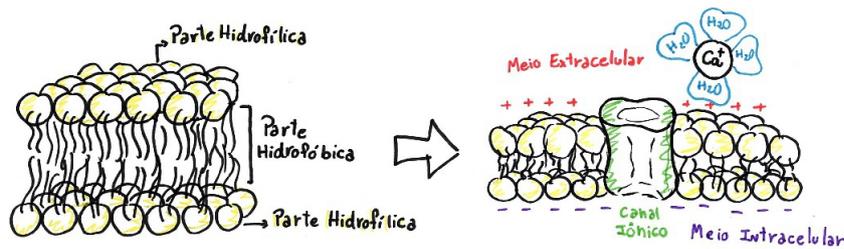


Figura 2.2: Representação da estrutura da membrana celular. A membrana celular é constituída por uma parte hidrofílica, que mantém contato com os meios intra e extracelulares, e uma parte hidrofóbica cujos constituintes conectam-se por meio de ligações não-covalentes, mantendo as subunidades da membrana unidas em um plano bidimensional (em um estado fluido). Como todo íon em um meio aquoso possui uma camada de hidratação, esta estrutura da membrana, em geral, não permite diretamente a passagem espontânea de partículas carregadas. A entrada de partículas carregadas só é possível devido à presença de proteínas especializadas, os canais iônicos.

iônicos. Veja a Figura 2.2.

Entretanto os canais iônicos não permitem a passagem de qualquer partícula carregada. Alguns, por exemplo, são seletivos à apenas um único tipo de íon, como é o caso dos canais de sódio ( $Na^+$ ), de potássio ( $K^+$ ) e de cálcio ( $Ca^{2+}$ ). Há também canais que permitem a passagem de diferentes íons ao mesmo tempo, como é o caso dos canais seletivos aos cátions  $Na^+, K^+, Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ , e dos seletivos aos ânions, embora em grande parte destes, sejam seletivos somente ao cloreto ( $Cl^-$ ). Esta seletividade é provocada tanto pela afinidade química dos íons com as moléculas dos canais, quanto pelo diâmetro do poro do canal e do diâmetro dos íons com e sem hidratação.

O fluxo de íons pelos canais é um processo passivo, isto é, não depende de nenhum gasto energético metabólico para ocorrer. O fluxo se deve ao equilíbrio de duas forças. A eletrostática, em decorrência do desequilíbrio de cargas, e a difusão, consequência do gradiente de concentração de íons nos meios intra e extra-celular. Sabe-se que há um excesso de cargas positivas no meio extra-celular e de negativas no interior das células, principalmente pelo fato de haverem alguns ânions orgânicos (aminoácidos e proteínas) que só estão presentes no meio intracelular. Além disso, as concentrações de  $K^+$  e de  $Cl^-$  são mais elevadas no meio intra, enquanto que a de  $Na^+$  e de  $Ca^{2+}$  são maiores no meio extra-celular. A soma destas duas forças é conhecida como Força Eletroquímica.

Diz-se que um dado canal iônico está em equilíbrio, quando o fluxo de íons líquido por este canal é zero. Além disso, o valor do potencial de membrana no qual este canal encontra-se em equilíbrio é conhecido como o *Potencial de Equilíbrio* do canal, ou *Potencial Reverso*.

O fluxo líquido de íons zero em um dado canal não implica em fluxo líquido zero no neurônio como um todo. Entretanto, há também momentos em que isto ocorre. Quando o fluxo de íons líquido por um neurônio é zero, diz-se que o neurônio encontra-se em seu Potencial de

Repouso  $V_{rest}$ .

Quando um neurônio está com o seu potencial em  $V_{rest}$ , o potencial de membrana permanece fixo até que o neurônio receba algum estímulo externo. Este é um ponto fixo da dinâmica do potencial de membrana, pois após toda e qualquer flutuação deste valor, o potencial de membrana sempre tende ao potencial de repouso após certo tempo. O valor típico do potencial de repouso para as células nervosas está na faixa de -60 mV a -70 mV.

Nem todos os canais iônicos são importantes para o estabelecimento do potencial de repouso. Existem duas grandes classificações, *Canais de Vazamento* e *Canais Portão*. Os Canais Portão dependem de condições específicas para abrir. Dentre estes, pode-se citar os *Canais ligante-dependentes* que necessitam da ligação de moléculas específicas a suas estruturas para poderem abrir; os *Canais Mecano-dependentes* que são abertos devido a estímulos mecânicos, como, por exemplo, pressão; e os *Canais Dependentes de Voltagem* que somente abrem em determinados valores de potencial de membrana. A maior parte dos canais dependentes de voltagem estão fechados quando o potencial de membrana encontra-se com o valor de repouso. Por outro lado, os Canais de Vazamento estão sempre abertos, e por essa razão, tem papel essencial no processo que estabelece o potencial de repouso. Os neurônios em repouso são permeáveis a  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e  $K^+$ . Sendo que a permeabilidade ao  $K^+$  é maior do que a de  $Na^+$ .

É importante destacar que um neurônio em estado de repouso não está em equilíbrio. Em um sistema não biológico o estado de equilíbrio seria atingido segundo a única condição de que a força eletroquímica fosse nula. Entretanto, se este fosse o único critério, as concentrações de cada um destes íons seria diferente da encontrada nas células vivas. A explicação para isto é que o estado de repouso não caracteriza-se apenas pela atividade dos canais iônicos, mas também por propriedades internas da células e de processos metabólicos realizados por diferentes estruturas proteicas.

Para que as concentrações do estado de repouso sejam possíveis é necessário a atividade das bombas e dos trocadores iônicos, proteínas de membrana responsáveis por realizar um fluxo de íons *ativo* pela membrana. Fluxo ativo, é um termo dado a um fluxo oposto ao sentido eletroquímico e que, por esta razão, depende de um gasto energético para ser realizado. No processo, as Bombas de  $Na^+$  e  $K^+$  são as mais importantes, realizando um fluxo de  $Na^+$  para fora dos neurônios e um fluxo de  $K^+$  para dentro. Também participam os diferentes trocadores de  $Cl^-$ , alguns aumentado a sua concentração intracelular e outros diminuindo, além das bombas de  $Ca^{2+}$  que também são responsáveis pela diminuição da concentração de  $Ca^{2+}$  no meio intracelular. A grande diferença entre as bombas e os trocadores é que as bombas utilizam a energia proveniente da hidrólise do ATP para realizar o processo, enquanto que os trocadores

fazem uso de outras fontes. Por exemplo, o trocador  $Na^+-Ca^{2+}$  utiliza a energia armazenada no gradiente eletroquímico do  $Na^+$  para diminuir a concentração de  $Ca^{2+}$  no interior das células.

## 2.0.2 Sinapses e Transmissão de Sinais entre Neurônios

Um neurônio não é uma célula isolada. O seu comportamento depende da atividade dos neurônios com quem se conecta direta ou indiretamente. Esta conexão denomina-se *sinapse*. Diz-se que uma célula é pré-sináptica quando está enviando um estímulo e pós-sináptica quando está recebendo. Desse modo, um neurônio, em diferentes sinapses, pode ser tanto pré quanto pós-sináptico. Em princípio, todas as quatro regiões dos neurônios podem enviar ou receber estímulos: axônio, terminais, corpo celular e dendritos. As sinapses mais comuns são as entre axônio e dendrito (axodendrítica), axônio e soma (axosomática) e entre axônio e axônio (axo=axônica). Há também outras mais raras que são somente entre dendritos (dendrodendríticas) e somente entre somas (soma-somáticas).

O efeito do estímulo pré-sináptico depende de muitos fatores: da localização, do tamanho, da forma, da intensidade das sinapses, do potencial de repouso da célula pós-sináptica e das outras sinapses que estão na proximidade. No modelo que será desenvolvido neste trabalho, nos restringiremos a apenas sinapses entre axônio e dendrito.

O tipo de estímulo depende da sinapse. Existem duas classificações de sinapses, que diferem em suas propriedades, topologias e mecanismos de transmissão, as chamadas *sinapses elétricas* e as *sinapses químicas*. Nas sinapses elétricas os terminais dos neurônios encontram-se tão próximos que há um compartilhamento de citoplasma entre as duas células. Neste tipo de sinapse o estímulo consiste em uma corrente gerada pela célula pré-sináptica que entra diretamente na célula pós-sináptica por estes canais. Esta conexão é realizada por um tipo específico de canal conhecido como canal *gap junction*. As sinapses elétricas são rápidas e, devido ao compartilhamento citoplasmático, permitem que o conjunto de células interligadas dispare sincronizadamente atuando como uma única célula. Por outro lado, nas sinapses químicas, não há contato direto entre as células. Os terminais dos neurônios encontram-se separados por uma distância que varia de 20 a 40 nm e é chamada de *fenda sináptica*. Neste tipo de sinapse o estímulo consiste na liberação, pela célula pré-sináptica, de pequenas moléculas orgânicas, de peptídeos ou de certos tipos de hormônios, todos denominados *neurotransmissores*. Estas substâncias difundem pela fenda no meio extra-celular e conectam-se à célula pós-sináptica, em estruturas denominadas *receptores*, provocando a abertura ou o fechamento de seus canais. As sinapses químicas permitem comportamentos mais complexos que as sinapses elétricas, e por coincidência ou não, a maior parte das sinapses no cérebro é química. Neste trabalho serão

consideradas apenas sinapses químicas.

O produto final de um estímulo é uma variação do potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, que pode tanto aumentar como diminuir, ou até mesmo enviar um novo estímulo para outra célula. O gerador destes estímulos denomina-se *Potencial de Ação* (PA). O PA é uma rápida variação do potencial de membrana, com variações de até 500 V/s, em algum ponto da célula, gerada pela entrada de muitos íons de  $Na^+$  em um curto período de tempo, permitindo a liberação de neurotransmissores. Esta variação é extremamente estereotipada e varia apenas sutilmente de uma célula para outra. O potencial de ação dura aproximadamente 1 ms (tempo entre a subida e a descida até o potencial de repouso). Para ser gerado, o potencial de membrana de um neurônio deve atingir valores que permitam a abertura de pelo menos alguns canais dependentes de voltagem de  $Na^+$ . Com isso, os íons de  $Na^+$  começam a fluir de acordo com o gradiente de concentração, de fora, onde a concentração é maior, para dentro, tornando o meio intracelular menos negativo. A célula começa a despolarizar. Esta abertura gera uma reação em cadeia que acaba por aumentar ainda mais o potencial de membrana da célula e abrir ainda mais canais de  $Na^+$ . Com isso, a permeabilidade do  $Na^+$  supera a do  $K^+$ , diferentemente do que ocorre no estado de repouso. O potencial de membrana segue então aumentando até que todos os canais dependentes de voltagem de  $Na^+$  abrem-se. O valor do potencial de membrana no qual isso ocorre é chamado de  $V_{limite}$  e é o maior valor de potencial que uma neurônio pode atingir. Este valor pode variar entre células diferentes, porém será sempre o mesmo para um mesma célula, independente da intensidade ou duração do estímulo que esta recebe. Veja a Figura 2.3.

Quando um neurônio atinge o  $V_{limite}$  diz-se que ele *disparou*. O valor típico do limiar de disparo no corpo celular é de -35 mV, 25 mV acima do valor típico do potencial de repouso (-60 mV). Por outro lado, no segmento inicial do axônio, o limiar normalmente é de apenas -50 mV, devido à grande densidade de canais de  $Na^+$  dependentes de voltagem. Desse modo, já que uma variação de potencial muito menor é necessária, o local mais provável de geração de potenciais de ação encontra-se nesta região, que por esta razão é denominada *zona de disparos*. Os dendritos também apresentam canais de  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Ca^{2+}$  e, por essa razão, também podem gerar potenciais de ação dependendo da intensidade do estímulo e da densidade de canais ali presentes, estes porém são eventos mais raros.

Em geral para que um célula nervosa dispare é necessário que ela receba muitos potenciais de ação de outras células. Em sinapses químicas, em geral, é necessário que aproximadamente 50-100 células pré-sinápticas disparem juntas. Os sinais vindos das células pré-sinápticas podem ser somados tanto temporal, quanto espacialmente. Isto é, os estímulos recebidos em

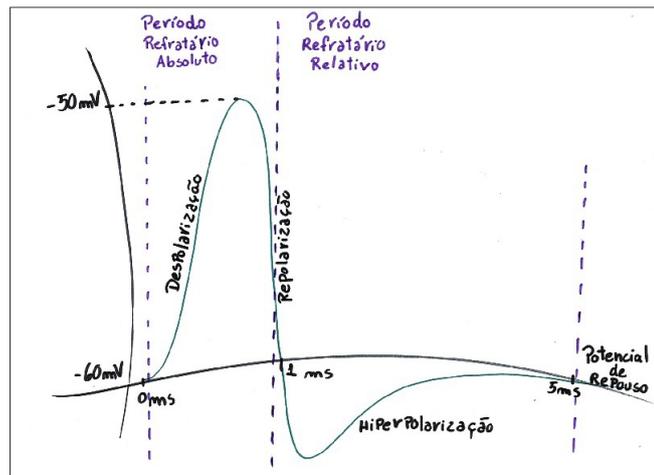


Figura 2.3: Representação do formato de um potencial de ação e suas etapas. O potencial de ação dura aproximadamente 1 ms, tempo entre a subida e a descida até o potencial de repouso, período identificado como *Período Refratário Absoluto*. O valor do potencial de membrana no qual todos os canais dependentes de voltagem de  $Na^+$  estão abertos é chamado de  $V_{limite}$ , na ilustração sendo representado pelo valor de -50 mV, e é o maior valor de potencial que uma neurônio pode atingir. Certo período após o potencial de ação, a membrana celular começa a repolarizar. Na maior parte dos neurônios, logo após o potencial de ação ocorre um pequeno período de hiperpolarização, no qual o potencial atinge valores um pouco menores do que os do potencial de repouso, período identificado como *Período Refratário Relativo*. Juntos os períodos refratários absoluto e relativo duram em média de 5 a 10 ms.

diferentes partes da célula podem se somar para gerar um potencial de ação (integração espacial), ou estímulos recebidos no mesmo ponto da célula, porém em tempos distintos, podem se somar para gerar um potencial de ação (integração temporal).

Após gerado, o potencial de ação propaga-se para todos os pontos da célula, despolarizando a membrana a medida que se propaga. A propagação no axônio é diferente da propagação no restante da célula, pois a densidade de canais iônicos dependentes de voltagem é muito maior no axônio, permitindo que o potencial de ação propague-se sem decair.

Certo período após o potencial de ação, os canais dependentes de voltagem de  $Na^+$  começam a fechar, pelo processo de *inativação*, os de  $K^+$  começam a abrir e a saída dos ions  $K^+$  começa a repolarizar a membrana celular. Desse modo, progressivamente a entrada de sódio no meio intracelular é diminuída e a entrada de potássio aumentada, levando a uma repolarização da membrana celular. O período de tempo que abrange os efeitos da elevação da condutividade de  $K^+$  em relação ao estado de repouso e os efeitos da inativação residual dos canais de  $Na^+$  é conhecido como *Período Refratário Absoluto*. Durante este período é impossível, por mais forte que seja o input pré-sináptico, gerar outro potencial de ação. Na maior parte dos neurônios, logo após o potencial de ação ocorre um pequeno período de hiperpolarização, no qual o potencial atinge valores um pouco menores do que os do potencial de repouso. Nestes casos, isso ocorre, pois alguns canais de  $K^+$  que abriram no período de repolarização continuam abertos por um tempo mesmo após o potencial de membrana já ter retornado ao potencial de repouso,

nesta situação a permeabilidade de  $K^+$  é maior do que a medida no potencial de repouso. A medida que alguns canais de  $K^+$  começam a fechar e que alguns canais de  $Na^+$  se recuperam da inativação a membrana celular entra no chamado *Período Refratário Relativo*. Neste período já é possível a geração de um novo potencial de ação, porém o estímulo pré-sináptico deve ser muito superior ao estímulo mínimo para se gerar um potencial de ação durante do período de repouso. Juntos os períodos refratários absoluto e relativo duram em média de 5 a 10 ms.

Quando o potencial de ação chega à extremidade final do neurônio, denominada *zona ativa*, ele estimula a liberação dos neurotransmissores. Os neurotransmissores são armazenados em pequenas vesículas no interior das células que são liberadas por meio de um processo desencadeado pela entrada do  $Ca^{2+}$  devido ao potencial de ação que a própria célula gerou. Em média, 100 a 200 vesículas são liberadas por PA na zona ativa. Uma única vesícula possui centenas de neurotransmissores e, portanto, dessa forma, um único estímulo elétrico pode afetar um grande número de células pós-sinápticas. Todos estes passos geram um atraso na resposta da célula pós-sináptica em relação ao tempo de disparo da célula pré-sináptica. Fato que não ocorrem nas sinapses elétricas. Este atraso varia de 0.3 a alguns milissegundos. Em nosso modelo, por simplicidade, nenhum *delay* foi levado em consideração.

Um neurônio pode receber tanto estímulos excitatórios quanto estímulos inibitórios. Diz-se que o potencial de ação (PA) de uma célula pré-sináptica é excitatório, ou que o PA excita a célula pós-sináptica, quando este é capaz de aumentar o potencial do neurônio pós-sináptico, despolarizando-o e o deixando mais próximo do limiar de disparo. Do mesmo modo, diz-se que o PA de uma célula pré-sináptica é inibitório, ou que o PA inibe a célula pós-sináptica, quando este é capaz de diminuir o potencial do neurônio pós-sináptico, hiperpolarizando-o e o deixando mais longe do limiar de disparo do que estaria se estivesse no estado de repouso.

Utilizam-se os termos despolarização e hiperpolarização pois, como mencionado anteriormente, a célula em estado de repouso possui um excesso de cargas negativas em seu interior e, portanto, encontra-se em um estado polarizado. Para que uma célula hiperpolarizada possa disparar é necessário que primeiramente o neurônio volte ao potencial de repouso para que então possa despolarizar e posteriormente chegar ao limiar de disparo. Assim um número de estímulos pré-sinápticos muito maior é necessário para que a célula gere um potencial de ação.

Sinápses excitatórias são mais numerosas no cérebro do que as inibitórias. No córtex esta diferença chega a um proporção de uma sinapse inibitória para quatro excitatórias. Por outro lado, as sinapses inibitórias são de extrema importância pois previnem o excesso de excitação e também auxiliam a coordenar a atividade entre os neurônios. Os únicos *inputs* inibitórios relevantes para a variação do potencial de membrana são as que ocorrem em sinapses axo-

somáticas. É por essa razão que a maioria das sinapses inibitórias ocorre no soma.

Existe uma grande variedade de neurotransmissores que atuam em diferentes receptores e que podem ter comportamentos completamente diferentes, podendo excitar ou inibir dependendo do tipo de receptor. Desse modo, o que define se uma sinapse é excitatória ou inibitória não são apenas os neurotransmissores dos neurônios pré-sinápticos mas também os tipos de canais nas células pós-sinápticas. No modelo desenvolvido aqui, fazemos mais uma aproximação, definimos dois conceitos não biológicos, o de *neurônios excitatórios* e de *neurônios inibitórios*. No modelo, um neurônio excitatório é aquele capaz de excitar os seus neurônios pós-sinápticos, do mesmo modo, um neurônio inibitório, é aquele capaz de inibir os seus neurônio pós-sinápticos. Em outras palavras, consideramos que o caráter excitatório ou inibitório de uma sinapse depende apenas dos neurotransmissores da célula pré-sináptica. Esta aproximação não é tão drástica, pois embora um mesmo neurotransmissor possa ter comportamentos excitatórios ou inibitórios dependendo do neurônio pós-sináptico, em geral, cada neurotransmissor possui um papel predominante. Isto é na maior parte das vezes é excitatório ou inibitório.

Por exemplo, o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro e na medula espinhal. Os receptores de glutamato podem ser de dois tipos: ionotrópico, que são os próprios canais ligando-dependentes nos quais a ligação ao glutamato diretamente os abre, e os metabotrópicos, que por meio de cascatas metabólicas abrem indiretamente os canais iônicos. A ação dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos é sempre excitatória, mas as dos receptores metabotrópicos pode ser tanto excitatória quanto inibitória. O canais dependentes de glutamato ionotrópicos são permeáveis quase que igualmente por  $Na^+$  e  $K^+$  e possuem potencial reverso igual a 0 mV. Os principais receptores ionotrópicos glutamatérgicos são o AMPA, o kainato e o NMDA.

O receptor NMDA é um tipo de canal especial, além de ser ligando-dependente também tem uma dependência com o potencial de membrana. Para que o NMDA possa abrir é necessário a disponibilidade de glutamato e que a célula esteja despolarizada. Além de  $Na^+$  e  $K^+$  o NMDA também permite a entrada de  $Ca^{2+}$  na célula que se despolariza. O aumento da quantidade de cálcio disponibilizado pelo NMDA ativa várias cascatas de sinalização dependentes de cálcio, desse modo transformando os sinais elétricos que permitiram a ativação do canal em sinais bioquímicos. Algumas dessas reações bioquímicas são responsáveis por mudanças de longa duração na força das sinapses químicas, este tipo de processo é denominado *Plasticidade Sináptica de Longa Duração* e será abordado em mais detalhe a seguir.

Os principais neurotransmissores inibitórios, no cérebro e na medula espinhal, são o GABA

e a glicina, sendo o Gaba o principal. Os receptores de glicina são ionotrópicos e são abertos diretamente pela ligação com a glicina permitindo a entrada de  $Cl^-$ . Os receptores de GABA são os receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. O GABA<sub>A</sub> também é ionotrópico e permite o fluxo de  $Cl^-$ . O GABA<sub>B</sub> é metabotrópico e abre indiretamente os canais de  $K^+$ . As respostas geradas pelos receptores GABA<sub>B</sub> são mais lentas e mais persistentes do que as dos GABA<sub>A</sub>.

Como para algumas células o potencial de repouso possui valor muito próximo ao potencial reverso do cloro  $E_{Cl} = -70\text{mV}$ , as contribuições para a mudança no valor do potencial de membrana associado às correntes destes canais é muito pequena. Desse modo, para células que possuem receptores GABA<sub>B</sub> a inibição é principalmente gerada pela abertura dos canais de Potássio ( $E_k = -80\text{mV}$ ).

### 2.0.3 Representações Matemáticas

Existe uma representação matemática para muitas das propriedades dos elementos biológicos expostos até aqui. Estes tipo de representação são utilizados por muitos modelos que usam como variável dinâmica do sistema, o potencial de membrana. Dentre os modelos citados anteriormente, o modelo de Hodgkin-Huxley, Hodgkin & Huxley (1952), e alguns modelos de integração-e-disparo. Nesta representação, a membrana plasmática, os canais e as bombas iônicas fazem parte de um circuito elétrico equivalente que apresenta um comportamento elétrico similar ao apresentado pelo sistemas biológico. Pode-se caracterizar um canal iônico por uma propriedade denominada condutância  $g$ , analogamente a um resistor. Esta propriedade pode ser medida, experimentalmente, ao se medir a corrente  $I$  que flui pelo canal e o Potencial de Membrana do neurônio  $V_m$ . O  $V_m$  é definido como sendo a diferença de potencial elétrico do meio intracelular ( $V_i$ ) em relação ao do meio extra-celular ( $V_e \equiv 0$ ), que é estabelecido como sendo  $0\text{ mV}$ , ( $V_m = V_i - V_e$ ). Surpreendentemente as condutâncias dos canais iônicos possuem comportamentos bem conhecidos. Alguns canais comportam-se como resistores Ohmicos, apresentando uma relação linear entre estas quantidades ( $V_m = gI$ ), e outros comportam-se como retificadores, apresentando uma dependência assimétrica e não linear.

O Potencial Reverso também possui um equivalente elétrico. Em um circuito ele seria representado por uma bateria. A final, uma bateria é um gerador de força eletromotriz por meio de uma diferença de potencial químico.

A membrana celular pode ser vista como um capacitor de capacitância  $C \equiv q/V_m$ . Em que  $q$  é o módulo do excesso de cargas negativas no meio intracelular. Esta analogia é possível por dois fatos. O primeiro é que há um acúmulo de cargas negativas e positivas nas superfícies interna e externa da membrana, devido à diferença de potencial entre os meios intra e extra-

celular, como ocorre nas placas de um capacitor. E o segundo é que, se não houvessem canais, bombas e trocadores iônicos, não haveria corrente entre estas duas superfícies, devido às propriedades isolantes da membrana. A capacitância típica de um neurônio é de  $\approx 1\mu F$  por  $cm^2$  de membrana celular.

Desse modo a corrente de íons que flui pela membrana plasmática pode ser escrita a partir da definição de capacitância:  $C \equiv q/V$ .

$$I = \frac{dq}{dt} = C \frac{dV_m}{dt} \quad (2.1)$$

Por outro lado têm-se que a corrente que atravessa a membrana celular deve-se ao fluxo de íons pelas bombas, carreadores e canais iônicos. Além disso, como mencionado anteriormente, esta corrente pode ser dividida em duas componentes. Uma devido à força eletrostática e outra devido à força de difusão. Desse modo, pela definição de condutância elétrica:  $g \equiv I/V$ , pode-se escrever:

$$\begin{aligned} I &= I_{el} + I_{dif} \\ &= \overbrace{\left[ \sum_i -g_{bomb_i} V_m + \sum_j -g_{car_j} V_m + \sum_k -g_{can_k} V_m \right]}^{I_{el}} + \overbrace{\left[ \sum_i g_{bomb_i} V_{rest} + \sum_j g_{car_j} V_{rest} + \sum_k g_{can_k} E_{can_k} \right]}^{I_{dif}} \\ &= \sum_i g_{bomb_i} (V_{rest} - V_m) + \sum_j g_{car_j} (V_{rest} - V_m) + \sum_k g_{can_k} (E_{can_k} - V_m) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Em que  $V_{rest}$  é o Potencial de Repouso,  $E_{canal_k}$  é o Potencial Reverso do canal  $k$ . A soma em  $k$  canais pode ser separada em três termos. Um com a contribuição dos canais que permitem que o potencial do neurônio aumente, os canais excitatórios, outro que permitem que os potenciais diminua, os canais inibitórios, e outro correspondendo a contribuição dos canais de vazamento. Como dito anteriormente, em geral, os canais responsáveis pela excitação são os glutamatérgicos e os pela inibição, o gabaérgicos.

Desse modo pode-se se reescrever a soma das contribuições de todos os canais como:

$$\sum_k g_{can_k} (E_{can_k} - V_m) = \sum_{k'} g_{ex_{can_{k'}}} (E_{ex_{can_{k'}}} - V_m) + \sum_{k''} g_{inh_{can_{k''}}} (E_{inh_{can_{k''}}} - V_m) + \sum_{k'''} g_{vaz_{can_{k'''}}} (E_{vaz_{can_{k'''}}} - V_m)$$

A expressão a cima pode ser simplificada ao juntarmos as contribuições de um mesmo tipo de canal por meio de uma condutância total média  $G$  e por um potencial reverso efetivo  $E'$ .

Sendo que as contribuições das bombas, dos carreadores e dos canais de vazamento podem ser associados a uma condutância média  $G_{lyky}$  contante no tempo. Assim a Equação 2.2 pode ser reescrita como:

$$I = G_{lyky}(V_{rest} - V_m) + G_{ex}(E_{ex} - V_m) + G_{inh}(E_{inh} - V_m) \quad (2.3)$$

Note que os termos  $(E_{ex} - V_m)$  e  $(E_{inh} - V_m)$  são as componentes excitatórias e inibitórias da força eletromotriz eletroquímica efetiva e estão de acordo com o fato mencionado anteriormente de que a corrente por um dado canal iônico é zero quando o potencial de membrana encontra-se com o valor do Potencial Reverso deste canal.

Como em geral a corrente pela membrana celular ocorre por meio das bombas, carreadores e canais iônicos; juntando-se as Equações 2.1 e 2.3 obtém-se uma equação diferencial para o comportamento aproximado do potencial de membrana de um neurônio único recebendo estímulos excitatórios e inibitórios de outros neurônios. Nesta equação omitiu-se o subíndice  $m$  do potencial de membrana  $V_m$ .

$$C \frac{dV}{dt} = G_{lyky}(V_{rest} - V) + G_{ex}(E_{ex} - V) + G_{inh}(E_{inh} - V) \quad (2.4)$$

Como mencionado no início deste capítulo, são muitos os modelos que tentam descrever o comportamento dos neurônios no cérebro. Muitos destes modelos utilizam os conceitos matemáticos introduzidos acima, dentre os citados anteriormente, o modelo de Hodgkin-Huxley, Hodgkin & Huxley (1952) e alguns modelos de integração e disparo. O modelo de neurônio escolhido para o desenvolvimento de nosso estudo, foi um modelo de integração-e-disparo baseado em condutância introduzido pelo trabalho de Vogels & Abbott (2005). Neste modelo, a contribuição dos estímulos sinápticos é incorporada no aumento da condutância do neurônio pós-sináptico, toda vez que um neurônio pré-sináptico dispara. As equações que definem este modelo estão expressas em 2.5.

$$\left\{ \begin{array}{l} C \frac{dV_i}{dt} = G_{lyky}(V_{rest_i} - V) + G_{ex_i}(E_{ex} - V_i) + G_{inh_i}(E_{inh} - V_i) \\ \tau_{ex} \frac{dG_{ex_i}}{dt} = -G_{ex_i} + \sum_j \omega_{ij} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\ \tau_{inh} \frac{dG_{inh_i}}{dt} = -G_{inh_i} + \sum_j \omega_{ij} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\ V_i \longrightarrow V_{rest} \quad \text{para } V_i = V_{th} \end{array} \right. \quad (2.5)$$

Em que  $S_j(t - dt)$  representa o estado do neurônio  $j$  no tempo  $t - dt$ . Se o neurônio  $j$  disparou no passo de tempo anterior a  $t$ , então defini-se que  $S_j(t - dt) = 1$ , caso contrário  $S_j(t - dt) = 0$ . Desse modo, a delta de Dirac  $\delta(1 - S_j(t - dt))$  possui valores diferentes de zero, apenas nos instantes em que os neurônios  $j$  dispararam no passo de tempo anterior.  $G_{lyky}$  é a condutância constante associada aos canais de vazamento, às bombas e aos carreadores,  $E_{ex}$  é o potencial reverso associado aos canais excitatórios.  $E_{ex} = 0$  mv, valor muito próximo ao valor dos potenciais reverso dos canais dependentes de glutamato ionotrópicos.  $E_{inh}$  é o potencial reverso associado aos canais inibitórios.  $E_{inh} = -80$  mv, valor do potencial reverso dos canais de Potássio.  $\tau_{ex}$  é a constante de decaimento dos  $G_{ex}$ ,  $\tau_{inh}$  é a constante de decaimento dos  $G_{inh}$ ,  $V_{rest}$  é o potencial de repouso do neurônio,  $V_{rest} = -60$  mV, e  $V_{th}$  é o valor do potencial característico do limiar de disparo,  $V_{th} = -50$  mV. Note que  $G_{lyky}$ ,  $E_{ex}$ ,  $E_{inh}$ ,  $\tau_{ex}$ ,  $\tau_{inh}$ ,  $V_{rest}$  e  $V_{th}$  são os mesmos para todos os neurônios.

## 2.0.4 Plasticidade Hebbiana

Neurônios e sinápses são capazes de sofrer alterações em suas propriedades mesmo após os períodos de desenvolvimento. Esta é a razão pela qual é possível aprender informações novas e adquirir habilidades. As estas modificações de propriedades dá-se o termo *Plasticidade*. Ao procurar-se este termo no dicionário encontramos: "qualidade de plástico, do que pode tomar ou receber diferentes formas pela moldação ou modelação; maleável". Este termo é bastante genérico e no âmbito de circuitos neurais engloba diferentes conceitos. Globalmente existem dois tipos de plasticidade neural: a *Plasticidade Sináptica* e a *Plasticidade Intrínseca*, que serão melhor descritas a seguir.

A quantidade modificada na *Plasticidade Sináptica* é a *Força* ou *Peso Sináptico*  $\omega$ . Experimentalmente a *Força Sináptica* é medida como a amplitude do potencial pós-sináptico após um

disparo da célula pré-sináptica. Desta maneira a medida da *Força Sináptica* dá a informação de quão eficiente é o neurônio pré-sináptico em despolarizar, ou hiperpolarizar, o neurônio pós. Desse modo, forças sinápticas altas estão associadas a sinapses eficientes e baixas a pouco eficientes.

Mesmo antes dos experimentos de Hodgkin e Huxley de 1952, que permitiram a medidas de correntes por canais iônicos, Hodgkin & Huxley (1952), Donald Olding Hebb, em 1949, publicou um de seus postulados mais famosos, Hebb (2005). O postulado afirma que se os disparos de um neurônio pré-sináptico contribuem repetidas vezes para o disparo de suas células pós-sinápticas, ocorrem alterações metabólicas que permitem que estas sinapses sejam fortificadas. Hoje, este postulado é conhecido como *Regra de Aprendizado de Hebb*, tendo sido observado em diferentes sistemas de diversas maneiras, Markram et al. (1997), Zhang et al. (1998), Bi & Poo (1998), Debanne et al. (1998), Sjöström et al. (2001). Embora Hebb não tenha postulado que forças sinápticas possam diminuir, este também é um fato medido e também é incorporado no termo. Neste contexto, o enfraquecimento das sinapses ocorre em situações em que não há uma relação causal entre os disparos pré e pós sinápticos. Assim, define-se como *plasticidade Hebbiana* todos os processos que provoquem alterações sinápticas, que sejam sinapse-específicos, que estejam diretamente relacionado às relações causais e não causais entre os disparos pré e pós-sinápticos e cujos efeitos permaneçam por longos períodos de tempo no sistema, Abbott & Nelson (2000). Além disso, também observou-se casos em que o contrário era observado, isto é, relações não causais geram fortificação e relações causais enfraquecimento. Fenômenos deste tipo ficaram conhecido como *Anti-Hebbianos* e são observados, por exemplo, no cérebro do peixe elétrico, em uma estrutura análoga ao cerebelo humano, Bell et al. (1997).

Os efeitos das plasticidades Hebbiana e Anti-Hebbiana permanecem no sistema por tempos da ordem de horas, dias e anos. Por essa razão processos Hebbiano e Anti-hebbianos que permitem o aumento a força sináptica são denominados *Potenciação de Longa Duração*, LTP (Long-Term Potenciation) e os que permitem uma diminuição de *Depressão de Longa Duração*, LTD (Long-Term Depression).

O enfraquecimento das sinapses é necessário tanto para prevenir que todas as sinapses saturarem em seus valores máximo, o que faria com que o sistema perdesse a sua seletividade, quanto para prevenir um loop de feedback positivo entre a atividade da rede e os pesos sinápticos.

Existem diferentes maneiras de um sistema neural sofrer LTP e LTD. Experimentalmente três tipos de protocolo são muito comuns na indução destes processos. Os protocolos baseado em frequência, os baseado em pareamento e os os baseados na ordem de disparos entre

neurônios pré e pós-sinápticos, Buonomano & Merzenich (1998), Bi & Poo (1998), Markram et al. (1997), Sjöström et al. (2001), Shouval (2007). Nos protocolos baseados em frequência, eletrodos extra-celulares são utilizados para se estimular e medir as células. Estímulos de baixa frequência ( 1-10Hz) são utilizados para se induzir LTD e de alta frequência ( 30-200 Hz) para se induzir LTP. Nos protocolo baseado em pareamento, estímulos extra-celulares são pareados com despolarizações geradas intracelularmente por meio da técnica de *Voltage Clamp*. Para situações em que as células encontram-se levemente despolarizadas, com o potencial de membrana próximo a -50 mv LTD é induzida, já para situações de alta despolarização, com o potencial de membrana próximo a 0 mv LTP é induzida. Nos protocolo baseado na ordem de disparos as medidas são realizadas por meio da técnica de *Patch Clamp* e ambas as células são estimuladas. Nos casos em que a célula pré-sináptica é induzida a disparar repetidas vezes alguns milissegundos antes da célula pós-sináptica, LTP é produzido. Por outro lado, se os disparos são realizados na ordem oposta então LTD é induzido.

Matematicamente existem duas abordagens utilizadas para se caracterizar o LTP e o LTD, Shouval (2007): os modelos fenomenológicos, que levam em consideração somente os efeitos macroscópicos observados nos experimentos, e os modelos biofísicos que levam em conta aspectos bioquímicos e fisiológicos do processo, como por exemplo, o fato de LTP e o LTD serem gerados pelo fluxo de cálcio pelos receptores de NMDA, tanto na célula pré quanto pós-sináptica. Em geral, a entrada de uma grande quantidade de cálcio induz LTP e uma pequena quantidade induz LTD, Lisman (1994). Por outro lado, também, o bloqueio dos receptores de NMDA farmacologicamente pode eliminar tanto o LTP quanto o LTD e, um bloqueio parcial dos receptores de NMDA pode converter um protocolo de LTP em um protocolo de LTD, Shouval (2007). Como o comportamento da plasticidade sináptica varia de região para região no cérebro e, às vezes, até de camada para camada, Shouval (2007), Abbott & Nelson (2000), muitas vezes os modelos biofísicos, por serem mais realísticos e incorporarem estas diferenças, não são aplicáveis a todos os sistemas, Shouval (2007). Pelo fato de neste trabalho não se ter utilizado nenhum modelo biofísico para incluir os efeitos da LTP e da LTD no modelo, nenhuma explicação detalhada a respeito destes será dada aqui. Uma revisão detalhada pode ser encontrada em Shouval (2007).

Existem dois tipos de abordagem fenomenológica: as baseados em taxas de disparo, Dayan & Abbott (2003), Linsker (1986), Oja (1982), Bienenstock et al. (1982), que são intrinsecamente instáveis, e os baseados em disparos (*spike-timing dependent plasticity: STDP*), Morrison et al. (2008). Como o modelo de neurônio usado neste trabalho é um modelo de integração-e-disparo, por concordância, para que pudéssemos obter variações dos pesos sinápticos em períodos de tempo da ordem dos intervalos entre spikes, optamos por utilizar um modelo de

plasticidade fenomenológica baseada em disparos.

De forma geral, nos modelos de STDP baseados em disparos, as alterações  $\Delta\omega_i$  na força de uma sinápsis com um neurônio pré-sináptico  $i$  depende de uma função  $F$  da diferença entre os tempos de disparo entre o neurônio pré-sináptico  $i$  e os seus neurônios pós-sinápticos  $j$ . Veja a Equação 2.6, em que  $k$  denota o número de disparos computados do neurônio pré-sináptico e  $n$  é o índice de um destes disparos, assim,  $n=1,2,3,\dots,k$ . Do mesmo modo,  $l$  denota o número de disparos computados do neurônio pós-sináptico e  $m$  é o índice de um destes disparos, assim,  $n=1,2,3,\dots,k$ .

$$\Delta\omega_i = \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l F(t_j^m - t_i^n) \quad (2.6)$$

A forma de  $F$ , amplamente utilizada, segue a Equação 2.7. Em que  $\Delta t_{nm} = t_j^m - t_i^n$ ,  $\tau_+$  e  $\tau_-$  são as constantes de tempo para a Potenciação (LTP) e Depressão (LTD), e  $A_+$  e  $A_-$  são funções que podem ser constantes, ou não. Nos casos constantes a regra é conhecida como *aditiva*, como em Song et al. (2000), Gerstner et al. (1996).  $A_+$  e  $A_-$  também podem depender do peso sináptico instantâneo de maneira multiplicativa de diferentes formas, Kempster et al. (1999), Rubin et al. (2001), Van Rossum et al. (2000), depender de uma mistura destes dois casos (aditiva e multiplicativa), Gütig et al. (2003), ou mesmo depender de leis de potência, Morrison et al. (2007). Todas estas propostas de modelos surgiram do intuito de melhor descrever os dados experimentais de STDP disponíveis, Bi & Poo (1998), Markram et al. (1997), Sjöström et al. (2001).

$$F(\Delta t) = \begin{cases} A_+ e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_+}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ A_- e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_-}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases} \quad (2.7)$$

A abordagem aditiva, Markram et al. (1997), assim como o modelo quase aditivo de Gütig et al. (2003) possuem discordâncias em relação a alguns fatos experimentais, como por exemplo a previsão de distribuição de pesos sinápticos bimodal, diferente da unimodal observada por Sjöström et al. (2001). Os modelos multiplicativos, embora prevejam uma distribuição unimodal e uma dependência com os pesos sinápticos iniciais, de acordo com os dados experimentais de Bi & Poo (1998), predizem um potenciação absoluta muito maior para sinapses fracas do que para sinapses fortes. Por outro lado, o modelo de Abigail Morrison e colaboradores, Morrison et al. (2007), escolhido para o desenvolvimento do estudo proposto aqui, prevê aumentos absolutos pequenos para sinapses fracas e descreve com maior precisão os dados experimentais de Bi & Poo (1998). Esta regra possui uma dependência multiplicativa para a depressão e um

dependência de lei de potências para a potenciação. Explicitamente a equação que descreve este modelo de STDP está expressa na Equação 2.8. Em que  $\lambda$  é a taxa de aprendizado,  $\omega_0$  o peso sináptico de referência,  $\alpha$  um parâmetro que escala a força da depressão,  $\mu$  é um parâmetro de *fitting* e  $\tau_p$  a escala de tempo tanto para o LTP quanto para o LTD. E assim como na Equação 2.7,  $k$  denota o número de disparos computados do neurônio pré-sináptico e  $n$  é o índice de um destes disparos,  $n=1,2,3,\dots,k$ . Do mesmo modo,  $l$  denota o número de disparos computados do neurônio pós-sináptico e  $m$  é o índice de um destes disparos,  $n=1,2,3,\dots,k$ .

$$\Delta\omega_i = \begin{cases} \lambda \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{0_{ij}}^{1-\mu} \omega_{ij}^{\mu} e^{\frac{-|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ -\lambda \alpha \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ij} e^{\frac{-|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases} \quad (2.8)$$

Além das variações na função F (2.7), há outras grandezas que podem variar dentro de uma mesma escolha de F. Uma delas seria o tipo de esquema de agrupamento dos spikes, isto é, quais dos  $n = 1, 2, \dots, k$  disparos do neurônio pré-sináptico interagirão com os  $m = 1, 2, \dots, l$  disparos do neurônio pós-sináptico. Usualmente existem dois tipos de agrupamento, o *todos-com-todos*, Gerstner et al. (1996), e o de *vizinhos-mais-próximos*, Izhikevich et al. (2004). No esquema *todos-com-todos*, como o nome sugere, na depressão todos os spikes pós-sinápticos anteriores ao spike pré-sináptico em questão são computados. Da mesma maneira, na potenciação todos os disparos pós-sinápticos posteriores ao spike pré-sináptico em questão são levados em consideração. Já no esquema de *vizinhos-mais-próximos*, na depressão, somente o spike pós-sináptico imediatamente anterior ao disparo pré-sináptico em questão é levado em consideração. Assim como na potenciação, somente o spike pós sináptico imediatamente posterior ao disparo pré-sináptico em questão é computado.

Este tipo de escolha produz alterações drásticas no comportamento do sistema, Morrison et al. (2007). Por exemplo, para a regra de STDP 2.8, em um esquema *todos-com-todos*, um aumento na frequência pós-sináptica resulta em uma diminuição do peso sináptico médio da rede enquanto que, em um esquema de *vizinhos-mais-próximos*, resulta em um aumento. Outra diferença importante entre as respostas geradas no sistema, devido a estes dois tipos de acoplamento, é a de que quando há uma diminuição da frequência pós-sináptica em relação à frequência do input, em um acoplamento *todos-com-todos*, ocorre um aumento do peso sináptico médio da rede, enquanto que, em um esquema de *vizinhos-mais-próximos*, ocorre uma diminuição, Morrison et al. (2007). Desta maneira, um esquema *todos-com-todos* atua

como uma força restauradora enquanto que um de *vizinhos-mais-próximos* apenas amplifica a alteração provocada. Por este motivo, o acoplamento escolhido para a realização desta dissertação foi o de *todos-com-todos* assim como em Morrison et al. (2007).

O modelo de STDP utilizado neste trabalho difere em dois aspectos do da referência que o desenvolveu, Morrison et al. (2007). O trabalho de Abigail Morrison e colaboradores inclui o *delay* sináptico e aplica a regra de plasticidade a apenas sinapses entre neurônios excitatórios. Nesta dissertação, como já mencionado, optamos por não incluir delays. E além disso, devido aos recentes trabalhos experimentais publicados mostrando que as regras de STDP entre neurônio pré-sinápticos excitatórios com neurônios pós-sinápticos inibitórios é muito parecida, optamos por também incluir esta interação.

Como já mencionado, existem outros tipos de plasticidade que não se encaixam no conceito de plasticidade Hebbiana, como, por exemplo, as citadas acima, a *plasticidade sináptica de curta duração* e a *plasticidade homeostática*, dentre outras. Plasticidades deste tipo são sugestivamente denominadas *Plasticidade Não-Hebbiana*.

## 2.0.5 Homeostase

Todos os organismos vivos possuem algum tipo de mecanismo responsável por equilibrar as condições internas em resposta a variações externas. Para citar alguns exemplos, o salmão é capaz de regular os seus fluidos extra-celulares permitindo-o sobreviver tanto em água doce como em água salgada, do mesmo modo o corpo humano é capaz de se adaptar à diferenças de pressão, por exemplo quando viajamos para locais com altitudes diferentes. Os próprios estímulos de fome, sede e frio fazem parte desta orquestrada resposta do organismo a condições diversas. Este tipo de resposta é denominada *Homeostase*, originada de duas palavras gregas significando *mesmo estado*.

O cérebro de todos os animais, vertebrados ou não, também possui mecanismos que o permite permanecer em um determinado estado. Quando estes mecanismos aplicam-se a modificações intrínsecas ou sinápticas dos neurônios, estes são denominados de *Plasticidade Homeostática* Williams et al. (2013). O papel da Plasticidade Homeostática é regular a frequência média e os padrões de disparos do sistema, de modo que não haja estados extremos, com pouca ou muita atividade, por longos períodos de tempo, Turrigiano (2011). Este fenômeno, foi observado em diferentes sistemas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, Haedo & Golowasch (2006), Thoby-Brisson & Simmers (1998), Turrigiano et al. (1994), Turrigiano et al. (1995), Burrone et al. (2002).

Um fato interessante é que a plasticidade homeostática é capaz de equilibrar a instabilidade

causada pelos processos hebbianos de plasticidade, sem interferir na transmissão de informação e nem no aprendizado. Já que plasticidade homeostática ocorre em escalas de horas ou dias, muito menores do que os intervalos típicos de transmissão de informação, que são da ordem de dezenas ou centenas de milissegundos, Turrigiano & Nelson (2004).

Há duas maneiras de se equilibrar as frequências e os padrões de disparos de um sistema. Uma delas é por meio da variação do peso sináptico das sinapses excitatórias ou inibitórias, Turrigiano et al. (1998). Sendo este tipo de plasticidade homeostática denominada *Homeostase Sináptica*. A outra é por meio do ajuste de propriedades elétricas intrínsecas, alterando, por exemplo, as condutividades de cada célula, Turrigiano et al. (1994), Desai et al. (1999), Williams et al. (2013). Por essa razão, este tipo de plasticidade homeostática é denominada *Homeostase Intrínseca*.

Existem um grande número de mecanismos de homeostase sináptica tanto em sinapses excitatórias quanto em inibitórias. Por exemplo, há evidências de que em determinados tipos de homeostase sináptica, células de tipos diferentes sofrem diferentes regulagens em suas sinapses para um mesmo tipo de modificação no regime de atividade, Chang et al. (2010), Rutherford et al. (1998), Maffei et al. (2004). Além disso foram relatadas células que apenas sofrem homeostase sináptica em determinados períodos do desenvolvimento, Desai et al. (2002), Goel & Lee (2007), Maffei et al. (2004), Maffei & Turrigiano (2008), Maffei et al. (2006). Todos estes aspectos tornam o estudo deste fenômeno ainda mais complexo.

No caso das sinapses excitatórias, existem tanto mecanismos globais de homeostase sináptica, como é o caso do *Escalonamento Sináptico*, Desai et al. (2002), Goel & Lee (2007), Kim & Tsien (2008), Knogler et al. (2010), O'Brien et al. (1998), Stellwagen & Malenka (2006), Turrigiano et al. (1998), quanto mecanismos locais que atuam em sinapses individuais ou apenas em pequenos grupos de células, Turrigiano (2008), Lily & Goda (2009). O *Escalonamento Sináptico* é a forma de plasticidade homeostática melhor estudada em sinapses excitatórias, Turrigiano (2011). Este tipo de homeostase altera os pesos das sinapses, modificando o balanço entre excitação e inibição da rede. O fato mais interessante a respeito deste tipo de plasticidade é que, embora os pesos sinápticos sejam alterados, as forças relativas entre todas as sinapses são mantidas, desse modo não interferindo no aprendizado gerado por meio da plasticidade Hebbiana. Embora seja um dos processos mais bem estudados, os mecanismos responsáveis por manter as forças relativas ainda não são bem conhecidos.

Assim como na homeostase sináptica, existem diferentes mecanismos de homeostase intrínseca atuando em diferentes escalas espaciais e temporais, Daoudal & Debanne (2003), Zhang & Linden (2003), Turrigiano (2011). De forma geral, a homeostase intrínseca é um processo capaz de

modificar a excitabilidade de cada neurônio de uma forma que não altere as correntes sinápticas. O efeito no sistema desta modificação de excitabilidades depende da maneira como as excitabilidades são modificadas. Por exemplo, no caso em que mudança da excitabilidade ocorre por meio da modificação das condutâncias dos canais dependentes de voltagem, Turrigiano (2011), Breton & Stuart (2009), Desai et al. (1999), a plasticidade intrínseca afeta a curvatura da função de *input-output* neural sem afetar o limiar de disparo, o que torna o neurônio mais ou menos sensível tanto à inibição quanto à excitação o que acaba por não afetar o balanceamento da rede. Por outro lado, no caso em a modificação das excitabilidades ocorre por meio da variação da posição e do tamanho do segmento inicial do axônio, Grubb & Burrone (2010), Kuba et al. (2010), Turrigiano (2011), há uma modificação do limiar de disparo (deslocando a curva de *input-output* para esquerda ou para a direita), o que afeta o balanceamento da rede entre excitação e inibição. Assim, por exemplo se a curva é deslocada para a esquerda, a excitação torna-se mais efetiva e a inibição menos eficaz na prevenção de disparos e vice versa.

Apesar do grande número de observações experimentais, ainda não está clara a razão pela qual ambos os mecanismos de homeostase, sináptica e intrínseca, e seus diferentes tipos são importantes. Não se sabe ao certo se o papel de cada uma é redundante ou se apresentam funções distintas, se atuam em paralelo ou hierarquicamente e quando e em que locais são necessárias. As regras que permeiam os mecanismos de plasticidade sináptica e intrínseca no sentido de atingir homeostase parecem depender do tipo de sistema e seguir regras que ainda não são bem compreendidas Turrigiano (2011) Williams et al. (2013).

Por razões que serão explicadas no capítulo a seguir, optamos por utilizar um mecanismo de homeostase intrínseca. O modelo utilizado é uma adaptação do trabalho de Daniel Harnack e colaboradores, Harnack et al. (2015). Neste trabalho, os autores utilizaram um modelo de neurônio baseado em frequência e formularam um mecanismo de controle por *feedback* em que a frequência do sistema é regulada por meio de duas equações. Uma delas calcula a frequência média do sistema, por meio de um *integrador com vazamento*, e a outra integra a diferença entre o valor calculado da frequência média e o ao valor da frequência alvo - erro -, por meio de um *integrador perfeito*. Esta variável integrada é então inserida na equação do neurônio, fechando o *loop de feedback*, o que acaba por induzir que a frequência do sistema tenda à frequência alvo. O fato de se usar um *integrador perfeito* é bastante conveniente pois garante que o valor alvo sempre seja atingido, já que caso contrário o erro continua a aumentar, pois é acumulado no tempo sem qualquer decaimento.

Em nosso estudo, mapeamos estas equações de modo que a variável controlada fosse, não a frequência, mas sim, a condutância dos canais excitatórios  $G_{ex}$  de cada neurônio. Com este ma-

peamento o modelo proposto por Harnack e colaboradores, Harnack et al. (2015), adquiriu um significado um pouco diferente. No paper dos autores o mecanismo de homeostase intrínseca estaria associado a ambas as contribuições, tanto a alteração das condutâncias, como à mudança da localização do segmento inicial do axônio, mudanças fisiológicas que alteram a resposta do sistema de formas distintas, como explicado anteriormente. Já nesta dissertação, as mudanças propostas implicam apenas na alteração das condutâncias, o que como dito anteriormente não afeta o balanço entre excitação e inibição da rede.

Na equação 2.9 estão expressas as equações adaptadas de Harnack et al. (2015), assim como a equação para a evolução dos  $G_{ex_i}$  de cada neurônio  $i$  da Equação 2.5 da página 20 com o termo adicional  $aG_{ex_{i_3}}$ , responsável por induzir os valores de  $G_{ex_i}$  para um valor alvo  $G_{goal}$ . Nestas equações  $G_{ex_{i_2}}$  é o  $G_{ex_i}$  médio do neurônio  $i$ ,  $\tau_{ex_2}$  é a constante de tempo para o cálculo desta média,  $G_{ex_{i_3}}$  é a variável de controle inserida na equação de  $G_{ex_i}$ ,  $a$  é um parâmetro para corrigir as dimensões, e  $\tau_{ex_3}$  é a constante de tempo que determina o quão rápido a homeostase atua, já que determina o quão rápido é a integração da diferença entre o valor médio  $G_{ex_{i_2}}$  e o valor alvo  $G_{goal}$ . Note que  $G_{goal}$ ,  $a$ ,  $\tau_{ex_2}$  e  $\tau_{ex_3}$  é o mesmo para todos os neurônios.

$$\begin{cases} \tau_{ex_2} \frac{dG_{ex_{i_2}}}{dt} = -G_{ex_{i_2}} + G_{ex_i} \\ \tau_{ex_3} \frac{dG_{ex_{i_3}}}{dt} = G_{ex_{i_2}} + G_{goal} \\ \frac{dG_{ex_i}}{dt} = -\frac{G_{ex_i}}{\tau_{ex}} + aG_{ex_{i_3}} + \sum_j \frac{\omega_{ij}}{\tau_{ex}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \end{cases} \quad (2.9)$$

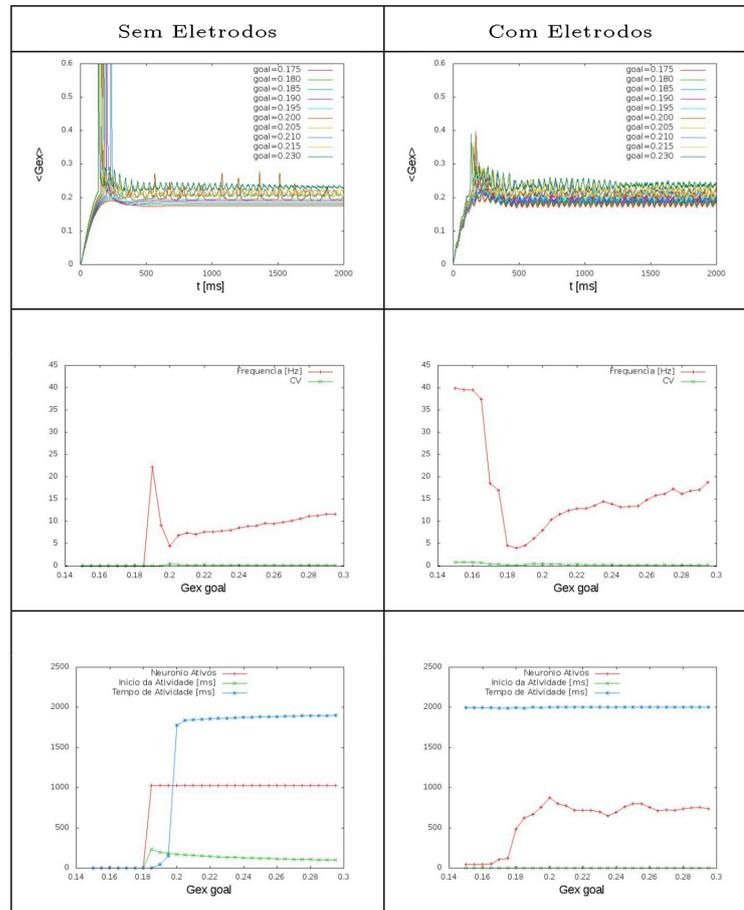
Embora a homeostase intrínseca com base em alterações nas condutâncias tenha sido observada em diferentes sistemas biológicos, Turrigiano et al. (1994), Desai et al. (1999), Williams et al. (2013), não temos conhecimento de nenhum trabalho experimental que mostre estas alterações em uma escala global, como estamos propondo. Uma forma mais realística seria, então, ao invés de se usar uma distribuição homogênea de  $G_{goal}$ , com estamos fazendo, estimular uma distribuição de  $G_{goal}$ s pela rede. Por outro lado é fácil de mapear a condutância alvo  $G_{goal}$  em uma frequência alvo  $f_{goal}$ . Veja a Equação 2.10. Desse modo poderíamos interpretar a proposta de uma distribuição homogêneas meramente como um artifício matemático que permitisse atingir uma frequência alvo  $f_{goal}$  em um modelo de integração-e-disparo, sem a necessidade de uma nova equação para o cálculo da frequência média dos neurônios.

$$T = \frac{\tau}{a} \ln \left[ \frac{aV_{rest} - b}{aV_{th} - b} \right] \quad freq = \frac{1}{T + t_{ref}} \quad (2.10)$$

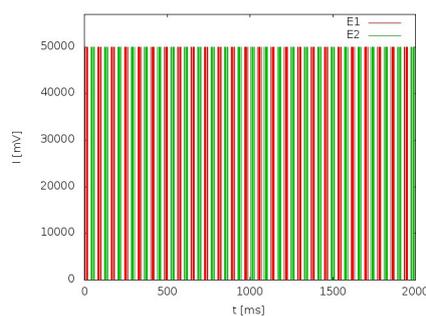
Em que:

$$a = (1 + G_{ex} + G_{inh}) \quad b = V_{rest} + G_{ex}E_{ex} + G_{inh}E_{inh} + I$$

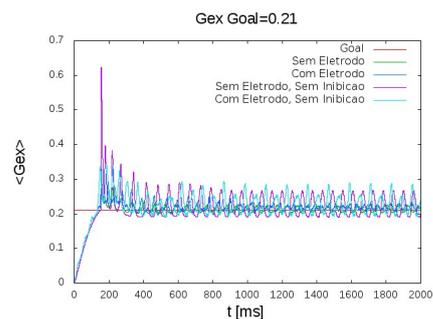
A Equação 2.10 para a frequência de um neurônio da rede  $freq$  é facilmente obtida ao se integrar a equação para o potencial de membrana em 2.5 entre os tempos entre dois spikes  $T \equiv t_2 - t_1$ . Com ela, ao se isolar termos, encontramos uma equação transcendental de  $G_{ex}$  em função da frequência  $freq$ . Entretanto, como as variáveis dos parâmetros  $a$  e  $b$  são extremamente dinâmicos, o cálculo sem nenhuma aproximação não é possível. A Figura 2.4 mostra a relação entre a frequência e o  $G_{ex_{goal}}$  obtido por meio de nossas simulações, assim como a relação entre os CVs e o  $G_{ex_{goal}}$ . Além disso, por esta figura também é possível de perceber que, independente do  $G_{ex_{goal}}$  e das condições (com ou sem eletrodos e com ou sem inibição) a regra sempre conduz o  $G_{ex}$  médio da rede para o  $G_{ex_{goal}}$ , mostrando que a nossa regra funciona perfeitamente.



(a) Comportamento para Diferentes  $G_{goal}$



(b) Entrada Externa



(c) Evolução  $G_{ex}$  médio para diferentes condições e  $G_{goal}=0.21$

Figura 2.4: Simulações de 2s em uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, submetida a homeostase para diferentes  $G_{goal}$ . *a* Nesta imagem estão indicadas as diferentes propriedades da rede para cada  $G_{goal}$ . Na primeira coluna são mostrados os resultados para simulações em que a rede não recebe nenhum tipo de estimulação externa. Já na segunda a rede sofre estimulação dos dois eletrodos E1 e E2, como está indicada em *b*. Em *c* para simulações com  $G_{goal} = 0.21$  está indicado a evolução do  $G_{ex}$  médio para diferentes situações. Nestas simulações não se usou nem um mecanismo de plasticidade sináptica ou processo de Poisson

## 3 *Construção do Modelo e Resultados*

O fenômeno experimental a qual este trabalho procura compreender, é um processo complexo no qual nem mesmo os mecanismos bioquímicos que o geram são bem compreendidos Johnson et al. (2010). Com base em algumas hipóteses e questionamentos (veja o Capítulo 1), propomos um modelo matemático simplificado, utilizando um modelo de integração-e-disparo, um modelo de STDP e um modelo de Homeostase Intrínseca.

O modelo desenvolvido aqui foi sendo gerado por partes, a cada novo elemento adicionado, uma nova varredura de parâmetros era realizada, de forma a tornar possível a identificação do papel de cada elemento na dinâmica de propagação de informação e na modificação da rede como um todo, para o aprendizado do padrão ensinado.

Neste capítulo procura-se mostrar um pouco do caminho e dos resultados que nos levaram a tomar as escolhas que definiram o nosso modelo.

### 3.1 Propagação em Redes

Para propormos uma explicação para o fenômeno biológico observado por Johnson et al. (2010), precisávamos que, de alguma maneira, *algum efeito* do estímulo do eletrodo E1 chegasse ao eletrodo E2, veja a Figura 1.1 do Capítulo 1. Por esta razão, o ponto de partida de nosso estudo foi a propagação de estímulos em redes.

Diversos trabalhos, Reyes (2003), Litvak et al. (2003), van Rossum et al. (2002), Mehring et al. (2003), Aviel et al. (2003), Diesmann et al. (1999), mostraram que a propagação de sinais (disparos ou taxas de frequência) pela rede de forma estável e robusta é extremamente difícil. Para que a tarefa possa ser realizada é necessário introduzir mecanismos que previnam o enfraquecimento do sinal a medida que ele se propaga e evitem que a rede entre em ressonância. Em todos estes trabalhos, o estudo se deu em redes *feedforward*<sup>1</sup>, e, em boa parte destes, a

---

<sup>1</sup>Uma rede neural feedforward é aquela que não permite nenhum *loop* fechado. Isto é, dado que um nó 1 está conectado com um nó 2, não é possível que haja uma conexão entre o nó 2 e o nó 1, pois isso fecharia um *loop*

maneira utilizada para se prevenir a sincronização dos neurônios foi a introdução de ruído por meio de correntes externas aleatórias independentes em cada neurônio. Esta abordagem, apesar de permitir o ajuste da intensidade do ruído, é biologicamente não realístico, já que a irregularidade e variabilidade das atividades dos neurônios em redes reais deve-se a ruídos provenientes da própria atividade da rede.

Um trabalho mais recente, Vogels & Abbott (2005), utilizou uma rede aleatória e adotou uma abordagem mais realística. A atividade da própria rede foi utilizada como fonte de ruído, já que redes esparsas de neurônios, com modelos de disparos, produzem atividades extremamente irregulares e caóticas, Brunel (2000), Mehring et al. (2003), Lerchner et al. (2004).

Em Vogels & Abbott (2005) mostrou-se que a condição para que a rede propagasse uma taxa de disparos, constante ou variável, seria a de que as conexões, tanto excitatórias como inibitórias do caminho no qual se esperava o fluxo de informação, fossem fortificadas. Para que um padrão de disparos fosse propagado era necessário, além de fortificar as sinapses do caminho, também enfraquecer as sinapses dos neurônios do caminho com o restante da rede. Se apenas as conexões do caminho fossem fortificadas o padrão de disparos da entrada passava a se repetir no tempo um número de vezes cada vez maior a medida que se propagava. O autor argumenta que este seria um efeito remanescente do que se chama de *Explosão Synfire* Mehring et al. (2003), fenômeno que após tornar a rede como um todo altamente ativa acaba por silenciar a atividade, embora nenhum silenciamento tenha sido observado neste trabalho Vogels & Abbott (2005).

Apesar dos extraordinários resultados expostos por Vogels & Abbott (2005), todas as alterações nos pesos sinápticos que os levaram a propagação dos estímulos foi feita artificialmente à mão, em um caminho pré-estabelecido. Compreender quais seriam os mecanismos de plasticidade sináptica que levariam a este tipo de propagação de uma maneira autônoma, por meio de um treinamento não supervisionado da rede, como estamos querendo, é um estudo mais delicado.

## 3.2 Ponto de partida

Naturalmente, pelas informações expressas na sessão anterior, o ponto de partida de nosso estudo foi exatamente este trabalho de Vogels & Abbott (2005). Construimos uma rede com as mesmas propriedades do trabalho<sup>2</sup> e também realizamos uma varredura de parâmetros muito similar. Na Figura 3.1 está a reprodução dos dados do trabalho Vogels & Abbott (2005) junta-

---

entre os neurônios.

<sup>2</sup>As características desta rede serão descritas em maior detalhe nas próximas sessões.

mente com os dados produzidos por nosso estudo a fim de comparação.

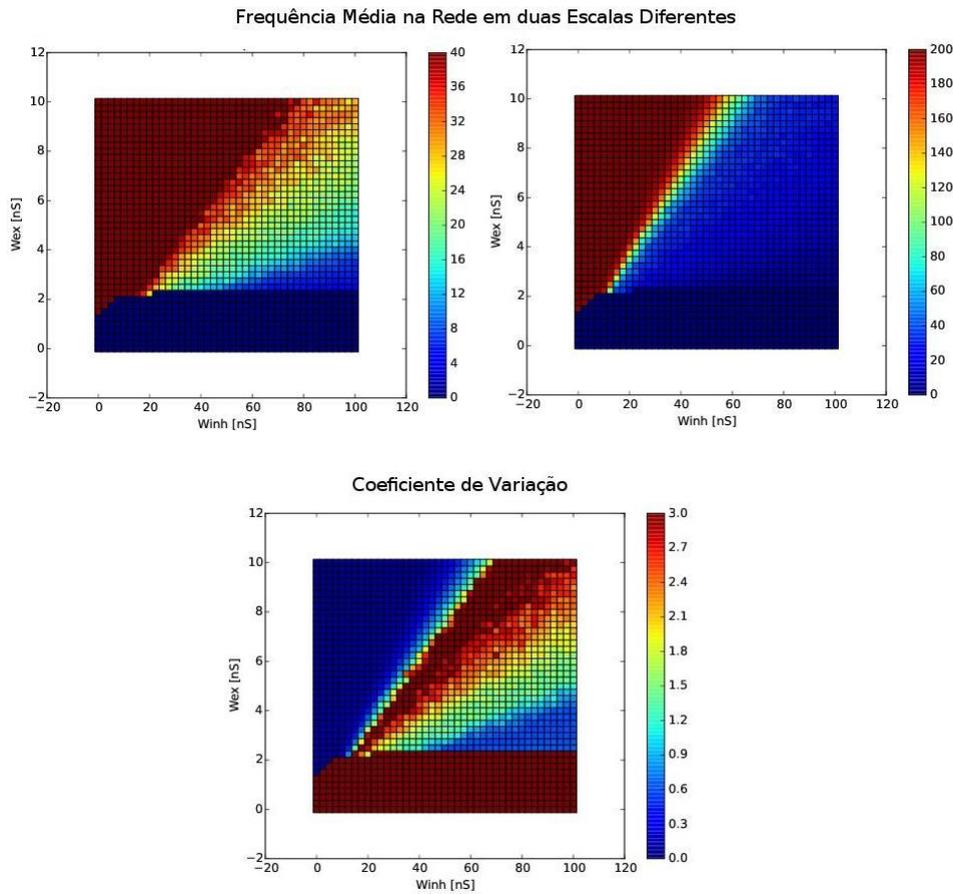
Cabe acrescentar que o termo “algum efeito” utilizado no parágrafo anterior não foi escrito por acaso. A princípio não há nada que indique que o estímulo se propaga fielmente até a posição de E2, pelo contrário algum processamento deveria ocorrer no meio do trajeto para que a rede pudesse completar o estímulo com um atraso, como observado no experimento Johnson et al. (2010). Que tipo de processamento seria este, é exatamente a questão principal que nos propomos a responder.

### 3.3 Mimicando o Experimento

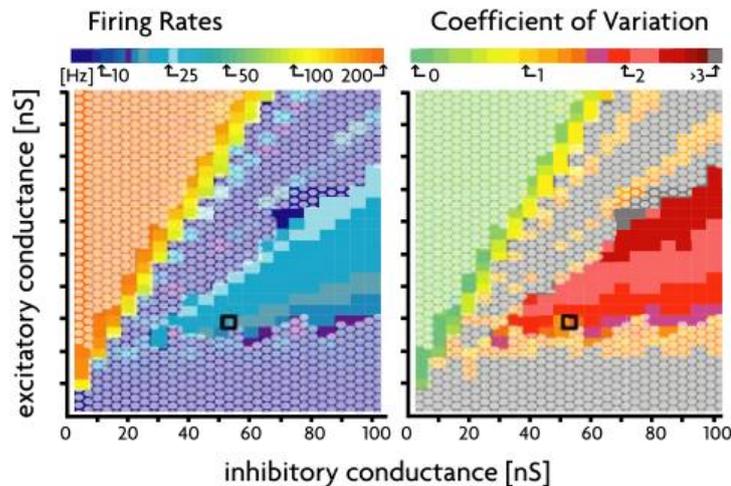
Uma rede aleatória como a da Figura 3.1 não é suficiente para o estudo do experimento de Johnson et al. (2010). Para que o estímulo dos eletrodos influenciasses as atividades dos neurônios espacialmente próximos, como ocorre em uma fatia de cérebro real, é preciso que haja uma vizinhança definida. Além disso, é observado experimentalmente, Song et al. (2005), Perin et al. (2011), que redes neurais reais podem estar fortemente conectadas localmente, ter conexões bidirecionais ou mesmo formar clusters. Por esta razão, além das conexões aleatórias, introduzimos conexões locais entre os neurônios, e organizamos a rede de modo que ela fizesse parte de uma grade regular bidimensional. A Figura 3.2 mostra a organização desta rede, bem como a localização dos neurônios que receberão estímulos externos, mimicking os eletrodos utilizados no paper experimental, Vogels & Abbott (2005).

Procuramos compreender qualitativamente quais seriam os efeitos do grau de conectividade local na dinâmica da rede. Utilizamos redes com diferentes topologias de conexão: conexões aleatórias, conexões locais, conexões locais entre primeiros vizinhos, conexões locais até terceiros vizinhos e redes com ambos os tipos de conexões. Mantendo sempre, em cada caso, a mesma probabilidade de conexões da rede aleatória para fins de comparação. Isto é, para cada conexão local adicionada era retirada uma conexão aleatória. Na Figura 3.3 estão mostrados alguns dos resultados obtidos com esta varredura qualitativa. Esta figura sugere que a presença de conexões até terceiros vizinhos torna mais fácil a propagação dos efeitos do estímulo para os neurônios mais próximos. Já que há uma região muito maior de neurônios ativos próximos ao eletrodo (pontos vermelhos na localização dos eletrodos, como foi mostrado na Figura 3.2), no caso com conexões até terceiros em comparação com os outros. O que nos fez, portanto, optar por continuar o estudo com a presença de conexões locais até terceiros vizinhos.

Além dos aspectos topológicos a Figura 3.3, contém uma informação adicional, a influência do mecanismo de plasticidade dependente de disparos (STDP) às topologias. Veja a Equação



(a) Resultados produzidos por nosso programa



(b) Reprodução dos Resultados de Vogels e Colaboradores

Figura 3.1: Comparação de nossos resultados com os resultados de Vogels e colaboradores. Cada ponto no gráfico corresponde a uma simulação. As simulações foram realizadas nas mesmas condições do trabalho de Vogels & Abbott (2005). A rede utilizada possui  $N=10000$  neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, com conexões aleatórias e probabilidade de conexão  $p = 0.02$ . Os neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, sendo que os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. As simulações evoluíram até  $t_f = 1000$  ms por meio do método de integração numérico de Euler, com  $dt=0.1$ . Os parâmetros utilizados foram  $C = 200pF$ ,  $R = 100M\Omega$ ,  $\tau = 20ms$ ,  $E_{ex} = 0mV$ ,  $E_{inh} = -80mV$ ,  $\tau_{ex} = 5ms$ ,  $\tau_{inh} = 10ms$ ,  $V_{rest} = -60mV$ ,  $V_{th} = -50mV$  e  $\tau_{ref} = 5ms$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade sináptica ou homeostática foi utilizado. 34

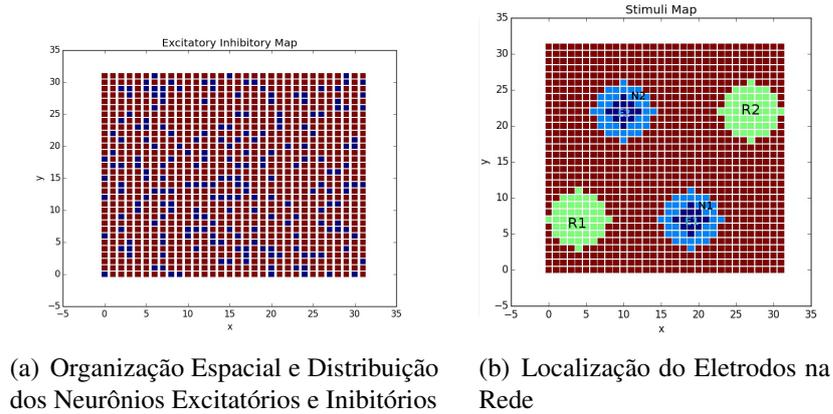


Figura 3.2: Mapas Conceituais. Em a) Rede de 1024 neurônios organizados em uma grade regular bidimensional 32X32, em que cada ponto representa um neurônio. Os neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios excitatórios estão representados em vermelho e os inibitórios, distribuídos aleatoriamente pela rede, em azul. b) A mesma rede mostrada com um esquema de cores diferentes. Os neurônios em azul escuros são os neurônios que recebem a corrente externa, mimicking os eletrodos. Estes neurônios foram denominados E1 (canto inferior direito) e E2 (canto superior esquerdo). Os neurônios em azul claro são neurônios próximos aos eletrodos e que possuem conexões diretas com pelo menos um dos integrantes dos conjuntos de neurônios E1 ou E2, neurônios foram denominados N1 (próximos a E1) e N2 (próximos a E2). As regiões em verde, Reg1 e Reg2, são duas regiões de referência, equivalente às regiões E1 e E2, respectivamente, e tiveram as suas propriedades medida como controle.

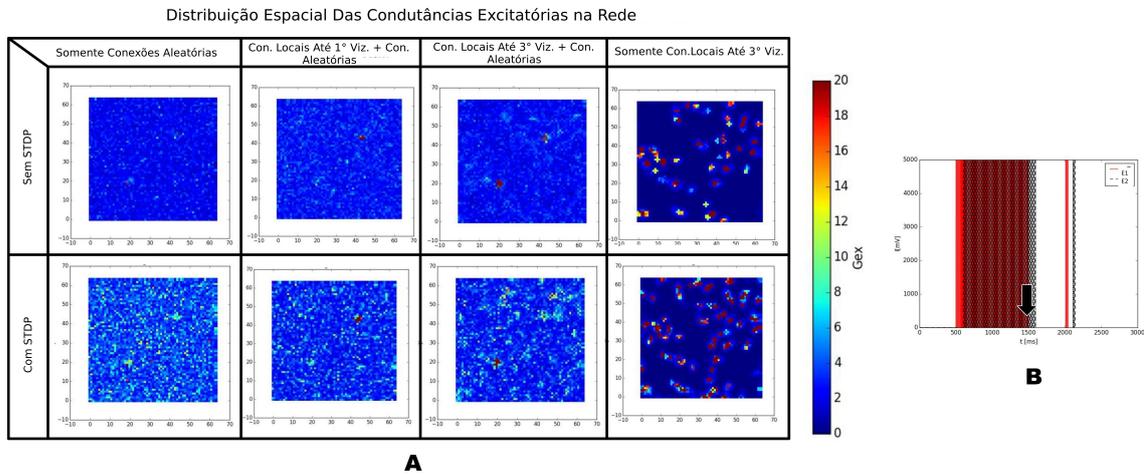


Figura 3.3: a) Distribuição espacial das condutividades excitatórias de cada neurônio para diferentes topologias de redes, com e sem STDP (Veja a equação 3.4.2). Estas distribuições foram coletadas no instante indicado pela flecha na representação do estímulo aplicado em b). Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em b) é mV e que  $G_{ex}$  é adimensional. As redes utilizadas eram compostas por  $N=4096$  neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância. Utilizou-se as seguintes topologias: apenas conexões aleatórias, apenas conexões locais (somente entre 1ºs vizinhos ou até 3ºs vizinhos) ou com conexões locais e aleatórias concomitantemente. Em todos os casos, manteve-se uma probabilidade de conexão  $p = 0.02$ . Os neurônios que compõem a rede são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, sendo que os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta Segunda Ordem, com  $dt=0.1$ . Os parâmetros utilizados foram  $C = 200pF$ ,  $R = 100M\Omega$ ,  $\tau = 20ms$ ,  $E_{ex} = 0mV$ ,  $E_{inh} = -80mV$ ,  $\tau_{ex} = 5ms$ ,  $\tau_{inh} = 10ms$ ,  $V_{rest} = -60mV$ ,  $V_{th} = -50mV$  e  $\tau_{ref} = 5ms$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado.

3.4.2. Observou-se, por exemplo, que a atividade da rede aumenta tanto na presença de conexões não locais como na presença de STDP, no caso do STDP aumentando em aproximadamente 2 Hz a frequência média da rede. Além disso, foi possível detectar pequenos aglomerados de neurônios ativos a medida que o número de conexões locais aumenta. Inclusive, um regime de atividade muito curioso pode ser observado com esta varredura. No caso com apenas conexões locais até terceiros vizinhos, com ou sem STDP, as atividades dos neurônios, de fato permaneciam restritas a pequenos aglomerados. Um regime completamente não biológico, demonstrando a importância das conexões não locais para um funcionamento homogêneo da rede.

### 3.4 Varredura de Parâmetros

Tendo escolhido o tipo de topologia a utilizar (conexões aleatórias e locais até terceiros vizinhos), realizamos uma nova varredura de parâmetros procurando estados balanceados, auto-sustentados, com atividade AI de baixa frequência, e que permitissem a propagação dos efeitos dos estímulos dos eletrodos. A varredura mostrada na Figura 3.1 não pode ser utilizada por dois fatores. Por um lado, porque conexões locais alteram completamente a dinâmica do sistema, como ficou claro na Figura 3.3, e por outro porque nos vimos obrigados, devido ao grande custo computacional, a utilizar redes menores, com apenas 1024 neurônios, o que também altera de forma drástica o comportamento do sistema.

A Equação 3.1 mostra o conjunto de todas as equações utilizadas na descrição do fenômeno experimental realizada aqui. Incluindo o modelo de integração-e-disparo, o modelo de STDP e o modelo de Homeostase. A varredura de cada um dos parâmetros em 3.1 será detalhada a seguir.

$$\begin{array}{l}
\text{Equação de Neurônio Único} \\
\left\{ \begin{array}{l}
C \frac{dV_i}{dt} = G_{lyky}(V_{rest} - V) + G_{ex_i}(E_{ex} - V_i) + G_{inh_i}(E_{inh} - V_i) \\
\frac{dG_{ex_i}}{dt} = -\frac{G_{ex_i}}{\tau_{ex}} + \sum_j \frac{\omega_{ij}}{\tau_{ex}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \overbrace{+ aG_{ex_{i3}}}^{\text{Homeostase}} \\
\tau_{inh} \frac{dG_{inh_i}}{dt} = -G_{inh_i} + \sum_j \omega_{ij} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\
V_i \longrightarrow V_{rest} \quad \text{para } V_i = V_{th}
\end{array} \right. \\
\\
\text{STDP} \quad \Delta\omega_i = \begin{cases} \lambda \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{0_{ij}}^{1-\mu} \omega_{ij}^\mu e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ -\lambda \alpha \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ij} e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases} \\
\\
\text{Homeostase} \quad \left\{ \begin{array}{l} \tau_{ex_2} \frac{dG_{ex_{i2}}}{dt} = -G_{ex_{i2}} + G_{ex_i} \\ \tau_{ex_3} \frac{dG_{ex_{i3}}}{dt} = G_{ex_{i2}} + G_{goal} \end{array} \right.
\end{array} \tag{3.1}$$

Muitos destes parâmetros são os mesmos dos utilizados nos trabalhos originais cujos modelos utilizamos, Vogels & Abbott (2005), Morrison et al. (2007), e foram determinados por valores experimentais. Por essa razão foram mantidos fixos desde o início do estudo proposto aqui. O resumo destes parâmetros encontra-se em 3.2. Note que estes parâmetros, em um modelo mais sofisticado, poderiam ser distintos entre neurônios e seguir alguma distribuição com dependência espacial. Entretanto, neste trabalho optamos por uma descrição mais simplificada, com uma distribuição homogênea.

$$\begin{array}{l}
\text{Propriedades:} \\
\text{Neuronais}
\end{array}
\left\{
\begin{array}{l}
\tau \equiv \frac{C}{G_{lyky}} = \frac{200pF}{100M\Omega} = 20ms \\
E_{ex} = 0mV \quad E_{inh} = -80mV \\
\tau_{ex} = 5ms \quad \tau_{inh} = 10ms \\
V_{rest} = -60mV \quad V_{th} = -50mV \\
\tau_{ref} = 5ms \quad \tau = 20ms
\end{array}
\right. \quad (3.2)$$

$$\begin{array}{l}
\text{Propriedades:} \\
\text{Sinápticas}
\end{array}
\left\{
\begin{array}{l}
\alpha = 1.1 \\
\mu = 0.8 \quad \tau_p = 20ms
\end{array}
\right.$$

### 3.4.1 Propriedades Sinápticas

Varremos os parâmetros das forças sinápticas excitatórias e inibitórias, em 3.3, no intuito de determinar quais parâmetros permitiriam regimes dinâmicos com atividades auto-sustentados assíncronas e irregulares, e que permitissem uma melhor propagação dos efeitos dos estímulos dos eletrodos pela rede. Novamente optamos uma distribuição homogênea dos pesos sinápticos, diferindo apenas entre sinapses excitatórias e inibitórias.

$$\begin{array}{l}
\text{Propriedades:} \\
\text{Sinápticas}
\end{array}
\left\{
\begin{array}{l}
\omega_{ijex} \quad , \text{ pesos sinápticos cujos neurônios pré-sinápticos } i \text{ são excitatórios} \\
\omega_{ij} = \omega_{ijinh} \quad , \text{ pesos sinápticos cujos neurônios pré-sinápticos } i \text{ são inibitórios}
\end{array}
\right. \quad (3.3)$$

Duas escalas de pesos sinápticos foram varridas. Uma em que os pesos sinápticos excitatório eram da ordem de decimos de nanosiemens ( $nS$ ) e os inibitórios da ordem de unidades de  $nS$ , e outra em que os pesos sinápticos eram proporcionalmente dez vezes maior (pesos sinápticos excitatório eram da ordem de unidades de  $nS$  e os inibitórios da ordem de dezenas de  $nS$ ). Observou-se que simulações com pesos sinápticos com a escala dez vezes maior é capaz de propagar o estímulo para outros neurônios da rede, na ausência de mecanismos de STDP e de homeostase intrínseca, enquanto que a de dez vezes menos não. Veja as Figuras 3.7 e 3.16. Por outro lado, embora, para a escala de pesos sinápticos dez vezes maior, tenhamos encontrados estados autossustentados, pelo menos dentro da varredura realizada, não foi possível encontrar estados com atividade assíncrona e irregular de baixa frequência (a baixo de 50 Hz) para a rede de 1024 neurônios. Foi possível observar apenas estados com atividades em forma de *salvas*,

(ou em estados de *burst*, em inglês).

Pelo fato da estrutura de uma atividade em burst ser composta por períodos de muitos disparos com alta frequência, seguidos por períodos de pouco atividade, este tipo de regime interfere na correlação da atividade dos neurônios e destrói qualquer evidência da propagação do estímulo da rede. Por esta razão optamos por continuar o estudo com a escala de pesos sinápticos dez vezes menor.

Esta escala de pesos sinápticos (dez vezes menor) não permite, para este tamanho de rede, uma atividade auto-sustentada. Desse modo, decidimos gerar artificialmente um estado AI por meio de um processo de Poisson. Dentro da varredura qualitativa utilizada, um conjunto de parâmetros que nos permitiu obter o regime dinâmico que estávamos procurando, foi o com pesos sinápticos excitatórios  $\omega_{0_{ijex}} = 0.45$  [nS] e pesos sinápticos inibitórios  $\omega_{0_{ijinh}} = 7.5$  [nS]. A distribuição espacial das frequências médias, dos *intervalos entre spikes* (ISI)<sup>3</sup> médios, dos *coeficientes de variação*<sup>4</sup> (CV) médios dos ISIs e dos Potenciais médios, bem como o *Raster Plot*<sup>5</sup> da atividade e algumas variáveis médias ao longo da simulação, estão mostrados na Figura 3.4, para uma rede com conexões locais e aleatórias.

### 3.4.2 Mecanismos de Plasticidade

Tendo encontrado uma rede funcional que, em tese, poderia permitir transmissões de informação pela rede, testamos o que aconteceria com esta quando a treinássemos com pulsos defasados em dois pontos espacialmente distantes na rede, como na Figura 3.2. O que observamos então, foi que os efeitos do estímulo permaneciam na rede por apenas alguns milissegundos. Além disso independentemente da duração dos treinos, as respostas eram sempre qualitativamente iguais, sem nenhuma alteração na duração dos efeitos<sup>6</sup>. Este resultado já era esperado, afinal não havíamos incluído nenhum mecanismo de plasticidade sináptica até este momento.

Decidimos, então, utilizar o modelo de plasticidade dependente de disparos (STDP), proposto por Abigail Morrison, Morrison et al. (2007), descrito pela Equação 3.4.2. Mais detalhes foram especificados no Capítulo 2.

<sup>3</sup>Intervalo entre spikes (ISI) é simplesmente o termo utilizados para se referir ao período de tempo entre dois disparos.

<sup>4</sup>O coeficiente de variação (CV) é definido como a razão entre o desvio padrão de uma variável aleatória pela sua média. Neste trabalho, quando nos referirmos ao CV, sempre estaremos nos referindo ao CV da variável aleatória ISI.

<sup>5</sup>O Raster Plot é o termo utilizado para se referir ao gráfico do índice do neurônio da rede, no eixo y, pelo tempo, no eixo x. Neste gráfico, cada ponto indica o tempo em que o respectivo neurônio disparou.

<sup>6</sup>Para chegarmos a esta conclusão estávamos utilizando uma rede sem conexões aleatórias e sem ser submetida a um Processo de Poisson. A razão pela qual adotamos esta abordagem está explicada na Sessão "Propagação do Estímulo na Rede", a seguir.

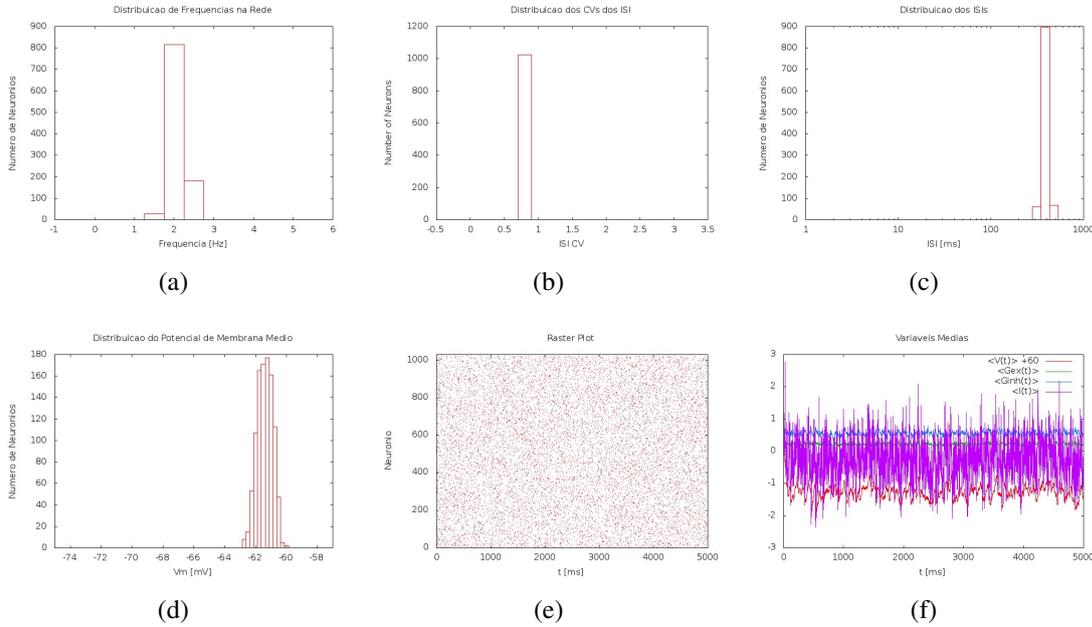


Figura 3.4: Características dinâmicas da rede submetida a um Processo de Poisson. a) Distribuição final das frequências média por neurônio. b) Distribuição final das coeficientes de variação médios dos intervalos entre spike por neurônio. c) Distribuição final dos intervalos entre spike por neurônio. d) Distribuição final dos Potenciais médios por neurônio. e) Raster plot ao longo da simulação. f) Gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo. Estão mostrados o potencial médio reescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias médias, as condutâncias inibitórias médias e corrente sináptica total média. A rede utilizada possui  $N=1024$  neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, com conexões aleatórias e locais, até terceiros vizinhos, com uma probabilidade de conexão  $p = 0.02$ . A rede apresenta atividade somente por meio dos estímulos de poisson, isto é, estes parâmetros não permitem uma atividade auto-sustentada. Os neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, sendo que os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. As simulações evoluíram até  $t_f = 500$  s por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Os parâmetros utilizados foram  $C = 200pF$ ,  $R = 100M\Omega$ ,  $\tau = 20ms$ ,  $E_{ex} = 0mV$ ,  $E_{inh} = -80mV$ ,  $\tau_{ex} = 5ms$ ,  $\tau_{inh} = 10ms$ ,  $V_{rest} = -60mV$ ,  $V_{th} = -50mV$  e  $\tau_{ref} = 5ms$ . A rede, submetida ao processo de Poisson implementado, mostrou-se ser balanceada, apresentar uma frequência média de 2.35 Hz, um CV médio de 0.89 (valor característico de um processo Poissoniano), um ISI médio de 428.23 ms e um potencial médio de -61.28 mV. Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade sináptica ou homeostática foi utilizado.

$$(3.4) \quad \Delta\omega_i = \begin{cases} \lambda \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{0ij}^{1-\mu} \omega_{ij}^{\mu} e^{\frac{-|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ -\lambda \alpha \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ij} e^{\frac{-|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases}$$

O único parâmetro varrido foi a taxa de aprendizado  $\lambda$ . Procuramos um  $\lambda$ , que permitisse uma distribuição de pesos sinápticos não bimodal, evitando o saturamento da regra de aprendizado, que possibilitasse a presença de um estado AI e que fosse robusto às oscilações geradas pelo treinamento. A Figura 3.5 mostra qualitativamente um pouco desta varredura, em que mostramos os resultados para  $\lambda = 0.0001$ ,  $\lambda = 0.001$  e  $\lambda = 0.0001$ . Para cada um destes parâmetros são indicados distribuição final das dos pesos sinápticos, das frequências médias, dos CVs médios, dos ISIs médios e dos Potenciais médios pela rede, bem como o Raster Plot da atividade e algumas variáveis médias ao longo da simulação.

Pela Figura 3.5 é possível perceber o quão drástica é a influência da STDP na dinâmica da rede. Taxas de aprendizado muito altas, como  $\lambda = 0.01$ , desequilibram o balanceamento entre excitação e inibição, deixando os neurônios, neste exemplo, levemente sincronizados e com altas frequências. A taxa de aprendizado  $\lambda = 0.0001$ , embora tenha gerado uma pequena distribuição dentre os pesos sinápticos, mostrou-se ser fraca de mais e gerou poucos efeitos na rede. Por exemplo, a distribuição dos potenciais de membrana para este parâmetro são apenas levemente diferentes dos resultados sem nenhum mecanismo de plasticidade. Veja a Figura 3.4 a fins de comparação. Já a ordem de grandeza da taxa de aprendizado intermediária,  $\lambda = 0.001$ , pareceu ser adequada para o nosso estudo. Manteve a rede balanceada, aumentou a frequência, mantendo o mesmo regime AI de disparos, e gerou uma distribuição de pesos sinápticos em praticamente todas as escalas entre o valor máximo e o valor mínimo. Por outro lado a distribuição de pesos sinápticos gerada não é unimodal, como mostra-se experimentalmente, Bi & Poo (1998). Pelo contrário, ela é quase que bimodal. Acreditamos que este fato deve-se aos pequenos períodos de tempo simulados. Observamos que a medida que se aumentava o tempo de simulação a distribuição bimodal tornava-se mais espaçada. Porém não temos nenhuma comprovação que de fato ela se tornaria unimodal.

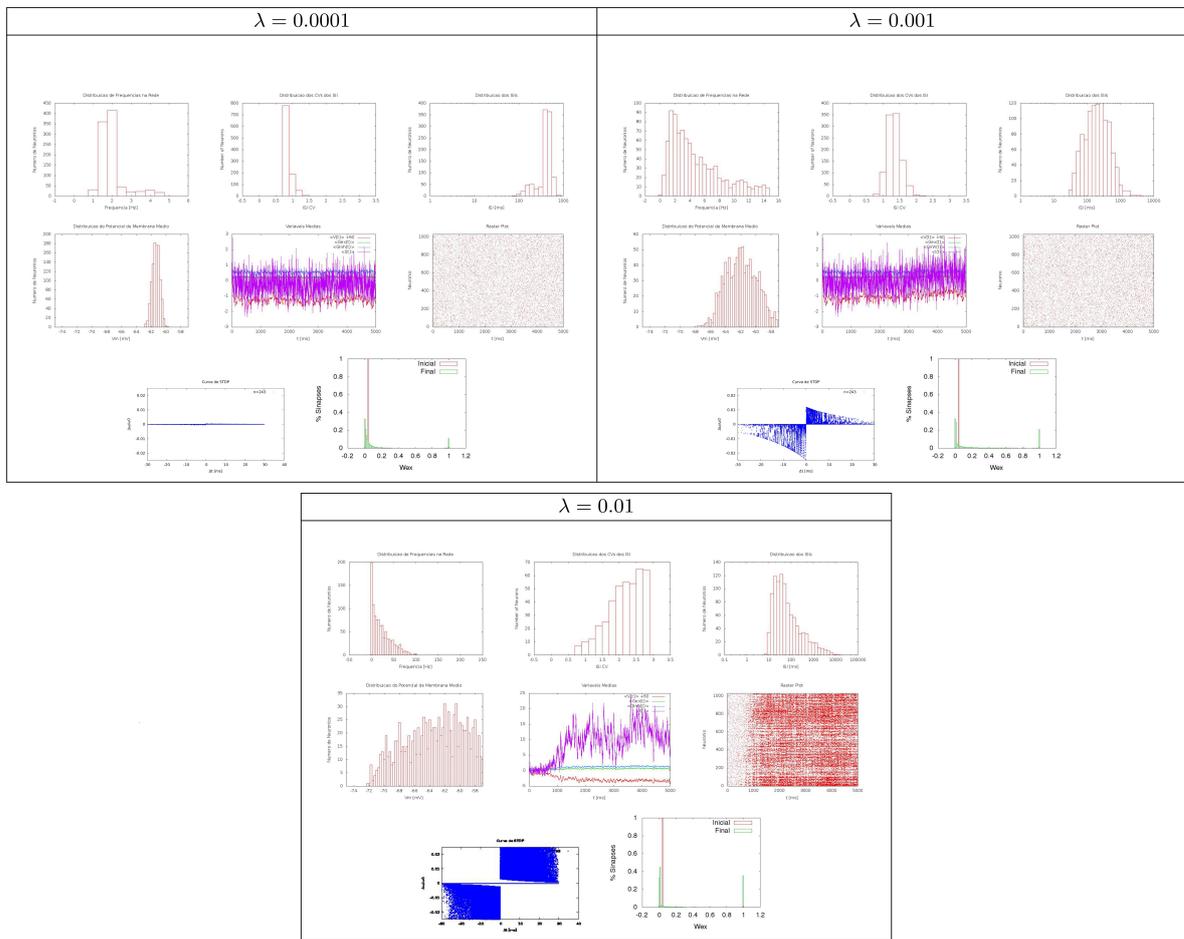


Figura 3.5: Características dinâmicas da rede submetida a um processo de Poisson e à plasticidade sináptica dependente de disparos pra diferentes  $\lambda$ s. Para cada quadro com um  $\lambda$  diferentes mostra-se em a) a distribuição final das frequências média por neurônio, em b) a distribuição final das coeficientes de variação médios dos intervalos entre spike por neurônio, em c) a distribuição final dos intervalos entre spike por neurônio, em d) a distribuição final dos Potenciais médios por neurônios, em e) o raster plot ao longo da simulação, em f) os gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo, como o potencial médio reescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias médias, as condutâncias inibitórias médias e corrente sináptica total média, g) a curva de STDP medida pra um neurônio aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice  $n = 243$ , e em h) as distribuições iniciais e finais dos pesos sinápticos excitatórios na rede. A rede utilizada possui  $N=1024$  neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, com conexões aleatórias e locais, até terceiros vizinhos, com uma probabilidade de conexão  $p = 0.02$ . Os neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, sendo que os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. As simulações evoluíram até  $t_f = 500$  s por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado.

### 3.4.3 Propagação do Estímulo

Tendo já definido um atividade base adequada para nossa rede e implementado mecanismos de plasticidade, voltamos nossa atenção para a propagação dos efeitos do estímulo na rede. Iniciamos o estudo estimulando apenas um eletrodo e observando os potenciais de membrana das célula vizinhas.

Neste ponto nos deparamos com um problema. O fato de o processo de Poisson tornar a rede, como um todo, ativa dificultava a distinção entre quais disparos estavam sendo gerados pelo eletrodo e quais disparos deviam-se ao processo de poisson. Do mesmo modo, as conexões aleatórias também influenciavam na análise dos efeitos do estímulo externo (veja a Figura 3.3), por permitirem o espalhamento da atividade para outras partes da rede, impedindo que quantificássemos até que raio<sup>7</sup> os efeitos do estímulo se propagavam.

Por esta razão, optamos por continuar esta análise com uma rede sem estímulos de Poisson e sem conexões aleatórias. Com o intuito de, após entendermos como o eletrodo influenciava a vizinhança, voltar a inserir tanto o processo de poisson como as conexões aleatórias. Afinal, sem estes elementos a rede não é nem mesmo balanceada.

Por meio de um trem composto de cinco pulsos, separados por tempos da ordem dos períodos refratários dos neurônio (5,1 ms), estimulamos redes com apenas conexões locais até 3<sup>o</sup>s vizinhos, em diferentes condições. Neste processo observamos que, além dos neurônios que recebiam estímulos dos eletrodos (E1 e E2), somente alguns neurônios diretamente conectados a eles eram ativados. Uma explicação para este fato é a de que os efeitos em um neurônio qualquer, devido aos disparos de um neurônio que recebe estímulo do eletrodo, decai a medida que o número de conexões entre este neurônio qualquer e o neurônio estimulado aumenta. As condutâncias dos neurônios N1 e N2 podem aumentar, devido ao grande número de disparos dos neurônios E1 e E2. Por outro lado, os neurônios, que possuem apenas conexões com N1 ou N2, não têm possibilidade de aumentar suas condutividades ( $G$ ), já que os neurônio N1 e N2 disparam com baixa frequência. Este fato é observado mesmo para estímulos com a frequência máxima permitida pelo período refratário (200 Hz). Este resultado é facilmente visualizado nas distribuições espaciais de condutâncias da Figura 3.6 e no *rasterplot* colorido da Figura 3.7.

Além disso, varremos o espaço dos pesos sinápticos a fim de testar a possibilidade de pesos sinápticos diferentes serem mais eficientes na propagação do estímulo. Os parâmetros utilizados para se avaliar a propagação na rede foram: 1) o Raio, 2) a frequência média gerada pelo pulso

<sup>7</sup>Definimos o raio de um neurônio, como sendo a distância deste ao neurônio central do conjunto de neurônio que recebiam estímulos do eletrodo E1. Sendo que a distância é medida pelo número de arestas da grade bidimensional na qual os neurônios da rede estão organizados. Para mais detalhes veja a Figura 3.7 b).

dentre os neurônios ativos, 3) o número de neurônios ativos após o pulso, 4) a duração da atividade após o pulso e 5) o CV dos ISIs. Constatou-se que, em uma ampla faixa de parâmetros, ocorrem comportamentos qualitativamente iguais. Além disso, os neurônios ativados permanecem com atividade apenas por períodos de tempo da ordem dos tempos característicos de decaimento de suas condutâncias ( $\tau_{ex}$  e  $\tau_{inh}$ ).

### 3.4.4 Mecanismos de Homeostase

Como os tempos de decaimento das condutâncias são medidos experimentalmente, optamos por mantê-los inalterados. Desse modo, tendo em mente os processos biológicos de homeostase intrínseca, introduzidos no Capítulo 2, e o modelo teórico de Harnack et al. (2015), propomos um modelo de homeostase intrínseca que atua no sentido de manter as condutividades de todos os neurônios em um valor alvo  $G_{goal}$  permitindo uma maior propagação dos efeitos do estímulo. As expressões que descrevem este mecanismo de homeostase estão na Equação 3.5. Para exemplificar, a Figura 3.9 mostra o efeito nos neurônios, em diferentes raios, para dois valores de  $G_{goal}$ , tanto para o caso de redes unicamente locais, bem como para o de redes com conexões locais e aleatórias.

$$\begin{cases} \tau_{ex_2} \frac{dG_{ex_{i_2}}}{dt} = -G_{ex_{i_2}} + G_{ex_i} \\ \tau_{ex_3} \frac{dG_{ex_{i_3}}}{dt} = G_{ex_{i_2}} + G_{goal} \end{cases} \quad (3.5)$$

Por meio da Figura 3.9, observa-se que, de fato, o modelo de homeostase proposto é eficiente em tornar ativos neurônios em maiores raios, após o estímulo. Entretanto, apenas com esta informação, não podemos afirmar o quanto realmente esta maior ativação contribui para o aprendizado do padrão espaço-temporal aplicado pelos eletrodos. Para isso, devemos treinar a rede, com e sem a presença deste mecanismo, e medir a eficiência do treinamento nos dois casos.

Os parâmetros do Quadro 3.6 foram escolhidos visando-se uma atuação lenta do mecanismo de homeostase em direção ao  $G_{ex_{goal}}$ . Além disso, por meio de uma varredura de parâmetros inicial, mostrada na figura 3.10, foram selecionados dois valores de  $G_{ex_{goal}}$  ( $G_{goal} = 0.18$  e  $G_{goal} = 0.21$ , os mesmos da Figura 3.9) por serem dois parâmetros representativos, responsáveis por gerar dois comportamentos dinâmicos distintos.

Propriedades: Homeostase	$\left\{ \begin{array}{l} a = -1 \\ \tau_{ex_2} = 500ms \\ \tau_{ex_3} = 1000ms \end{array} \right. \quad G_{goal} = 0.18 \text{ ou } 0.21$	(3.6)
-----------------------------	---	-------

A inserção deste mecanismo na rede, modificou expressivamente suas propriedades. Desse modo, foi necessário testar novamente se, na presença de homeostase, a topologia da rede, o processo de Poisson e os parâmetros anteriormente selecionados,  $\lambda = 0.001$ ,  $\omega_{0_{ijinh}} = 0.75$  e  $\omega_{0_{ijex}} = 0.045$ , ainda permaneciam compatíveis com uma rede balanceada, com atividade AI e robusta a perturbações do estímulo. Para isso calculamos o CV médio, a corrente sináptica média total, o ISI médio e a frequência média para as situações de interesse. Esta análise está resumida na Figura 3.12.

Ao se analisar os dados que geraram a Figura 3.12, conclui-se que os parâmetros anteriormente selecionados não são adequados quando mecanismos de homeostase intrínseca são inseridos, tanto para o parâmetro  $G_{goal} = 0.18$  quanto para o  $G_{goal} = 0.21$ . Já que redes com estas condutância alvo geram atividades em forma de burst e introduzem um desequilíbrio entre excitação e inibição, por exemplo, sincronizando os neurônios, para o caso com  $G_{goal} = 0.18$  em que conexões aleatórias não estão presentes.

Por outro lado, uma nova varredura de pesos sinápticos permitiu encontrar um novo conjunto de parâmetros em que é possível manter o balanceamento e a atividade AI na presença de homeostase intrínseca. Estes parâmetros são, por exemplo,  $G_{goal} = 0.21$ ,  $\omega_{0_{ijinh}} = 0.75$  e  $\omega_{0_{ijex}} = 0.0045$ , porém quaisquer pesos sinápticos nestas mesmas ordens de grandeza também mostram-se possíveis. Veja a Figura 3.12.

Ainda, para completar a análise dos efeitos do mecanismo de homeostase na dinâmica e a sua interação com os elementos do modelo. Realizamos simulações para  $G_{goal} = 0.21$ , variando diferentes aspectos e observando as distribuições espaciais das condutâncias excitatórias e inibitórias.

Por exemplo, para ter uma ideia de como a homeostase atua em topologias diferentes, geramos os resultados mostrados na Figura 3.13. Os resultados expressos nesta figura indicam que o comportamento gerado, pela introdução de conexões não locais, é qualitativamente o mesmo do que o obtido em simulações sem homeostase. Em redes com apenas conexões locais, observa-se a formação de clusteres de atividade, enquanto que em simulações com conexões não locais, a atividade torna-se mais distribuída, veja, por exemplo, a Figura 3.3, para fins de comparação. É importante destacar que um estudo mais detalhado seria necessário para a ratificação da afirmação anterior. Pois, embora este fenômeno ocorra para dois parâmetros

distintos de  $\lambda$ , corroborando a ideia de que a afirmação é verdadeira, as distribuições das condutâncias refletem apenas dois instantes da simulação,  $t=3s$  e  $t=5s$ .

Outro aspecto que investigamos foi a influência da plasticidade na presença da homeostase. Para isso realizamos simulações com diferentes valores de  $\lambda$ , para uma rede com apenas conexões locais até terceiros vizinhos, sem estar submetida a um processo de poisson. Veja a Figura 3.14. Para esta varredura também observou-se qualitativamente a mesma resposta que sistemas não sujeitos aos mecanismos de homeostase. A inserção da plasticidade aumentou a frequência da rede, sendo que quanto maior é a taxa de aprendizado  $\lambda$ , maior o aumento.

### 3.5 Treinamento da Rede

Após a construção de nosso modelo e da realização da extensa varredura de parâmetros, resumida anteriormente, partimos para o treinamento da rede neural com os parâmetros anteriormente selecionados. Utilizamos dois protocolos de treinamento, um simultâneo e outro com uma defasagem, similarmente ao que foi feito no experimento de Johnson et al. (2010). A rede utilizada para o treinamento, como já mencionado, possui 1024 neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. A rede apresenta conexões aleatórias e locais, até terceiros vizinhos, sendo a probabilidade de conexão de  $p = 0.02$ . Os parâmetros utilizados nas sinapses, e nos mecanismos de plasticidade sináptica e homeostática estão resumidos no Quadro .

$$\begin{array}{l}
\text{Propriedades:} \\
\text{Neuronais} \\
\left\{ \begin{array}{l}
\tau \equiv \frac{C}{G_{lyky}} = \frac{200pF}{100M\Omega} = 20ms \quad E_{ex} = 0mV \\
E_{inh} = -80mV \quad \tau_{ex} = 5ms \\
\tau_{inh} = 10ms \quad V_{rest} = -60mV \\
V_{th} = -50mV \quad \tau_{ref} = 5ms \\
\tau = 20ms
\end{array} \right. \\
\\
\text{Propriedades:} \\
\text{Sinápticas} \\
\left\{ \begin{array}{l}
\alpha = 1.1 \quad \lambda = 0.001 \\
\mu = 0.8 \quad \tau_p = 20ms \\
\omega_{0ijex} = 0.045 \\
\omega_{0ij} = \omega_{ijinh} = 0.75
\end{array} \right. \quad (3.7) \\
\\
\text{Propriedades:} \\
\text{Homeostáticas} \\
\left\{ \begin{array}{l}
a = -1 \\
\tau_{ex2} = 500ms \\
\tau_{ex3} = 1000ms \quad G_{goal} = 0.21
\end{array} \right.
\end{array}$$

Os estímulos utilizados consistem em trens, de duração de 20.45 ms, compostos por cinco pulsos. Sendo que cada pulso está espaçado por um período de tempo de 5.1 ms (levemente maior do que o período refratário de 5 ms) e possui uma duração de 0.01 ms (a mesma duração do passo de tempo de integração utilizado). Em cada eletrodo, os trens foram apresentados a cada 100 ms. Uma ilustração do estímulo utilizado para o treinamento, no caso defasado em que os estímulos em E1 eram apresentados antes dos em E2. Como está indicado na Figura 3.15.

Após o treinamento, que foi realizado durante 300 segundos, a rede parou de ser estimulada por um período de 5s. Depois desta pausa, iniciou-se um teste para ver se a rede havia se modificado de alguma maneira devido ao treino. O teste consistiu na estimulação apenas do eletrodo E1, com o mesmo padrão de disparos utilizados no treino, por um período de 95 segundos. A fins de comparação, a rede não treinada também foi submetida ao teste, no mesmo instante de tempo de simulação que para o caso treinado. Durante o teste foram contados os números de disparos em cada região, E1, E2, N1, N2, Reg1 e Reg2, produzindo os resultados mostrados na Figura 3.15.

A ideia central por trás de toda o modelo desenvolvido aqui era a de testar se mecanismos de STDP seriam suficientes para explicar o experimento de Johnson et al. (2010). Esta ideia pressupõe a hipótese de que, por meio da dinâmica da rede, além de afetar sinapses únicas, este mecanismos também seriam capazes de afetar pontos distantes das sinapses em que atuam. Embora o mecanismo de STDP seja inerentemente um mecanismo local. Desse modo, se esta hipótese fosse verdadeira, ao realizar o teste esperávamos verificar que a rede passou a responder em uma direção preferencial. Pois, por exemplo, ao se treinar com uma defasagem, em que E1 é estimulado antes de E2, poderia se estabelecer uma relação, por meio dos mecanismos de plasticidade da rede, que facilitasse a transmissão de informação no sentido E1-E2, já que o treinamento teria estabelecido uma relação causal neste sentido, e dificultasse a transmissão de informação no sentido E2-E1. Do mesmo modo, ao se treinar com estímulos simultâneos, ou mesmo, analisar uma rede que não havia sido treinada, esperava-se que nada ocorresse, já que não haveria causalidade entre os disparos gerados pelos eletrodos.

A Figura 3.15 mostra que o treinamento da rede não foi capaz de alterar a distribuição dos pesos sinápticos. A contagem do número de disparos em cada região é praticamente a mesma, tanto na rede que não foi submetida ao treinamento quanto naquela que foi. Atribuímos este resultado negativo à má propagação do estímulo pela rede, como foi indicado anteriormente pelas Figuras 3.6 e 3.7. Vendo que se o estímulo não se propaga para raios maiores é impossibilitada a fortificação de sinapses próximas e conseqüentemente é impossibilitada a formação de um caminho de pesos sinápticos diferenciados conectando os dois pontos de estimulação da rede. O que torna o estudo realizado até o momento é inconclusivo a respeito do fenômeno experimental que motivou este trabalho. A topologia da rede proposta parece inadequada para a propagação de estímulos.

Nos diversos trabalhos que estudam propagação de informação em redes, Mehring et al. (2003), Vogels & Abbott (2005), Diesmann et al. (1999), Litvak et al. (2003), é claro o fato de que é necessário um número mínimo de neurônios disparando, e um número mínimo de conexões entre camadas para que o estímulo possa se propagar. Ao que tudo indica, nossa rede não parece estar satisfazendo estas condições. Tentamos contornar estes problemas topológicos por meio do mecanismo de homeostase intrínseca, que permitiu os neurônios dispararem mais facilmente independente do peso sináptico entre as conexões, porém não foi o suficiente para permitir uma propagação do estímulo além das regiões N1 e N2, nem mesmo para outras ordens de grandeza de pesos sinápticos. Veja a Figura 3.16. Assim, um próximo passo possível seria alterar a topologia da rede de uma forma que permitisse uma maior aferência entre os neurônios, como por exemplo, no trabalho de Mehring et al. (2003) em que utiliza-se uma rede aleatória de conexões locais. Isto é, em que as conexões são aleatórias, porém as probabilidades de conexão

decaem com a distância dos neurônios na rede. Este tipo de topologia, além de mais realístico poderia permitir uma melhor propagação dos estímulos pela rede.

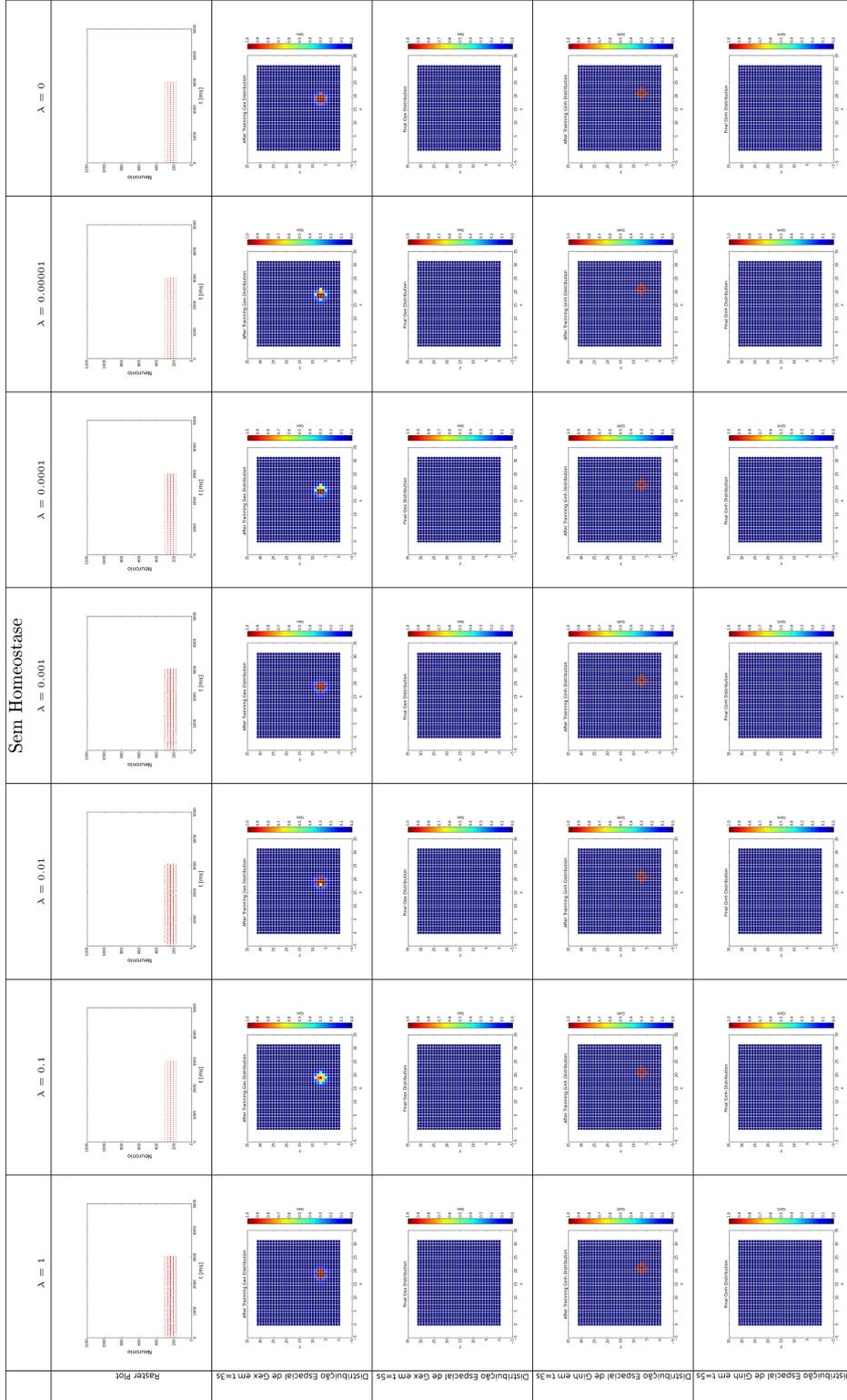


Figura 3.6: Estão indicados os resultados de sete simulações para uma rede de  $N=1024$  neurônios submetida ao estímulo externo em  $b$ . Em cada uma das sete colunas estão indicados diferentes medidas da atividade para diferentes taxas de aprendizado  $\lambda$ . A primeira linha mostra os *Raster Plots* das simulações, a segunda e a terceira linha mostram as distribuições espaciais dos  $G_{ex}$  da rede nos instantes de tempo  $t = 3s$  e  $t = 5s$ . A quarta e quinta linha mostram as distribuições espaciais dos  $G_{inh}$  da rede nos instantes de tempo  $t = 3s$  e  $t = 5s$ . Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em b) é mV e que Gex é adimensional. A rede utilizada possui apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, sendo a probabilidade de conexão de  $p = 0.02$ . Os neurônios são do tipo integração-e-disparo baseados em condutância, sendo estes de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado, além a disso a rede não foi submetida a uma processo de Poisson.

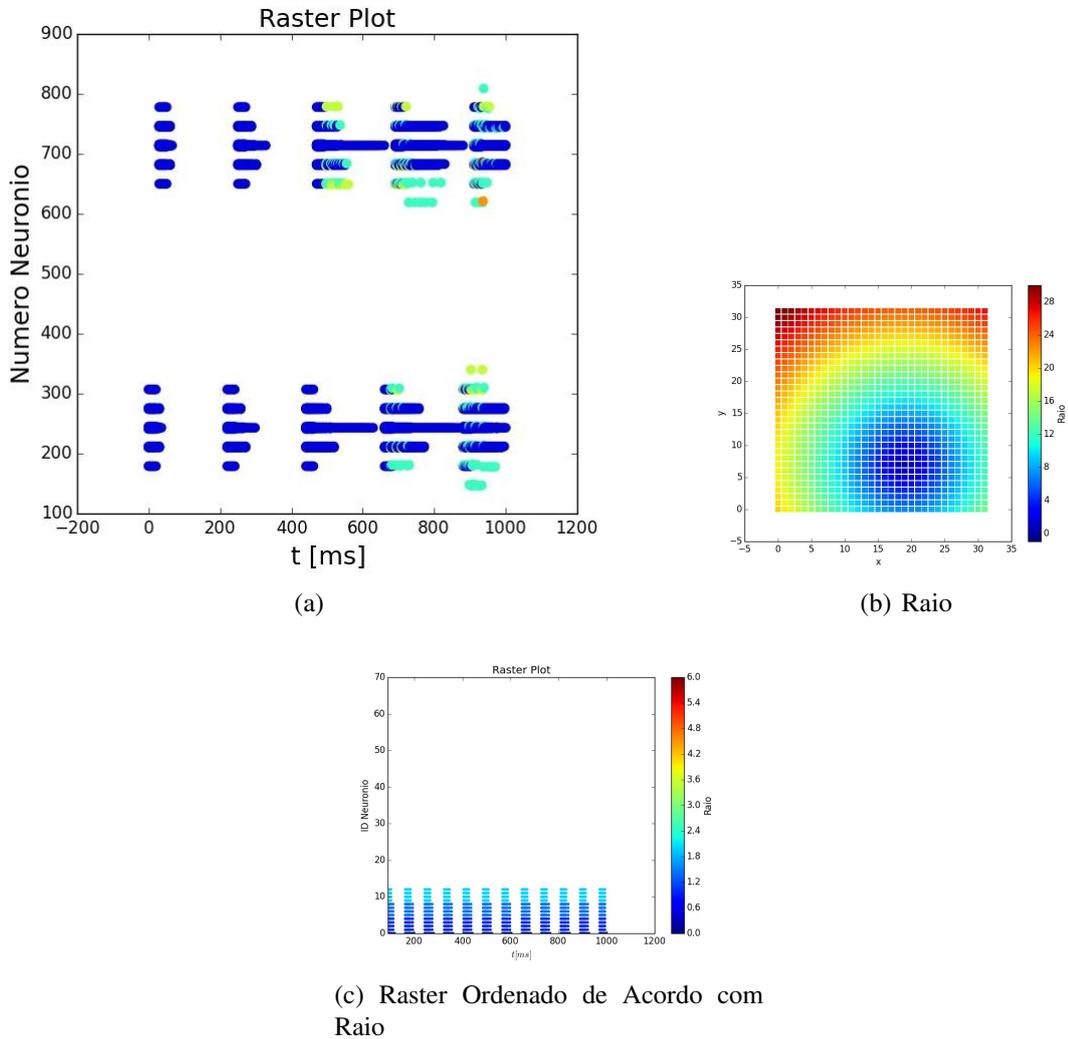


Figura 3.7: **Raster Plot Colorido**. Simulação em uma rede de 1024 neurônios composta por apenas conexões locais até terceiros vizinhos submetida a estímulos externos em ambos os eletrodos, E1 e E2, pelo período de zero a 1000 ms. Os pontos azuis escuros são os neurônio (todos excitatórios) que recebem os disparos dos eletrodos E1 e E2. Percebe-se que alguns neurônios sincronizam e disparam mesmo sem a presença do estímulo externo. Os pontos azuis claros indicam disparos de neurônios excitatórios das regiões N1 e N2 e os verdes, os inibitórios. No gráfico também é possível ver um único disparo de um neurônio excitatório em um raio maior do que N2. Veja o mapa de raios em b). c) Raster plot com esquema de cores de acordo com o raio, porém com escala diferente indicada. Neste Raster o índice dos neurônios é distinto dos índices em a), neste caso os neurônios estão ordenados de acordo com as suas distâncias ao centro do estímulo em E1. Sendo que o neurônio central em E1 possui índice zero. Estão mostradas as atividades dos 70 neurônios mais próximos à este neurônio central, sendo possível ver o quão pouco o estímulo é propagado. A rede utilizada possui probabilidade de conexão de  $p = 0.02$ . Os neurônios são do tipo integração-e-disparo baseados em condutância, sendo estes de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade sináptica ou homeostática foi utilizado, além a isso a rede não foi submetida a uma processo de Poisson.

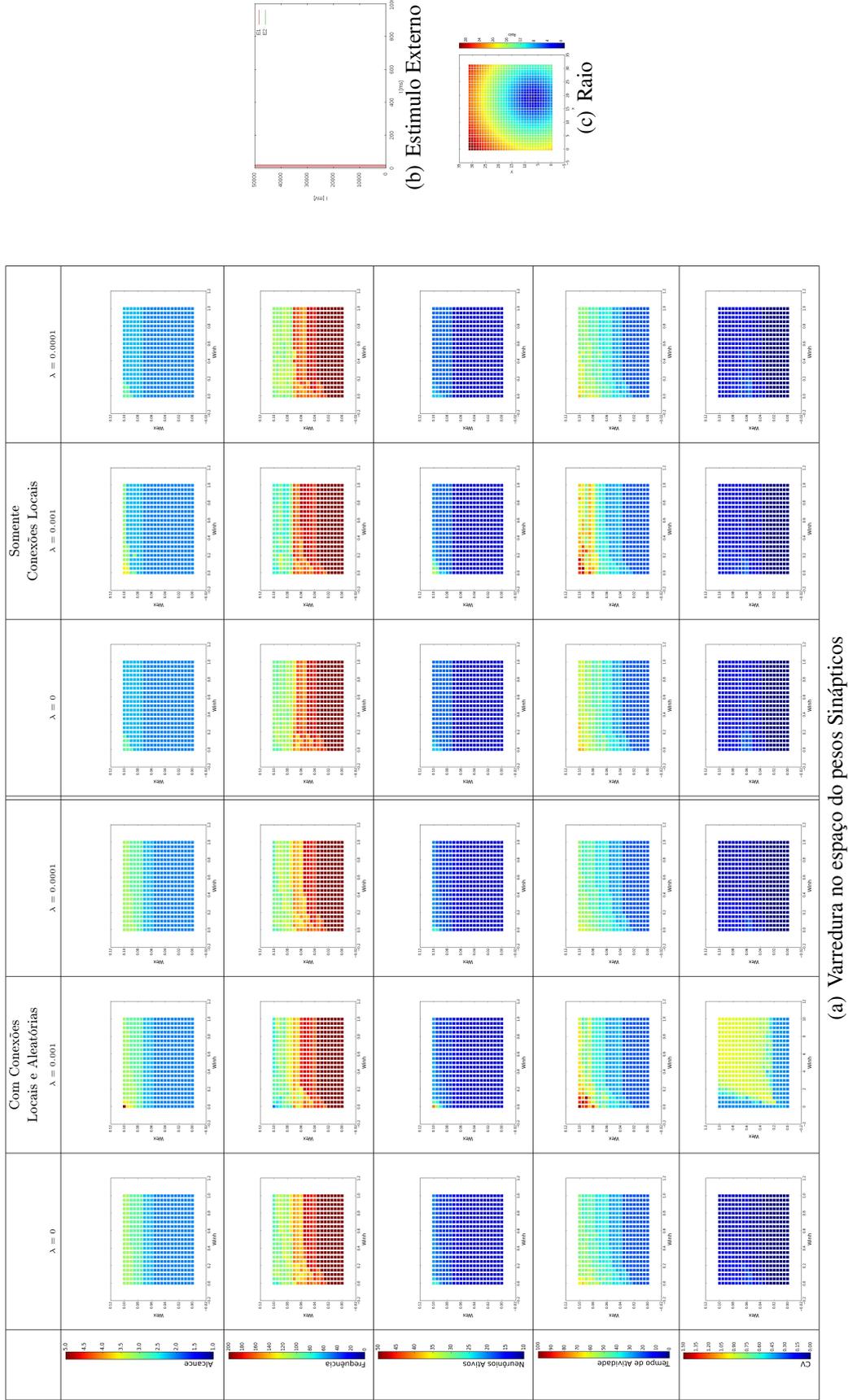


Figura 3.8: Varredura no espaço dos pesos Sinápticos para quantificar a propagação na rede. Cada ponto em cada gráfico corresponde a uma simulação, e indica o valor do parâmetro de interesse (o raio, a frequência média dentre os neurônios ativos, o número de neurônios ativos após o pulso, a duração da atividade e o CV dos ISIs), para o conjunto de pesos sinápticos. Em cada simulação utilizou-se uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, sendo a probabilidade de conexão de  $p = 0.02$ . A rede foi submetida a um estímulo externo indicado em b). Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em b) é mV e que os pesos sinápticos são adimensionais. Os neurônios da rede são neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância. Estes neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado, além a disso a rede não foi submetida a uma processo de Poisson.

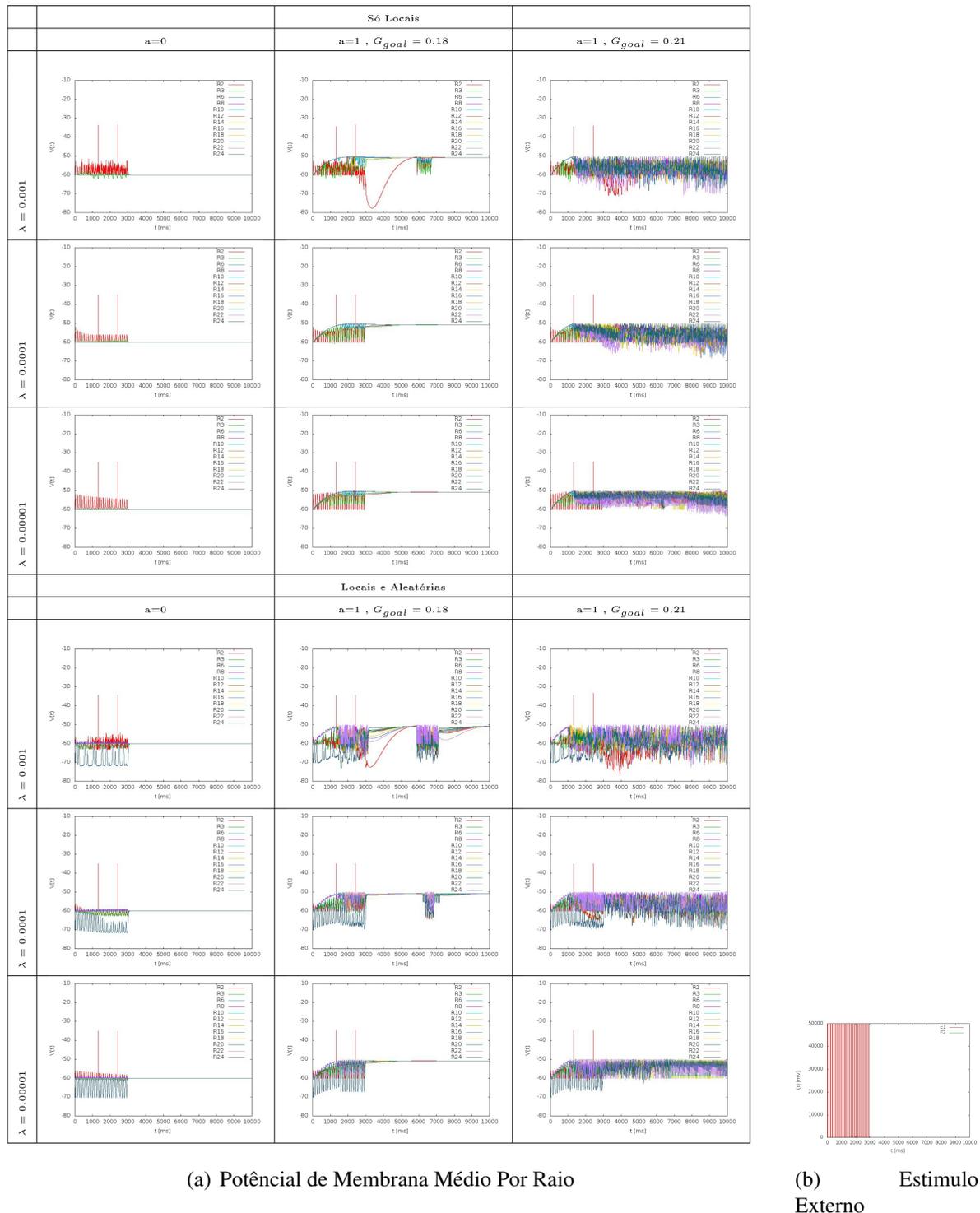
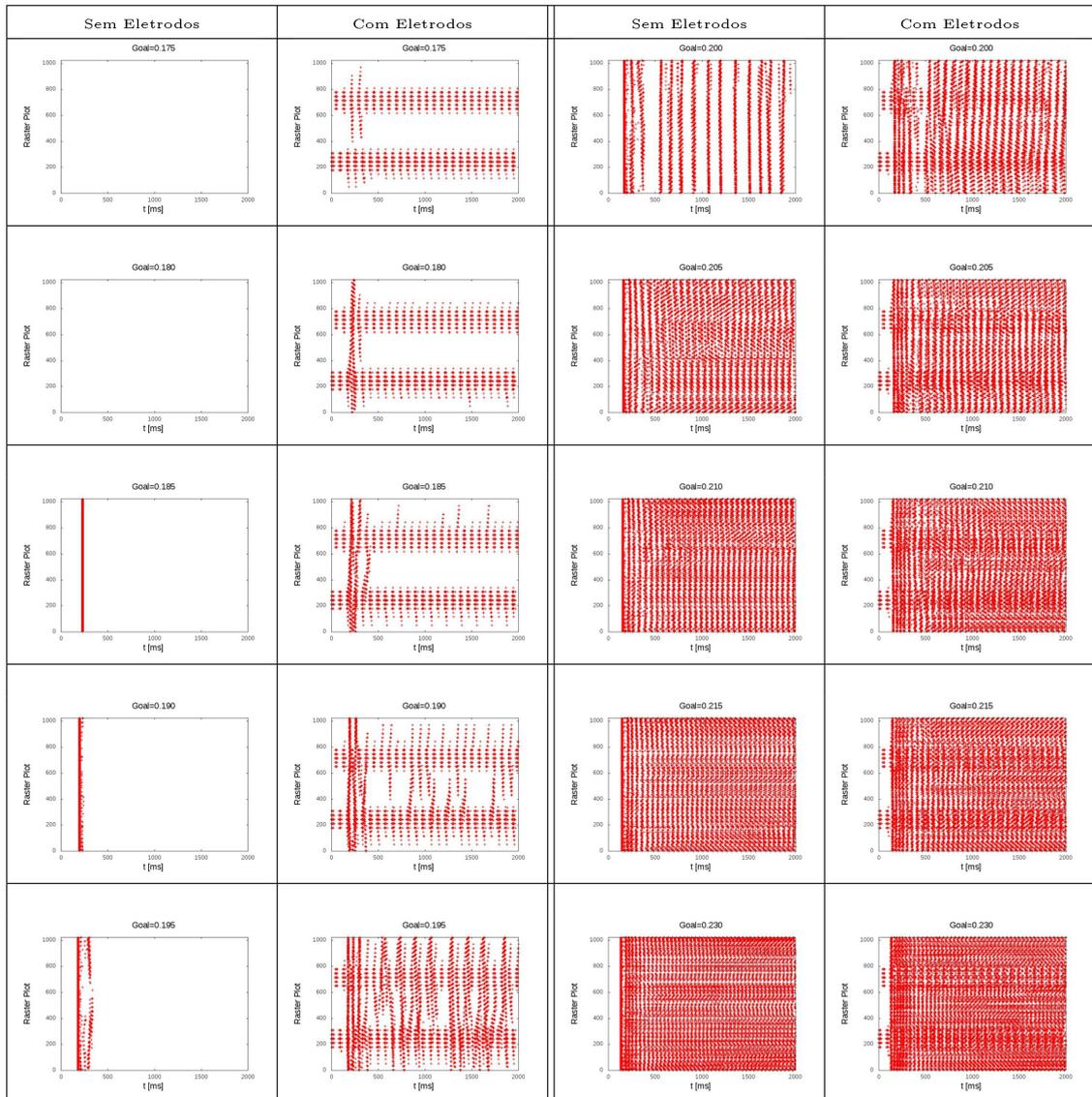
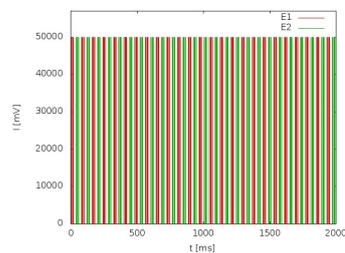


Figura 3.9: Efeito nos neurônios, em diferentes raios, para dois valores de  $G_{goal}$ , tanto para o caso de redes unicamente locais, como para o de redes com conexões locais e aleatórias. Mostra-se os resultados para diferentes valores de  $\lambda$ . Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em b) é mV. Os neurônios da rede são neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância. Estes neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados a rede não foi submetida a um processo de Poisson.

(a) Raster Plots para Diferentes  $G_{goal}$ 

(b) Entrada Externa

Figura 3.10: Simulações de 2s em uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, submetida a homeostase para diferentes  $G_{goal}$ . A corrente nos eletrodos E1 e E2, nas simulações que sofrem estimulação, está indicada em *b*. Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em *b* é mV. Os neurônios da rede são neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância. Estes neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade sináptica, além a isso a rede não foi submetida a um processo de Poisson.

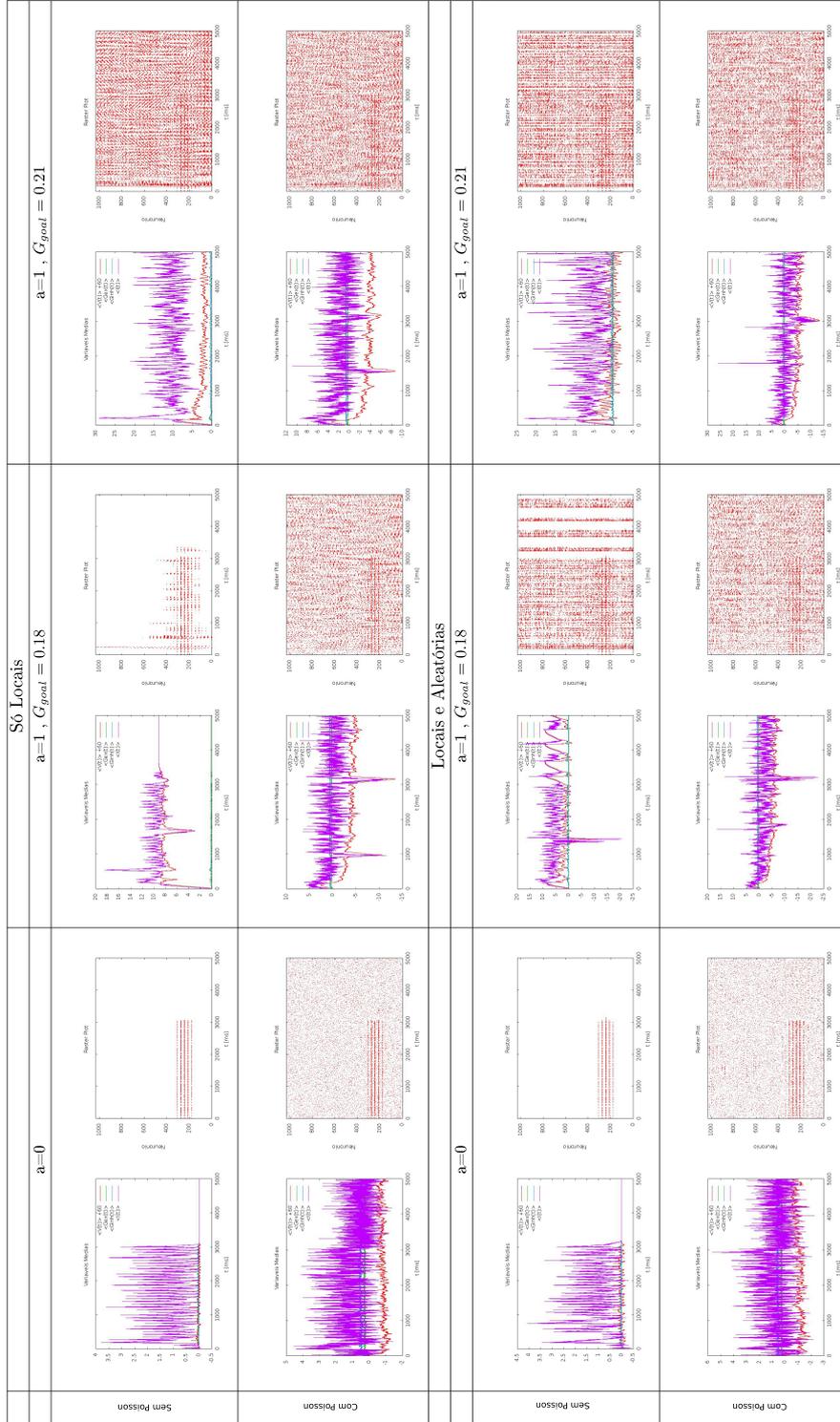


Figura 3.11: Efeitos da homeostase intrínseca, tanto para o caso de redes unicamente locais, como para o de redes com conexões locais e aleatórias até terceiros vizinhos. Mostra-se os resultados para redes que não estão submetidas a processos de poisson (primeira e terceira linhas), e para redes que estão (segunda e quarta linhas). Os neurônios da rede são neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância. Estes neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ . Nestes resultados a rede foi submetida a mecanismos de plasticidade sináptica, com  $\lambda = 0.001$ .

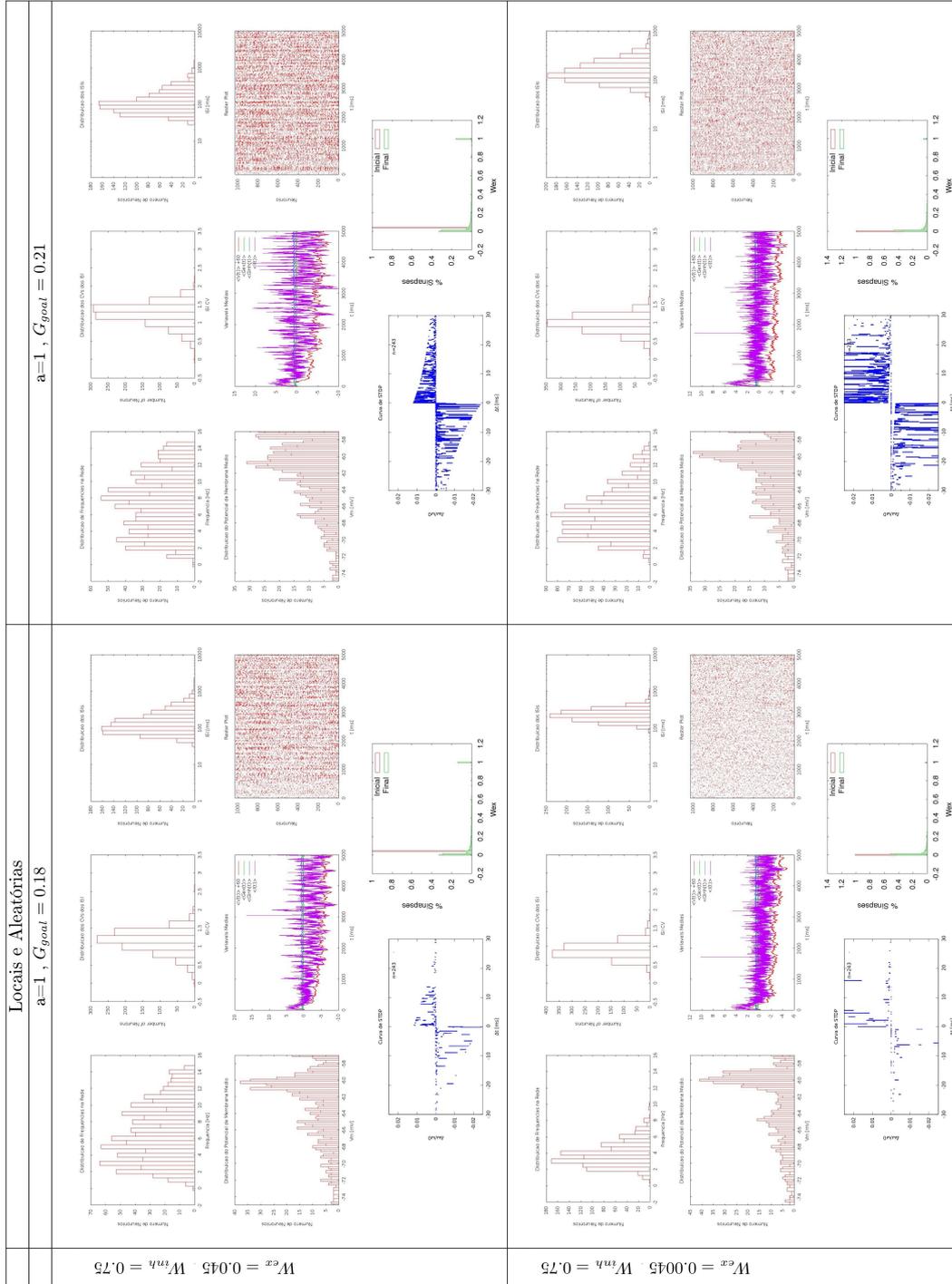
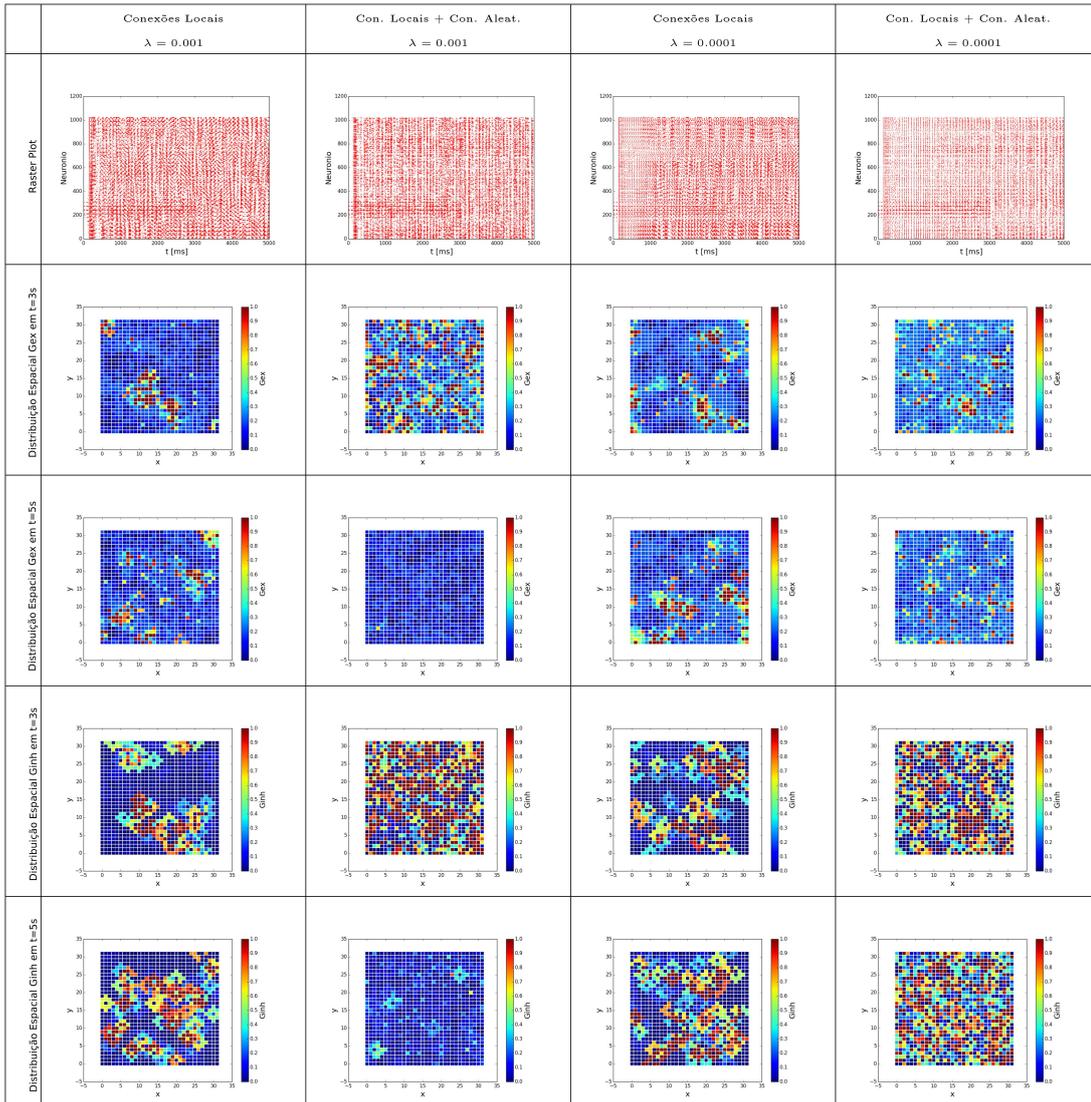
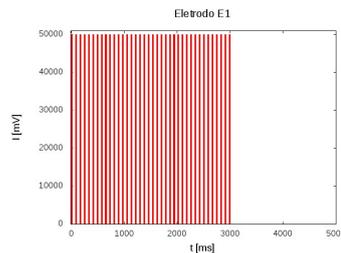
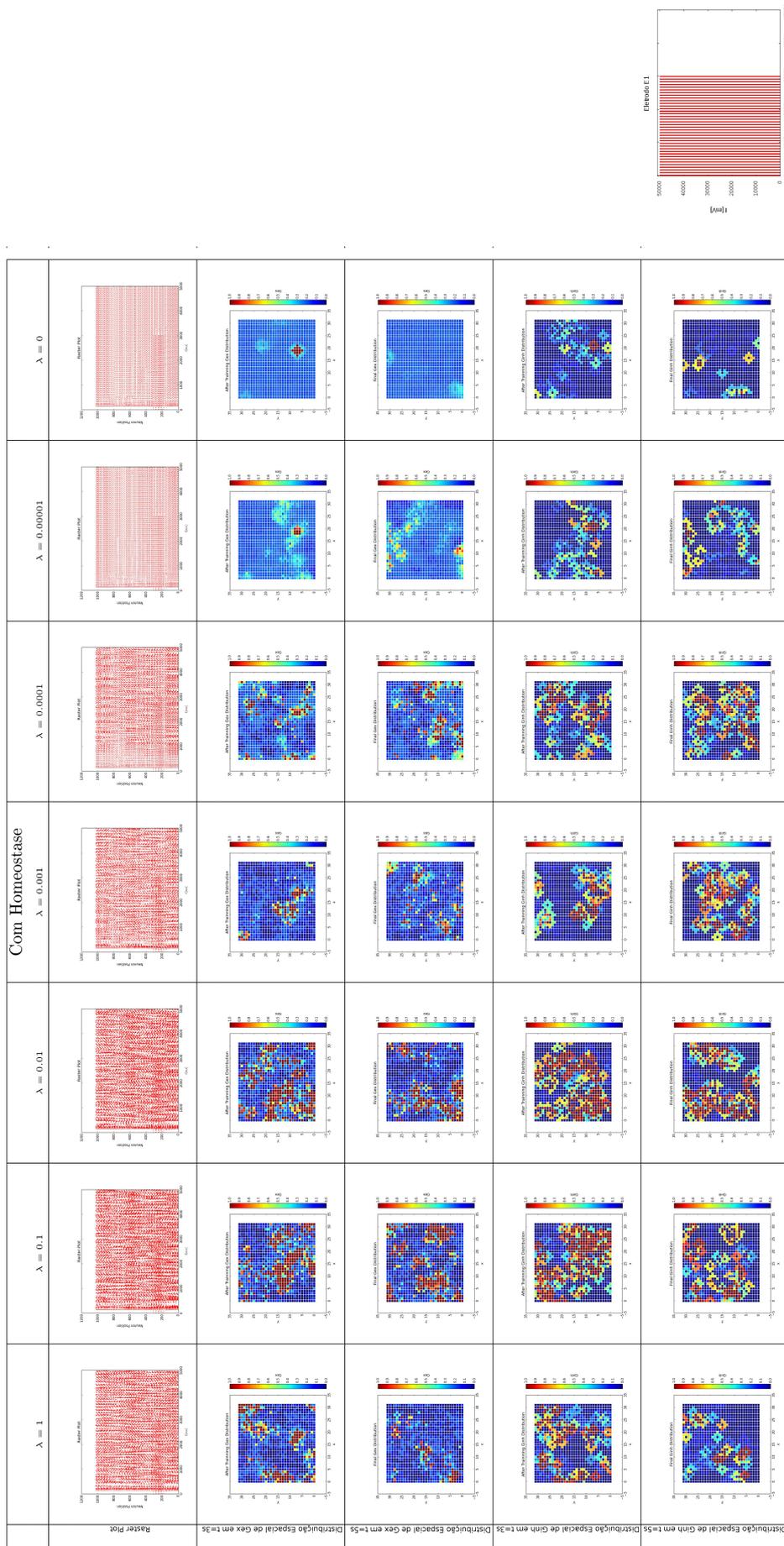


Figura 3.12: Comparação dos efeitos da homeostase intrínseca para pesos sinápticos com ordens de grandeza diferentes. Nestas simulações a rede foi submetida a um processo de Poisson e a mecanismos de plasticidade sináptica, com  $\lambda = 0.001$ . Os neurônios da rede são neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância. Estes neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. O método de integração numérico utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com  $dt = 0.01$ .

(a) Influência das Conexões Aleatórias para  $G_{goal} = 0.21$ 

(b) Estimulo Externo

Figura 3.13: Estão indicados os resultados de quatro simulações submetida a um estímulo externo como o indicado em *b* e à homeostase com  $G_{goal} = 0.21$ . Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em *b* é mV. A primeira linha mostra os *Raster Plots* das simulações, a segunda e a terceira linha mostram as distribuições espaciais dos  $G_{ex}$  da rede nos instantes de tempo  $t = 3s$  e  $t = 5s$  e a quarta e quinta linhas mostram as distribuições espaciais dos  $G_{inh}$  da rede nos instantes de tempo  $t = 3s$  e  $t = 5s$ . Além disso, a primeira e a segunda coluna referem-se a redes submetidas a uma taxa de aprendizado de  $\lambda = 0.001$ , da primeira coluna é composta por apenas conexões locais até terceiros vizinhos e a da segunda por conexões locais até terceiros vizinhos e conexões aleatórias, totalizando uma conectividade  $p = 0.02$ . A terceira e quarta colunas são análogas à primeira e à segunda, respectivamente, porém estas referem-se a simulações com taxa de aprendizado  $\lambda = 0.0001$ . Nestes resultados a rede não foi submetida a um processo de Poisson.



(a) Influência da Plasticidade em redes Com Homeostase de  $G_{goal} = 0.21$

Figura 3.14: Estão indicados os resultados de sete simulações para uma rede submetida ao estímulo externo em  $b$  com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, sujeita à homeostase de  $G_{goal} = 0.21$ . Em cada uma das sete colunas estão indicados diferentes medidas da atividade para diferentes taxas de aprendizado  $\lambda$ . A primeira linha mostra os *Raster Plots* das simulações, a segunda e a terceira linhas mostram as distribuições espaciais dos  $G_{ex}$  da rede nos instantes de tempo  $t = 3s$  e  $t = 5s$  e a quarta e quinta linhas mostram as distribuições espaciais dos  $G_{inh}$  da rede nos instantes de tempo  $t = 3s$  e  $t = 5s$ . Mais detalhes a respeito de outros parâmetros e métodos de integração utilizados estão descritos no texto principal. Nestes resultados a rede não foi submetida a um processo de Poisson.

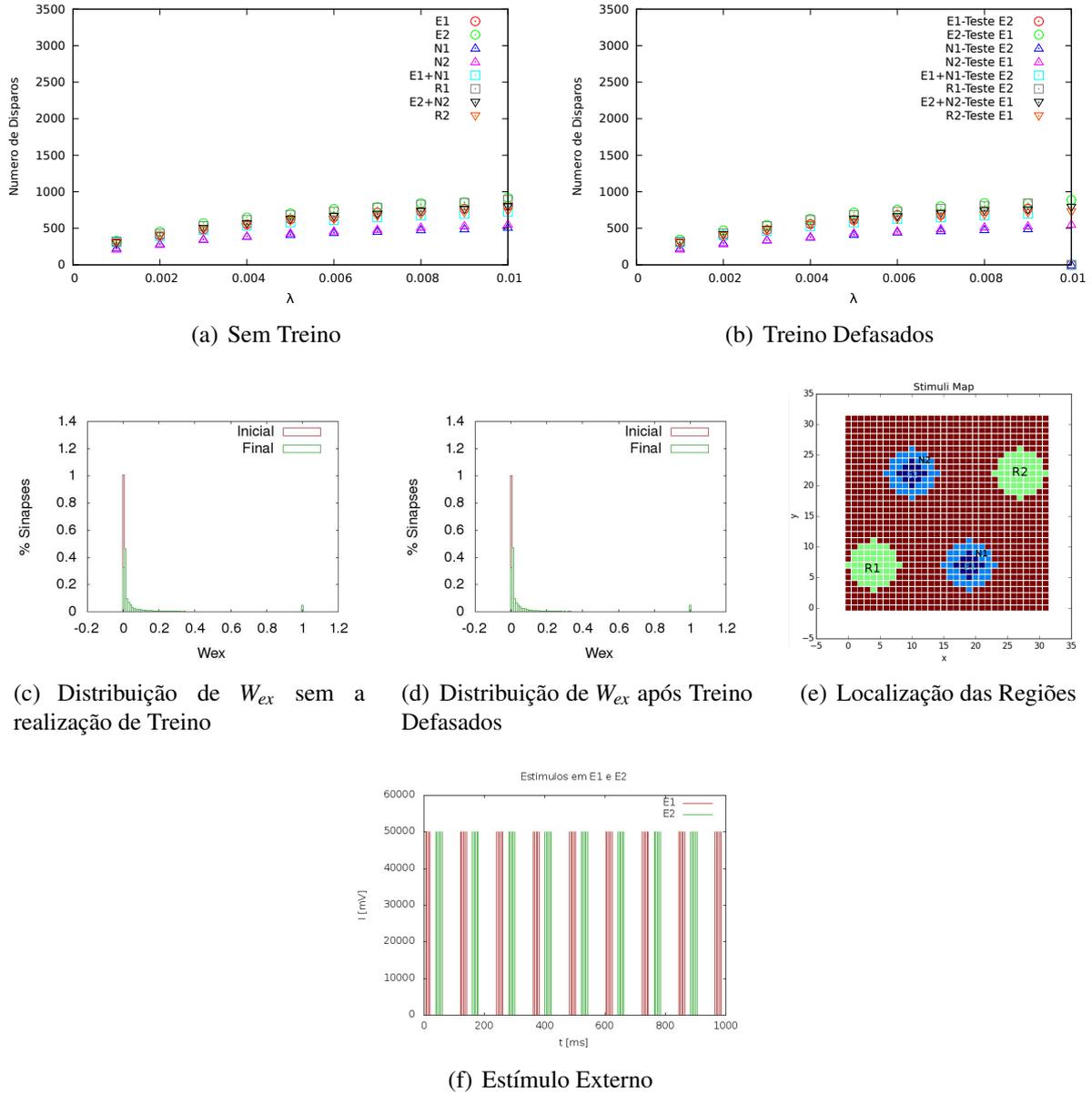


Figura 3.15: Estatísticas do numero de disparos em cada região. a) e b) Número de disparos computados em cada região a partir do início do teste para simulações com diferentes valores  $\lambda$ ,  $G_{goal} = 0.21$ ,  $w_{ex} = 0.0045$ ,  $w_{inh} = 0.75$  e que sujeitas à um processo de Poisson. Em a) estão os resultados de redes que não foram submetidas ao treinamento e em b) os resultados de redes que foram. Em c) e d) estão indicadas as distribuições iniciais e finais dos pesos sinápticos para as simulações com  $\lambda = 0.001$ . f) Representação da localização das regiões de estímulo e medida, E1, E2, N1, N2, Reg1 e Reg2. g) Estímulo utilizado nos eletrodos durante o treinamento.

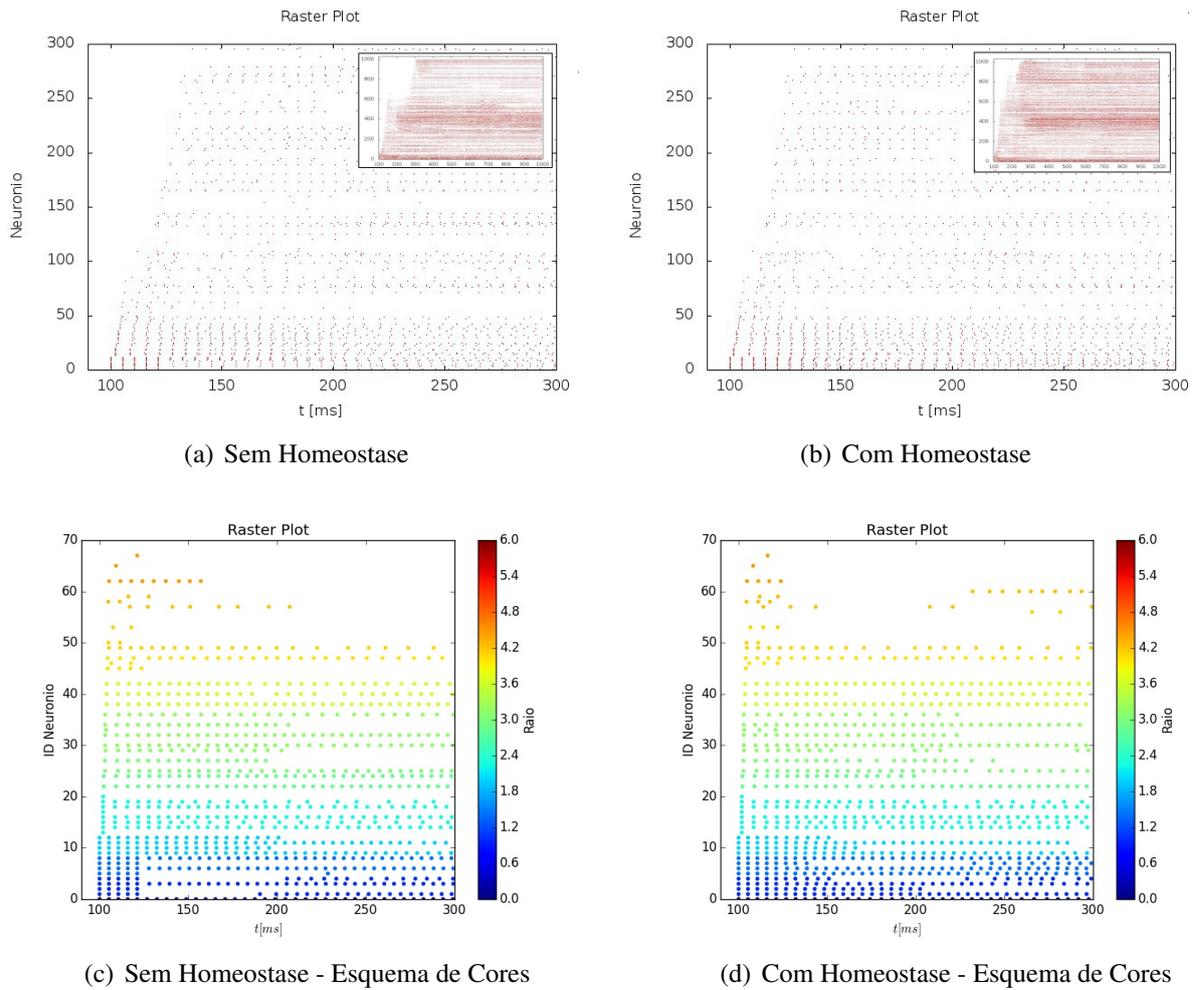


Figura 3.16: Propagação do estímulo pela rede. São mostrados os Raster Plots do início das simulações para uma rede de 1024 com apenas conexões locais até terceiros vizinhos, para redes dotadas de mecanismos de homeostase intrínseca em b) e d) e sem estes mecanismos em a) e c). Os índices dos neurônios nestes Raster Plots estão organizados de acordo com a distância do centro do estímulo, sendo que o neurônio no centro da região E1 possui índice zero. A rede não está submetida a STDP e nem a processos de Poisson. Os pesos sinápticos utilizados são dez vezes maiores do que os utilizados no restante do trabalho,  $w_{ex} = 0.6$ ,  $w_{inh} = 7.5$ . Nos itens a) e b) encontram-se os Raster Plots com a evolução até 10 s mostradas na miniatura no canto superior direito. Nos itens c) e d) encontram-se os Raster Plots com um esquema de cores indicando a distância em relação ao centro do estímulo.

## 4 *Conclusões e Perspectivas*

Neste trabalho construímos uma rede neuronal computacional, adequada para o estudo do fenômeno de interesse, dotada de um mecanismo de plasticidade sináptica dependente de disparos e de um mecanismo de homeostase intrínseca original. Este mecanismo de homeostase intrínseca mostrou-se funcional e compatível com o estado de atividade assíncrono e irregular (AI).

Encontramos conjuntos de parâmetros capazes de sustentar uma dinâmica com excitação e inibição balanceadas, que permitiram a rede ser robusta a perturbações de estímulos externos e manter a atividade dos neurônios não auto-correlacionada (estado AI) e com frequência típica abaixo do limite síncrono regular, na presença destes mecanismos de STDP e de Homeostase Intrínseca.

Confirmamos diversos comportamentos qualitativos presentes na literatura, dentre estes os de que o STDP é responsável por aumentar a frequência em redes aleatórias. Além de estender este resultado, também observando-o em redes com conexões locais.

Apesar disto, não fomos capazes de criar condições nas quais os estímulos pudessem se propagar e dessa forma interagir para modificar a rede levando-a a aprender o padrão espaço-temporal. A topologia escolhida não permite, mesmo na presença do mecanismo de homeostase desenvolvido, um número ou uma frequência suficiente de neurônios pré-sinápticos disparando devido ao estímulo conectados aos neurônios de raios maiores.

Um próximo passo possível seria alterar a topologia da rede de uma forma que permitisse uma maior aferência entre os neurônios, como por exemplo, no trabalho de Mehring et al. (2003) em que utiliza-se uma rede aleatória de conexões locais.

Outra possibilidade seria a de trabalharmos com pesos sinápticos em escalas da ordem de unidades de nanosiemens ( $nS$ ) para os pesos sinápticos excitatórios e de dezenas de  $nS$  para os pesos sinápticos inibitórios, que como dito anteriormente propagam mais longe, em relação aos pesos dez vezes menores, a informação dos estímulos mesmo na ausência de homeostase. Este conjunto de parâmetros havia sido descartado no início de nosso estudo pois não havíamos

encontrado parâmetros, nesta ordem, capazes de manter um estado AI e baixas frequências. Porém estes parâmetros não foram testados na presença de parâmetros de homeostase intrínseca que permitissem a diminuição da frequência da rede. Talvez uma nova varredura neste sentido pudesse fornecer bons resultados.

Embora não tenhamos sido capazes de tirar conclusões a cerca do fenômeno experimental que motivou o trabalho, iniciamos uma nova linha de pesquisa, ganhamos intuição a respeito do comportamento dos neurônios de integração-e-disparo em redes produzindo diversas análises qualitativas interessantes e construímos todas as ferramentas necessárias para se continuar o estudo.

# *Bibliografia*

- ABBOTT, LARRY F, NELSON, SACHA B. Synaptic plasticity: taming the beast. **Nature neuroscience**, v. 3, p. 1178–1183, 2000.
- ALLAN, LORRAINE G. The perception of time. **Perception & Psychophysics**, v. 26, n. 5, p. 340–354, 1979.
- AVIEL, YUVAL, MEHRING, CARSTEN, ABELES, MOSHE, HORN, DAVID. On embedding synfire chains in a balanced network. **Neural computation**, v. 15, n. 6, p. 1321–1340, 2003.
- BELL, CURTIS C, HAN, VICTOR Z, SUGAWARA, YOSHIKO, GRANT, KIRSTY. Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. **Nature**, v. 387, n. 6630, p. 278–281, 1997.
- BI, GUO-QIANG, POO, MU-MING. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. **The Journal of neuroscience**, v. 18, n. 24, p. 10464–10472, 1998.
- BIENENSTOCK, ELIE L, COOPER, LEON N, MUNRO, PAUL W. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 2, n. 1, p. 32–48, 1982.
- BOWER, JM, BEEMAN, D. The book of genesis. telos. **The Electronic Library of Science, Springer-Verlag, Santa Clara, CA**, 1995.
- BRETON, JEAN-DIDIER, STUART, GREG J. Loss of sensory input increases the intrinsic excitability of layer 5 pyramidal neurons in rat barrel cortex. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 21, p. 5107–5119, 2009.
- BRETTE, ROMAIN. Philosophy of the spike: Rate-based vs. spike-based theories of the brain. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 9, 2015.
- BRETTE, ROMAIN, GERSTNER, WULFRAM. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 5, p. 3637–3642, 2005.

- BRUNEL, NICOLAS. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Journal of computational neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 183–208, 2000.
- BRUNEL, NICOLAS, HAKIM, VINCENT. Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. **Neural computation**, v. 11, n. 7, p. 1621–1671, 1999.
- BUONOMANO, DEAN V. Timing of neural responses in cortical organotypic slices. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 8, p. 4897–4902, 2003.
- BUONOMANO, DEAN V, MERZENICH, MICHAEL M. Cortical plasticity: from synapses to maps. **Annual review of neuroscience**, v. 21, n. 1, p. 149–186, 1998.
- BURRONE, JUAN, O'BYRNE, MICHAEL, MURTHY, VENKATESH N. Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons. **Nature**, v. 420, n. 6914, p. 414–418, 2002.
- CHANG, MICHAEL C, PARK, JOO MIN, PELKEY, KENNETH A, GRABENSTATTER, HEIDI L, XU, DESHENG, LINDEN, DAVID J, SUTULA, THOMAS P, MCBAIN, CHRIS J, WORLEY, PAUL F. Narp regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons. **Nature neuroscience**, v. 13, n. 9, p. 1090–1097, 2010.
- CREELMAN, C DOUGLAS. Human discrimination of auditory duration. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 34, n. 5, p. 582–593, 1962.
- DAOUDAL, GAËL, DEBANNE, DOMINIQUE. Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms. **Learning & Memory**, v. 10, n. 6, p. 456–465, 2003.
- DAYAN, PETER, ABBOTT, LAURENCE F. **Theoretical neuroscience**, v. 806: Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- DAYAN, PETER, ABBOTT, LF. Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 154–155, 2003.
- DEBANNE, DOMINIQUE, GÄHWILER, BEAT H, THOMPSON, SCOTT M. Long-term synaptic plasticity between pairs of individual ca3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. **The Journal of Physiology**, v. 507, n. 1, p. 237–247, 1998.
- DESAI, NIRAJ S, CUDMORE, ROBERT H, NELSON, SACHA B, TURRIGIANO, GINA G. Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 8, p. 783–789, 2002.

- DESAI, NIRAJ S, RUTHERFORD, LANA C, TURRIGIANO, GINA G. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 6, p. 515–520, 1999.
- DÍAZ, LUIS ALFREDO BARATAS. **Ramón y Cajal y la ciencia española**: Ministerio de Educación, 2005.
- DIESMANN, MARKUS, GEWALTIG, MARC-OLIVER, AERTSEN, AD. Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. **Nature**, v. 402, n. 6761, p. 529–533, 1999.
- FIETE, ILA R, SENN, WALTER, WANG, CLAUDE ZH, HAHNLOSER, RICHARD HR. Spike-time-dependent plasticity and heterosynaptic competition organize networks to produce long scale-free sequences of neural activity. **Neuron**, v. 65, n. 4, p. 563–576, 2010.
- FOURCAUD-TROCMÉ, NICOLAS, HANSEL, DAVID, VAN VREESWIJK, CARL, BRUNEL, NICOLAS. How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. **The Journal of neuroscience**, v. 23, n. 37, p. 11628–11640, 2003.
- GERSTNER, WULFRAM, KEMPTER, RICHARD, HEMMEN, J LEOVAN , WAGNER, HERMANN. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. **Nature**, v. 383, n. LCN-ARTICLE-1996-002, p. 76–78, 1996.
- GESCHEIDER, GEORGE A. **Psychophysics: the fundamentals**: Psychology Press, 2013.
- GOEL, ANUBHUTHI, LEE, HEY-KYOUNG. Persistence of experience-induced homeostatic synaptic plasticity through adulthood in superficial layers of mouse visual cortex. **The Journal of neuroscience**, v. 27, n. 25, p. 6692–6700, 2007.
- GRUBB, MATTHEW S, BURRONE, JUAN. Activity-dependent relocation of the axon initial segment fine-tunes neuronal excitability. **Nature**, v. 465, n. 7301, p. 1070–1074, 2010.
- GÜTIG, ROBERT, AHARONOV, RANIT, ROTTER, STEFAN, SOMPOLINSKY, HAIM. Learning input correlations through nonlinear temporally asymmetric hebbian plasticity. **The Journal of neuroscience**, v. 23, n. 9, p. 3697–3714, 2003.
- HAEDO, RODOLFO J, GOLOWASCH, JORGE. Ionic mechanism underlying recovery of rhythmic activity in adult isolated neurons. **Journal of neurophysiology**, v. 96, n. 4, p. 1860–1876, 2006.
- HARNACK, DANIEL, PELKO, MIHA, CHAILLET, ANTOINE, CHITOUR, YACINE, ROSSUM, MARK CWVAN . Stability of neuronal networks with homeostatic regulation. **PLoS Comput Biol**, v. 11, n. 7, p. e1004357, 2015.

- HEBB, DONALD OLDING. **The organization of behavior: A neuropsychological theory**: Psychology Press, 2005.
- HODGKIN, ALAN L, HUXLEY, ANDREW F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **The Journal of physiology**, v. 117, n. 4, p. 500, 1952.
- HOPFIELD, JOHN J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 79, n. 8, p. 2554–2558, 1982.
- HUBEL, DAVID H, WIESEL, TORSTEN N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. **The Journal of physiology**, v. 148, n. 3, p. 574–591, 1959.
- IVRY, RICHARD B. The representation of temporal information in perception and motor control. **Current opinion in neurobiology**, v. 6, n. 6, p. 851–857, 1996.
- IZHIKEVICH, EUGENE M. Which model to use for cortical spiking neurons? **IEEE transactions on neural networks**, v. 15, n. 5, p. 1063–1070, 2004.
- IZHIKEVICH, EUGENE M, GALLY, JOSEPH A, EDELMAN, GERALD M. Spike-timing dynamics of neuronal groups. **Cerebral cortex**, v. 14, n. 8, p. 933–944, 2004.
- JOHNSON, HOPE A, GOEL, ANUBHUTHI, BUONOMANO, DEAN V. Neural dynamics of in vitro cortical networks reflects experienced temporal patterns. **Nature neuroscience**, v. 13, n. 8, p. 917–919, 2010.
- KANDEL, ERIC R, SCHWARTZ, JAMES H, JESSELL, THOMAS M, OTHERS, . **Principles of neural science**, v. 4: McGraw-hill New York, 2000.
- KEMPTER, RICHARD, GERSTNER, WULFRAM, VAN HEMMEN, J LEO. Hebbian learning and spiking neurons. **Physical Review E**, v. 59, n. 4, p. 4498, 1999.
- KIM, JIMOK, TSIEN, RICHARD W. Synapse-specific adaptations to inactivity in hippocampal circuits achieve homeostatic gain control while dampening network reverberation. **Neuron**, v. 58, n. 6, p. 925–937, 2008.
- KNOGLER, LAURA D, LIAO, MEIJIANG, DRAPEAU, PIERRE. Synaptic scaling and the development of a motor network. **The Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 26, p. 8871–8881, 2010.

- KUBA, HIROSHI, OICHI, YUKI, OHMORI, HARUNORI. Presynaptic activity regulates na<sup>+</sup> channel distribution at the axon initial segment. **Nature**, v. 465, n. 7301, p. 1075–1078, 2010.
- LERCHNER, ALEXANDER, AHMADI, MANDANA, HERTZ, JOHN. High-conductance states in a mean-field cortical network model. **Neurocomputing**, v. 58, p. 935–940, 2004.
- LILY, MY, GODA, YUKIKO. Dendritic signalling and homeostatic adaptation. **Current opinion in neurobiology**, v. 19, n. 3, p. 327–335, 2009.
- LINSKER, RALPH. From basic network principles to neural architecture: Emergence of orientation-selective cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, n. 21, p. 8390–8394, 1986.
- LISMAN, JOHN. The cam kinase ii hypothesis for the storage of synaptic memory. **Trends in neurosciences**, v. 17, n. 10, p. 406–412, 1994.
- LITVAK, VLADIMIR, SOMPOLINSKY, HAIM, SEGEV, IDAN, ABELES, MOSHE. On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory–inhibitory balance. **The Journal of neuroscience**, v. 23, n. 7, p. 3006–3015, 2003.
- LIU, JIAN K, BUONOMANO, DEAN V. Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 42, p. 13172–13181, 2009.
- MACLEAN, JASON N, WATSON, BRENDON O, AARON, GLOSTER B, YUSTE, RAFAEL. Internal dynamics determine the cortical response to thalamic stimulation. **Neuron**, v. 48, n. 5, p. 811–823, 2005.
- MAFFEI, ARIANNA, NATARAJ, KIRAN, NELSON, SACHA B, TURRIGIANO, GINA G. Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. **Nature**, v. 443, n. 7107, p. 81–84, 2006.
- MAFFEI, ARIANNA, NELSON, SACHA B, TURRIGIANO, GINA G. Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. **Nature neuroscience**, v. 7, n. 12, p. 1353–1359, 2004.
- MAFFEI, ARIANNA, TURRIGIANO, GINA. The age of plasticity: developmental regulation of synaptic plasticity in neocortical microcircuits. **Progress in brain research**, v. 169, p. 211–223, 2008.

- MARKRAM, HENRY, LÜBKE, JOACHIM, FROTSCHER, MICHAEL, SAKMANN, BERT. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic epsps and epsps. **Science**, v. 275, n. 5297, p. 213–215, 1997.
- MAUK, MICHAEL D, BUONOMANO, DEAN V. The neural basis of temporal processing. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 27, p. 307–340, 2004.
- MEHRING, CARSTEN, HEHL, ULRICH, KUBO, MASAYOSHI, DIESMANN, MARKUS, AERTSEN, AD. Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks. **Biological cybernetics**, v. 88, n. 5, p. 395–408, 2003.
- MORRISON, ABIGAIL, AERTSEN, AD, DIESMANN, MARKUS. Spike-timing-dependent plasticity in balanced random networks. **Neural computation**, v. 19, n. 6, p. 1437–1467, 2007.
- MORRISON, ABIGAIL, DIESMANN, MARKUS, GERSTNER, WULFRAM. Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. **Biological cybernetics**, v. 98, n. 6, p. 459–478, 2008.
- OJA, ERKKI. Simplified neuron model as a principal component analyzer. **Journal of mathematical biology**, v. 15, n. 3, p. 267–273, 1982.
- OBRIEN, RICHARD J, KAMBOJ, SUNJEEV, EHLERS, MICHAEL D, ROSEN, KENNETH R, FISCHBACH, GERALD D, HUGANIR, RICHARD L. Activity-dependent modulation of synaptic ampa receptor accumulation. **Neuron**, v. 21, n. 5, p. 1067–1078, 1998.
- PERIN, RODRIGO, BERGER, THOMAS K, MARKRAM, HENRY. A synaptic organizing principle for cortical neuronal groups. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 13, p. 5419–5424, 2011.
- REYES, ALEX D. Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 6, p. 593–599, 2003.
- RUBIN, JONATHAN, LEE, DANIEL D, SOMPOLINSKY, H. Equilibrium properties of temporally asymmetric hebbian plasticity. **Physical review letters**, v. 86, n. 2, p. 364, 2001.
- RUTHERFORD, LANA C, NELSON, SACHA B, TURRIGIANO, GINA G. Bdnf has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. **Neuron**, v. 21, n. 3, p. 521–530, 1998.
- SAGIROGLU, SEREF, SINANC, DUYGU. Big data: A review. In: COLLABORATION TECHNOLOGIES AND SYSTEMS (CTS), 2013 INTERNATIONAL CONFERENCE ON. IEEE, p. 42–47, 2013.

- SHOUVAL, HAREL Z. Models of synaptic plasticity. **Scholarpedia**, v. 2, n. 7, p. 1605, 2007.
- SJÖSTRÖM, PER JESPER, TURRIGIANO, GINA G, NELSON, SACHA B. Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. **Neuron**, v. 32, n. 6, p. 1149–1164, 2001.
- SONG, SEN, MILLER, KENNETH D, ABBOTT, LARRY F. Competitive hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. **Nature neuroscience**, v. 3, n. 9, p. 919–926, 2000.
- SONG, SEN, SJÖSTRÖM, PER JESPER, REIGL, MARKUS, NELSON, SACHA, CHKLOVSKII, DMITRI B. Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. **PLoS Biol**, v. 3, n. 3, p. e68, 2005.
- STELLWAGEN, DAVID, MALENKA, ROBERT C. Synaptic scaling mediated by glial  $\text{tnf-}\alpha$ . **Nature**, v. 440, n. 7087, p. 1054–1059, 2006.
- THOBY-BRISSEON, MURIEL, SIMMERS, JOHN. Neuromodulatory inputs maintain expression of a lobster motor pattern-generating network in a modulation-dependent state: evidence from long-term decentralization in vitro. **The Journal of neuroscience**, v. 18, n. 6, p. 2212–2225, 1998.
- THOMPSON, RICHARD FREDERICK. **The brain: An introduction to neuroscience.**: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co, 1985.
- TURRIGIANO, GINA. Too many cooks? intrinsic and synaptic homeostatic mechanisms in cortical circuit refinement. **Annual review of neuroscience**, v. 34, p. 89–103, 2011.
- TURRIGIANO, GINA, ABBOTT, LF, MARDER, EVE. Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. **Science-AAAS-Weekly Paper Edition-including Guide to Scientific Information**, v. 264, n. 5161, p. 974–976, 1994.
- TURRIGIANO, GINA, LEMASSON, GWENDAL, MARDER, EVE. Selective regulation of current densities underlies spontaneous changes in the activity of cultured neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 15, n. 5, p. 3640–3652, 1995.
- TURRIGIANO, GINA G. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. **Cell**, v. 135, n. 3, p. 422–435, 2008.
- TURRIGIANO, GINA G, LESLIE, KENNETH R, DESAI, NIRAJ S, RUTHERFORD, LANA C, NELSON, SACHA B. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. **Nature**, v. 391, n. 6670, p. 892–896, 1998.

- TURRIGIANO, GINA G, NELSON, SACHA B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 97–107, 2004.
- VAN ROSSUM, MARK CW, BI, GUO QIANG, TURRIGIANO, GINA G. Stable hebbian learning from spike timing-dependent plasticity. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 23, p. 8812–8821, 2000.
- ROSSUM, MARK CWVAN , TURRIGIANO, GINA G, NELSON, SACHA B. Fast propagation of firing rates through layered networks of noisy neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 22, n. 5, p. 1956–1966, 2002.
- VOGELS, TIM P, ABBOTT, LARRY F. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 25, n. 46, p. 10786–10795, 2005.
- WILLIAMS, ALEX H, O’LEARY, TIMOTHY, MARDER, EVE. Homeostatic regulation of neuronal excitability. **Scholarpedia**, v. 8, n. 1, p. 1656, 2013.
- WILSON, HUGH R, COWAN, JACK D. A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. **Kybernetik**, v. 13, n. 2, p. 55–80, 1973.
- ZAPPERI, STEFANO, LAURITSEN, KENT B&KGAARD, STANLEY, H EUGENE. Self-organized branching processes: mean-field theory for avalanches. **Physical review letters**, v. 75, n. 22, p. 4071, 1995.
- ZHANG, LI I, TAO, HUIZHONG W, HOLT, CHRISTINE E, HARRIS, WILLIAM A, POO, MUMING. A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. **Nature**, v. 395, n. 6697, p. 37–44, 1998.
- ZHANG, WEI, LINDEN, DAVID J. The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 11, p. 885–900, 2003.