

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

**Plasticidade e homeostase em redes neurais recorrentes\***

*Plasticity and homeostasis in recurrent neural networks* \*

Beatriz Eymi Pimentel Mizusaki

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

Porto Alegre  
2017

---

\* Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

# Resumo

A estrutura plástica do cérebro tem a capacidade de se adaptar a diversas condições e estímulos. No entanto, isso também pode facilitar a emergência de instabilidades, o que acarreta na necessidade de mecanismos de homeostase que previnam que a dinâmica da rede neural chegue a estados patológicos. A plasticidade associativa é considerada a principal base para o desenvolvimento de funções como memória e aprendizado, a realimentação positiva potencialmente leva à saturação de sinapses e instabilidades de atividade, especialmente em arquiteturas com conectividades recorrentes tais como em microcircuitos cerebrais. Neste trabalho investigamos a difícil interação entre a codificação de informação e o controle da atividade através da plasticidade Hebbiana e do escalonamento sináptico homeostático. O objetivo é a determinação de propriedades, como por exemplo a inibição e a conectividade, que proporcionam o desenvolvimento de codificação de informação de uma maneira confiável e fisiologicamente relevante através de plasticidade sináptica, prevenindo comportamento patológico. Após uma breve revisão bibliográfica de tópicos básicos da neurofisiologia e da modelagem de redes neurais, a primeira parte dos resultados apresenta uma rede que, sob uma forma específica de escalonamento sináptico, desenvolve associatividade de padrões de disparo espaço-temporais e discute a afetação da capacidade de separação e confiabilidade de acordo com escalas de tempo de plasticidade, limitações sobre a eficácia sináptica e a dinâmica das interações inibitórias. A segunda parte define condições para manter o escalonamento sináptico homeostático sem instabilidades dinâmicas, com foco em fenômenos pouco explorados, como o escalonamento de sinapses inibitórias e o alcance efetivo da plasticidade. Em direção a outros mecanismos que podem influenciar esse balanço, a última parte descreve os efeitos do local de expressão da plasticidade de longa duração sobre a dinâmica de aprendizado, o que é demonstrado diferir de acordo com a codificação do estímulo.

# Abstract

The brain's ever-changing structure has the capacity to adapt to different environmental conditions. Still, this flexibility may also facilitate the onset of activity instabilities, creating the need for artifacts to keep the neural activity away from pathological states. While associative plasticity is considered the main neural foundation for the development of functions such as memory and learning, its positive feedback can lead to saturated synapses and activity instabilities, specially in architectures with recurrent connectivity as within cortical microcircuits. In the present work, the complex interaction between activity control and information coding is investigated through the interplay between homeostatic synaptic scaling and Hebbian learning. This work aims to unravel some of the properties, for example inhibition and connectivity, that allow for a recurrent network to develop reliable and physiologically relevant information coding under phenomenological models of synaptic plasticity while keeping it from falling into pathological behaviour. After a brief review of topics from neurophysiology and the modelling of neural networks, the first part of the results presents a network under a specific form of synaptic scaling that promotes the recovery of precise spatio-temporal spike time patterns and how its separation and reliability capacity are affected by plasticity time scales, synaptic efficacy limitations and dynamics of inhibitory interactions. The second part defines conditions for homeostatic synaptic scaling to avoid dynamical instabilities. We intended to account for phenomena not yet explored in this framework like the scaling of inhibitory connections and the range of effect for the plasticity. As a reach for other mechanisms that may influence this balance, the last part describes the effects of the locus of expression of long-term synaptic plasticity over learning dynamics, which we show to differ according to input coding.

# Sumário

<b>1. Introdução</b>	2
<b>2. Revisão introdutória a redes neurais</b>	6
2.1 Neurofisiologia	6
2.1.1 Neurônio	6
2.1.2 Redes de neurônios	9
2.2 Modelagem matemática	11
2.2.1 Integração-e-disparo	14
2.2.2 Modelo de Izhikevich	15
2.2.3 Estímulo pós-sináptico	16
<b>3. Plasticidade Neural</b>	19
3.1 Plasticidade sináptica de curta duração	21
3.2 Plasticidade sináptica de longa duração	22
3.2.1 Plasticidade dependente dos tempos de disparo	24
3.3 Plasticidade homeostática	28
<b>4. Resultados</b>	30
4.1 Codificação por tempos de disparo em uma rede recorrente	30
4.1.1 Métodos e descrição do sistema	32
4.1.2 Treinamento da rede e medida de correlação	36
4.1.3 Traços de memória controlam transição entre modos de aprendizagem	39
4.1.4 A dinâmica da inibição influencia a capacidade de memória	40
4.1.5 Conclusões	41
4.2 Estabilidade da atividade basal de uma rede com conexões recorrentes	42
4.2.1 Métodos e Descrição do sistema	43
4.2.2 Plasticidade excitatória	44
4.2.3 Plasticidade inibitória	45
4.2.4 Plasticidade do estímulo externo	48

<b>Sumário</b>	<b>1</b>
4.2.5 Conclusões . . . . .	50
4.3 Efeitos do local de expressão de LTP em uma sinapse . . . . .	51
4.3.1 Métodos e descrição do sistema . . . . .	52
4.3.2 Modelo de liberação estocástica . . . . .	57
4.3.3 Modelo com plasticidade de curta duração . . . . .	57
4.3.4 Modelo ajustado a dados experimentais . . . . .	59
4.3.5 Conclusões . . . . .	60
<b>5. Perspectivas . . . . .</b>	<b>62</b>
<b>Referências Bibliográficas . . . . .</b>	<b>63</b>

## Capítulo 1

# Introdução

Os caminhos pelos quais funções complexas, como a memória, emergem durante o desenvolvimento de sistemas neurais são determinados pelas conexões entre os neurônios e a forma como elas se transformam e são moduladas no tempo. Essa propriedade de modificação é chamada de plasticidade neural.

A neurociência teórica e computacional evolui sob uma relação de mutualismo com a sua contraparte experimental, introduzindo precisão e sistematização para verificar a autoconsistência de hipóteses [1, 2]. Além disso, possibilita abordagens estruturais e funcionais da rede e seus componentes a níveis de detalhamento inviáveis do ponto de vista experimental. Assim, é possível o monitoramento de variáveis tais como as distribuições de conectividade na rede, bem como a realização de análises sobre a estatística dos sinais transmitidos para o processamento de informação no cérebro [3, 4]. Em dois extremos, uma abordagem a alto nível consiste na exploração do efeito do comportamento de uma rede mesmo sem o detalhamento dos mecanismos biológicos que a constituem, em contraste com uma em nível de base, em que se constrói o sistema a partir de resultados empíricos sem necessidade de conhecimento direto de suas consequências funcionais.

No âmbito da computação existe uma longa história de algoritmos de aprendizado de máquina inspirados na neurociência [5, 6]. Uma das primeiras redes neurais artificiais foi o *perceptron* proposto por F. Rosenblatt em 1958 [7], que consiste em unidades organizadas em camadas conectadas em sequência, capaz de realizar operações lógicas e reconhecimento de padrões sob aprendizado supervisionado. Outra classe de rede neural que tem recebido grande atenção recentemente são as redes neurais recorrentes, i.e., que possuem conexões entre nós de uma mesma camada [8, 9]. A sua relevância para a neurociência é clara ao se levar em conta que o córtex de mamíferos é subdividido entre módulos conectados entre si, chamados microcircuitos [10]. O modelo de J. Hopfield baseado em vidro de spin [5, 11], resolvido analiticamente por D. Amit, H. Gutfreund e H. Sompolinsky [12], é um exemplo de rede neural recorrente que apresenta capacidade de memória associativa. A inclusão de

mais detalhes, como os tempos de disparo de sinais elétricos, permite que sejam alcançados níveis de complexidade e poder computacional ainda maiores [13].

A capacidade de autorregulação propiciada pela plasticidade neural é essencial para codificação e propagação de informação [14, 15, 16]. Entre os mecanismos observados experimentalmente, muitos seguem o paradigma associativo teorizado por D. Hebb [17]: se a atividade de um neurônio contribui para a atividade de outro neurônio ao qual está conectado, essa conexão (denominada sinapse) tende a se fortalecer. No entanto, existem várias formas como esse mecanismo poderia ser ativado e regulado (por exemplo, em relação com a atividade macroscópica), por meio de tempos de disparos, atividades médias, ou outros sinais. A forma como essas propriedades interagem com a o resto da rede, e as suas consequências em escalas maiores ainda não foram completamente elucidadas.

Por seu caráter adaptativo, o sistema nervoso também precisa de estratégias e flexibilidade para manter e restaurar o seu funcionamento saudável sob diferentes circunstâncias. O armazenamento de informação sem limites também pode levar a problemas na manutenção de memória através de instabilidades dinâmicas [18]. A conservação, ou homeostase, da atividade neural em um intervalo adequado é importante não só do ponto de vista da eficiência da codificação de informação [19] mas também na prevenção do desenvolvimento de situações patológicas, como crises epiléticas [20, 21]. Considera-se que um estado de base da rede sobre a qual uma atividade significativa possa ser desenvolvida apresenta disparos de potenciais de ação assíncronos e irregulares [22, 23, 24], porém a presença de correlações e o seu papel é um assunto em pleno debate [25, 26, 27, 28]. São necessários ajustes finos para atingir esse estado metaestável [29]. Não se sabe se decorreria de ajustes e limitações intrínsecos à da plasticidade associativa, ou se seria possível apenas a partir da coordenação entre processos independentes, o que definiria uma plasticidade especificamente homeostática [30, 31].

O mecanismo de manutenção da atividade neural que será o ponto central deste trabalho é o processo chamado de escalonamento homeostático. Ele foi observado experimentalmente [32, 33] como a restauração da estabilidade de atividade neural através de um reescalonamento das sinapses recebidas por uma célula na presença de uma perturbação intensa e duradoura. Sua influência incorre no contrabalanceamento da sensibilidade do neurônio a estímulos, de forma a retorná-la a um estado conveniente. Como resultado, poderia ser preservada sem alterações a informação contida na distribuição de eficácias sinápticas previamente construída por outras formas de plasticidade associativas. Os requisitos para que a homeostase seja funcional entre os vários mecanismos de plasticidade concorrentes, mantendo uma atividade de base na qual seja possível incorporar uma ati-

vidade complexa, ou mesmo qual seria a sua contribuição para a informação armazenada pela rede, ainda não estão esclarecidos.

O principal objetivo deste trabalho é caracterizar essa interação entre a codificação de informação e a homeostase de atividade em uma rede recorrente [34]. O conteúdo desta tese está organizado da seguinte maneira:

- No capítulo 2 será feita uma breve revisão de alguns conceitos básicos de neurociências para a compreensão do resto do trabalho.
- No capítulo 3 serão abordados em mais detalhes os conceitos de plasticidade neural estudados.
- No capítulo 4 serão apresentados os resultados obtidos no doutorado, separados em três partes:
  - A primeira, que deu continuação a trabalhos anteriores do grupo [35, 36], teve o objetivo de estudar o desenvolvimento de uma rede recorrente com capacidade de memória associativa, a partir de uma forma de escalonamento homeostático com dependência pré-sináptica. A rede apresenta a propriedade de reprodução de sequências de potenciais de ação com intervalos de tempo definidos, a partir de estímulos recebidos repetidamente [37]. Ao final do trabalho foram levantadas algumas questões sobre os requisitos para a manutenção da estabilidade de atividade na rede, o que levou ao projeto a seguir.
  - A segunda parte, ainda em desenvolvimento, envolve a análise de estabilidade de um modelo de campo médio de uma rede sob escalonamento homeostático, cujos resultados são posteriormente comparados com simulações computacionais detalhadas. O objetivo é encontrar uma relação entre parâmetros macroscópicos da plasticidade, como os tempos característicos das plasticidades, e a estabilidade da atividade da rede. São analisados processos pouco explorados em estudos anteriores, como a plasticidade das conexões inibitórias e a sua influência na recepção de estímulos externos.
  - Por fim, na última seção, foi estudado o local de expressão da plasticidade como mais um fator possivelmente afetando essa dinâmica. O trabalho foi desenvolvido durante um estágio sanduíche no laboratório do Prof. Per Jesper Sjöström, na Universidade McGill (Montreal, Canadá). Analisamos a relevância da diferenciação entre formas pré e pós-sinápticas de expressão da plasticidade [38],



e demonstramos que a não-inclusão de plasticidade pré-sináptica pode ter consequências comumente ignoradas em trabalhos teóricos e computacionais.

## Capítulo 2

# Revisão introdutória a redes neurais

Neste capítulo serão brevemente expostos alguns conceitos necessários para a compreensão do trabalho. Primeiramente serão apresentadas noções acerca da biologia dos neurônios, com ênfase no sistema nervoso central, e depois serão introduzidos os modelos matemáticos utilizados nos capítulos seguintes. Para uma abordagem mais ampla do assunto recomenda-se a consulta de bibliografias básicas de neurociência [39, 40, 41].

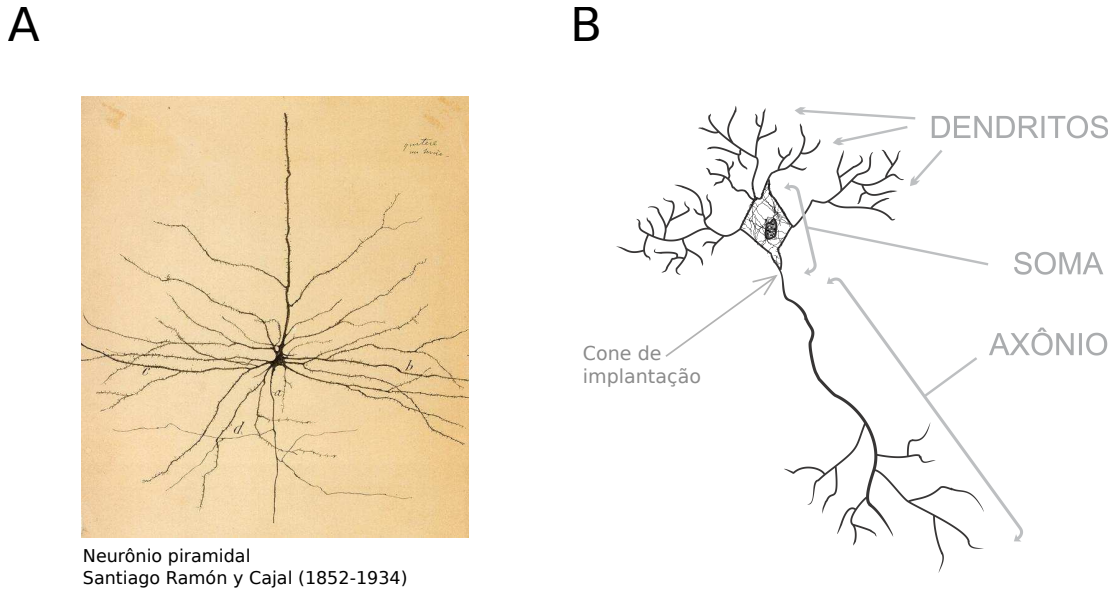
## 2.1 Neurofisiologia

### 2.1.1 Neurônio

No começo do século XX, Santiago Ramón y Cajal observou que as redes do sistema nervoso eram formadas por células individuais, que vieram a ser conhecidas como neurônios. A sua estrutura bastante peculiar é dividida entre dendritos, que são prolongamentos por onde recebem os sinais de outros neurônios, soma (corpo celular), onde se encontra o núcleo, e axônio, prolongamento ramificado que propaga o sinal para outros neurônios (figura 2.1). Essa transmissão pode ocorrer por outras rotas menos comuns (axônio para axônio, dendrito para soma, etc. [42, 43]) em certos tipos de neurônio, mas não abordaremos esses casos neste trabalho.

As diferentes concentrações de diversos íons, em especial de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , determinam a diferença de potencial elétrico ( $V$ ) entre os meios intra e extracelular do neurônio, e a sua passagem de um lado para outro da membrana plasmática é controlada por canais iônicos, carreadores e bombas. O potencial reverso de cada espécie iônica (sob o qual o fluxo total que passa pela membrana seria nulo) pode ser calculado de acordo com a equação de Nernst da termodinâmica:

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{extra}}{[ion]_{intra}} , \quad (2.1)$$



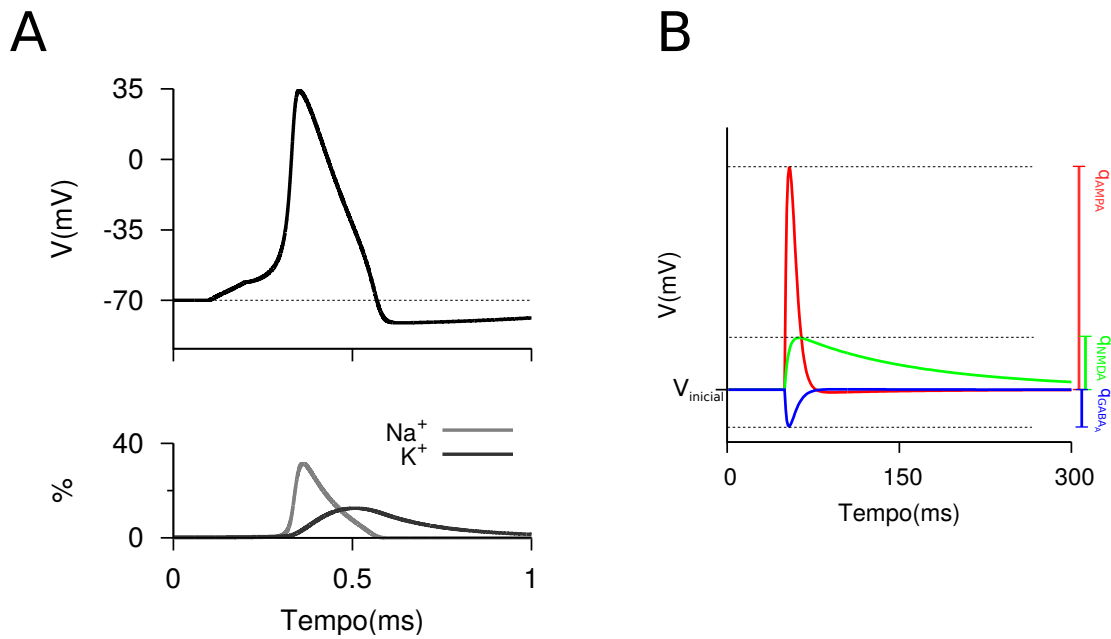
**Fig. 2.1:** A - Ilustração clássica de um neurônio piramidal feita por Santiago Ramón y Cajal. B - Representação esquemática das partes de um neurônio.

onde  $R$  e  $F$  são as constantes dos gases e de Faraday,  $T$  é a temperatura,  $z$  é a carga, e  $[ion]_{intra}$  e  $[ion]_{extra}$  são as suas concentrações intra e extracelular, respectivamente. Na ausência de estímulos externos, o potencial tende a se manter em um estado de repouso  $V = V_r$ , no qual a corrente resultante passando pela membrana é nula, ou seja  $I_{total} = \sum_{ion} I_{ion} = 0$ . O valor de  $V_r$  pode ser estimado pela equação de Goldman [44, 45],

$$V_r = \frac{RT}{F} \ln \frac{P[Na^+]_{extra} + P[K^+]_{extra} + P[Cl^-]_{intra}}{P[Na^+]_{intra} + P[K^+]_{intra} + P[Cl^-]_{extra}}, \quad (2.2)$$

que varia de acordo com as permeabilidades  $P[ion]$  da membrana cada tipo de célula. Para fins práticos, na maior parte desta tese vamos considerar a medida típica de  $-60mV$  para neurônios piramidais.

Os estímulos recebidos pelos dendritos do neurônio (fig. 2.2B) são integrados e alteram o potencial da membrana. Sendo uma célula excitável, o neurônio pode gerar um pulso em seu potencial e propagá-lo às suas células vizinhas, chamado de potencial de ação ou disparo (fig. 2.2A). Essa forma de comunicação pode chegar rapidamente a longas distâncias e é controlada por fluxos iônicos através da membrana. Se o potencial atinge um valor limiar mínimo ocorre a abertura de canais de  $Na^+$  (cuja concentração é maior fora da célula) dependentes de voltagem, o que gera um fluxo de corrente iônica positiva para o interior da célula. Essa despolarização (fig. 2.2A), por sua vez abre os canais de  $K^+$  (cuja concentração é maior dentro da célula), em geral com uma dinâmica mais lenta,



**Fig. 2.2:** *A - Um potencial de ação, acima, e a correspondente dinâmica de abertura e fechamento dos canais iônicos de  $\text{Na}^+$  (cinza claro) e  $\text{K}^+$  (cinza escuro), abaixo. A linha tracejada representa o potencial de repouso. B - Exemplos de estímulos mediados por sinapses químicas através de diferentes canais (receptores de AMPA - vermelho, NMDA - verde, e  $\text{GABA}_A$  - azul). O estímulo mediado pelos receptores de NMDA (verde) só ocorre caso a membrana já esteja despolarizada.*

enquanto os canais de  $\text{Na}^+$  já abertos começam a ser inativados, ou seja, impossibilitados de se abrir mesmo que a célula esteja despolarizada. A partir desse momento, o potencial para de crescer e começa a diminuir, em um processo de repolarização. Após o retorno a um valor mais baixo os canais de  $\text{K}^+$  voltam a se fechar, e a membrana retorna ao estado de repouso. Depois de um potencial de ação, antes que um novo disparo possa ser gerado existe um período de tempo durante o qual o neurônio permanece quiescente, durante o qual os canais de  $\text{Na}^+$  inativados se recuperam para que possam se abrir novamente no caso de uma despolarização.

O potencial de ação normalmente se inicia no primeiro segmento do axônio, chamado cone de implantação (fig. 2.1B), e é propagado até os terminais do axônio (podendo também ser retropropagado em direção ao soma e aos dendritos [46]) onde ocorre a comunicação entre este neurônio e um outro neurônio próximo, chamada de sinapse. Aquele que disparou o potencial de ação é chamado de pré-sináptico e aquele que recebe o sinal é chamado de pós-sináptico.

Tipos diferentes de neurônios podem ter composições de canais iônicos distintas em

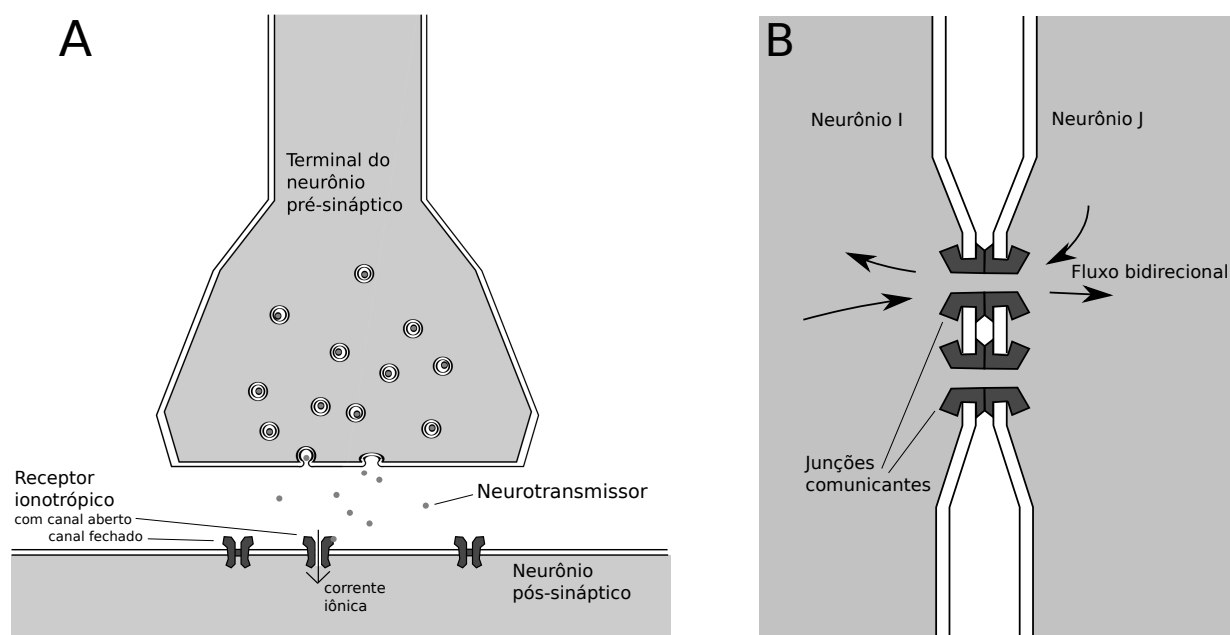
suas membranas, e conseqüentemente apresentar diferentes comportamentos para a sua atividade elétrica. Nos trabalhos a serem apresentados nesta tese os modelos matemáticos utilizados se referem de forma geral a comportamentos estereotipados de neurônios. Referimos a células piramidais corticais, como a da figura 2.1 (disparos regulares, *Regular Spiking* - RS) quando fazem conexões excitatórias [47], ou seja, que despolarizam o neurônio pós-sináptico, e a interneurônios, com uma frequência de disparos mais alta (disparos rápidos, *Fast Spiking* - FS), quando fazem conexões inibitórias [42, 43], ou seja hiperpolarizam o neurônio pós-sináptico.

Existem outros tipos de células no sistema nervoso além de neurônios, as quais são chamadas em conjunto de glia. A sua função engloba desde a nutrição e o suporte aos neurônios até a limpeza do espaço extracelular. Por não contribuírem diretamente à produção de sinais elétricos são comumente omitidas nas simulações de redes neurais pois a sua ação é considerada implícita nas equações da dinâmica neuronal, apesar de que possivelmente comecem a se fazer mais presentes à medida em que os seus mecanismos vão sendo esclarecidos [48].

## 2.1.2 Redes de neurônios

Os neurônios do córtex cerebral se organizam em camadas, e considera-se que a sua estrutura vertical possa ser organizada em módulos, chamados de microcircuitos, que seriam esparsamente conectadas entre si com algum grau de aleatoriedade [49, 50, 10]. Observa-se uma atividade de base espontânea na ausência de estímulos externos (*background state*), e para a sua manutenção é importante que haja um balanço entre a excitação e a inibição, cujo papel tem sido explorado teórica [30, 51, 52] e experimentalmente [29, 53, 54] em várias escalas.

A conexão entre neurônios pela qual é transmitido um sinal em sequência a um potencial de ação é chamada de sinapse química (figura 2.3 A). O disparo no neurônio pré-sináptico induz os terminais do seu axônio a liberarem vesículas contendo neurotransmissores no espaço entre as duas células, chamado de fenda sináptica. Os neurotransmissores se difundem, chegando até a célula pós-sináptica onde se ligam a receptores específicos localizados na sua membrana, e que por sua vez atuam sobre canais iônicos na membrana de duas formas: diretamente, no caso de um receptor ionotrópico que possui um canal próprio, ou indiretamente, via segundo mensageiro no caso de um receptor metabotrópico, o que resulta em uma dinâmica mais lenta. Em ambos os casos o resultado é uma modificação da condutância da membrana local e conseqüentemente a passagem de uma corrente iônica que pode ser classificada como excitatória ou inibitória, caso contribua ou dificulte para o



**Fig. 2.3:** Representação esquemática de sinapses: A - Sinapse química. B - Sinapse elétrica entre dois neurônios (I e J).

disparo de um potencial de ação, respectivamente. A alteração do potencial de membrana resultante (fig. 2.2) no local é chamada de Potencial Excitatório Pós-Sináptico (*Excitatory Post-Synaptic Potential* - EPSP), ou Potencial Inibitório Pós-Sináptico (*Inhibitory Post-Synaptic Potential* - IPSP).

No trabalho que será apresentado na seção 4.1, levamos em conta dois principais receptores ionotrópicos do neurotransmissor glutamato, o receptor de AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) e o receptor de NMDA (N-metil-D Aspartato) com ação excitatória, e os receptores ionotrópico e metabotrópico do neurotransmissor GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico),  $GABA_A$  e  $GABA_B$  respectivamente, com ação inibitória. Apesar de tanto o receptor de AMPA quanto o de NMDA terem efeito excitatório, há uma importante diferença entre a dinâmica dos canais controlados por eles. A abertura dos canais de NMDA apresenta uma dependência na voltagem da membrana: íons de  $Mg^{2+}$  presentes no meio extracelular se ligam ao poro do canal, bloqueando a passagem de corrente. A liberação somente ocorre caso o meio intracelular seja despolarizado localmente (ou seja, caso seja precedido por correntes mediadas pela abertura de outros canais com efeito excitatório tal como o de AMPA), repelindo o  $Mg^{2+}$ ; além disso, o fechamento dos canais NMDA também é mais lento (fig. 2.2B). A dependência da corrente NMDA da atividade anterior da sinapse faz com que ele funcione como um mecanismo de detecção de

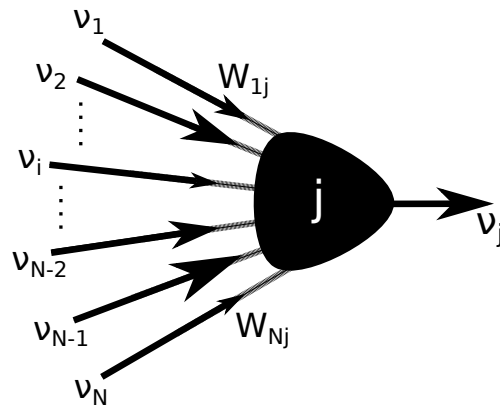
coincidência e tenha um papel essencial para o desencadeamento de plasticidade sináptica (a ser tratado no cap. 3).

É importante ressaltar que um potencial de ação pré-sináptico nem sempre desencadeia respostas em todos os neurônios pós-sinápticos. A liberação de neurotransmissores tem natureza estocástica, o que significa que a cada estímulo há uma probabilidade não nula de que a transmissão não ocorra. Em compensação, cada neurônio possui mais de um contato funcional (os quais podem inclusive estar localizados em pontos distantes um do outro) com seus vizinhos, o que aumenta a chance de ao menos um deles induzir um potencial pós-sináptico [10]. A confiabilidade da transmissão e a eficácia das sinapses estão sob constante mudança em função da atividade neural, em um processo conhecido como plasticidade sináptica, que será discutido no capítulo 3.

Existe um outro tipo de comunicação entre neurônios que é realizada por sinapses elétricas, também chamadas de junções comunicantes (*gap junctions*). Elas são constituídas por canais transmembrana que conectam diretamente o citoplasma de diferentes células, possibilitando a troca de íons imediata por difusão segundo a diferença de potencial (figura 2.3 B). Essa interação normalmente é bidirecional, sendo ambas as células simultaneamente pré e pós-sinápticas, e mais rápida do que as sinapses químicas. No entanto, ao contrário destas, não são capazes de amplificar um sinal transmitido dentro de uma rede, estando geralmente associadas à necessidade de respostas rápidas e à sincronização [55, 56], como demonstrado também em vários trabalhos teóricos que já abordaram o seu papel na dinâmica de redes neurais [57, 58, 59, 60, 61, 62]. As sinapses elétricas são observadas entre certos neurônios do córtex, em particular interneurônios [55, 56], e podem apresentar algum nível de plasticidade [63], assim como influência sobre sinapses químicas em situações específicas [64]. Nos trabalhos a serem apresentados não serão incluídas junções comunicantes, sendo o seu papel na dinâmica das redes neurais uma variável que pode vir a ser adicionada no futuro.

## 2.2 Modelagem matemática

Uma abordagem teórica nos permite testar a autoconsistência de hipóteses e construir previsões em larga escala que ainda não são possíveis experimentalmente [3, 4]. Na sua forma mais simplificada, o processamento lógico por um neurônio pode ser representado por uma unidade binária correspondendo a um estado ativo (se há disparos) ou não, como no modelo proposto por McCulloch e Pitts em 1943 [65, 5] (fig. 2.4). Ele implementa um integrador de sinais que possui uma razão de entrada-e-saída compatível com a de um



**Fig. 2.4:** Neurônio como um integrador de sinais: modelo McCulloch-Pitts.

neurônio (índice  $j$ ), através de uma função de Heaviside da soma ponderada das atividades  $\nu_i$  de seus  $N$  vizinhos pré-sinápticos:

$$\nu_j(t+1) = \Theta\left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N W_{ij}\nu_i(t) - \nu_{th}\right], \quad (2.3)$$

sendo  $W_{ij}$  os pesos sinápticos entre os neurônios  $i$  e  $j$  e  $\nu_{th}$  o valor limiar para a atividade de  $j$ .

Os elementos essenciais para a construção de um modelo de neurônio podem ser definidos tendo-se em vista a unidade básica de informação na atividade neural. Afinal, uma variável contínua já poderia representar analogicamente a sua atividade média, como a frequência de disparos. Devido à natureza estocástica das sinapses, assim como de diversos processos subcelulares quando analisados isoladamente, a importância individual de cada disparo tem sido fortemente debatida [66, 52], sendo por vezes considerado desde apenas parte do ruído [67] até uma unidade básica de informação [68, 69, 70]. Neste caso, para que seja possível representar a informação temporal de cada potencial de ação disparado são necessários modelos mais detalhados que levem em conta o conhecimento sobre a eletrofisiologia dos neurônios [3].

O primeiro modelo fisiológico que descreveu detalhadamente o mecanismo de um potencial de ação foi proposto por A. Hodgkin e A. Huxley em 1952 [71] a partir de um circuito elétrico (fig. 2.5A) com condutividades variáveis análogas à abertura e ao fechamento dos canais iônicos da membrana. Essa comparação foi realizada a partir de medidas eletrofisiológicas sob fixação de voltagem (*voltage clamp*) no axônio gigante da lula (*Loligo*), com as quais foi possível estudar o comportamento da condutância da membrana a cada tipo de íon isoladamente (fig. 2.1A). O resultado foi um sistema de equações quadridimensional:

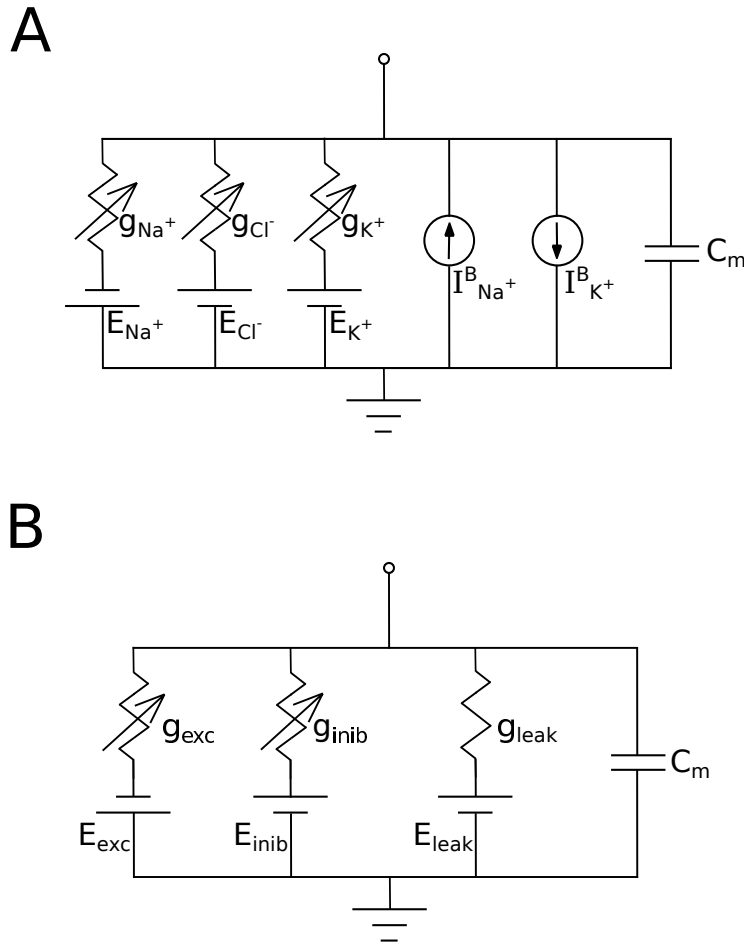


$$\begin{aligned}
C \frac{dV(t)}{dt} &= \bar{g}_K n(t)^4 [V(t) - E_K] + \bar{g}_{Na} m(t)^3 h(t) [V(t) - E_{Na}] + \bar{g}_{leak} [V(t) - E_{leak}] - I(t) , \\
\frac{dz(t)}{dt} &= [1 - z(t)] \frac{z_\infty(V)}{\tau_z} - z(t) \frac{1 - z_\infty(V)}{\tau_z} , \\
z(t) &= \begin{cases} n(t) \\ m(t) \\ h(t) \end{cases} ,
\end{aligned} \tag{2.4}$$

no qual  $C$  é a capacitância da membrana,  $I(t)$  é um estímulo externo,  $\bar{g}_q$  são as condutâncias médias de cada tipo de canal iônico  $q$ :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e a corrente de fuga (*leak*), e  $E_q$  são os potenciais reversos correspondentes. As variáveis  $n(t)$ ,  $m(t)$  e  $h(t)$  controlam a proporção de abertura e de inativação dos canais iônicos (abertura de  $\text{K}^+$ , abertura de  $\text{Na}^+$  e inativação de  $\text{Na}^+$ , respectivamente), sendo  $z_\infty$  o seu valor assintótico e  $\tau_z$  o tempo característico de decaimento.

Apesar de experimentalmente bem fundamentado, a implementação numérica desse modelo é muito lenta e precisa ser ajustada especificamente para cada tipo de célula sendo estudada. Assim, a maioria dos trabalhos com simulações extensas utiliza como alternativa modelos simplificados que geram dinâmicas semelhantes, ditos fenomenológicos, cujo consumo de recursos computacionais seja mais otimizado ou que possibilitem resoluções analíticas [3, 4]. Com a finalidade de reduzir a dimensão do sistema, vários modelos têm sido propostos [72, 73], incluindo circuitos eletrônicos equivalentes [74, 75] e mapas discretos [76, 77]. O modelo clássico, discutido a seguir, é conhecido como integração-e-disparo, e na seção seguinte será apresentado um modelo bidimensional proposto por E. Izhikevich [78] que foi utilizado no trabalho que será discutido na seção 4.1.

Observa-se que também é possível a introdução de mais detalhes, o que muitas vezes é desejado em pesquisas biológicas. Entre elas destacamos a diversificação dos tipos de canais iônicos presentes para representar diferentes células (ex. [79, 80]) assim como a representação espacial do neurônio, até agora considerado uma unidade puntual do ponto de vista do potencial de membrana. Ao ser tratado de forma estendida, leva-se em conta a propagação de um sinal dentro do próprio neurônio, que é subdividido entre compartimentos [81] (como sistemas acoplados).



**Fig. 2.5:** *A - Circuito equivalente ao modelo Hodgkin-Huxley [71] que gera um potencial equivalente ao de um ponto da membrana de um neurônio. As fontes de corrente correspondem às bombas  $Na^+ / K^+$  ATP-ase. B - Circuito simplificado implementado pelo modelo de integração-e-disparo.*

### 2.2.1 Integração-e-disparo

A comparação da membrana do neurônio com um circuito RC que acumula carga e descarrega quando atinge um limiar foi primeiramente proposta por Louis Lapicque em 1907 [82]: os canais iônicos atuam como condutores ligados em série a uma fonte correspondente ao potencial reverso (figura 2.5B). A voltagem  $V$  sobre o capacitor tende exponencialmente ao valor de repouso  $V_r$  com a constante temporal  $\tau_V$ , conforme a equação abaixo:

$$\tau_V \frac{dV}{dt} = [V_r - V(t)] - RI(t). \quad (2.5)$$

A corrente de entrada  $I(t)$ , que soma todos os estímulos externos que chegam ao neurô-

nio, é integrada pelo capacitor, sendo  $R$  a resistência da membrana, e caso a diferença de potencial ultrapasse o valor limiar definido como  $V_{th}$ , registra-se a ocorrência de um disparo e o seu valor retorna ao repouso, de forma descontínua. Como o modelo de integração-e-disparo não representa a sua dinâmica própria, o potencial de ação é tratado como um evento instantâneo. De acordo com o sistema a ser simulado podem ser adicionados outros detalhes na dinâmica do modelo, como um período de quiescência, de hiperpolarização ou despolarização pós-disparo, ou adaptação, que consiste em uma diminuição da frequência de disparos em resposta a um estímulo prolongado (ver fig. 2.6) [83].

### 2.2.2 Modelo de Izhikevich

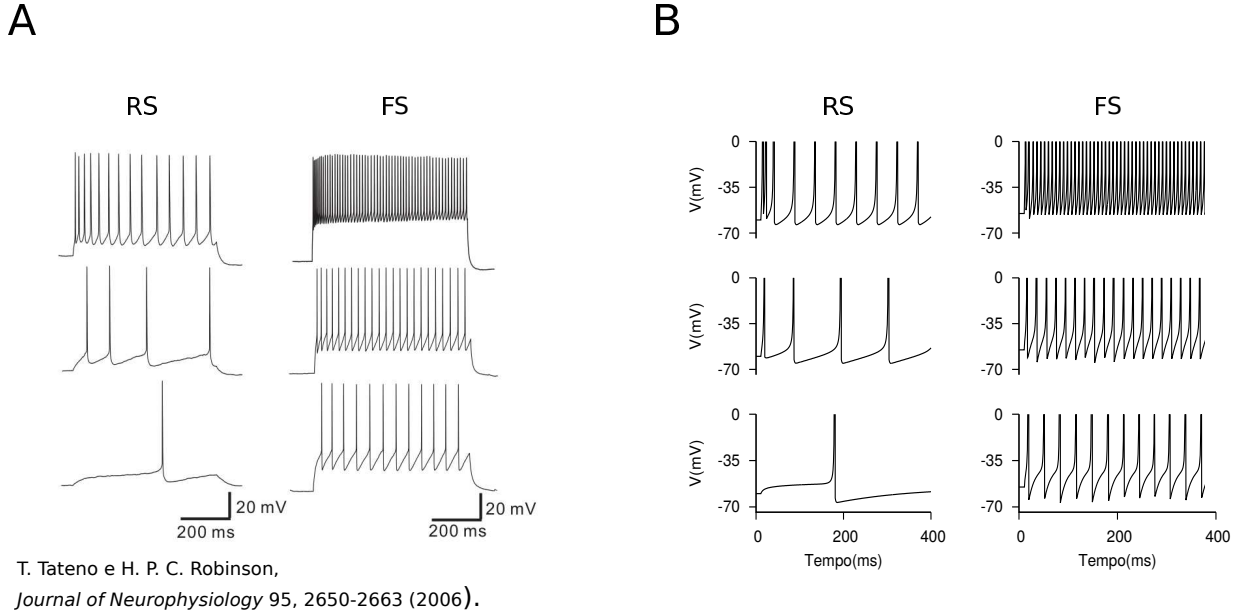
A partir de uma análise de bifurcações do modelo Hodgkin-Huxley e da redução à forma normal [84, 85], E. Izhikevich desenvolveu um modelo simplificado com o objetivo de reproduzir a maior variedade possível de dinâmicas de atividade neural individual [78]. O seu mecanismo pode ser entendido como a introdução de uma variável auxiliar  $u(t)$ , que representa a dinâmica de abertura e inativação de canais iônicos, sobre uma formulação quadrática do modelo de integração-e-disparo [86, 87]. Dessa forma é possível a geração de diferentes regimes de atividade mesmo para um neurônio isolado, correspondendo a diferentes tipos de células dependendo dos parâmetros  $a$ ,  $b$ ,  $C$ ,  $d$ , e  $k$  usados (fig. 2.6). As equações para o potencial  $V$  e  $u$  são:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= k [V(t) - V_r] [V(t) - V_t] - u(t) - RI(t) \quad , \\ \frac{du}{dt} &= a \{b [V(t) - V_r] - u(t)\} \quad . \end{aligned} \quad (2.6)$$

Assim como no modelo de integração-e-disparo, o potencial de ação também precisa ser reiniciado descontinuamente, porém é gerado (fig. 2.7) de forma distinta [84]: após ultrapassar um certo valor,  $V$  entra em uma trajetória instável e aumenta rapidamente; ao passar de um valor máximo  $V_{peak}$  é forçadamente reiniciado no valor de repouso  $V_r$ , e  $u$  é incrementado por uma quantidade  $d$ . Assim, a dinâmica de crescimento do potencial de ação também é representada pelo modelo, e a bidimensionalidade possibilita uma dinâmica mais completa, com a geração de disparos periódicos seguindo uma bifurcação do tipo sela-nó [84, 85]: a partir de um certo valor da corrente de entrada  $I$  o estado de repouso deixa de ser um ponto fixo e o sistema tende a um ciclo de geração de disparos (fig. 2.7).

No trabalho apresentado na seção 4.1, utilizamos o modelo de Izhikevich com os valores dos parâmetros correspondentes a disparos regulares (*Regular Spiking* - RS) para neurônios piramidais e disparos rápidos (*Fast Spiking* - FS) para interneurônios inibitórios [88]. Esses

neurônios são chamados de integradores [3, 84], pois respondem com uma frequência de disparos proporcional à corrente de entrada.

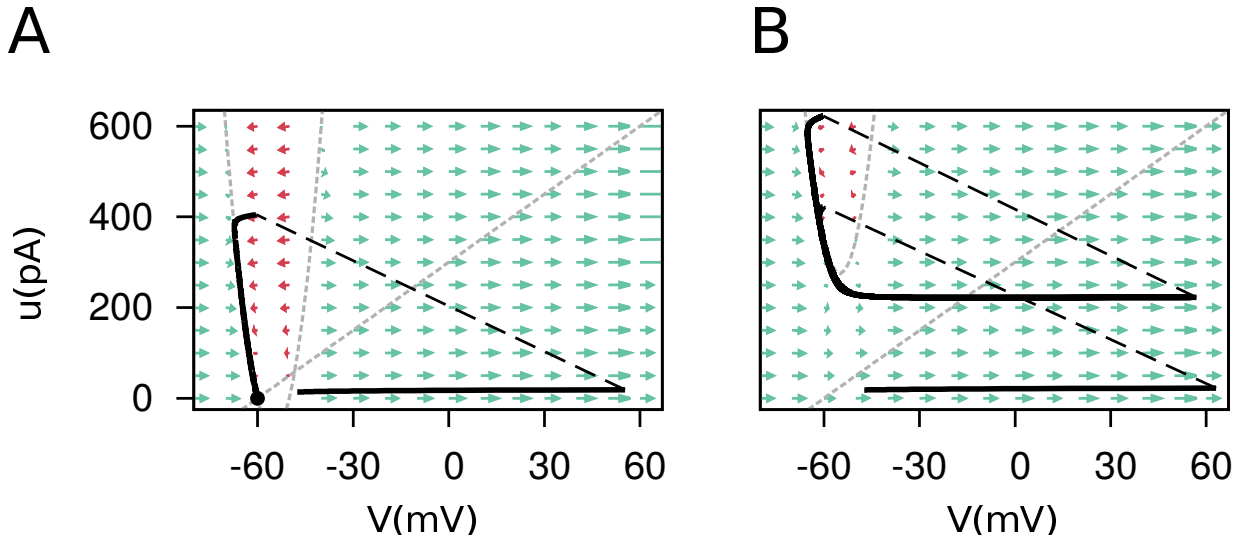


**Fig. 2.6:** *Diferentes regimes de atividade apresentados por neurônios isolados. A - Medidas do potencial de membrana sob fixação de corrente em três valores diferentes, para neurônios (na camada 2/3 do córtex sensorial de ratos) que apresentaram atividade RS e FS quando submetidos a estímulos com a forma de um degrau (figura adaptada de [89]). No início de cada traçado pode-se observar que os neurônios apresentam adaptação, que provoca a modulação da frequência de disparos. B - Simulações com resultados equivalentes ao painel A, utilizando o modelo de Izhikevich em regimes de atividade RS e FS.*

### 2.2.3 Estímulo pós-sináptico

Para modelar a corrente sináptica recebida por um neurônio seguimos uma abordagem baseada em condutância [90, 91]: cada neurônio recebe dos seus vizinhos pré-sinápticos uma corrente  $I = \sum_r g_r (V - E_r)$ , onde  $g_r$  é a condutância da membrana controlada por receptores do tipo  $r$ , sendo  $E_r$  o seu potencial reverso. No trabalho que será discutido na seção 4.2, no qual foi utilizado o modelo neuronal de integração-e-disparo, a corrente foi separada apenas entre uma componente excitatória e outra inibitória:

$$I(t) = g_{Exc}(t) [V(t) - E_{Exc}] + g_{Inh}(t) [V(t) - E_{Inh}]. \quad (2.7)$$



**Fig. 2.7:** *Espaços de fases do modelo de Izhikevich. As linhas tracejadas indicam a reini- cialização forçada das variáveis após um disparo e as linhas pontilhadas cinzas representam isóclinas nulas. Os vetores são verdes se  $d/dV(dV/dt) > 0$  ou ver- melhos se  $d/dV(dV/dt) < 0$ . A - O traço contínuo representa a trajetória de um disparo causado por uma breve perturbação, na ausência de um estímulo externo. Após ser reiniciado retorna ao estado de repouso, que é um ponto fixo estável. B - Na presença de uma corrente de entrada forte e contínua (no caso,  $RI = 350\text{pA}$ ) o sistema passa por uma bifurcação do tipo sela-nó e perde o ponto fixo, o que resulta em uma atividade periódica (trem de disparos).*

Os valores considerados para os potenciais reversos foram  $E_{Exc} = 0\text{mV}$  e  $E_{Inh} = -80\text{mV}$ . A amplitude da corrente pós-sináptica induzida pelo disparo do neurônio pré-sináptico  $i$  é alterada pelo peso sináptico ( $W_i$ ) de acordo com a equação

$$\tau_{gr} \frac{dg_r}{dt} = -g_r(t) + \sum_i W_i \delta(t - t_{d_i} + D_i), \quad (2.8)$$

onde  $t_d$  é o tempo em que houve o disparo do neurônio pré-sináptico,  $D_j$  é período de atraso entre o disparo pré-sináptico e a detecção pelo neurônio pós-sináptico, e  $\tau_{gr}$  o seu tempo de decaimento característico.

No trabalho da seção 4.1 a corrente pós-sináptica de cada neurônio foi mais detalhada, com o objetivo de estudar a influência de diferentes tempos característicos. Foram consi- deradas separadamente condutâncias controladas por receptores de AMPA e de NMDA, para duas componentes excitatórias, e de  $GABA_A$  e de  $GABA_B$ , para duas inibitórias.

Uma abordagem particularmente útil para cálculos analíticos [51, 92] é o modelo alternativo para estímulos baseados em corrente [90, 91]. O decaimento das condutâncias é considerado embutido no decaimento de  $V$ , e o peso sináptico corresponde à amplitude somada diretamente no termo de corrente:

$$I(t) = \sum_i W_i \delta(t - t_{d_i} + D_i). \quad (2.9)$$

Ambos os modelos das equações 2.7 e 2.9, assim como grande maioria dos trabalhos de simulação considera  $W_j$  um sinônimo para a amplitude de um PSP, chamada de amplitude quantal [38]. Porém, do ponto de vista biológico, o peso sináptico pode corresponder ao efeito acumulado de inúmeros processos de natureza pré-sináptica (e.g. número de vesículas sendo liberadas, quantidade de neurotransmissor por vesícula, probabilidade de falha na exocitose), pós-sináptica (e.g. quantidade de receptores, condutância dos canais), e até mesmo extrassináptica (e. g. recaptção de neurotransmissores). No trabalho da seção 4.3 discutiremos as consequências da diversificação da implementação de  $W_j$ , em especial sobre a plasticidade sináptica aplicada por meio dessa variável, a qual será explorada em maior detalhe no capítulo a seguir.

## Capítulo 3

# Plasticidade Neural

Uma propriedade básica das redes do sistema nervoso é a de poder alterar a si mesmas, tanto em função dos estímulos que recebem quanto da sua própria atividade. Essa plasticidade, envolvida no desenvolvimento, na reparação e na reestruturação do cérebro, constitui um dos alicerces da sua capacidade de adaptação, da memória e do aprendizado. Até hoje, o principal paradigma sobre como ela operaria para armazenar informação em redes de neurônios foi proposto por Donald Hebb em 1949 [17] (e J. Konorski [93]):

**“Células que frequentemente se ativam ao mesmo tempo tendem a ficar ‘associadas’, de forma que a atividade de uma facilita a atividade da outra”.**

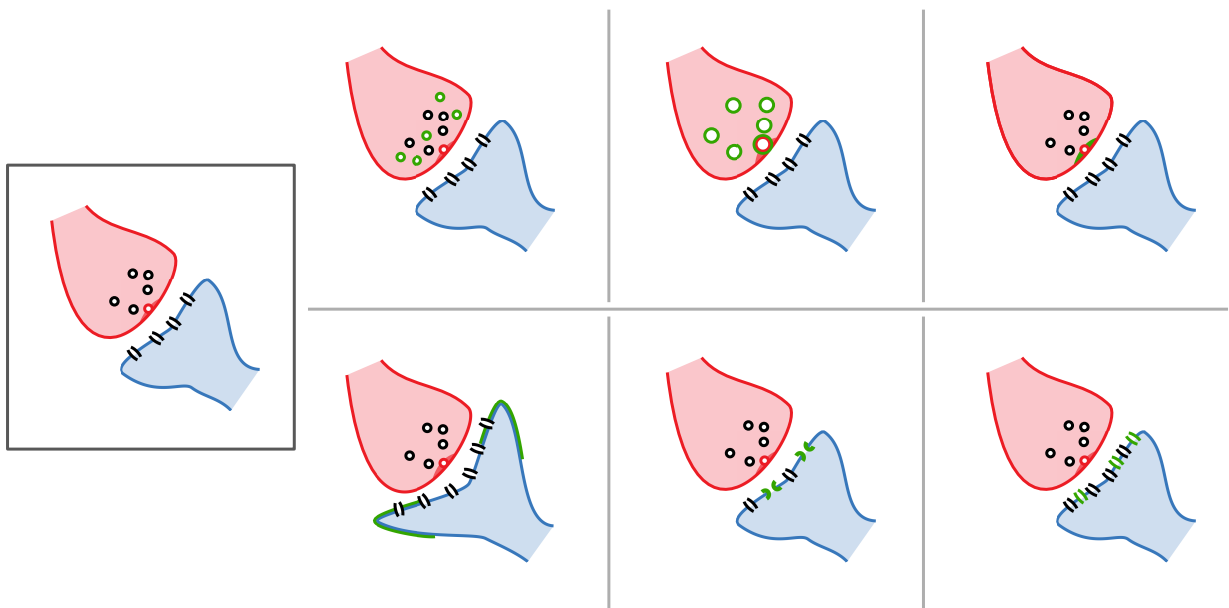
Em outras palavras, as conexões entre células com atividade correlacionada tenderiam a se fortalecer, formando grupos associativos (*associative assemblies*) com funcionalidades computacionais [94, 95]. Novas técnicas tem possibilitado a observação mais detalhada da atividade dos neurônios e o questionamento sobre as formas como eles podem estar correlacionados [23, 28], o que constitui um dos pontos-chave para a compreensão do processamento de informação no cérebro.

Trabalhos experimentais se dedicam a desvendar a maquinaria biológica por trás da plasticidade, com foco tanto em propriedades funcionais (exemplificados na figura 3.1), como a densidade de receptores e canais, a amplitude quantal e a probabilidade de exocitose de vesículas, quanto estruturais, como a arborização dos dendritos e o número de contatos [14, 96], mas sempre com a dificuldade de monitorar sinapses isoladas, principalmente *in vivo*.

A teoria e a simulação entram como uma peça para integrar e verificar a autoconsistência de hipóteses, para a construção de modelos mínimos que reproduzem dinâmicas fisiologicamente compatíveis e para o desenvolvimento de funções de alto nível, como associatividade [5] ou recuperação de padrões corrompidos. Uma abordagem fenomenológica [97, 98, 99], como a que será abordada aqui, não explicita em detalhes os processos biofísicos e bioquímicos por trás da plasticidade, resultando em modelos simplificados cujos

efeitos podem ser estudados e testados em escala de rede. Esses mecanismos costumam ser separados entre plasticidade de curta (centenas de milissegundos) e de longa duração (minutos, horas ou permanente).

Um problema intrínseco à formulação Hebbiana é a chamada retroalimentação positiva: sinapses mais fortes se tornam mais efetivas, e como consequência tendem a se fortalecer mais ainda, recursivamente, em direção ao máximo de sua capacidade. Assim, em frente a mudanças desse tipo, é importante também que existam processos para a conservação do funcionamento saudável do sistema. Redes de unidades excitáveis são susceptíveis à sincronização [100] que, caso domine a atividade da rede, pode caracterizar um estado patológico como uma crise epiléptica. Para isso são necessários também processos que atuem na manutenção da atividade sob controle sem que seja afetada a sua capacidade de processamento [101]. Nesse ponto podemos separar a funcionalidade de mecanismos de plasticidade que vamos descrever neste capítulo entre associativos e homeostáticos.



**Fig. 3.1:** Algumas possíveis formas de manifestação de plasticidade sináptica (potenciação, em verde). Em destaque, a sinapse inicial, com o lado pré-sináptico em vermelho e o pós-sináptico em azul. Acima, mudanças pré-sinápticas (da direita para esquerda): mais vesículas disponíveis para exocitose, maior quantidade de neurotransmissor por vesícula e maior probabilidade de liberação. Abaixo, pós-sinápticas (da direita para esquerda): aumento do tamanho da sinapse, mudança na condutância dos canais e maior densidade de receptores.



## 3.1 Plasticidade sináptica de curta duração

Como discutido no capítulo anterior, nas sinapses químicas o sinal é transmitido indiretamente entre os neurônios através da liberação de vesículas contendo neurotransmissores. Esse processo exige uma maquinaria bioquímica extensa, coordenando desde a fabricação de vesículas, o seu transporte dentro da célula até a membrana e a própria exocitose, do lado pré-sináptico, até a detecção de neurotransmissores e abertura de canais iônicos, no lado pós-sináptico. A coordenação entre o momento da chegada de novos disparos nos terminais do axônio e do ciclo de funcionamento da sinapse depois de um primeiro estímulo pode ocasionar diferentes distribuições de recursos entre disparos, resultando em uma alteração no sinal conhecida como plasticidade de curta duração (STP, fig. 3.2A). Como efeito os potenciais pós-sinápticos induzidos por uma mesma sinapse não são estereotipados, apresentando uma modulação sob escalas de tempo de até centenas de milissegundos [102, 103, 104].

De maneira simplificada podemos descrever a manifestação pré-sináptica da plasticidade como o esgotamento de vesículas prontas para serem liberadas, com efeito depressivo (*Short-term Depression* - STD), impedindo a resposta frente à repetição de um estímulo, ou o aumento da sua mobilidade e taxa de liberação devido ao influxo de  $\text{Ca}^{+2}$  no terminal do axônio após um disparo, com efeito facilitador (*Short-term Facilitation* - STF). Pós-sinápticamente corresponderia à saturação dos receptores (STD) ou da alteração da recaptação de neurotransmissores (STD ou STF) [103, 105, 104].

Sinapses que apresentam facilitação em geral estão otimizadas para funcionar sob altas frequências de disparo, funcionando como um mecanismo de sensibilização [106]. Em contraste, sinapses predominantemente depressivas tendem a diminuir a resposta em frente a estímulos redundantes (o que equivale a um controle de ganho [107]), promovendo decorrelação entre a atividade pré e pós-sináptica no caso de uma atividade pré-sináptica excessiva. O efeito final pode ser considerado uma combinação entre filtros passa-baixa (depressão) e passa-alta (facilitação), que pode ser otimizado para estímulos específicos [108, 109].

### Modelo Markram e Tsodyks

O principal modelo fenomenológico para descrever a plasticidade de curta duração foi proposto por M. Tsodyks e H. Markram em 1997 [102, 110]. Ele descreve a dinâmica entre a probabilidade imediata de liberação de neurotransmissor ( $p(t)$ ) e proporção de vesículas disponíveis em relação ao total em repouso ( $r(t)$ ):

$$\begin{aligned}\frac{dr(t)}{dt} &= \frac{1 - r(t)}{\tau_D} - p(t)r(t) \sum_l \delta(t - t^l) , \\ \frac{dp(t)}{dt} &= \frac{P - p(t)}{\tau_F} + P[1 - p(t)] \sum_l \delta(t - t^l) .\end{aligned}\tag{3.1}$$

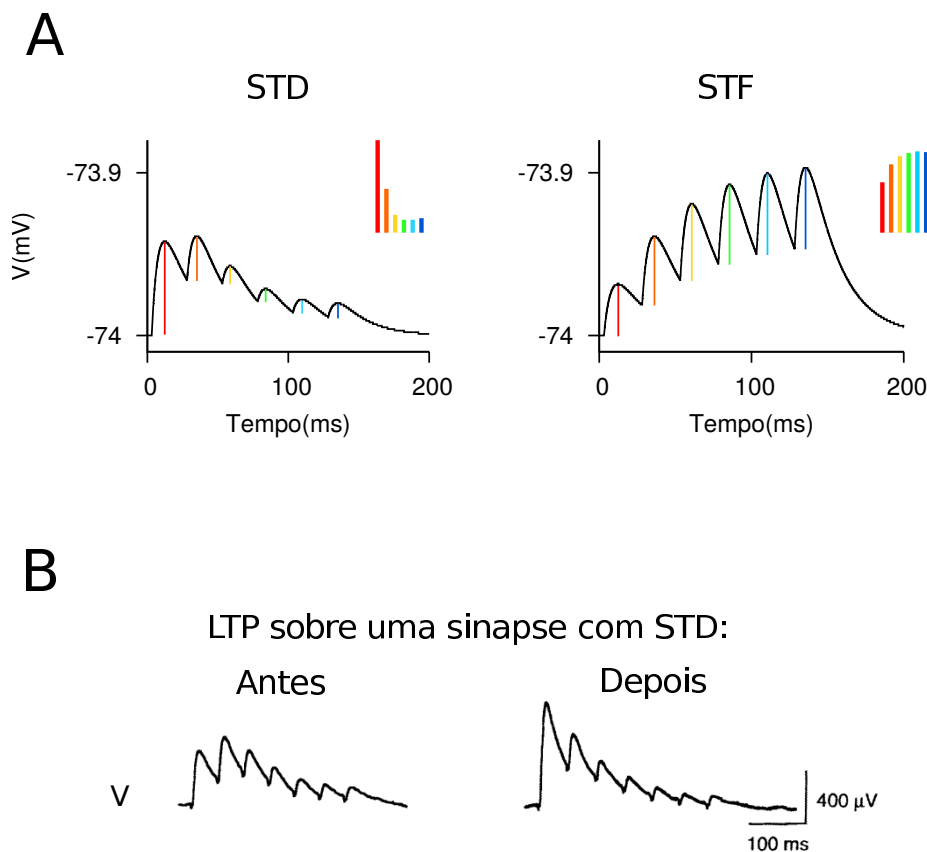
O resultado, incrementado a cada disparo pré-sináptico  $l$ , pode ser facilitador ou depressor, dependendo das janelas de tempo para facilitação  $\tau_F$  e para reabastecimento  $\tau_D$ , e da probabilidade de liberação típica,  $P$ . As constantes de tempo são típicas de cada tipo de sinapse [111], e podem ser inferidas a partir do registro da atividade de um neurônio pós-sináptico (fig. 3.2) por métodos estatísticos [112]. Já o valor de  $P$  é próprio de cada célula, e não necessariamente fixo durante toda a sua vida, podendo ser alterado em processos de plasticidade de longa duração, como será explicado a seguir (seção 3.2).

## 3.2 Plasticidade sináptica de longa duração

Em 1973, T. Bliss e T. Lømo [114] demonstraram a possibilidade de se induzir uma alteração persistente na amplitude de respostas pós-sinápticas a estímulos específicos, de certa forma consolidando experimentalmente o que havia sido teorizado por Hebb. Esse fenômeno, chamado plasticidade de longa duração, tem sido amplamente explorado [115, 116, 117]; um conceito que compreende diversos mecanismos, cujos efeitos podem ser observados na escala desde minutos a dias, ou anos, e que podem apresentar propriedades como associatividade e especificidade [118] de acordo com o tipo específico de neurônio [119], da região [120] e da idade do animal [121] quanto das características do estímulo que o desencadeou [115]. Assim como a plasticidade de curta duração, esse fenômeno é separado entre o aumento da eficácia de sinapses, chamado de potenciação (*Long-term potentiation* - LTP) e a sua diminuição, chamada de depressão (*Long-term depression* - LTD).

### Expressão da LTP

Existe uma diversidade de mecanismos [122] de expressão (Fig. 3.1), no entanto o que é tipicamente observável em estudos eletrofisiológicos é apenas o efeito sobre o potencial de membrana pós-sináptico (principalmente no soma) ou mudanças na distribuição estrutural e tamanho dos dendritos, muitas vezes sem controle simultâneo sobre a atividade pré e pós-sináptica. Talvez por isso, modelos teóricos geralmente tratam a variação da sinapse a partir de uma variável genérica, o peso sináptico  $W$ , considerada como equivalente à



H. Markram e M. Tsodyks, *Nature* 382, 1996.

**Fig. 3.2:** *A - Modelo de Tsodyks e Markram [102]. Gráficos demonstrando a modulação da amplitude (barras coloridas) de EPSPs em resposta a estímulos periódicos mediada pela plasticidade de curta duração: depressão (STD) e facilitação (STF). Considerando-se que a liberação de uma vesícula é estocástica, o que está representado equivale a uma média de ensemble entre várias repetições do mesmo estímulo. B - Modificação da intensidade da depressão de curta duração em sequência à indução de potenciação de longa duração (gráfico adaptado de Markram e Tsodyks, 1996 [113]). Os gráficos representam a resposta média a um estímulo de 7 EPSPs com uma frequência de 23Hz.*

amplitude do EPSP (à exceção do modelo fisiológico de W. Senn [123], e mais recentemente do modelo de R. P. Costa [124], que será discutido na seção 4.3).

Experimentalmente ainda existem controvérsias quanto ao local de expressão da LTP, especificamente em relação aos papéis dos neurônios pré e pós-sinápticos, mesmo que no geral seja aceita a existência de uma diversidade (apesar de ainda disputado [125]) dependente do tipo de célula, do local e da idade do animal [115, 126, 127, 128, 119]. Uma

das principais evidências para a expressão pré-sináptica, observada por H. Markram et al. [113], foi que a LTP não apenas altera a amplitude de cada sinal mas também a sua dinâmica de curta duração (STP), no caso regulada pré-sinápticamente [129]. A plasticidade de curta duração denota como os recursos de uma sinapse química estão sendo distribuídos entre estímulos consecutivos, e a sua plasticidade acarreta em uma alteração não apenas no ganho do sinal mas também as mudanças na estatística da sinalização entre os neurônios. Essa diferenciação é particularmente importante no sistema nervoso central onde, em contraste com junções neuromusculares e outras sinapses grandes e confiáveis, a probabilidade de liberação de vesículas por contato é, em geral, pequena [130, 131, 132].

No trabalho da seção 4.3 serão abordadas as consequências funcionais da discriminação entre plasticidade pré e pós-sináptica; porém, na seção 4.1, foram considerados apenas os pesos pós-sinápticos usuais.

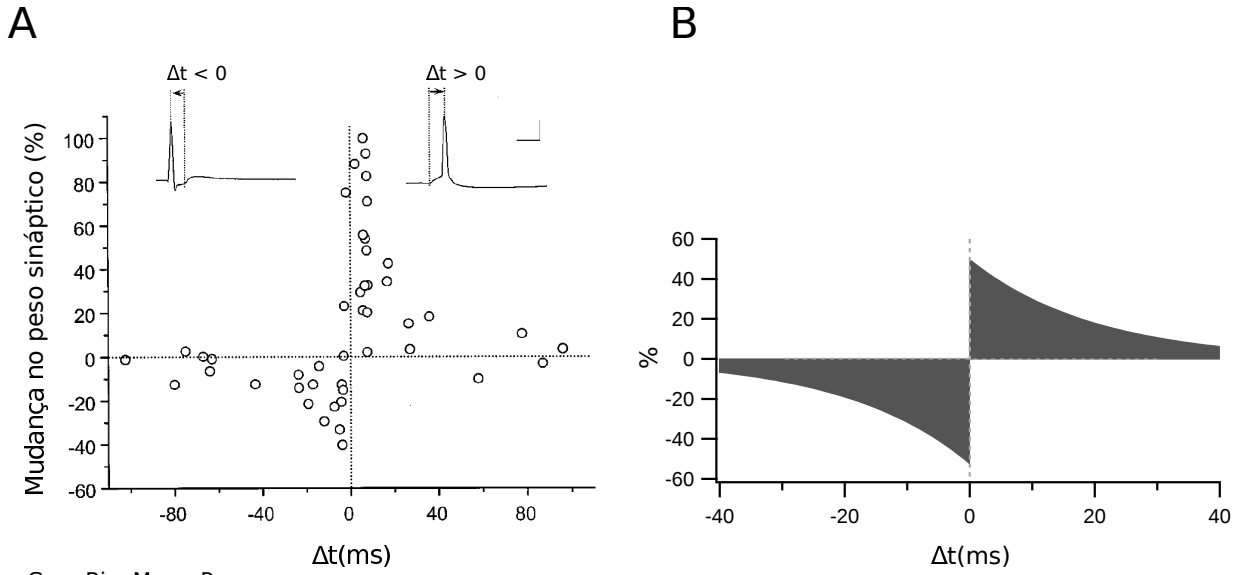
### 3.2.1 Plasticidade dependente dos tempos de disparo

Além de sinalização bioquímica, como se induz a plasticidade? O processo de plasticidade pode ser controlado pela própria atividade dos neurônios?

O controle de um processo tão complexo como esse poderia se dar por diversos fatores: a frequência e a distribuição dos tempos de disparo, a sobreposição de estímulos de diferentes sinapses (cooperatividade) [118], o nível de despolarização dos dendritos [133]. Em conjunto, poderiam ser resumidos em um protocolo de indução; no entanto, é difícil isolar todos esses parâmetros experimentalmente.

De uma longa história de trabalhos que contribuíram para a formulação do conceito de plasticidade dependente dos tempos de disparo (*Spike-timing-dependent plasticity* - STDP) [134], destacam-se, para a nossa interpretação fenomenológica, os trabalhos de H. Markram [113, 135], que observou a influência da ordem temporal dos disparos (para ou potenciação e depressão), e de G.-q. Bi e M.-m. Poo [136], que demonstraram que a intensidade desse fenômeno era proporcional à distância temporal entre os disparos (Fig. 3.3A). Um mecanismo conhecido para detecção de estímulos coincidentes é desempenhado pelos canais de NMDA (explicado na seção 2.1.2): bloqueado pelo lado de fora da célula por um íon de magnésio, para que se abram é preciso que a membrana já esteja despolarizada. Esse é o paradigma ao qual nos atemos, apesar de serem possíveis variações sobre esse comportamento que pode apresentar diferentes escalas de tempo [137, 134, 120] mesmo entre neurônios piramidais, dependendo do local e das condições específicas de cada experimento [138, 120].

A funcionalidade do STDP pode ser considerada uma forma de implementação de



G.-q. Bi e M.-m. Poo,  
*The Journal of Neuroscience* 18(24), 10464-10472 (1998).

**Fig. 3.3:** A - O STDP é manifestado pela modificação da amplitude dos sinais proporcional à diferença temporal entre os estímulos no experimento em células do hipocampo realizado por G.-q. Bi e M.-m. Poo [136]. B - Gráfico da equação 3.2.1 mostrando a mudança relativa dos pesos sinápticos no modelo de STDP [139].

causalidade temporal entre a atividade dos neurônios, e foi teorizada por W. Gerstner et al. [140] (e paralelamente, por L. Abbott e K. Blum [141, 142], em termos de taxas de disparo) que propuseram que a plasticidade de longa duração poderia aumentar a precisão temporal do processamento de informação baseado em potenciais de ação. Para implementação numérica a regra mais básica possível define se há potenciação ou depressão de acordo com a diferença entre os tempos de disparos dos neurônios pré ( $t_j$ ) e pós-sinápticos ( $t_i$ ). No modelo proposto por S. Song e L. Abbott [139], elaborado sobre os dados de G.-q. Bi e M.-m. Poo [136], a amplitude da variação dos pesos sinápticos decai exponencialmente com o intervalo de tempo entre os disparos:

$$\tau_{STDP} \frac{dW_{ij}}{dt} = W_{ij} \sum_{k=1}^{S_i} \sum_{l=1}^{S_j} F(t_i^k - t_j^l) ,$$

$$F(t_i - t_j) = \begin{cases} c_{pot} e^{-\frac{(t_i - t_j)}{\tau_{pot}}} & t_i > t_j \\ c_{dep} e^{\frac{t_i - t_j}{\tau_{dep}}} & t_i < t_j \end{cases} . \quad (3.2)$$

onde  $S$  é o número de potenciais de ação que estão sendo comparados e  $c_{pot}$ ,  $c_{dep}$ ,  $\tau_{pot}$  e

$\tau_{dep}$  são coeficientes e constantes de tempo ajustados de acordo com a forma da janela temporal (determinando o intervalo de tempo entre disparos que capaz de afetar  $W_{ij}$  significativamente, representado na fig. 3.3B).

À medida em que novos experimentos exploraram outros vínculos para a indução de STDP, como por exemplo quanto à frequência média de disparos [118, 143], começaram a ser necessárias a introdução de mais dependências para que esses modelos fenomenológicos mantivessem a sua compatibilidade com dinâmicas mais complexas. Vários modelos tem sido propostos para contornar esse problema, como a introdução de dependências diretas em outras variáveis, como o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico [98]. Em particular, destacamos o modelo de J. P. Pfister e W. Gerstner [144], que implementa dependências observadas em relação à frequência de disparos [118] considerando interações entre mais do que um disparo de cada neurônio, no caso entre tripletos:

$$\begin{aligned} \Delta W(t) = & - o_1(t)[A_2^- + A_3^- r_2(t - \epsilon)]\delta(t - t_{pre}) \\ & + r_1(t)[A_2^+ + A_3^+ o_2(t - \epsilon)]\delta(t - t_{pos}) . \end{aligned} \quad (3.3)$$

O peso sináptico é atualizado a cada disparo pré ( $t_{pre}$ ) ou pós-sináptico ( $t_{pos}$ ), sendo  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $o_1$  e  $o_2$  traços que somam a atividade em diferentes janelas de tempo e decaem exponencialmente, como no modelo de Song e Abbott (eq. 3.2.1):

$$\begin{aligned} \frac{dr_1(t)}{dt} &= -\frac{r_1(t)}{\tau_+} + \delta(t - t_{pre}) , \\ \frac{dr_2(t)}{dt} &= -\frac{r_2(t)}{\tau_x} + \delta(t - t_{pre}) , \\ \frac{do_1(t)}{dt} &= -\frac{o_1(t)}{\tau_-} + \delta(t - t_{pos}) , \\ \frac{do_2(t)}{dt} &= -\frac{o_2(t)}{\tau_y} + \delta(t - t_{pos}) . \end{aligned} \quad (3.4)$$

As constantes de tempo  $\tau_+$ ,  $\tau_x$ ,  $\tau_-$  e  $\tau_y$ , assim como os coeficientes  $A_2^+$ ,  $A_2^-$ ,  $A_3^+$  e  $A_3^-$ , são ajustados de acordo com medidas experimentais. Apesar de não apresentar *overfitting*, a alta variabilidade dos resultados que precisam ser ajustados a dados experimentais ruidosos pode vir a ser um problema. De forma equivalente, outros modelos tem sido propostos, como o de supressão, no qual, em um trem de disparos, disparos adicionais suprimem a plasticidade [143, 145] e o de ativação de NMDA, um dos poucos que considera  $W$  puramente pré-sináptico ajustando a sua dinâmica via STP [123].

A implementação direta de qualquer uma dessas regras demonstra um dos grandes problemas da plasticidade Hebbiana, que é a retroalimentação positiva [18, 101]: quanto

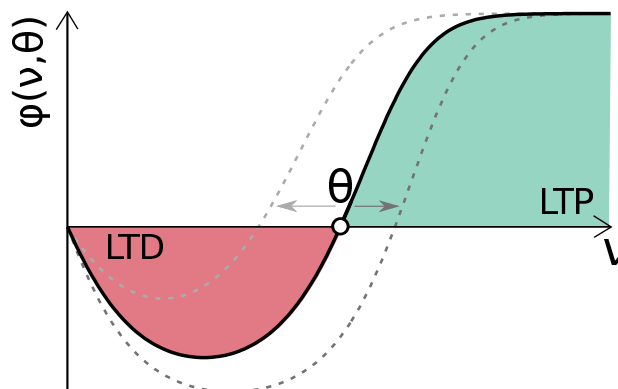
mais uma sinapse é ativada mais ela é potenciada, e estando mais forte acaba novamente sendo mais ativada, gerando um processo recorrente. Como resultado, os pesos sinápticos tendem a se acumular em dois valores extremos, o máximo e o mínimo.

Por último, observa-se também que a plasticidade em si pode ser afetada por diversos fatores como a presença de neuromodulação [146] ou até mesmo pela glia [147]. Mecanismos sistemáticos de modulação da própria plasticidade são chamados de metaplasticidade [148, 149]. Um dos modelos mais conhecidos que abordam esse tema é o de Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) [150], e também um dos mais antigos. Inicialmente proposto como um mecanismo para modelar o desenvolvimento de respostas seletivas a estímulos visuais com inspiração no desenvolvimento de campos receptivos no córtex visual, é eficaz para manter a estabilidade do sistema em certas circunstâncias. Também é conhecido como regra do limiar deslizante, pois define um valor  $\theta(t)$  de acordo com as taxas de disparo ( $\nu$ ) da célula pós-sináptica para definir se há mais ou menos LTP ou LTD:

$$\tau_{BCM} \frac{dW_{ij}}{dt} = \phi [\nu_j(t) - \theta(t)] \quad , \quad (3.5)$$

onde  $\phi$  é uma função não-monótona. O resultado é qualitativamente compatível com observações experimentais, considerando-se as suas limitações [151, 152].

A plasticidade tratada neste trabalho se refere apenas a conexões excitatórias. É importante ressaltar que conexões inibitórias também podem exibir plasticidade de longa duração e dependente dos tempos de disparo, apesar de apresentarem uma variação muito maior entre as suas formas do que as excitatórias [153, 154]. Por exemplo, um trabalho teórico recente demonstrou que uma dessas formas pode funcionar como reguladora para o balanço entre a excitação e a inibição em uma rede [99].



**Fig. 3.4:** Modelo BCM. O limiar  $\Theta$  é posicionado de acordo com a taxa de disparos pós-sináptica  $\nu$ , ajustando o balanço entre LTP e LTD.

### 3.3 Plasticidade homeostática

Homeostase é a capacidade de manutenção de uma função de um sistema. Em uma rede neural ela pode se referir a algum mecanismo de autorregulação que possibilite a estabilidade do estado de atividade de base da rede (*background state*) [155]. Em 1998, G. Turrigiano et al. e O'Brien et al. [32, 33] identificaram uma forma de plasticidade sináptica ao qual chamaram escalonamento homeostático, no qual as sinapses do neurônio são escalonadas por um fator multiplicativo em resposta a uma mudança drástica na sua atividade. Experimentalmente ainda não foi tão bem explorado quanto a plasticidade Hebbiana, e pode corresponder a processos em diferentes escalas de tamanho (célula, rede) e tempo (milissegundos, minutos, horas) [156]. É observado como uma resposta a perturbações externas [157], como a compensação da realimentação positiva da plasticidade Hebbiana [101] ou uma mudança drástica sobre estímulos sensoriais [158].

Não está claro se o alcance do seu controle abarcaria a atividade de uma célula de forma autônoma ou de um circuito ou sistema [159, 160]. Parece ser possível a existência de várias formas de homeostase que se coordenam em diferentes escalas, uma diversidade que acaba contribuindo para que os mecanismos de controle da homeostase ainda não estejam completamente esclarecidos [156]. A escala de ação poderia ser local, com ação apenas sobre um subgrupo de sinapses do neurônio [161], sobre a célula inteira [162], ou até mesmo uma sinalização difusa na rede de neurônios, englobando várias células (como por exemplo um fator glial) [163].

É importante ressaltar que a plasticidade neural não tem necessariamente natureza apenas sináptica, mas também pode afetar as propriedades intrínsecas de integração de sinais da célula [164]. Por exemplo, a excitabilidade da célula frente a um estímulo é regulada pela sua população de canais iônicos dependentes de voltagem que podem ser alterados, e o efeito da sua alteração pode ser entendido como uma modificação da derivada da função de entrada-e-saída do neurônio [165, 166]. Ainda não se sabe como seria a sua interação com a plasticidade sináptica com esse fim [167, 156] mas pelo menos isoladamente, os efeitos da plasticidade intrínseca na atividade de uma rede estão bem descritos [168, 169, 170, 21].

Existem ainda outros mecanismos de plasticidade sináptica que não categorizamos entre associativos e homeostáticos. Exemplos frequentemente aplicado em estudos teóricos são a normalização sobre todas as sinapses de um neurônio, que equivaleria a uma competição por recursos necessários ao seu funcionamento [171, 172], e a plasticidade heterossináptica, que resulta dos protocolos de LTP e LTD sobre as sinapses que não são diretamente estimuladas [173, 174]. O caso específico do escalonamento homeostático pode ser considerado



tanto homossináptico quanto heterossináptico, já que afeta tanto as sinapses diretamente estimuladas quanto outras vizinhas.

Os trabalhos apresentados no capítulo seguinte são focados no escalonamento homeostático, em particular no modelo proposto por van Rossum et al. [162]. Observando que o processo de plasticidade se inicia com um atraso em relação à perturbação da atividade, a relação com a atividade neural é implementada por meio de um traço da frequência ( $\bar{\nu}$ ), que tende ao valor momentâneo da frequência de disparos  $\nu$  com a constante de tempo  $\tau$ :

$$\tau \frac{d\bar{\nu}}{dt} = \nu - \bar{\nu} \quad , \quad (3.6)$$

Presume-se que  $\bar{\nu}$  possa corresponder a algum marcador de atividade, como um sensor de cálcio. O escalonamento dos pesos excitatório  $W$  varia então em função da diferença entre  $\bar{\nu}$  e uma frequência-alvo  $k$ :

$$\tau_w \frac{dW}{dt} = W \left( 1 - \frac{\bar{\nu}}{k} \right) \quad , \quad (3.7)$$

sendo  $\tau_w$  a constante de tempo, que deve ser bem longa (minutos ou horas).

Na seção 4.2 dos resultados serão exploradas as consequências de uma dependência pré-sináptica no escalonamento proposta por D. Buonomano para melhorar a estabilidade de uma rede [175]. Apesar de apresentar propriedades interessantes do ponto de vista do controle de atividade temporal da rede, essa dependência não foi observada em sinapses corticais até o momento, mas é encontrada por exemplo em junções neuromusculares [157].

## Capítulo 4

# Resultados

Os resultados deste trabalho de doutorado podem ser separados em três partes. A primeira, que deu continuação à pesquisa iniciada no mestrado, trata do estudo de uma forma de codificação de informação em redes neurais com conexões recorrentes. Os resultados, apresentados nas conferências XXXVIII ENFMC, em 2014, e 2nd Advanced Studies in Neuroscience, em 2015, foram publicados em um artigo na revista *Physica A* [37]. A segunda parte caracteriza a manutenção de um estado basal pelo escalonamento homeostático, também em uma rede com conexões recorrentes. Os seus resultados preliminares foram apresentados no 9º congresso do IBRO (*International Brain Research Organization*), em 2015, e no 1º Encontro Nacional de Física Estatística, também em 2015, e estão sendo compilados em um artigo a ser submetido em 2018. A terceira parte foi desenvolvida durante o estágio sanduíche na Universidade McGill sob orientação do Prof. Per Jesper Sjöström em 2016. Foram estudados os efeitos do local de expressão da plasticidade sináptica sobre a funcionalidade dessas conexões. O trabalho foi apresentado na conferência *Neuroscience 2016* da *Society for Neuroscience* e também está em etapa de redação um artigo a ser submetido ainda no primeiro semestre de 2018. O estágio também proporcionou a participação em duas publicações: um artigo de revisão sobre o assunto estudado, publicado na revista *Philosophical Transactions of the Royal Society B* [38], e um comentário de perspectiva [176] na revista *Nature Neuroscience* sobre um artigo que discute a ideia de que a distribuição dos pesos sinápticos de uma rede pode ser otimizada de acordo com a forma de codificação de informação [177].

### 4.1 Codificação por tempos de disparo em uma rede recorrente

Intervalos de tempo entre potenciais de ação são possíveis vias de codificação de informação no processamento neural [68, 52]. Porém, por se tratar de um sistema ruidoso

[67] o seu papel é controverso [66, 70], muitas vezes desconsiderado frente a grandezas mais robustas, como frequências de disparos [178], apesar de também ser possível que ambas as formas sejam complementares, tratando-se de canais multiplexados [179, 180, 181]. Trabalhos experimentais que detectam a presença de padrões temporais de potenciais de ação repetidos, dentro de limites estatísticos, por exemplo nos córtices visual [182] e auditório [183, 184], o que contribuiria para corroborar a representação de informação por intervalos de tempo nesses sistemas [68]. Esse paradigma já foi bem estudado no contexto da propagação de sinais em redes neurais *feedforward* [68, 185, 186], porém na presença de conexões recorrentes os modelos ainda não são satisfatórios. Vários mecanismos já foram propostos para essa implementação, entre os quais a definição de atrasos axonais [187], a arquitetura detalhada da rede [188] e diversas formas de plasticidade sináptica [189, 190, 191, 192, 193, 194, 195], porém continua sendo um problema a manutenção de atividade estável (i.e. evitando sincronização generalizada), além da pequena capacidade de memória nesses casos.

O trabalho a seguir consistiu na caracterização do funcionamento de uma rede de neurônios com conexões recorrentes aleatórias que evolui sob escalonamento sináptico homeostático dependente da atividade pré-sináptica (EDP). Essa regra foi proposta por D. Buonomano [175] como solução para alguns dos problemas de estabilidade apresentados pelo escalonamento sináptico homeostático em redes recorrentes (ESH, eq. 3.7) e consiste na introdução de uma dependência em  $\bar{v}_j$ , o traço da atividade do neurônio pré-sináptico  $j$  (eq. 3.6):

$$\tau_w \frac{dW_{ij}}{dt} = W_{ij} \bar{v}_j (\bar{v}_i - k) \quad . \quad (4.1)$$

O ESH é um fenômeno observado experimentalmente, que funciona como uma realimentação negativa para o ajuste da atividade de base de cada neurônio [156]. No entanto, a proposta de modelo básico para o seu funcionamento [162] é vulnerável a instabilidades e oscilações globais da rede [175, 20]. O EDP contrabalancearia o fato do ESH agir de forma global sobre todas as sinapses recebidas por uma célula, pois regula cada conexão de acordo tanto com a atividade do neurônio pós-sináptico quanto com a do pré-sináptico correspondente. No entanto, essa nova dependência acaba introduzindo também um caráter anti-Hebbiano à regra, modificando as suas propriedades computacionais. De fato, como relatado por Liu et al. [196, 197], a aplicação da regra dá origem a uma rede seletiva, que gera respostas distintas que associam tempos de disparo precisos a estímulos externos, mesmo que estes sejam apenas levemente diferentes, demonstrando que além de manter a homeostase da frequência de disparos ela também aprende a distinguir diferentes padrões

de excitação.

Nossa abordagem se baseou nos trabalhos de Liu et al. [196, 197], mas com um aumento da capacidade da rede para a reprodução de sequências, sobre a qual foi feita a análise de parâmetros com efeito mais específico, como as escalas de tempo da plasticidade e a imposição de limites sobre as sinapses. Para isso, foram feitas simulações utilizando o modelo de Izhikevich (seção 2.2.2) em redes de 500 neurônios, e caracterizadas quantitativamente através de uma medida de correlação da precisão e da confiança dos tempos de disparo [182]. Com isso foi possível monitorar a dinâmica da rede como um todo e estimar a capacidade de diferentes estímulos que a rede consegue associar univocamente com respostas na forma de padrões de atividade. Por fim, determinamos intervalos de parâmetros que apresentaram otimização do aprendizado enquanto a atividade da rede foi mantida estável, evitando os regimes de sincronização excessiva (*synfire explosion* [191]).

#### 4.1.1 Métodos e descrição do sistema

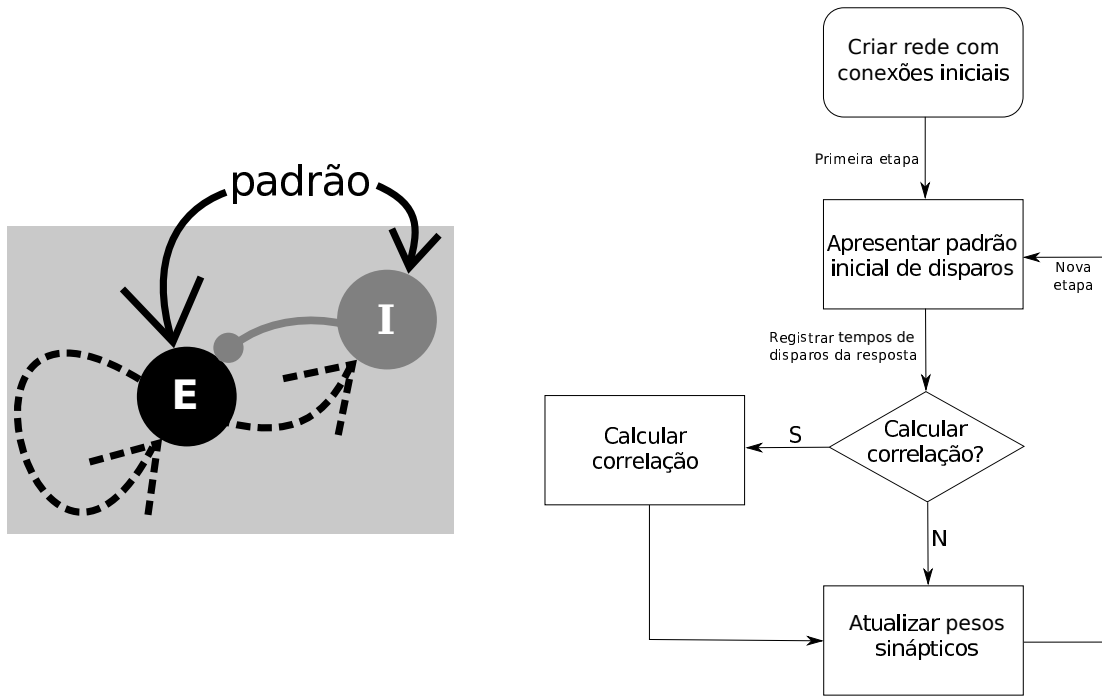
Foram simuladas redes de  $N = 500$  neurônios, sendo desses 80% excitatórios ( $N_e = 400$ ) e 20% inibitórios ( $N_i = 100$ ), utilizando o modelo de Izhikevich (descrito na seção 2.2.2). Os parâmetros utilizados estão na tabela 4.1, e o estímulo recebido pelo neurônio  $i$  tem a forma:

$$I_i(t) = I_i^{ext}(t) + I_i^{syn}(t) . \quad (4.2)$$

	$a$ ( $\frac{m}{s}$ )	$b$ ( $\mu S$ )	$c$ (mV)	$d$ (pA)	$C$ (pF)	$v_r$ (mV)	$v_t$ (mV)	$v_{peak}$ (mV)	$k$ ( $\frac{\mu S}{mV}$ )
Exc(RS)	0.01	5	-60	400	100	-60	-50	50	3
Inib(FS)	0.15	8	-55	200	20	-55	-40	25	3

**Tab. 4.1:** *Parâmetros do modelo de Izhikevich [88], para neurônios piramidais (excitatórios, com regime de disparos regular) e interneurônios (inibitórios, com regime de disparos rápido).*

As equações foram integradas pelo método de Euler com passo temporal de 1 ms exceto por  $V_i(t)$ , integrado com passo de 0.5 ms. À exceção da figura 4.5, na qual as componentes são modificadas, a amplitude de  $I_i^{syn}(t)$  é dividida entre quatro condutâncias controladas pelos receptores de AMPA, NMDA, GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> (seção 2.1.2):



**Fig. 4.1:** *A - Representação da rede simulada. Um padrão externo estimula a rede (limitada pelo retângulo cinza claro) formada por neurônios excitatórios (círculo preto) e inibitórios (círculo cinza escuro). As sinapses excitatórias são plásticas (linhas pontilhadas), enquanto as inibitórias são fixas (linhas contínuas). B - Fluxograma da simulação.*

$$I_i^{syn}(t) = g_i^{AMPA}(t)V_i(t) + g_i^{GABA_A}(t)(V_i(t) + 70 \text{ mV}) + g_i^{NMDA}(t)V_i(t)h(V_i) + g_i^{GABA_B}(t)(V_i(t) + 90 \text{ mV}), \quad (4.3)$$

sendo  $h(V_i)$  a dependência em voltagem causada pelo magnésio ( $Mg^{2+}$ ) nos canais de NMDA:

$$h(V_i) = \left( \frac{V_i + 80 \text{ mV}}{60 \text{ mV}} \right)^2 \left[ 1 + \left( \frac{V_i + 80 \text{ mV}}{60 \text{ mV}} \right)^2 \right]^{-1}. \quad (4.4)$$

Todas as condutâncias apresentam decaimento exponencial (ver seção 2.2.3) com as escalas de tempo  $\tau_{AMPA} = 5 \text{ ms}$ ,  $\tau_{NMDA} = 150 \text{ ms}$ ,  $\tau_{GABA_A} = 6 \text{ ms}$  e  $\tau_{GABA_B} = 150 \text{ ms}$ . O intervalo de atraso de cada sinapse ( $D$ ) é fixado em 1 ms e 2 ms para conexões excitatórias e inibitórias, respectivamente.

O número de sinapses distribuídas aleatoriamente sobre a rede foi determinado de acordo com o *input* total de cada neurônio:  $0.12 N_e$  conexões excitatórias e  $0.2 N_i$  conexões inibitórias para as células excitatórias e  $0.2 N_e$  conexões excitatórias para inibitórias, que não recebem conexões inibitórias nesse caso.

Um pequeno valor inicial foi atribuído para cada conexão:  $W_{exc \rightarrow exc}^{inic} = 0.2 \text{ nS}$  entre neurônios excitatórios,  $W_{exc \rightarrow inib}^{inic} = 0.04 \text{ nS}$  de um excitatório para um inibitório e  $W_{inib \rightarrow exc}^{inic} = 0.4 \text{ nS}$  de um inibitório para um excitatório (fig. 4.1). Os valores iniciais  $W_{ij}^{inic}$  foram determinados de forma que a rede se mantivesse em um estado quiescente enquanto não houvesse um estímulo externo.

No decorrer da simulação os pesos sinápticos foram atualizados em passos de tempo discretos, da mesma forma que na ref. [175], pois apresentam uma dinâmica bem mais lenta do que a dos neurônios. Para isso foram definidas etapas de tempo, que são blocos que se iniciam com um padrão de disparos suscitado externamente sobre a rede e compreendem a atividade subsequente até o retorno à quiescência. Cada um desses padrões iniciais foi composto por um grupo de neurônios (7% do total da rede) disparando em sincronia. Ao final de cada etapa os pesos sinápticos são atualizados, sendo que as sinapses inibitórias não são submetidas à plasticidade e as sinapses excitatórias são modificadas pelo escalonamento homeostático com dependência pré-sináptica (EDP). A equação discretizada segue:

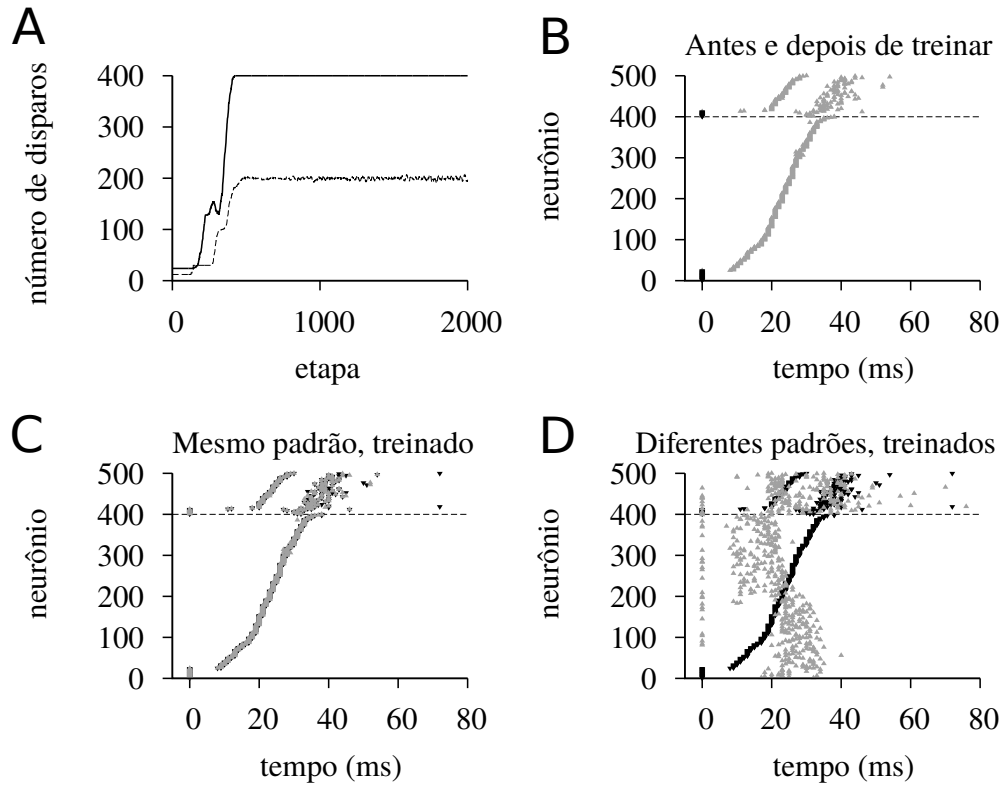
$$W_{ij}^{T+1} = W_{ij}^T + \alpha_W A_j^T (A_{goal} - A_i^T) W_{ij}^T, \quad (4.5)$$

sendo  $A_i^T$  uma média acumulada (traço) sobre o número de disparos ( $S_i^T$ ) do neurônio  $i$  na etapa  $T$ .  $A_{goal}$  é a atividade-alvo do neurônio, fixada em 1(2) disparos por etapa para neurônios excitatórios(inibitórios). A dinâmica de  $A_i$  segue:

$$A_i^{T+1} = A_i^T + \alpha_A (S_i^T - A_i^T). \quad (4.6)$$

As taxas de crescimento de  $W_{ij}^T$  e  $A_i^T$  são  $\alpha_W = 0.01$  e  $\alpha_A = 0.05$ , respectivamente, exceto no gráfico 4.3C, no qual  $\alpha_A = 1$ . Os pesos são limitados pelos valores máximos  $W_{exc \rightarrow exc}^{max} = 1.5 \text{ nS}$  e  $W_{exc \rightarrow ini}^{max} = 0.45 \text{ nS}$ , para evitar que as sinapses adquirissem valores suficientemente elevados de tal forma que tivessem a capacidade de excitar um potencial de ação em uma célula pós-sináptica de forma independente. Essa restrição foi levantada em alguns resultados, os quais estão propriamente indicados nas legendas.

Para a plasticidade de curta duração utilizamos um modelo bastante simplificado que implementa só facilitação, ou só depressão, eliminando a não-linearidade [4, 88]. A dinâ-



**Fig. 4.2:** *Atividade da rede com dois padrões treinados simultaneamente, apresentados em etapas alternadas. A - Número total de disparos por etapa separados entre neurônios excitatórios (linha contínua) e inibitórios (pontilhada). B, C e D - Superposição de rasterplots (representação dos tempos de disparo de cada neurônio da rede) de duas etapas diferentes. Neurônios 1-400 são excitatórios, 401-500 são inibitórios, e estão ordenados de acordo com o tempo do primeiro disparo na primeira etapa. B - Respostas para um mesmo padrão inicial (preto) e depois (cinza) do aprendizado. Antes do treinamento, não existem conexões fortes suficientes para propagar a atividade pela rede, então apenas os disparos estimulados externamente são observados. C - Respostas em duas etapas distintas para um mesmo padrão já aprendido. A medida de correlação entre elas é  $C^{TT'} = 0.99$ . D - Respostas para dois padrões diferentes, ambos treinados. A medida de correlação entre elas é  $C^{TT'} = 0.037$ .*

mica foi introduzida por apenas uma variável ( $x_j$ , cujo valor tende exponencialmente para o valor unitário) para cada neurônio pré-sináptico  $j$ :

$$\tau_x \frac{dx_j}{dt} = 1 - x_j(t) \quad , \quad (4.7)$$

sendo  $\tau_x \approx 150$ ms. Partindo-se de  $x_j=1$ , a cada disparo de  $j$  ela é multiplicada por  $p_j$ ,

$$x_j \leftarrow p_j x_j \quad , \quad (4.8)$$

o que acarreta no aumento ou diminuição da amplitude quantal do neurônio pós-sináptico  $i$  (figura 3.2):

$$\tau_{gq} \frac{dg_{i,q}}{dt} = -g_{i,q}(t) + \sum_j x_j(t) W_{ij} \delta(t - t_{d_j} + D_{ij}) \quad . \quad (4.9)$$

Assim,  $p_j > 1$  acarreta em potenciação, e  $p_j < 1$  em depressão. Para os resultados apresentados a seguir usamos somente depressão, com  $p_j = 0.6$ .

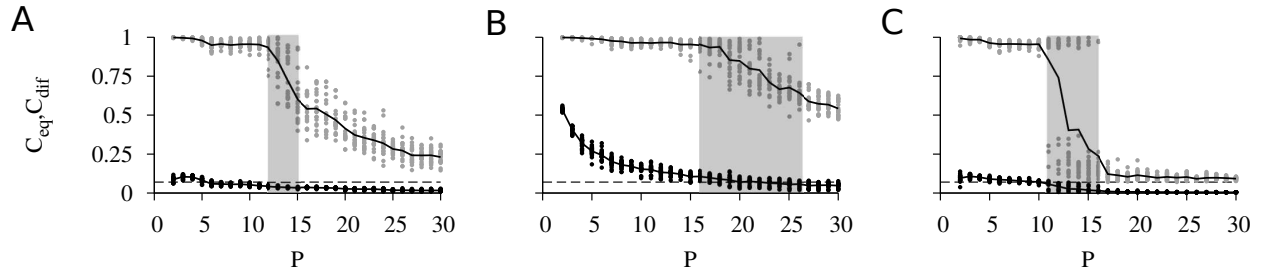
### 4.1.2 Treinamento da rede e medida de correlação

A rede pode aprender um padrão caso a sua indução seja repetida através de várias etapas da simulação. Durante o treinamento os padrões iniciais foram apresentados em uma sequência de repetição cíclica entre etapas, porém os resultados não diferiram, por exemplo, de uma apresentação aleatória. Primeiramente apresentamos o caso mais simples, no qual foram armazenadas apenas dois padrões de disparos. Antes do aprendizado, a atividade induzida por um estímulo na rede é pequena, ou inexistente (Fig. 4.2A; entre as etapas 1 e 100), visto que os valores iniciais dos pesos excitatórios são baixos. Dessa forma, em uma rede pré-aprendizado apenas as células diretamente forçadas conseguem disparar, e a atividade não é propagada pelos seus neurônios pós-sinápticos (Fig. 4.2B).

A matriz de pesos sinápticos é modificada de forma que a atividade desenvolvida pela rede tenda ao valor ideal definido como  $A_{goal}$  (Fig. 4.2A). Enquanto os padrões são aprendidos, o que demora pelo menos 500 etapas, um caminho de conexões *feedforward* correspondente a cada um deles é formado pela rede [198]. Ela funciona então como uma espécie de dispositivo de memória espaço-temporal, já que associa respostas completas e distintas para cada padrão treinado (Figs. 4.2C e D). Para determinar a capacidade máxima de funcionamento dessa memória simulamos o aprendizado simultâneo de até 30 padrões diferentes em uma mesma rede.

Nos artigos publicados anteriormente [196, 197] as simulações tiveram duração de aproximadamente mil etapas (cada uma com duração máxima de 100ms). Levando em conta que tempos típicos de escalonamento homeostático na ordem de horas [199] ou mesmo dias [156], e que em simulações com um número maior de padrões a convergência da atividade média demora mais para acontecer, acompanhamos o sistema por intervalos de tempo prolongados (até mais de 30 mil etapas, o que corresponderia a aproximadamente 5 h).





**Fig. 4.3:** Capacidade de memória da rede. *A* - Correlações médias entre etapas iniciadas com o mesmo padrão (círculos cinzas) ou com padrões diferentes (círculos pretos) em função do número de padrões sendo treinados simultaneamente ( $P$ ). Cada ponto é o valor médio  $C_{eq}$  (cinza) ou  $C_{dif}$  (preto), de um total de 20 simulações por  $P$  (para uma rede depois de 35000 etapas), e a linha preta representa a média entre eles. Para comparação, a linha tracejada indica o valor mínimo de correlação possível entre duas etapas que se iniciam com a mesma condição inicial ( $C^{TT'} = 0.07$ ) e a faixa cinza claro indica a zona de transição entre a recuperação completa dos padrões e o aparecimento de falhas. *B* - O mesmo que *A*, porém sem a limitação nos pesos sinápticos. *C* - Mesmo que *A*, mas com  $\alpha_A = 1$ .

Utilizamos uma medida de correlação ( $C^{TT'}$ ) para comparar os tempos de disparo dos neurônios excitatórios entre duas etapas,  $T$  e  $T'$ . Ela corresponde a uma justaposição dos *rasterplots* na forma de uma Gaussiana com tolerância de largura  $\sigma = 1$  ms:

$$C^{TT'} = \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{k=1}^{S_i^T} \exp \left[ -\frac{(t_{i,k}^T - t_{i,l}^{T'})^2}{2\sigma^2} \right], \quad (4.10)$$

onde  $t_{i,k}^T$  é o tempo do  $k$ -ésimo disparo do neurônio  $i$  na etapa  $T$  e  $t_{i,l}^{T'}$  é o  $l$ -ésimo disparo do mesmo neurônio na etapa  $T'$ , o qual é o mais próximo, temporalmente, de  $t_{i,k}^T$ . O fator de normalização  $\gamma$  corresponde ao maior valor entre as atividades totais da rede nas etapas  $T$  e  $T'$ , ou valor esperado  $A_{goal}N_e$ :

$$\gamma = \text{MAX} \left( \sum_{i=1}^{N_e} S_i^T, \sum_{i=1}^{N_e} S_i^{T'}, A_{goal}N_e \right). \quad (4.11)$$

Como resultado, o valor de correlação pode ser baixo ( $C^{TT'} \approx 0$ ) tanto caso os neurônios sejam temporalmente imprecisos quanto caso eles sejam pouco confiáveis (disparando

menos ou mais vezes por etapa do que o fixado). Do contrário, a correlação máxima é  $C^{TT'} \approx 1$  caso ambas as etapas repitam a mesma sequência de disparos com precisão. Um valor maior para  $\sigma$  resulta em curvas achatadas na direção de  $C = 1$ , porém não captura nenhuma informação adicional sobre o sistema.

Para uma caracterização mais geral comparamos a similaridade entre as atividades de duas etapas deflagradas pelo mesmo padrão inicial pelo valor médio de correlação  $C_{eq}$ :

$$C_{eq} = \frac{1}{PN_T} \sum_{\mu=1}^P \sum_{T=T_i}^{T_f} C^{TT'}, \quad (4.12)$$

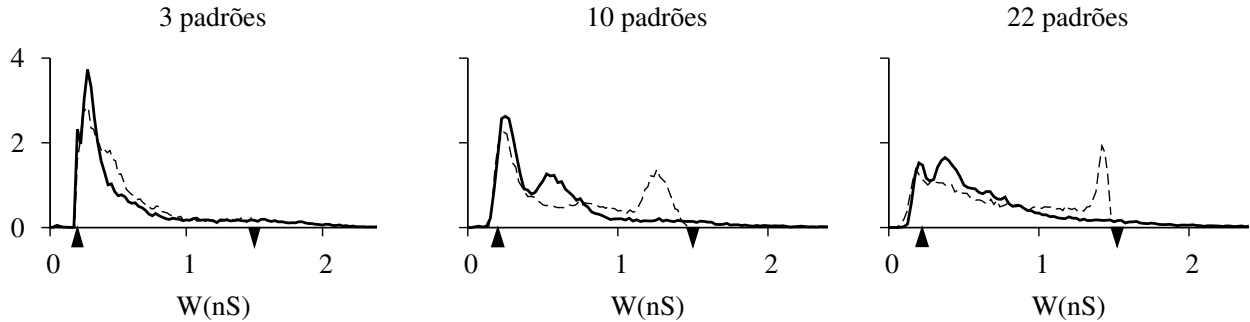
no qual  $P$  é o número total de padrões iniciais a serem aprendidos pela rede,  $\mu$  é o índice de cada um desses padrões,  $T_i$  e  $T_f$  são a primeira e a última etapas usadas para calcular  $C$ , respectivamente, de forma que o número total de etapas utilizadas para computar o valor de  $C_{eq}$  é  $N_T = T_f - T_i$ , e  $T'$  é a última etapa com a mesma condição inicial de  $T$  anterior a  $T$ . Com o objetivo de verificar se a rede conseguiria diferenciar entre padrões treinados também calculamos  $C_{dif}$ , no qual  $T'$  varre as etapas com condições iniciais distintas (em relação a  $T$ ) no último ciclo de treinamento:

$$C_{dif} = \frac{1}{PN_T} \sum_{\mu=1}^P \sum_{T=T_i}^{T_f} C^{TT'}. \quad (4.13)$$

À medida em que se aumenta o número de padrões treinados, chega-se a um valor no qual a qualidade da recuperação da memória é prejudicada. Isso pode ser observado diretamente na diminuição do valor de  $C_{eq}$  (Fig. 4.3), que indica diferenças nos tempos de disparo de duas etapas correspondentes a apresentações consecutivas do mesmo padrão. Para a rede de 500 neurônios esse processo ocorre quando mais do que 12 padrões são treinados simultaneamente (Fig. 4.3A), de forma que essa foi considerada a capacidade de memória da rede.

Para distinguir os efeitos da limitação sobre os pesos sinápticos as simulações foram repetidas sem restrições ao valor máximo de  $W$  (Fig. 4.3B). Como resultado a capacidade da rede é maior (em torno de 16 padrões); porém, se apenas um número limitado de padrões estiver sendo treinado, a correlação entre as respostas de diferentes padrões também aumenta em comparação com o caso limitado (Fig. 4.3B;  $P < 10$ ). O que acontece é que nesses casos as respostas acabam misturadas em decorrência da possibilidade de ativação de neurônios pós-sinápticos com um número menor de disparos pré-sinápticos.

### 4.1.3 Traços de memória controlam transição entre modos de aprendizagem



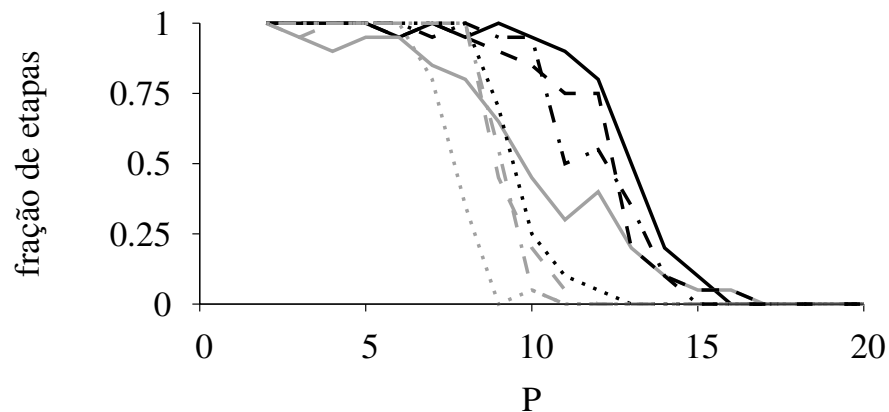
**Fig. 4.4:** Histogramas normalizados para as distribuições sinápticas típicas de todas as conexões entre neurônios excitatórios após 47000 etapas. O número de padrões treinados em cada gráfico foi de 3, 10 ou 22 (os valores correspondentes de  $C_{eq}$  podem ser vistos na figura 4.3A), com ou sem a limitação nos pesos (linha tracejada e linha contínua, respectivamente). As flechas indicam o valor inicial dos pesos (para cima) e o valor máximo dos pesos nas simulações com limitação (para baixo).

O traço de atividade foi incluído na regra de homeostase como uma forma de introduzir o tempo de atraso observado entre a mudança na atividade dos neurônios e o escalonamento sináptico [162]. É interessante notar que ele também funciona como um *buffer* que mantém uma memória da atividade neural através das etapas. No limite de  $\alpha_A = 1$ , correspondente à atualização instantânea do traço de atividade (i.e. a dependência é direta em relação apenas à atividade da etapa prévia) o gráfico de correlação (Figura 4.3C) mostrou não só uma capacidade total menor como também uma região na qual o reconhecimento do padrão é estocástico, funcionando ora sim ora não, tomando a forma de uma região de coexistência sobre uma transição abrupta entre a recuperação ou não da trajetória de atividade, sem casos intermediários. Isso ocorre porque, como o traço de atividade não carrega informação entre as etapas, os pesos são sempre otimizados para o último padrão apresentado, e de certa forma esquecendo os anteriores.

Pode-se caracterizar a capacidade de armazenamento da rede segundo a distribuição de pesos sinápticos em três regimes de funcionamento: abaixo da capacidade máxima, próximo à capacidade máxima, e além da capacidade máxima. Na figura 4.4 estão representados os correspondentes histogramas de pesos sinápticos para os casos com e sem o limite  $W_{max}$ .

Em ambos, quando abaixo da capacidade máxima, percebe-se que a distribuição tem um pico para pequenos valores de  $W$ . Na proximidade à capacidade máxima, no entanto, esse pico tende a diminuir, e no caso limitado observa-se um novo pico próximo a  $W_{max}$ , diretamente causado por essa limitação rígida. Já no caso ilimitado a população com valores altos de  $W$  tende a continuar aumentando, desenvolvendo também um segundo pico em um valor maior do que  $W^{init}$ , porém se mantendo naturalmente limitada a  $W \approx 2.0$  nS. Interpretamos isso como uma consequência natural da dinâmica de aprendizado: à medida em que o número de padrões aumenta a distribuição de pesos tende a um formato unimodal por seguir uma regra dependente do próprio valor do peso sináptico [162]. Quando além da capacidade máxima, o pico para valores baixos é eliminado em ambos os casos, visto que o valor inicial de  $W$  não é um valor estável. Isso significa que a rede pode aprender padrões novos enquanto houver conexões passíveis de serem sobrescritas, o que resulta em uma menor competitividade entre padrões e uma maior capacidade de armazenamento no caso ilimitado.

#### 4.1.4 A dinâmica da inibição influencia a capacidade de memória



**Fig. 4.5:** Curvas representando a fração de etapas em que a recuperação de um padrão foi considerada satisfatória (com  $C^{TT'} > 0.9$ ) em função do número de padrões sendo treinados simultaneamente. Quatro formas de inibição são comparadas: a configuração com  $GABA_A$  e  $GABA_B$  (linha preta contínua), a com sinapses inibitórias inefetivas ( $W_{ie} = 0$ ; linha cinza pontilhada), a com apenas  $GABA_A$  mas com o dobro da amplitude original (linha cinza tracejada) e a com apenas  $GABA_B$  (linha tracejada preta). Também foram testadas redes sem a contribuição do NMDA, com (com e sem  $GABA_A$ , linha cinza contínua e linha preta pontilhada, respectivamente) e sem (com e sem  $GABA_A$ , linhas traço-e-ponto preta e cinza, respectivamente) a corrente inibitória lenta  $GABA_B$ .

Levando em consideração que as interações inibitórias têm uma particular significância sobre a precisão dos tempos de disparo [52, 182, 200], testamos a contribuição do formato da corrente inibitória, alternando as suas componentes que possuem diferentes escalas de tempo. A componente AMPA, que é necessária para a iniciação da atividade na rede (ver seção 2.1.2), não foi alterada. Foram simuladas 20 redes diferentes com cada valor de  $P$ , e as correlações foram calculadas após a estabilização da aprendizagem em cada uma delas. Os resultados estão na Figura 4.5, onde cada curva representa a fração de simulações que apresentou  $C_{eq} > 0.9$ .

O sistema consegue reconhecer um número limitado de padrões mesmo na ausência de inibição, porém a recuperação é levemente mais robusta na presença de, ao menos, GABA<sub>A</sub>. A inclusão de uma componente excitatória com decaimento mais lento mediada por receptores NMDA gerou um prolongamento da atividade de resposta, de forma um pouco mais próxima às observações *in vitro* [183]. No entanto, na ausência de inibição a corrente mediada por NMDA contribui para a diminuição da já limitada capacidade da rede.

A introdução de uma corrente inibitória com decaimento lento, no caso mediada por receptores do tipo GABA<sub>B</sub>, foi responsável pelo maior aumento da capacidade da rede. No caso da ampliação da componente GABA<sub>A</sub>, que manteria o balanço entre o estímulo total excitatório e inibitório, o resultado é menos eficiente, apesar de ainda ser melhor do que o caso sem inibição. Na figura 4.5 pode-se observar que GABA<sub>A</sub> não chega a alterar o número máximo de padrões bem recuperados, apesar de melhorar a confiabilidade da recuperação. Na ausência da componente NMDA, mas ainda com GABA<sub>B</sub>, a capacidade máxima da rede não é modificada, porém apresenta menor confiabilidade. A configuração otimizada, afinal, foi composta por ambas as componentes de decaimento lento e rápido, excitatórias e inibitórias. Além disso, a alteração direta da amplitude de GABA<sub>B</sub> sozinha não causa aumentos adicionais da capacidade, sendo aparente um equilíbrio necessário entre a entrada total excitatória e inibitória.

#### 4.1.5 Conclusões

Esses resultados exploraram uma forma de plasticidade sináptica homeostática e anti-Hebbiana para gerar uma rede associativa com precisão temporal nos disparos. Observamos que, quanto mais padrões estão sendo aprendidos ao mesmo tempo, maior é a competição entre o conjunto de sinapses potenciadas. Logo, a remoção dos limites sobre a força das sinapses disponibiliza um volume maior no espaço de pesos, o que ameniza a competição e resulta em uma maior capacidade da rede. O risco de potenciação excessiva é compensado

pela existência de um limite natural (devido à dependência multiplicativa da plasticidade sobre o peso [162]); no entanto, a presença de conexões muito fortes gera um comprometimento da separação entre padrões treinados, pois a correlação entre eles aumenta.

Quando o traço de atividade é integrado sobre uma janela temporal maior, ou seja, com um  $\alpha_A$  menor, a capacidade da rede de armazenar padrões simultaneamente aumenta. Isso indica que a dinâmica do traço influencia a capacidade da rede de manter memórias anteriores [201]. Seria interessante comparar esse resultado com o trabalho recente que demonstrou que, caso a plasticidade homeostática tenha finalidade de balancear a instabilidade da plasticidade Hebbiana ela necessita de traços de atividade com escala de tempo equivalente [202].

Por fim, observamos que a presença de uma corrente inibitória com decaimento lento, no caso regulada por receptores  $GABA_B$ , propicia a reprodução de padrões com maior precisão. Esse resultado está mais relacionado a uma inibição mais extensa do que ao balanço entre excitação e inibição [200], pois a capacidade da rede com  $GABA_B$  é maior mesmo sem a corrente regulada por NMDA. Do contrário o caso em que a amplitude de  $GABA_A$  é maior resultaria em uma maior capacidade.

Não foi necessária a definição de distâncias físicas, como atraso axonal [187] ou uma arquitetura detalhada [188] para a geração de sequências de disparo precisas, porém o seu efeito combinado ser explorado futuramente. Outra possibilidade seria a proposição de modificações adicionais na regra EDP que propiciassem melhor estabilidade, assim como a recuperação de padrões sobre uma rede não quiescente. A dificuldade em manter a atividade sob controle nos levou a estudar as características da rede sob escalonamento homeostático para tentar definir requisitos para estabilidade, o que constitui a segunda parte do trabalho.

## 4.2 Estabilidade da atividade basal de uma rede com conexões recorrentes

A segunda etapa do trabalho teve como objetivo o estudo de condições necessárias para a rede conseguir manter uma atividade de base fisiologicamente compatível, sendo estável e autossustentada a baixas frequências [29, 24].

Através de um modelo simplificado de campo médio exploramos dependências necessárias para essa regulação através do escalonamento homeostático: a relação entre sinapses recorrentes ou externas, com estímulos excitatórios ou inibitórios. A partir desses resultados foi possível também fazer uma comparação com a simulação detalhada da rede de

neurônios, utilizando o modelo de integração-e-disparo.

### 4.2.1 Métodos e Descrição do sistema

Um modelo de campo médio para a frequência ( $\nu$ ) de uma rede pode ser montado a partir da separação de um estímulo externo  $\Theta$  e um estímulo recorrente ponderado pelo peso sináptico médio excitatório  $W_e$ :

$$\nu = \Theta + \nu \left( \gamma_e \frac{W_e}{W_{e_0}} \right), \quad (4.14)$$

onde  $\gamma_e$  é uma constante de proporcionalidade e  $W_{e_0}$  é uma normalização. As conexões inibitórias são fixas e consideradas implícitas. Esse modelo funciona como uma aproximação do que foi desenvolvido a partir de primeiros princípios em [51, 30]. A nossa abordagem tem base no trabalho de Zenke et al. [202], que utilizou o modelo de campo médio para uma análise de estabilidade da atividade de uma rede cujas conexões evoluem de acordo com o modelo de STDP tripleto (eq. 3.3) [144]. As variáveis foram passadas para o domínio de frequência, resultando no sistema de equações:

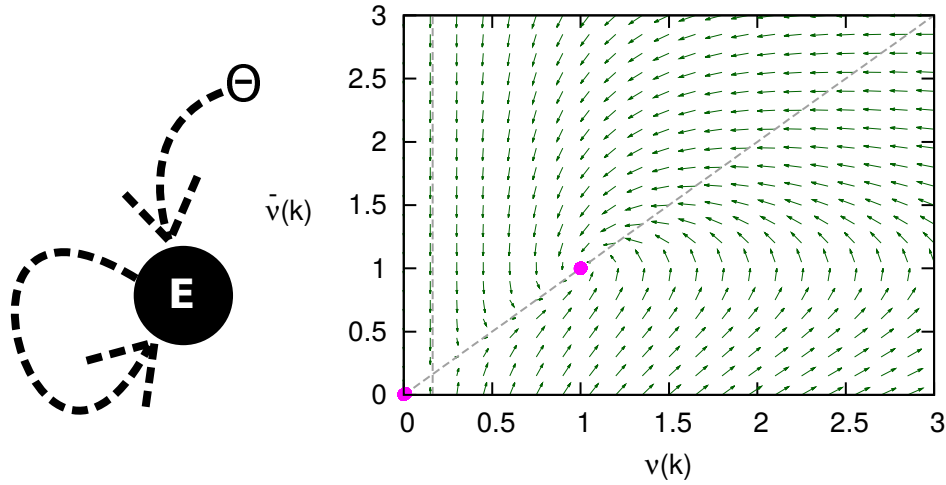
$$\begin{aligned} \tau_w \frac{dW_e}{dt} &= \frac{\eta W_{e_0}}{k^3} \nu^2 \left( \nu - \frac{\bar{\nu}^2}{k} \right) \\ \tau \frac{d\bar{\nu}}{dt} &= \nu - \bar{\nu}. \end{aligned} \quad (4.15)$$

O traço de atividade  $\bar{\nu}$  equivale ao previamente proposto no modelo de escalonamento (equação 3.6),  $\eta$  é um parâmetro de proporcionalidade e  $k$  é a frequência-alvo. A partir da análise de estabilidade do sistema de equações para  $\nu$  e  $\bar{\nu}$  no ponto fixo  $(\nu, \bar{\nu}) = (k, k)$  encontra-se uma relação entre as constantes de tempo  $\tau_w$  e  $\tau$  para que ele seja estável:

$$\tau < \frac{\Theta}{\eta \gamma_e k} \tau_w. \quad (4.16)$$

No entanto, é experimentalmente observado que a escala de tempo do traço no escalonamento homeostático ( $\tau$ ) é muito maior do que a da plasticidade Hebbiana ( $\tau_w$ ). Esse vínculo continua presente mesmo com a introdução de termos específicos para escalonamento homeostático na dinâmica de  $W_e$ , e conclui-se que este não é suficiente para contrapor a instabilidade intrínseca do STDP. Um resultado semelhante foi obtido por T. Toyozumi et al. [158], com a análise de estabilidade da plasticidade homeostática a partir do modelo BCM. O trabalho apresentado nesta seção caracteriza a rede sob escalonamento homeostático funcionando em diferentes escalas a partir da análise de estabilidade das equações de campo médio, mas na ausência de plasticidade Hebbiana [202].

## 4.2.2 Plasticidade excitatória



**Fig. 4.6:** Representação vetorial de  $\nu \times \bar{\nu}$  para a rede sob escalonamento dos pesos sinápticos excitatórios. Os eixos estão normalizados pelo valor de  $k$ , com o ponto fixo indicado em  $(\nu, \bar{\nu}) = (1, 1)$ . As linhas tracejadas marcam as isóclinas  $\nu = \bar{\nu}$  e  $\nu = \Theta$ .

Primeiro analisamos o comportamento dos neurônios sob o escalonamento das conexões excitatórias, partindo do modelo de campo médio proposto da eq. 4.14. Ao juntá-lo com a equação para  $W_e$  (3.7), chega-se a

$$\frac{d\nu}{dt} = \frac{\nu(\nu - \Theta)}{\tau_w \Theta} \left(1 - \frac{\bar{\nu}}{k}\right). \quad (4.17)$$

No ponto fixo  $(\nu, \bar{\nu}) = (k, k)$  os autovalores são

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2\tau} \pm \sqrt{\frac{1}{4\tau^2} + \frac{\Theta - k}{\tau\tau_w\Theta}}. \quad (4.18)$$

A parte real de  $\lambda_{\pm}$  é negativa, então caso eles sejam complexos o ponto fixo é sempre assintoticamente estável. Se forem reais, (i.e.,  $\tau < \frac{\Theta}{4(k-\Theta)}\tau_w$ ),  $\lambda_-$  é sempre negativo e  $\lambda_+$  é negativo somente se  $\Theta < k$ , sendo essa então a condição para que o ponto seja assintoticamente estável. No gráfico do campo vetorial  $\nu \times \bar{\nu}$  pode ser observada a convergência para o ponto fixo (figura 4.6). A relação estabelecida é entre a atividade gerada diretamente pela entrada externa ( $\Theta$ ) e aquela evocada recorrentemente,  $\nu \left(\gamma_e \frac{W_e}{W_{e0}}\right)$ . Isso está de acordo com o fato de que conexões apenas excitatórias não podem diminuir a atividade para um valor abaixo de  $\Theta$ . Esse resultado também é compatível com as simulações de Fröhlich et al. [20], que demonstraram a dificuldade de manutenção de atividades baixas na rede.



### 4.2.3 Plasticidade inibitória

A grande maioria dos estudos sobre plasticidade homeostática trata da modificação das conexões excitatórias [157]. No entanto, sabe-se que as sinapses inibitórias em geral também apresentam plasticidade de longa duração [153, 203], e que o balanço entre a excitação e a inibição recebidas pelos neurônios desempenha um papel importante na manutenção de uma atividade estável [51, 30, 29].

A equação apresentada para o campo médio (4.14) só depende explicitamente do peso excitatório médio  $W_e$ . Introduzimos uma dependência linear com sinapses inibitórias, com o objetivo de entender o que acontece com a rede quando estão sob plasticidade em paralelo às excitatórias, e a sua influência na estabilidade (fig. 4.7A). Da mesma forma que [30], consideramos que o modelo de campo médio tenha uma dependência linear nos pesos inibitórios:

$$\nu = \Theta + \nu \left( \gamma_e \frac{W_e}{W_{e0}} - \gamma_i \frac{W_i}{W_{i0}} \right), \quad (4.19)$$

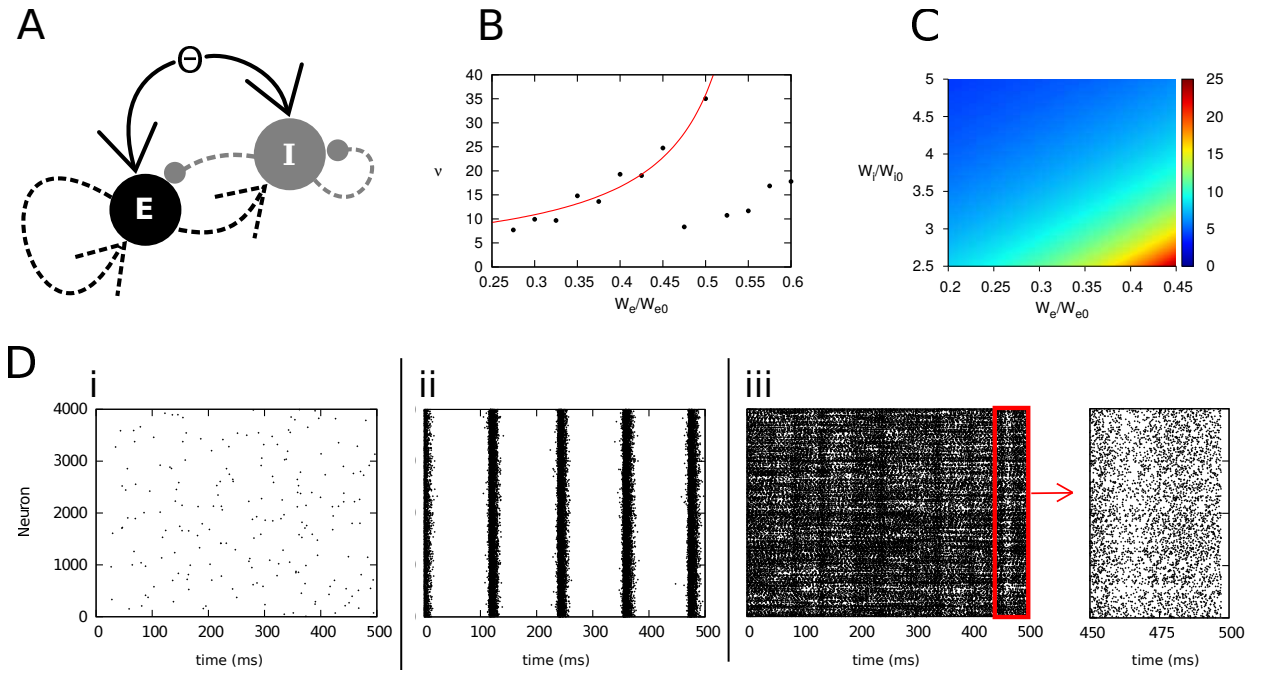
e, isolando-se  $\nu$ ,

$$\nu = \frac{\Theta}{1 - \gamma_e \frac{W_e}{W_{e0}} + \gamma_i \frac{W_i}{W_{i0}}}. \quad (4.20)$$

Na comparação com resultados de simulações de redes de neurônios de integração-e-disparo (figura 4.7), observa-se que na singularidade  $W_e = \frac{W_{e0}}{\gamma_e} \left( 1 + \gamma_i \frac{W_i}{W_{i0}} \right)$  se dá a passagem do regime de atividade assíncrona irregular (AI) para síncrona irregular (SI). Os parâmetros  $\Theta$ ,  $\gamma_e$  e  $\gamma_i$  são obtidos a partir do ajuste da curva sobre os pontos resultantes de simulações de uma rede de 5000 neurônios do tipo integração-e-disparo (com conectividade geral de 2% e proporção de 1:5 entre células inibitórias e excitatórias) com duração de 10 segundos. Experimentalmente, Kilman et al. [204] descreveram o comportamento dos IPSPs no mesmo paradigma em que foi baseada a equação para plasticidade excitatória (seção 3.3) como uma dinâmica equivalente, porém inversa. Propomos um modelo com a mesma equação dos pesos excitatórios, mas com o sinal invertido:

$$\frac{dW_i}{dt} = \frac{W_i \left( \frac{\bar{\nu}}{k} - 1 \right)}{\tau_{W_i}}. \quad (4.21)$$

O sistema de equações resultante, substituindo-se  $\frac{dW_e}{dt}$  (eq. 3.7) na derivada de  $\nu$  (eq. 4.20), é:



**Fig. 4.7:** Comparação do modelo de campo médio com simulações de redes de neurônios do tipo integração-e-disparo, sem plasticidade. *A:* Representação da rede. *B:* Ajuste do modelo de campo médio (linha vermelha) sobre os valores obtidos nas simulações (pontos). *C:* A cor representa os valores de  $\nu$  no modelo de campo médio ajustado em *B*. *D:* rasterplots dos neurônios excitatórios das simulações em três regimes de atividade. *i:* Somente a resposta ao estímulo externo ( $W_e = W_i = 0$ ). *ii:* Estado síncrono irregular (SI) apresenta sincronização na escala da rede mas disparos esparsos e decorrelacionados para cada neurônio (corresponde aos pontos do ramo inferior na figura acima). *iii:* Estado assíncrono irregular (AI), para o qual o modelo de campo médio é ajustado (ramos de pontos superior no gráfico acima).

$$\begin{aligned}
 \frac{d\nu}{dt} &= \frac{\nu^2 \left(1 - \frac{\bar{\nu}}{k}\right)}{\Theta \tau_{W_e}} \left[ \gamma_i \frac{W_i}{W_{i0}} \left( \frac{\tau_{W_e}}{\tau_{W_i}} + 1 \right) - \frac{\Theta}{\nu} + 1 \right], \\
 \frac{d\bar{\nu}}{dt} &= \frac{\nu - \bar{\nu}}{\tau}, \\
 \frac{dW_i}{dt} &= \frac{W_i \left(\frac{\bar{\nu}}{k} - 1\right)}{\tau_{W_i}}.
 \end{aligned} \tag{4.22}$$

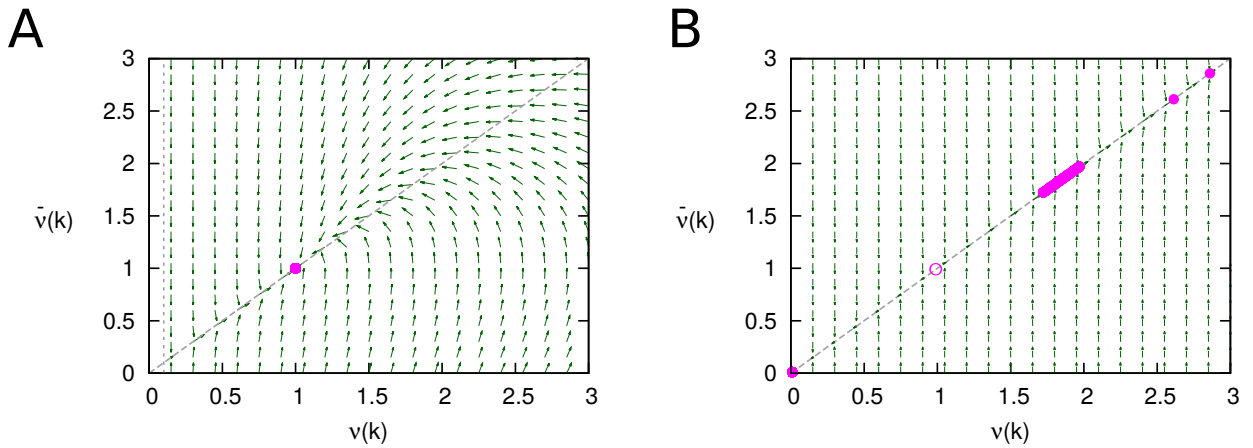
Para a análise de estabilidade, linearizamos o sistema em  $(\nu, \bar{\nu}, W_i) = (k, k, W_i^*)$ , deixando a possibilidade de  $W_i^*$  assumir qualquer valor nesta forma genérica pois o atrator

independe do seu valor. A matriz jacobiana fica então

$$J = \begin{pmatrix} 0 & f(W_i^*) & 0 \\ \frac{1}{\tau} & -\frac{1}{\tau} & 0 \\ 0 & \frac{kW_i^*}{\tau_{W_i}} & 0 \end{pmatrix}, \quad (4.23)$$

onde

$$f(W_i^*) = \frac{-k}{\Theta\tau_{W_e}} \left[ \gamma_i \frac{W_i^*}{W_{i0}} \left( \frac{\tau_{W_e}}{\tau_{W_i}} + 1 \right) - \frac{\Theta}{k} + 1 \right]. \quad (4.24)$$



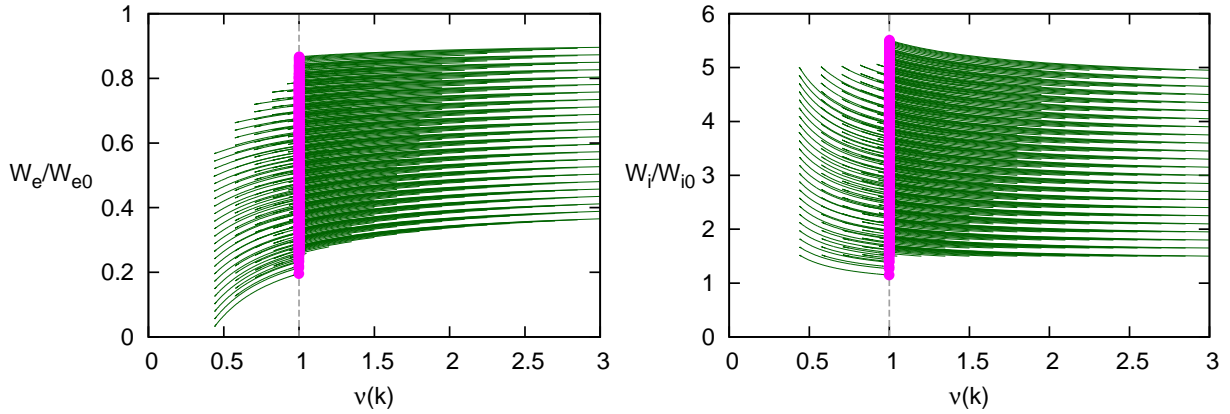
**Fig. 4.8:** Campo vetorial  $\nu \times \bar{\nu}$  para a rede com plasticidade dos pesos excitatórios e inibitórios. As linhas tracejadas correspondem a  $\nu = \bar{\nu}$  e  $\nu = \Theta$ . A -  $k < \Theta$ , ponto  $\nu = \bar{\nu} = k$  estável. B -  $k > \Theta$ , ponto  $\nu = \bar{\nu} = k$  instável ( $\Theta$  está fora do gráfico).

Os três autovalores são  $\lambda_0 = 0$  e

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2\tau} \pm \sqrt{\frac{1}{4\tau^2} - \frac{k}{\tau\Theta\tau_{W_e}} \left[ \gamma_i \frac{W_i^*}{W_{i0}} \left( \frac{\tau_{W_e}}{\tau_{W_i}} + 1 \right) - \frac{\Theta}{k} + 1 \right]}. \quad (4.25)$$

Para que o ponto fixo seja estável, uma condição necessária é a de que as partes reais dos autovalores sejam negativas. Como há um autovalor nulo, ele não é suficiente para garantir a estabilidade do sistema. O autovalor nulo  $\lambda_0 = 0$  se refere a  $W_i$ , que é desacoplado quando  $\nu$  e  $\bar{\nu}$  atingem o ponto fixo em  $k$  quando todas as derivadas se anulam independentemente do valor de  $W_i$  (figura 4.9). A condição  $Re\{\lambda\} < 0$  continua necessária mas não suficiente.

A parte real do autovalor  $\lambda_-$  é sempre negativa e a de  $\lambda_+$  é negativa se  $\gamma_i \frac{W_i^*}{W_{i0}} \left( \frac{\tau_{W_e}}{\tau_{W_i}} + 1 \right) - \frac{\Theta}{k} + 1 > 0$ . Pode-se ver que se  $k > \Theta$  ambos são sempre negativos. Do contrário, obtém-se uma relação entre  $\tau_{W_e}$  e  $\tau_{W_i}$  para que esse requisito se mantenha. Observa-se que enquanto o sistema tende para o ponto fixo  $(k, k)$ , os pesos excitatórios aumentam se  $\nu < k$  e diminuem se  $\nu > k$ , enquanto os inibitórios evoluem na direção contrária.



**Fig. 4.9:** Espaço de fases  $W \times \nu$  para a rede com plasticidade dos pesos excitatórios  $W_e$  (inibitórios  $W_i$ ). Observa-se que os pesos excitatórios (inibitórios) aumentam (diminuem) quando  $\nu < k$  e diminuem (aumentam) quando  $\nu > k$ . Os pontos magenta marcam o estado final de cada trajetória.

#### 4.2.4 Plasticidade do estímulo externo

A rede neural simulada pode ser considerada como um modelo de subunidade cortical com conexões recorrentes, por exemplo um microcircuito, e a entrada externa que vem de outra região pode ser independente da atividade interna. Levando-se em consideração que o escalonamento homeostático em questão não é uma plasticidade homossináptica (seção 3.3) e depende apenas da atividade do neurônio pós-sináptico, alteramos o modelo para que o estímulo externo também seja modulado pela plasticidade em  $W_e$  (sem incluir a inibição):

$$\nu = \theta + \frac{W_e}{W_{e0}} \Theta + \nu \left( \gamma_e \frac{W_e}{W_{e0}} \right). \quad (4.26)$$

onde  $\theta$  é a atividade intrínseca na ausência de estímulo externo, que no caso vamos considerar aproximadamente nula ( $\theta \approx 0$ ).

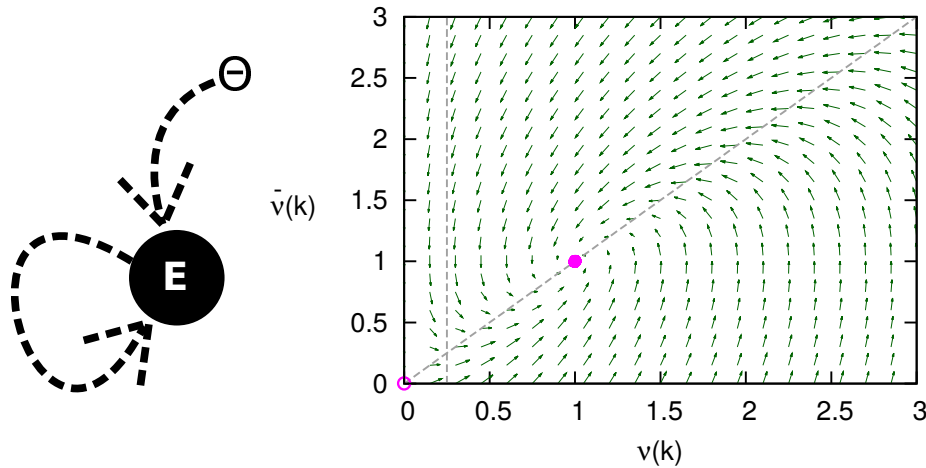
Considerando a plasticidade homeostática de  $W_e$  (eq. 3.7), para a evolução da frequência obtemos a equação

$$\frac{d\nu}{dt} = \nu W_e \Theta \left(1 - \frac{\bar{\nu}}{k}\right) \tau_{W_e} \left(\Theta + \frac{\gamma_e^2 \nu^2}{\Theta + \nu \gamma_e}\right). \quad (4.27)$$

Os autovalores resultantes do sistema definido pelas equações 3.6, para  $\bar{\nu}$ , e 4.27, para  $\nu$  são:

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2\tau} \pm \sqrt{\frac{1}{4\tau^2} - W_{e0} \Theta \left[\tau \tau_{W_e} \left(\Theta + \frac{\gamma_e^2 k^2}{\Theta + k \gamma_e}\right)\right]^{-1}}. \quad (4.28)$$

Como os parâmetros utilizados são todos positivos, a parte real de ambos os autovalores é sempre negativa, quer sejam reais ou complexos, e conseqüentemente o ponto fixo é sempre assintoticamente estável. A atividade alvo não é mais limitada de acordo com o estímulo (figura 4.10).



**Fig. 4.10:** Campo vetorial  $\nu \times \bar{\nu}$  para a rede com plasticidade dos pesos excitatórios incluindo os do estímulo externo. O sistema é estável mesmo para valores de  $\nu < \theta$  (linha tracejada vertical).

Com inibição, considerando que a entrada seja apenas excitatória,

$$\nu = \frac{W_e}{W_{e0}} \Theta + \nu \left( \gamma_e \frac{W_e}{W_{e0}} - \gamma_i \frac{W_i}{W_{i0}} \right), \quad (4.29)$$

a equação para a frequência, substituindo  $W_i$  em  $\frac{d\nu}{dt}$ , fica

$$\frac{d\nu}{dt} = \frac{\nu \left(1 - \frac{\bar{\nu}}{k}\right)}{W_e \Theta} \left\{ \frac{W_e}{\tau_{W_e}} (\Theta + \gamma_e \nu) + \frac{1}{\tau_{W_i}} [W_e \Theta + \nu (\gamma_e - W_{e0})] \right\}. \quad (4.30)$$

Obtém-se então o sistema de equações para  $\frac{d\nu}{dt}$ ,  $\frac{d\bar{\nu}}{dt}$  (eq.3.6) e  $\frac{dW_e}{dt}$  (eq.3.7). O Jacobiano desse sistema apresenta o mesmo formato daquele encontrado no caso anterior (eq. 4.23), no caso trocando  $W_i$  por  $-W_e$ , com

$$f(W_e^*) = \frac{-1}{W_e^* \Theta} \left\{ \frac{W_e^*}{\tau_{W_e}} (\Theta + \gamma_e k) + \frac{1}{\tau_{W_i}} [W_e^* \Theta + k(\gamma_e - W_{e_0})] \right\} \quad (4.31)$$

com autovalores  $\lambda_0 = 0$  e

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2\tau} \pm \sqrt{\frac{1}{4\tau^2} - \frac{1}{\tau W_e^* \Theta} \left\{ \frac{W_e^*}{\tau_{W_e}} (\Theta + \gamma_e k) + \frac{1}{\tau_{W_i}} [W_e^* \Theta + k(\gamma_e - W_{e_0})] \right\}}. \quad (4.32)$$

Para que a condição  $\lambda_+ < 0$  seja satisfeita encontra-se um valor mínimo dos pesos excitatórios:

$$\frac{W_e^*}{W_{e_0}} > \frac{k\tau_{W_e}}{(\tau_{W_e} + \tau_{W_i})(\Theta + \gamma_e k)}. \quad (4.33)$$

Como anteriormente, a existência de um autovalor nulo significa que as condições encontradas são necessárias mas não suficientes.

## 4.2.5 Conclusões

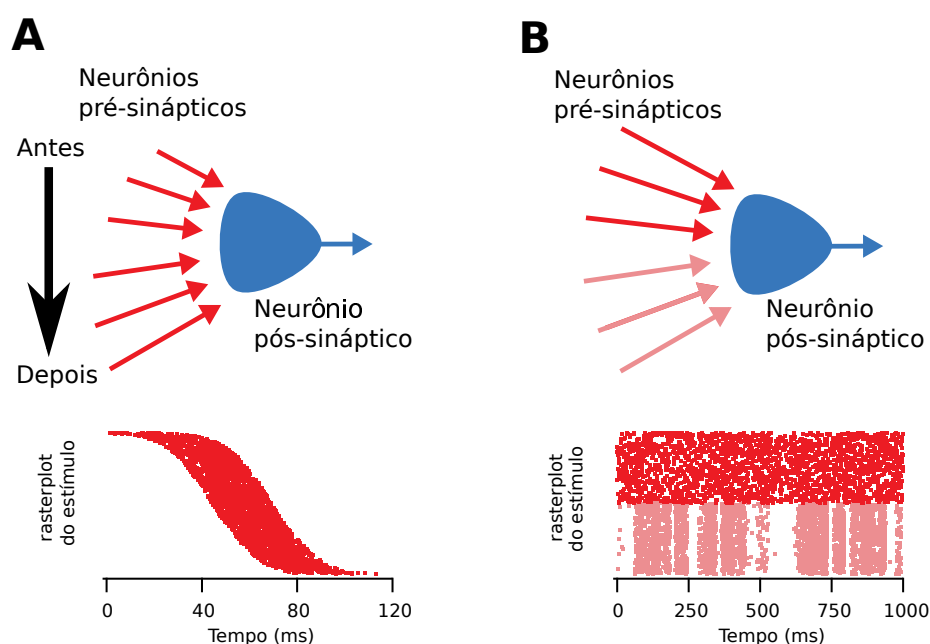
Utilizamos um modelo de campo médio para definir requisitos para a manutenção da homeostase da frequência de disparos na rede. Os resultados ressaltam a importância da modulação diferenciada entre o estímulo externo ou recorrente, que decorre do fato da plasticidade ser homossináptica (Chen et al. [173] discute o papel da plasticidade heterossináptica na homeostase em combinação com STDP).

Para descrever o escalonamento homeostático das sinapses inibitórias definimos um modelo hipotético que apresenta um o atrator de  $W_i$  (assim como o de  $W_e$ ) em forma de linha, decorrente da dependência multiplicativa no termo  $(\bar{\nu} - k)$  e que demonstra a capacidade de assumir diversos valores estáveis do ponto de vista da frequência, mesmo sem um termo de controle. Ainda assim, no geral as condições encontradas são necessárias mas não suficientes para a estabilidade local da atividade da rede.

Ainda é necessária uma maior exploração o escalonamento homeostático, que parece se constituir de vários mecanismos em paralelo [156]. Um ponto interessante é a diversidade no seu local de expressão, tendo sendo inclusive descrita uma troca entre expressão pré e pós-sináptica do escalonamento durante o desenvolvimento [205, 206]. Na terceira e última

parte do trabalho estudamos os efeitos funcionais da diferenciação do local de expressão da plasticidade. Essa etapa foi desenvolvida durante o estágio sanduíche na Universidade McGill, em que o laboratório visitado disponibilizou uma interação mais próxima com dados experimentais para LTP expressa pré e pós-sinápticamente [118, 129, 133].

### 4.3 Efeitos do local de expressão de LTP em uma sinapse



**Fig. 4.11:** *Protocolos de estímulo. A - Redução do tempo de latência: os disparos correspondentes a cada neurônio pré-sináptico chegam à célula pós-sináptica no início ou no final da onda de estímulos, de acordo com o tempo de atraso definido para cada um. B - Atividade correlacionada: metade das células pré-sinápticas apresentam atividade correlacionada, compartilhando flutuações nas suas frequências de disparo, enquanto o resto varia de forma completamente independente.*

Conforme discutido no capítulo anterior, a diferenciação do local de atuação das regras de plasticidade leva a efeitos distintos: o pós-sináptico apenas aumenta o ganho do sinal, enquanto o pré-sináptico modula a amplitude de forma dinâmica. A diversidade na expressão da plasticidade (ver capítulo anterior, fig.3.1), pode ser otimizada para diferentes funções, o que foi discutido em um artigo de revisão que publicamos recentemente

abordando os modelos mais recentes de plasticidade pré e pós-sináptica assim como a sua interação com plasticidade homeostática [38].

Neste trabalho demonstramos que a diferenciação de LTP ao menos entre pré e pós-sináptica tem impacto no aprendizado de um neurônio. Para isso utilizamos o modelo mais simplificado de STDP [139] agindo sobre a probabilidade de liberação de vesículas, tanto em um simples modelo estocástico quanto por meio de STP. Como um teste para a diferenciação das plasticidades pré e pós-sinápticas com a estatística dos estímulos recebido simulamos duas situações, uma (baseada em [139]) em que a correlação entre os estímulos se dá por meio de intervalos de tempo, na qual o estímulo é apresentado por etapas como no trabalho da seção 4.1, e outra (baseada em [207]) em que os neurônios pré-sinápticos compartilham a variabilidade das frequências de disparos, na qual o estímulo é apresentado continuamente [27].

Na etapa seguinte, para maior contextualização fisiológica também reproduzimos as simulações com um modelo [124] com parâmetros ajustados a dados experimentais de neurônios piramidais da camada 5 do córtex visual de ratos [118].

### 4.3.1 Métodos e descrição do sistema

Consideramos dois cenários de estimulação sobre um neurônio pós-sináptico, de forma a definir diferentes formas de codificação de informação. O primeiro [139], ao qual nos referimos como "redução de latência", modifica a duração de um intervalo de tempo (latência para o disparo pós-sináptico), como ilustrado na figura 4.11A: a cada etapa (com duração total de 375ms) de estimulação, a célula pós-sináptica recebe uma rajada de excitação proveniente de 1000 neurônios pré-sinápticos com atividade individual poissoniana. Cada um tem o início do seu período de atividade (com duração de 25ms e frequência de disparos de 100Hz) de acordo com um tempo de atraso fixo, definido através de uma distribuição gaussiana ( $\mu = 0\text{ms}$ ,  $\sigma = 15\text{ms}$ ) em torno do valor de referência de 100ms. Para quantificar o aprendizado, o tempo de latência para disparar foi considerado como a diferença entre o primeiro disparo do neurônio pós-sináptico em resposta à rajada de estímulos (Fig. 4.13A) e a média dos tempos de atraso pré-sinápticos. Os gráficos de redução de latência, de frequência de disparos e de duração de resposta apresentados a seguir correspondem a uma média entre 10 condições iniciais e foram passados por um filtro de média móvel (janela de três pontos) para facilitar a visualização..

O segundo tipo de simulações (baseado em [207]), ao qual nos referimos como estímulos correlacionados, está ilustrado na figura 4.11B: 500 neurônios pré-sinápticos disparam com frequências médias de 20Hz que flutuam com a amplitude  $\pm 2\text{Hz}$  (janela de tempo de



correlação  $\tau_{corr} = 20\text{ms}$ ), sendo que metade deles compartilha essas flutuações e a outra metade é completamente descorrelacionada.

Em ambas as situações o peso sináptico total foi separado como um produto das partes pré e pós-sinápticas, i. e. a probabilidade de liberação de vesículas  $p_j(0, 1]$  e amplitude quantal  $q_j(0, q_{max}]$  respectivamente, de forma que  $W_j = q_j p_j$ . O peso pré-sináptico foi implementado de duas formas diferentes: uma como uma simples alteração da probabilidade de transmissão através de uma distribuição binomial e a outra por meio da plasticidade de curta duração (seção 3.1). O STDP foi implementado conforme descrito no capítulo anterior (seção 3.2.1), pelo modelo de Song e Abbott [139] equação 3.2.1, com os parâmetros  $\tau_{STDP} = 20\text{ms}$ ,  $c_{pot} = 0.005$ , e  $c_{dep} = -0.00525$ .

Para comparar a convergência entre os pesos pré e pós-sinápticos foi necessário que nos certificássemos de que cada a passo de atualização do peso total  $\Delta W = W^f - W^i$  fosse a mesma entre todas as simulações. Assim, normalizamos esse valor de acordo com o que estava sendo alterado ( $p$ ,  $q$ , ou ambos), de forma que para plasticidade somente pós-sináptica:

$$\Delta W^q = p^i(q^f - q^i) = p^i \Delta q \quad , \quad (4.34)$$

e, para plasticidade apenas pré-sináptica:

$$\Delta W^p = q^i \Delta p \quad . \quad (4.35)$$

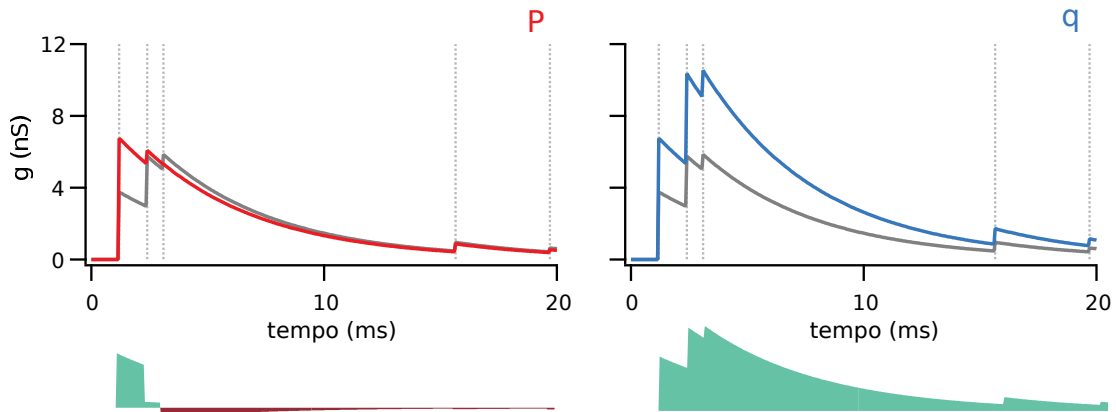
O valor inicial para  $p$  e  $q$  foi o mesmo em cada simulação, de forma que a variação total  $\Delta p = \Delta q \equiv \Delta$ . Esse mesmo valor foi igualmente dividido entre  $p$  e  $q$  para o caso com plasticidade simultaneamente pré e pós-sináptica:

$$\begin{aligned} \Delta W^{pq} &= p^f q^f - p^i q^i = (p^i + \Delta p^{pq})(q^i + \Delta q^{pq}) - p^i q^i \\ &= (p^i + \Delta^{pq})(q^i + \Delta^{pq}) - p^i q^i \quad , \end{aligned} \quad (4.36)$$

de forma que

$$\Delta^{pq} = -\frac{1}{2} \left[ (p^i + q^i) - \sqrt{(p^i + q^i)^2 + 4p^i q^i} \right] \quad . \quad (4.37)$$

Nas simulações com plasticidade apenas pré ou apenas pós-sináptica, o maior valor possível para  $p$  ou  $q$  determinam a variação máxima  $\Delta_{tot} = 1 - q^i/q_{max} = 1 - p^i$ . Para impor o mesmo limite  $\Delta_{tot}$  nas simulações com plasticidades simultâneas definimos os valores máximos  $q^{MAX} = p^{MAX} = \sqrt{q^i} = \sqrt{p^i}$ .

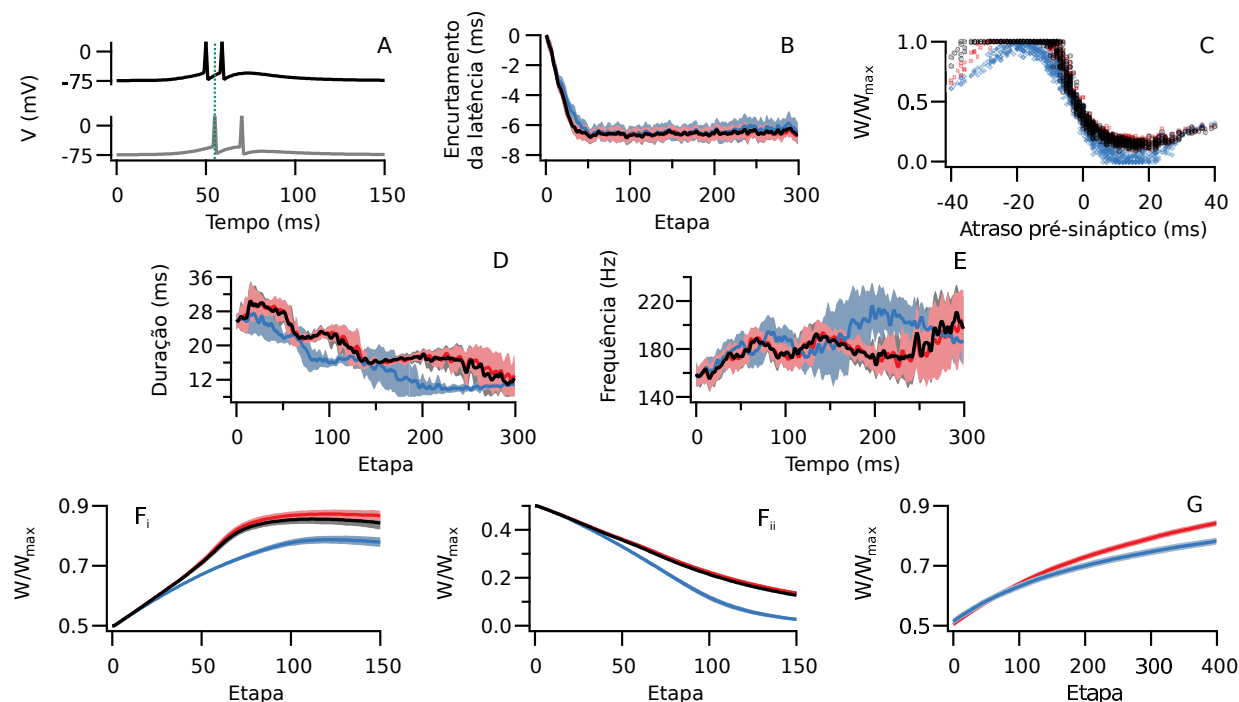


**Fig. 4.12:** *O mesmo estímulo sendo afetado por plasticidade sendo expressa em locais distintos. As respostas iniciais estão em cinza e, após potenciação, em cores. A amplitude do primeiro potencial de ação foi incrementada igualmente tanto na plasticidade pré (vermelho) quanto pós-sináptica (azul). No entanto, no caso pós-sináptico todos os sinais foram amplificados pelo mesmo valor, enquanto no caso da plasticidade pré-sináptica a integral da resposta se manteve, porém o seu ponto máximo foi deslocado para o início do trem de estímulos. Sob os gráficos está representada a diferença entre as curvas antes e depois da potenciação (em verde, área positiva, em vermelho-escuro, negativa).*

### Implementação da plasticidade pré-sináptica

O controle pré-sináptico da probabilidade de transmissão do sinal após cada disparo pré-sináptico foi simulado de duas maneiras: ou por um processo Markoviano ou por meio de STP. No primeiro caso, a liberação estocástica é descrita por uma distribuição binomial com probabilidade  $p_j$ , sendo que cada neurônio pré-sináptico possui  $N = 5$  pontos de contato que funcionam independentemente.

Na plasticidade de curta duração as constantes de tempo de depressão e facilitação,  $\tau_D = 200\text{ms}$  e  $\tau_F = 50\text{ms}$  respectivamente, foram escolhidas como valores típicos para as sinapses analisadas (entre neurônios piramidais da camada 5 do córtex visual primário [118]), com base em estudos anteriores [112].



**Fig. 4.13:** *Probabilidade de liberação estocástica de neurotransmissores sendo diretamente regulada pela plasticidade: diminuição do tempo de latência: A - Exemplos da resposta do neurônio pós-sináptico ao estímulo antes (cinza) e depois (preto) do aprendizado. A linha pontilhada marca o tempo de latência inicial. B - A redução do tempo de latência pós-sináptico converge mais lentamente no caso pós-sináptico (azul) do que no caso pré-sináptico (vermelho) e do que no caso simultâneo (preto). C - Distribuição de pesos sinápticos ordenados de acordo com o tempo de atraso pré-sináptico após 200 etapas de estimulação. Plasticidade apenas pré-sináptica (vermelho) resulta em potenciação mais rápida, enquanto apenas pós-sináptica (azul) resulta em depressão mais rápida; o caso simultâneo é intermediário (preto). D e (E) - A duração da resposta (frequência) pós-sináptica tendeu a diminuir (aumentar) mais rapidamente sob plasticidade somente pós-sináptico (azul) do que nos outros casos (vermelho, somente pré-sináptico, e preto, simultâneo). F - Evolução da média dos pesos sinápticos separados entre grupos com tempo de atraso positivo (i) ou negativo (ii). Como visto em A, plasticidade pré-sináptica potencia-se mais rapidamente, enquanto a pós-sináptica deprime-se mais rapidamente. Atividade correlacionada: G - Assim como nas simulações de diminuição de latência, a plasticidade pré-sináptica (vermelho) potencia os pesos mais rapidamente do que a pós-sináptica (azul).*

### Modelo com parâmetros ajustados a dados experimentais

No contexto fisiológico observa-se diferentes distribuições entre pré e pós-sináptica. Para testar a compatibilidade dos nossos resultados reproduzimos as simulações com um modelo mais complexo de STDP [124, 208] ajustado separadamente a dados experimentais sobre as eficácias sinápticas pré e pós-sinápticas entre neurônios piramidais da camada 5 do córtex visual primário de ratos [118, 129, 209]. Assim como no modelo de Pfister e Gerstner [144] (ver seção 3.2.1), o qual é completamente pós-sináptico, as equações deste modelo levam em conta tripletos de disparo:

$$\Delta q_j = c_+ x_+(t) y_{j-}(t - \epsilon) Y_j(t) \quad , \quad (4.38)$$

$$\Delta p_j = -d_- y_{j-}(t) y_{j+}(t) X(t) + d_+ x_+(t - \epsilon) y_{j+}(t) X(t) \quad . \quad (4.39)$$

onde  $Y_j(t) = \sum_l \delta(t - t_j^l)$  assinala os disparos do neurônio pós-sináptico  $j$  e  $X(t) = \sum_k \delta(t - t_i^k)$  os do neurônio pré-sináptico.  $y_{j+}$  e  $y_{j-}$  são traços de atividade pós-sináptica,

$$\frac{dy_{j+}}{dt} = -\frac{y_{j+}}{\tau_{y_+}} + Y_j \quad , \quad (4.40)$$

$$\frac{dy_{j-}}{dt} = -\frac{y_{j-}}{\tau_{y_-}} + Y_j \quad , \quad (4.41)$$

com tempos de decaimento  $\tau_{y_+}$  e  $\tau_{y_-}$  respectivamente, e  $x_+$  é um traço pré-sináptico,

$$\frac{dx_+}{dt} = -\frac{x_+}{\tau_{x_+}} + X \quad , \quad (4.42)$$

com tempo de decaimento  $\tau_{x_+}$ . A pequena constante positiva  $\epsilon$  foi incluída para enfatizar que  $\Delta W$  é calculado antes de  $y_{j-}$  e  $x_+$  serem atualizados após a detecção de um novo disparo. Os outros parâmetros (ver tabela 4.2), retirados de [124], foram ajustados de acordo com os dados de [118]. Os passos de atualização de  $p$  e  $q$  não foram normalizados como na equação 4.36 para que fossem evitadas alterações nesse ajuste.

$d_-$	$\tau_{y_-}$	$d_+$	$c_+$	$\tau_{y_+}$	$\tau_{x_+}$
0.1771	32.7 ms	0.1548	0.0618	230.2 ms	66.6 ms

**Tab. 4.2:** Parâmetros do modelo de Costa et al. [124] ajustados para os dados de Sjöström et al. [118].

### 4.3.2 Modelo de liberação estocástica

Primeiramente consideramos a diferenciação mais simples possível entre os fatores pré e pós-sinápticos. Assim, dividimos o peso sináptico  $W_j$ , associado ao neurônio pré-sináptico  $j$ , entre a probabilidade de liberação estocástica de neurotransmissores ( $p_j$ ) e a amplitude quantal ( $q_j$ ). Como a plasticidade em si depende da transmissão do sinal, fecha-se um laço de realimentação no caso da plasticidade pré-sináptica, pois quanto mais a sinapse é potenciada mais provável é a sua potenciação, o que não ocorre no caso pós-sináptico. Conseqüentemente, tanto nas simulações de redução de latência quanto nas de atividade correlacionada, a convergência dos pesos sinápticos é mais rápida no caso da plasticidade pré-sináptica (Fig. 4.13 F e G), ou mesmo no caso da plasticidade simultânea pré e pós-sináptica, pois a probabilidade também aumenta nesse caso em relação à plasticidade apenas pós-sináptica.

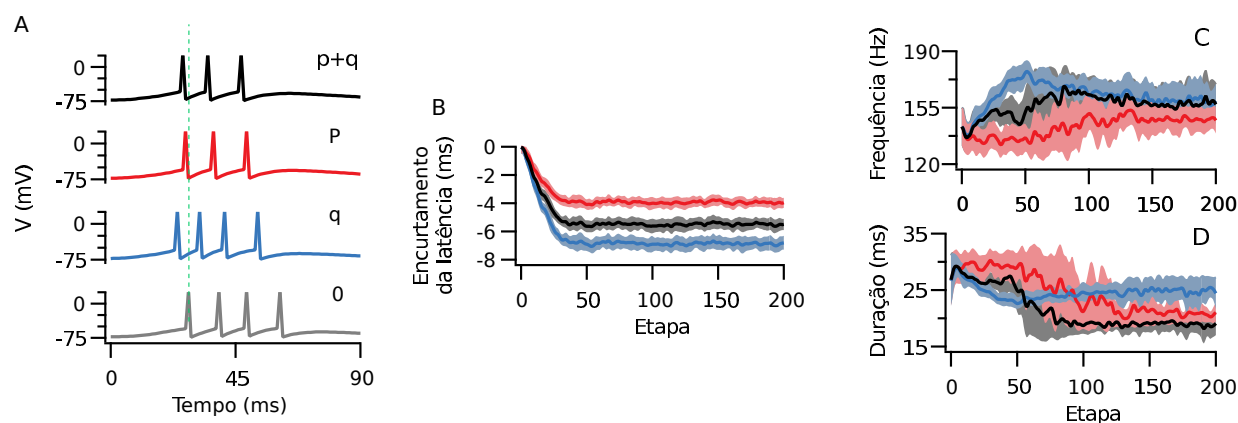
Nas simulações de redução de latência isso pode ser observado também nos gráficos da diminuição do tempo para o primeiro disparo pós-sináptico (Fig. 4.13A). Como a atividade pós-sináptica depende da soma de uma grande quantidade de sinapses, a princípio as diferenças deveriam ser nulas em intervalos de tempo suficientemente grandes. O efeito (diminuição do tempo de latência) médio final é o mesmo (4.13B), porém o caso da plasticidade pré-sináptica acaba apresentando também menor variância sobre esses valores.

Conexões com o tempo de atraso fora da janela temporal do STDP ( $\tau_{STDP} = 20$  ms) convergem mais lentamente (Fig. 4.13C), mas o seu efeito é observável nos gráficos de frequência (Fig. 4.13E) e duração (Fig. 4.13D) da resposta pós-sináptica. Em ambos os casos essas propriedades tendem a seguir a mudança pré-sináptica no caso com plasticidade pré e pós-sináptica, e no caso puramente pós-sináptico a frequência de disparos parece saturar em um valor máximo mais rapidamente.

### 4.3.3 Modelo com plasticidade de curta duração

As simulações com plasticidade de curta duração introduzem um maior detalhamento da redistribuição de recursos na sinapse. O efeito está ilustrado na figura 4.12: mesmo que a amplitude de um potencial de ação isolado seja afetada de forma equivalente, a carga total somada sobre um trem de disparos pode ser completamente diferente.

Em contraste com a seção anterior, a redução de latência apresentou uma dinâmica significativamente distinta em cada caso. A plasticidade puramente pré-sináptica teve um efeito muito menor sobre o tempo de latência para disparo pós-sináptico, e também se desenvolveu mais lentamente (fig. 4.14B), ainda resultando em uma menor variância. O caso com plasticidade pré e pós-sináptica simultânea assumiu um valor intermediário, com

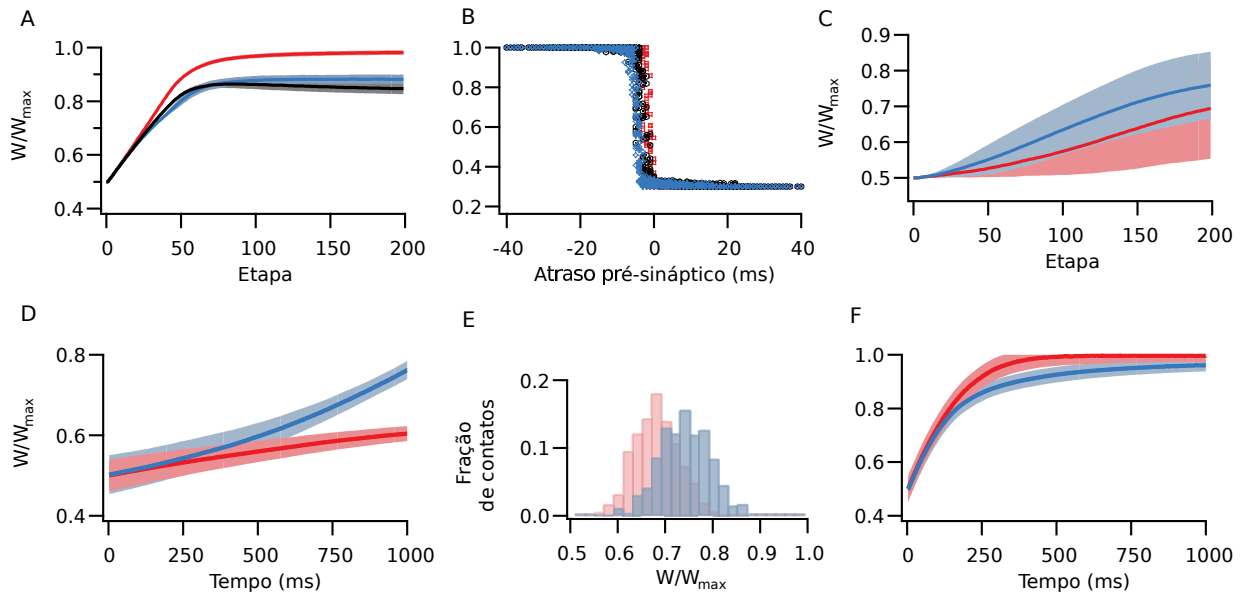


**Fig. 4.14:** *Modelo com plasticidade de curta duração: diminuição da latência. A - Exemplos de atividade pós-sináptica antes (cinza) e depois (azul, vermelho e preto) do aprendizado. B - A redução do tempo para disparar foi mais lenta menos efetiva nas simulações com apenas plasticidade pré-sináptica. O caso com plasticidade em ambos os lados também foi mais lento do que o puramente pós-sináptico. C - Evolução da frequência de disparos pós-sináptica em cada etapa. D - Duração da resposta pós-sináptica em cada etapa.*

a plasticidade pós-sináptica definindo o extremo mais rápido. A frequência de disparos e a duração da resposta pós-sináptica (fig. 4.14C e D) também convergem para valores mais baixos nos casos com plasticidade pré-sináptica.

Ainda assim a potenciação das sinapses ainda é mais rápida no caso pré-sináptico (Fig. 4.15A). Da mesma forma como no caso binomial, a potenciação pré-sináptica ocorreu mais rapidamente, e a depressão mais lentamente do que no caso pós-sináptico. Apenas no caso de depressão de curta duração muito forte, equivalente a apenas uma vesícula pronta para ser liberada por vez, a situação pode ser invertida (Fig. 4.15C).

O caso com estímulos correlacionados, no entanto, convergiu de forma diferente do modelo estocástico (Fig. 4.15B). A potenciação pós-sináptica ocorreu mais rapidamente, e a situação apenas se inverteu no caso de facilitação de curta duração mais forte, o que foi implementado com uma reserva de vesículas infinita, de forma que não houve esgotamento. Isso demonstra um contraste na interação entre a plasticidade pré ou pós-sináptica de acordo com a estatística do estímulo.



**Fig. 4.15:** *Convergência dos pesos sinápticos com o modelo com plasticidade de curta duração. Para a redução do tempo de latência a plasticidade pré-sináptica, assim como a pré e pós-sináptica, em vermelho e preto respectivamente, convergiu mais rapidamente (A), exceto em um caso extremo de depressão de curta duração (sem reserva de vesículas, C). Em B, um exemplo da distribuição de pesos de acordo com o tempo de atraso equivalente a A, na 200ª etapa. Para estímulos correlacionados, a plasticidade pós-sináptica, em azul, convergiu mais rapidamente (D), exceto no caso extremo de facilitação de curta duração (reserva infinita, F). Os histogramas em E ilustram as distribuições dos pesos sinápticos de D em torno de 1000 segundos de simulação.*

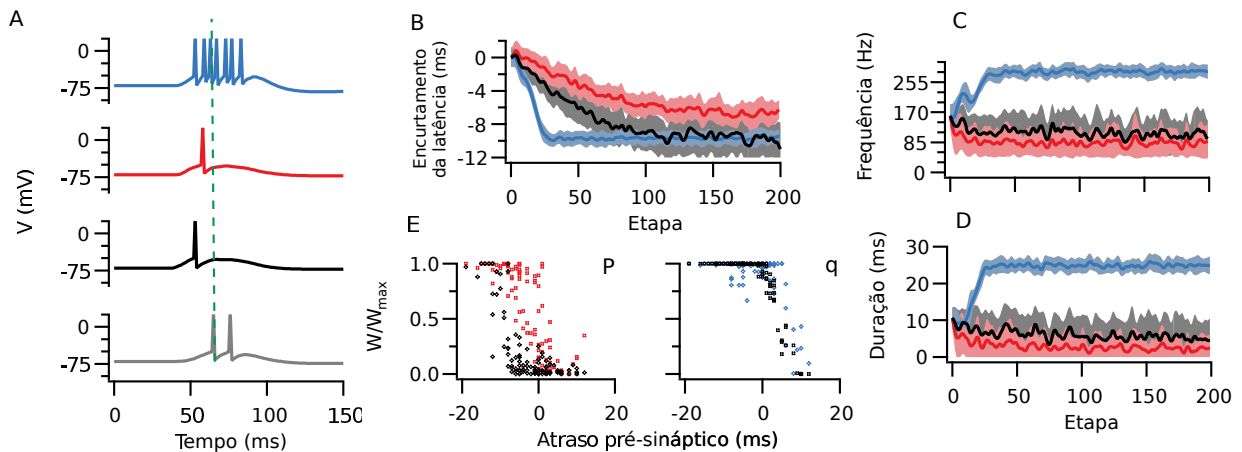
### 4.3.4 Modelo ajustado a dados experimentais

Por último, reproduzimos as simulações com o modelo ajustado a dados experimentais. compatibilidade a dependências em frequência [118] A característica mais marcante é a ausência de depressão pós-sináptica. Verificamos a relação entre a plasticidade pré ou pós-sináptica no caso apenas isolando cada componente, sem alterar os coeficientes, para que não houvesse alterações no ajuste (Fig. 4.16A).

A potenciação pós-sináptica por si leva à realimentação positiva e à maximização da amplitude e, conseqüentemente, da frequência e duração da resposta (Fig. 4.16B, C e D), e, assim como na seção anterior, a plasticidade pré-sináptica por si só tem um impacto menor na diminuição do tempo de latência (Fig. 4.16B).

A LTD pré-sináptica é capaz de balancear a falta de depressão pós-sináptica, resultando no mesmo tipo de resultado de diminuição do tempo de latência. distribuição de pesos (Fig. 4.16E)

A componente pré-sináptica sozinha já reproduz a diminuição da latência e da duração da resposta, porém a pós-sináptica tem maior influência sobre a amplitude da redução. Uma possibilidade é que o ajuste da razão entre plasticidade pré e pós-sináptica [208] seja otimizado para alcançar uma variedade de comportamentos específica em cada tipo de conexão.



**Fig. 4.16:** Modelo ajustado a dados experimentais: diminuição da latência. A - Exemplos de atividade pós-sináptica antes (cinza) e após (preto) a plasticidade, e após a plasticidade pré (vermelho) ou pós-sináptica isoladamente (azul). B - Diminuição do tempo de latência. C e D - Frequência e duração da resposta apresentam comportamentos semelhantes entre si. E - Distribuições de  $p$  ou  $q$  de acordo com o atraso pré-sináptico.

### 4.3.5 Conclusões

Nessa seção exploramos as consequências do detalhamento do local de expressão da plasticidade, comumente ignorado.

A principal diferença é na taxa de variação dos pesos sinápticos, abrindo precedência para dois traços de memória independentes [124]. Sob o estímulo organizado pelo tempo de latência a plasticidade pós-sináptica é mais rápida e eficiente, enquanto nos estímulos com flutuações correlacionadas a plasticidade pré-sináptica tende a ser mais rápida. Esse resultado também aparente nas simulações com o modelo fisiológico, sendo que a razão



entre plasticidade pré e pós-sináptica pode significar uma otimização da sinapse frente a um tipo de estímulo específico.

Um efeito observado em experimentos de plasticidade homeostática é a troca da expressão majoritariamente pré-sináptica para pós-sináptica durante o desenvolvimento [205, 206]. Esse resultado parece estar relacionado à maturação dos receptores, no contexto de LTP. Esse ajuste da expressão dependente da etapa de desenvolvimento é particularmente interessante no contexto da formação de campos receptivos [128], devido à maior sensibilidade pré-sináptica aos estímulos com flutuações correlacionadas.

Está em preparação um artigo para ser publicado no primeiro semestre de 2018, incluindo resultados do modelo ajustado sob estímulos com variabilidades correlacionadas e a sua comparação com o modelo de STDP tripleto equivalente, puramente pós-sináptico [144].

## Capítulo 5

# Perspectivas

Os assuntos abordados neste trabalho podem ser estendidos em diversas linhas de estudo: representação de informação temporal em redes de neurônios, manutenção da homeostase da atividade através de plasticidade sináptica e a relação entre a expressão de plasticidade com a forma de codificação de informação. Alguns tópicos a serem desenvolvidos são:

- Outras formas de codificação informação por tempos de disparo menos restritivas, como o tempo de latência [210] explorado na seção 4.3 e a sua compatibilidade com memória associativa;
- Modelos de campo médio com plasticidade de longa duração para descrever as flutuações da rede [30, 211] e o surgimento de oscilações;
- Diferenciação de expressão pré e pós sináptica no contexto de redes recorrentes [212, 211];
- Ajuste do modelo de LTP com expressão pré e pós-sináptica [124] a outros conjuntos de dados, o que poderia demonstrar a afinidade do neurônio com estatísticas de estímulos;

# Referências Bibliográficas

- [1] L. F. Abbott, “Theoretical Neuroscience Rising,” *Neuron*, vol. 60, pp. 489–495, 2008.
- [2] W. Gerstner, H. Sprekeler, and G. Deco, “Theory and Simulation in Neuroscience,” *Science*, vol. 338, pp. 60–65, 2012.
- [3] W. Gerstner and W. Kistler, *Spiking neuron models*. Cambridge University Press, 2002.
- [4] P. Dayan and L. F. Abbott, *Theoretical neuroscience*. The MIT Press, 2005.
- [5] J. A. Hertz, A. S. Krogh, and R. G. Palmer, *Introduction To The Theory Of Neural Computation*. Westview Press, 1991.
- [6] D. J. C. MacKay, *Information Theory, Inference and Learning Algorithms*. Cambridge University Press, 2003.
- [7] F. Rosenblatt, “The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain,” *Psychological Review*, vol. 65, no. 6, pp. 386–408, 1958.
- [8] D. Sussillo, “Neural circuits as computational dynamical systems,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 25, pp. 156–163, 2014.
- [9] O. Barak, “Recurrent neural networks as versatile tools of neuroscience research,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 46, pp. 1–6, 2017.
- [10] H. Markram, E. Muller, S. Ramaswamy, M. W. Reimann, M. Abdellah, C. A. Sanchez, A. Ailamaki, L. Alonso-Nanclares, N. Antille, S. Arsever, G. A. A. Kahou, T. K. Berger, A. Bilgili, N. Buncic, A. Chalimourda, G. Chindemi, J.-D. Courcol, F. Delalondre, V. Delattre, S. Druckmann, R. Dumusc, J. Dynes, S. Eilemann, E. Gal, M. E. Gevaert, J.-P. Ghobril, A. Gidon, J. W. Graham, A. Gupta, V. Haenel, E. Hay, T. Heinis, J. B. Hernando, M. Hines, L. Kanari, D. Keller, J. Kenyon, G. Khazen, Y. Kim, J. G. King, Z. Kisvarday, P. Kumbhar, S. Lasserre, J.-V. L. Bé, B. R. M.

- aes, A. Merchán-Pérez, J. Meystre, B. R. Morrice, J. Muller, A. M. oz Céspedes, S. Muralidhar, K. Muthurasa, D. Nachbaur, T. H. Newton, M. Nolte, A. Ovcharenko, J. Palacios, L. Pastor, R. Perin, R. Ranjan, I. Riachi, J.-R. Rodríguez, J. L. Riquelme, C. Rössert, K. Sfyarakis, Y. Shi, J. C. Shillcock, G. Silberberg, R. Silva, F. Tauheed, M. Telefont, M. Toledo-Rodriguez, T. Tränkler, W. V. Geit, J. V. Díaz, R. Walker, Y. Wang, S. M. Zaninetta, J. DeFelipe, S. L. Hill, I. Segev, and F. Schürmann, “Reconstruction and simulation of neocortical microcircuitry,” *Cell*, vol. 163, pp. 456–492, 2015.
- [11] J. J. Hopfield, “Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities,” *PNAS*, vol. 79, pp. 2554–2558, 1982.
- [12] D. J. Amit, H. Gutfreund, and H. Sompolinsky, “Spin-glass models of neural networks,” *Physical Review A*, vol. 32, no. 2, pp. 1007–1018, 1985.
- [13] W. Maass, “Networks of spiking neurons: the third generation of neural network models,” *Neural Networks*, vol. 10, no. 9, pp. 1659–1671, 1997.
- [14] D. B. Chklovskii, B. W. Mel, and K. Svoboda, “Cortical rewiring and information storage,” *Nature*, vol. 431, pp. 782–788, 2004.
- [15] A. Destexhe and E. Marder, “Plasticity in single neuron and circuit computations,” *Nature*, vol. 431, pp. 789–795, 2004.
- [16] L. F. Abbott and W. G. Regehr, “Synaptic computation,” *Nature*, vol. 431, pp. 796–803, 2004.
- [17] D. O. Hebb, *The organization of Behavior*. Wiley, New York, 1949.
- [18] L. F. Abbott and S. B. Nelson, “Synaptic plasticity: taming the beast,” *Nature Neuroscience*, vol. 3, pp. 1178–1183, 2000.
- [19] H. Barlow, “Redundancy reduction revisited,” *Network*, vol. 12, pp. 241–253, 2001.
- [20] F. Fröhlich, M. Bazhenov, and T. J. Sejnowski, “Pathological Effect of Homeostatic Synaptic Scaling on Network Dynamics in Diseases of the Cortex,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, pp. 1709–1720, 2008.
- [21] D. Harnack, M. Pelko, A. Chaillet, Y. Chitour, and M. C. W. van Rossum, “Stability of neuronal networks with homeostatic regulation,” *PLoS Computational Biology*, vol. 11, no. 7, p. e1004357, 2015.

- [22] A. Kumar, S. Schrader, A. Aertsen, and S. Rotter, “The high-conductance state of cortical networks,” *Neural Computation*, vol. 20, pp. 1–43, 2008.
- [23] A. S. Ecker, P. Berens, G. A. Keliris, M. Bethge, N. K. Logothetis, and A. S. Tolias, “Decorrelated neuronal firing in cortical microcircuits,” *Science*, vol. 327, pp. 584–587, 2010.
- [24] A. Renart, J. de la Rocha, P. Bartho, L. Hollender, N. Parga, A. Reyes, and K. D. Harris, “The asynchronous state in cortical circuits,” *Science*, vol. 327, pp. 587–590, 2010.
- [25] I. H. Stevenson and K. P. Kording, “How advances in neural recording affect data analysis,” *Nature Neuroscience*, vol. 14, no. 2, pp. 139–142, 2011.
- [26] M. R. Cohen and A. Kohn, “Measuring and interpreting neural correlations,” *Nature Neuroscience*, vol. 14, no. 7, pp. 811–819, 2011.
- [27] I.-C. Lin, M. Okun, M. Carandini, and K. D. Harris, “The nature of shared cortical variability,” *Neuron*, vol. 87, pp. 644–656, 2015.
- [28] A. Kohn, R. Coen-Cagli, I. Kanitscheider, and A. Pouget, “Correlations and neuronal population information,” *Annual Reviews Neuroscience*, vol. 39, pp. 237–256, 2016.
- [29] Y. Shu, A. R. Hasenstaub, and D. A. McCormick, “Turning on and off recurrent balanced cortical activity,” *Nature*, vol. 423, pp. 288–293, 2003.
- [30] C. van Vreeswijk and H. Sompolinsky, “Chaotic balanced state in a model of cortical circuits,” *Neural Computation*, vol. 10, pp. 1321–1371, 1998.
- [31] C. Huang and B. Doiron, “Once upon a (slow) time in the land of recurrent neuronal networks . . .,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 46, pp. 31–38, 2017.
- [32] G. G. Turrigiano, K. R. Leslie, N. S. Desai, L. C. Rutherford, and S. B. Nelson, “Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons,” *Nature*, vol. 391, pp. 892–896, 1998.
- [33] R. J. O’Brien, S. Kamboj, M. D. Ehlers, K. R. Rosen, G. D. Fischbach, and R. L. Huganir, “Activity-dependent modulation of synaptic AMPA receptor accumulation,” *Neuron*, vol. 21, pp. 1067–1078, 1998.
- [34] G. G. Turrigiano, “The dialectic of Hebb and homeostasis,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 372, p. 20160258, 2017.

- [35] B. E. P. Mizusaki, E. J. Agnes, L. G. Brunnet, and R. Erichsen Jr., “Spike timing analysis in neural networks with unsupervised synaptic plasticity,” in *PHYSICS, COMPUTATION, AND THE MIND - ADVANCES AND CHALLENGES AT INTERFACES: Proceedings of the 12th Granada Seminar on Computational and Statistical Physics - AIP Conference Proceedings*, vol. 1510, pp. 213–215, 2012.
- [36] E. J. Agnes, B. E. P. Mizusaki, R. Erichsen Jr., and L. G. Brunnet, “Strategies to associate memories by unsupervised learning in neural networks,” in *PHYSICS, COMPUTATION, AND THE MIND - ADVANCES AND CHALLENGES AT INTERFACES: Proceedings of the 12th Granada Seminar on Computational and Statistical Physics - AIP Conference Proceedings*, vol. 1510, pp. 255–257, 2012.
- [37] B. E. P. Mizusaki, E. J. Agnes, R. Erichsen Jr., and L. G. Brunnet, “Learning and retrieval behavior in recurrent neural networks with pre-synaptic dependent homeostatic plasticity,” *Physica A*, vol. 479, pp. 279–286, 2017.
- [38] R. P. Costa, B. E. P. Mizusaki, P. J. Sjöström, and M. C. W. van Rossum, “Functional consequences of pre- and postsynaptic expression of synaptic plasticity,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 372, p. 20160153, 2017.
- [39] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum, and A. J. Hudspeth, *Principles of neural science 5th ed.* McGraw-Hill Education / Medical, 2012.
- [40] D. Purves, *Neuroscience*. Sinauer Associates, Inc., 2008.
- [41] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the brain - 3rd edition*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [42] H. Markram, M. Toledo-Rodriguez, Y. Wang, A. Gupta, G. Silberberg, and C. Wu, “Interneurons of the neocortical inhibitory system,” *Nature Neuroscience Reviews*, vol. 5, pp. 793–807, 2004.
- [43] R. Tremblay, S. Lee, and B. Rudy, “GABAergic interneurons in the neocortex: From cellular properties to circuits,” *Neuron*, vol. 91, pp. 260–292, 2016.
- [44] D. E. Goldman, “Potential, impedance and rectification in membranes,” *The Journal of General Physiology*, vol. 27, no. 1, pp. 37–60, 1943.
- [45] A. L. Hodgkin and B. Katz, “The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid,” *Journal of Physiology*, vol. 108, pp. 37–77, 1949.

- [46] J. Waters and A. S. and Bert Sakmann, “Backpropagating action potentials in neurons: measurement, mechanisms and potential functions,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 87, pp. 145–170, 2005.
- [47] N. Spruston, “Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, pp. 206–221, 2008.
- [48] J. Wade, L. McDaid, J. Harkin, V. Crunelli, and S. Kelso, “Biophysically based computational models of astrocyte ~neuron coupling and their functional significance,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 7, no. 44, pp. 1–2, 2013.
- [49] V. B. Mountcastle, “Modality and topographic properties of single neurons of cat’s somatic sensory cortex,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 20, no. 4, pp. 408–434, 1957.
- [50] D. P. Buxhoeveden and M. F. Casanova, “The minicolumn hypothesis in neuroscience,” *Brain*, vol. 125, pp. 935–951, 2002.
- [51] N. Brunel, “Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 8, pp. 183–208, 2000.
- [52] S. Denéve and C. K. Machens, “Efficient codes and balanced networks,” *Nature Neuroscience*, vol. 19, no. 3, pp. 375–382, 2016.
- [53] B. Haider, A. Duque, A. R. Hasenstaub, and D. A. McCormick, “Neocortical network activity *in vivo* is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 26(17), pp. 4535–4545, 2006.
- [54] M. Okun and I. Lampl, “Instantaneous correlation of excitation and inhibition during ongoing and sensory-evoked activities,” *Nature Neuroscience*, vol. 11, no. 5, pp. 535–537, 2008.
- [55] M. V. L. Bennett and S. Zukin, “Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain,” *Neuron*, vol. 41, pp. 495–511, 2004.
- [56] B. W. Connors and M. A. Long, “Electrical synapses in the mammalian brain,” *Annual Reviews Neuroscience*, vol. 27, pp. 393–418, 2004.
- [57] C. C. Chow and N. Kopell, “Dynamics of spiking neurons with electrical coupling,” *Neural Computation*, vol. 12, pp. 1643–1678, 2000.

- [58] B. Pfeuty, G. Mato, D. Golomb, and D. Hansel, “Electrical synapses and synchrony: the role of intrinsic currents,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 23(15), pp. 6280–6294, 2003.
- [59] J. C. Mancilla, T. J. Lewis, D. J. Pinto, J. Rinzel, and B. W. Connors, “Synchronization of electrically coupled pairs of inhibitory interneurons in neocortex,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 27(8), pp. 2058–2073, 2007.
- [60] M. S. Mainieri, R. E. Jr., and L. G. Brunnet, “Evolution of coherent structures in networks of hindmarsh-rose neurons,” *Physica A*, vol. 354, p. 663, 2005.
- [61] R. Erichsen Jr., M. M. Mainieri, and L. G. Brunnet, “Periodicity and chaos in electrically coupled Hindmarsh-Rose neurons,” *Physical Review E*, vol. 74 (061906), pp. 1–3, 2006.
- [62] R. Erichsen Jr. and L. G. Brunnet, “Multistability in networks of Hindmarsh-Rose neurons,” *Physical Review E*, vol. 78 (061917), pp. 1–6, 2008.
- [63] J. S. Haas, B. Zavala, and C. E. Landisman, “Activity-dependent long-term depression of electrical synapses,” *Science*, vol. 334, pp. 389–393, 2011.
- [64] A. E. Pereda, “Electrical synapses and their function interactions with chemical synapses,” *Nature Neuroscience*, vol. 15, pp. 250–263, 2014.
- [65] W. S. McCulloch and W. Pitts, “A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity,” *Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 5, pp. 115–133, 1943.
- [66] M. London, A. Roth, L. Beeren, M. Häusser, and P. Latham, “Sensitivity to perturbations *in vivo* implies high noise and suggests rate coding in cortex,” *Nature*, vol. 466, pp. 123–128, 2010.
- [67] M. N. Shadlen and W. T. Newsome, “The variable discharge of cortical neurons: Implications for connectivity, computation, and information coding,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 18, no. 10, pp. 3870–3896, 1998.
- [68] M. Abeles, *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex*. Cambridge University Press, 1991.
- [69] F. Rieke, D. Warland, R. de Ruyter van Steveninck, and W. Bialek, *Spikes: exploring the neural code*. MIT Press, 1999.



- [70] A. Luczak, B. L. McNaughton, and K. D. Harris, “Packet-based communication in the cortex,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 16, pp. 745–755, 2015.
- [71] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation,” *Journal of Physiology*, vol. 115, pp. 500–544, 1952.
- [72] J. L. Hindmarsh and R. M. Rose, “A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations,” *Proceedings of the Royal Society of London B*, vol. 221, pp. 87–102, 1984.
- [73] E. M. Izhikevich, “Which model to use for cortical spiking neurons?,” *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS*, vol. 15, no. 5, pp. 1063–1070, 2004.
- [74] R. FitzHugh, “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane,” *Biophysics Journal*, vol. 1(6), pp. 445–466, 1961.
- [75] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, “An active pulse transmission line simulating nerve axon,” *Proceedings of the IRE*, vol. 50(10), pp. 2061–2070, 1962.
- [76] M. Girardi-Schappo, M. H. R. Tragtenberg, and O. Kinouchi, “A brief history of excitable map-based neurons and neural networks,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 220, no. 2, pp. 116–130, 2013.
- [77] N. F. Rulkov, “Modeling os spiking-bursting neural behaviour using two-dimensional map,” *Physical Review E*, vol. 65 (041922), pp. 1–9, 2002.
- [78] E. M. Izhikevich, “Simple model of spiking neurons,” *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 14(6), pp. 1569–1572, 2003.
- [79] R. E. Plant, “The effects of calcium ++ on bursting neurons,” *Biophysical Journal*, vol. 21, pp. 217–237, 1978.
- [80] T. O’Leary, A. H. Williams, A. Franci, and E. Marder, “Cell types, network homeostasis, and pathological compensation from a biologically plausible ion channel expression model,” *Neuron*, vol. 82, pp. 809–821, 2014.
- [81] A. V. M. Herz, T. Gollisch, C. K. Machens, and D. Jaeger, “Modeling single-neuron dynamics and computations: A balance of detail and abstraction,” *Science*, vol. 314, pp. 80–85, 2006.

- [82] L. Lapicque, “Recherches quantitatives sur l’excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation.,” *Journal de Physiologie et de Pathologie Generale*, vol. 9, pp. 620–635, 1907.
- [83] J. Benda and A. V. M. Herz, “A universal model for spike-frequency adaptation,” *Neural Computation*, vol. 15, no. 11, pp. 2523–2564, 2003.
- [84] E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience : the geometry of excitability and bursting*. The MIT Press, 2006.
- [85] L. H. A. Monteiro, *Sistemas dinâmicos*. Editora Livraria da Física, 2006.
- [86] B. Ermentrout and N. Kopell, “Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 46, no. 2, pp. 233–253, 1986.
- [87] N. Brunel and P. E. Latham, “Firing rate of the noisy quadratic integrate-and-fire neuron,” *Neural Computation*, vol. 15, pp. 2281–2306, 2003.
- [88] E. M. Izhikevich and G. M. Edelman, “Large scale model of mammalian thalamo-cortical systems,” *PNAS*, vol. 105(9), pp. 3593–3598, 2008.
- [89] T. Tateno and H. P. C. Robinson, “Rate coding and spike-time variability in cortical neurons with two type of threshold dynamics,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 95, pp. 2650–2663, 2006.
- [90] S. Cavallari, S. Panzeri, and A. Mazzoni, “Comparison of the dynamics of neural interactions between current-based and conductance-based integrate-and-fire recurrent networks,” *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 8, no. 12, pp. 1–23, 2014.
- [91] T. P. Vogels and L. F. Abbott, “Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 25, no. 46, pp. 10786–10795, 2005.
- [92] G. Mongillo, D. Hansel, and C. van Vreeswijk, “Bistability and spatiotemporal irregularity in neuronal networks with nonlinear synaptic transmission,” *Physical Review Letters*, vol. 108, no. 15, p. 158101, 2012.
- [93] J. Konorski, *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge University Press, 1948.

- [94] A. Litwin-Kumar and B. Doiron, “Formation and maintenance of neuronal assemblies through synaptic plasticity,” *Nature Communications*, vol. 5:5319, pp. 1–12, 2014.
- [95] F. Zenke, E. J. Agnes, and W. Gerstner, “Diverse synaptic plasticity mechanisms orchestrated to form and retrieve memories in spiking neural networks,” *Nature Communications*, vol. 6:6922, pp. 1–15, 2015.
- [96] A. Holtmaat and K. Svoboda, “Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, pp. 647–658, 2009.
- [97] A. Morrison, M. Diesmann, and W. Gerstner, “Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing,” *Biological Cybernetics*, vol. 98, pp. 459–478, 2008.
- [98] C. Clopath, L. Büsing, V. E., and W. Gerstner, “Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis,” *Nature Neuroscience*, vol. 13(3), pp. 344–352, 2010.
- [99] T. P. Vogels, H. Sprekeler, F. Zenke, C. Clopath, and W. Gerstner, “Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks,” *Science*, vol. 334, pp. 1569–1573, 2011.
- [100] A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press, 2003.
- [101] A. J. Watt and N. S. Desai, “Homeostatic plasticity and STDP: keeping a neuron’s cool in a fluctuating world,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2, p. 5, 2010.
- [102] M. V. Tsodyks and H. Markram, “The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability,” *PNAS USA*, vol. 94, pp. 719–723, 1997.
- [103] R. S. Zucker and W. G. Regehr, “Short-term synaptic plasticity,” *Annual Review of Physiology*, vol. 64, pp. 355–405, 2002.
- [104] W. G. Regehr, “Short-Term presynaptic plasticity,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 4, p. a005702, 2012.
- [105] M. A. Xu-Friedman and W. G. Regehr, “Structural contributions to short-term synaptic plasticity,” *Physiological Reviews*, vol. 84, pp. 69–85, 2004.
- [106] S. L. Jackman and W. G. Regehr, “The mechanisms function synaptic facilitation,” *Neuron*, vol. 94, pp. 447–464, 2017.

- [107] L. F. Abbott, J. A. Varela, K. Sen, and S. B. Nelson, “Synaptic depression and cortical gain control,” *Science*, vol. 275, pp. 220–224, 1997.
- [108] B. Lindner, D. Gangloff, A. Longtin, and J. E. Lewis, “Broadband coding with dynamic synapses,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 7, pp. 2076–2088, 2009.
- [109] R. Rosenbaum, J. Rubin, and B. Doiron, “Short term synaptic depression imposes a frequency dependent filter on synaptic information transfer,” *PLoS Computational Biology*, vol. 8, no. 6, p. e1002557, 2012.
- [110] M. H. Hennig, “Theoretical models of synaptic short term plasticity,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 7, no. 45, pp. 1–9, 2013.
- [111] A. Reyes, R. Lujan, A. Rozov, N. Burnashev, P. Somogyi, and B. Sakmann, “Target-cell-specific facilitation and depression in neocortical circuits,” *Nature Neuroscience*, vol. 1, no. 4, pp. 279–285, 1998.
- [112] R. P. Costa, P. J. Sjöström, and M. C. W. van Rossum, “Probabilistic inference of short-term synaptic plasticity in neocortical microcircuits,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 7, p. 75, 2013.
- [113] H. Markram and M. Tsodyks, “Redistribution of synaptic efficacy between neocortical pyramidal neurons,” *Nature*, vol. 382, pp. 807–810, 1996.
- [114] T. V. P. Bliss and T. Lømo, “Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path,” *The Journal of Physiology*, vol. 232, no. 2, pp. 331–356, 1973.
- [115] R. C. Malenka and M. F. Bear, “LTP and LTD: an embarrassment of riches,” *Neuron*, vol. 44, pp. 5–21, 2004.
- [116] A. Citri and R. C. Malenka, “Synaptic plasticity: multiple forms, function and mechanisms,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, pp. 18–41, 2008.
- [117] D. E. Feldman, “Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex,” *Annual Reviews Neuroscience*, vol. 32, pp. 33–55, 2009.
- [118] P. J. Sjöström, G. G. Turrigiano, and S. B. Nelson, “Rate, timing and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity,” *Neuron*, vol. 32, pp. 1149–1164, 2001.

- [119] R. S. Larsen and P. J. Sjöström, “Synapse-type-specific plasticity in local circuits,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 35, pp. 127–135, 2015.
- [120] D. E. Feldman, “The spike-timing dependence of plasticity,” *Neuron*, vol. 75, pp. 556–571, 2012.
- [121] T. K. Hensch, “Critical period plasticity in local cortical circuits,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 6, pp. 877–888, 2005.
- [122] H. L. Atwood and S. Karunanithi, “Diversification of synaptic strength: Presynaptic elements,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, pp. 497–516, 2002.
- [123] W. Senn, H. Markram, and M. Tsodyks, “An algorithm for modifying neurotransmitter release probability based on pre- and postsynaptic spike timing,” *Neural Computation*, vol. 13, no. 1, pp. 35–67, 2000.
- [124] R. P. Costa, R. C. Froemke, P. J. Sjöström, and M. C. W. van Rossum, “Unified pre- and postsynaptic long-term plasticity enables reliable and flexible learning,” *eLife*, vol. 4, p. e09457, 2015.
- [125] A. J. Granger and R. A. Nicoll, “Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view, 10 years on,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 369, p. 20130136, 2014.
- [126] D. M. Kullmann, “The mother of all battles 20 years on: is ltp expressed pre- or postsynaptically?,” *The Journal of Physiology*, vol. 590, no. 10, pp. 2213–2216, 2012.
- [127] A. Loebel, J.-V. L. Bé, M. J. E. Richardson, H. Markram, and A. V. M. Herz, “Matched pre- and post-synaptic changes underlie synaptic plasticity over long time scales,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 33, pp. 6257–6266, 2013.
- [128] Z. Padamsey and N. Emptage, “Two sides to long-term potentiation: a view towards reconciliation,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 369, p. 20130154, 2013.
- [129] P. J. Sjöström, G. G. Turrigiano, and S. B. Nelson, “Neocortical LTD via coincident activation of presynaptic NMDA and cannabinoid receptors,” *Neuron*, vol. 39, pp. 641–654, 2003.
- [130] A. Zador, “Impact of synaptic unreliability on the information transmitted by spiking neurons,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 79, no. 3, pp. 1219–1229, 1998.

- [131] T. Branco and K. Staras, “The probability of neurotransmitter release: variability and feedback control at single synapses,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, pp. 373–383, 2009.
- [132] T. B. Tarr, M. Dittrich, and S. D. Meriney, “Are unreliable release mechanisms conserved from nmj to cns?,” *Trends in Neurosciences*, vol. 36, no. 1, pp. 14–22, 2013.
- [133] P. J. Sjöström, E. A. Rancz, A. Roth, and M. Häusser, “Dendritic excitability and synaptic plasticity,” *Physiological Reviews*, vol. 88, pp. 769–840, 2008.
- [134] H. Markram, W. Gerstner, and P. J. Sjöström, “A history of spike-timing-dependent plasticity,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 3(4), pp. 1–24, 2011.
- [135] H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann, “Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs,” *Science*, vol. 275, pp. 213–215, 1997.
- [136] G.-q. Bi and M.-m. Poo, “Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 18(24), pp. 10464–10472, 1998.
- [137] N. Carporale and Y. Dan, “Spike timing-dependent plasticity: A hebbian learning rule,” *Annual Review of Neuroscience*, vol. 31, pp. 25–46, 2008.
- [138] V. Z. Han, K. Grant, and C. C. Bell, “Reversible associative depression and non-associative potentiation at a parallel fiber synapse,” *Neuron*, vol. 27, pp. 611–622, 2000.
- [139] S. Song, K. D. Miller, and L. F. Abbott, “Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity,” *Nature Neuroscience*, vol. 3(9), pp. 919–926, 2000.
- [140] W. Gerstner, R. Kempter, J. L. Van Hemmen, and H. Wagner, “A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding,” *Nature*, vol. 383, pp. 76–78, 1996.
- [141] L. F. Abbott and K. I. Blum, “Functional significance of long-term potentiation for sequence learning and prediction,” *Cerebral Cortex*, vol. 6, pp. 406–416, 1996.
- [142] K. I. Blum and L. F. Abbott, “A model of spatial map formation in the hippocampus of the rat,” *Neural Computation*, vol. 8, pp. 85–93, 1996.

- [143] R. C. Froemke and Y. Dan, “Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains,” *Nature*, vol. 416, pp. 433–438, 2002.
- [144] J.-P. Pfister and W. Gerstner, “Triplets of spikes in a model of Spike timing-dependent plasticity,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 26(38), pp. 9673–9682, 2006.
- [145] R. C. Froemke, I. A. Tsay, M. Raad, J. D. Long, and Y. Dan, “Contribution of individual spikes in burst-induced long-term synaptic modification,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 95, pp. 1620–1629, 2006.
- [146] V. Pawlak, J. R. Wickens, A. Kirkwood, and J. N. D. Kerr, “Timing is not everything: neuromodulation opens the STDP gate,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2, p. 146, 2010.
- [147] M. D. Pittá, V. Volman, H. Berry, V. Parpura, A. Volterra, and E. Ben-Jacob, “Computational quest for understanding the role of astrocyte signaling synaptic transmission and plasticity,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 6(98), pp. 1–25, 2012.
- [148] W. C. Abraham, “Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, pp. 387–399, 2008.
- [149] P. Yger and M. Gilson, “Models of metaplasticity: A review of concepts,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 9, no. 138, pp. 1–14, 2015.
- [150] E. L. Bienenstock, L. N. Cooper, and P. W. Munro, “Theory for the development of neuron selectivity, orientation specificity and binocular interaction in visual cortex,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 2(1), pp. 32–48, 1982.
- [151] L. N. Cooper, N. Intrator, B. S. Blais, and H. Z. Shouval, *Theory of cortical plasticity*. World Scientific, 2004.
- [152] L. N. Cooper and M. F. Bear, “The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, pp. 798–810, 2012.
- [153] K. P. Lamsa, D. M. Kullmann, and M. . A. Woodin, “Spike-timing dependent plasticity in inhibitory circuits,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2(8), pp. 1–8, 2010.

- [154] D. M. Kullmann, A. W. Moreau, Y. Bakiri, and E. Nicholson, “Plasticity of inhibition,” *Neuron*, vol. 20, pp. 951–962, 2012.
- [155] G. W. Davis, “Homeostatic signaling and the stabilization of neural function,” *Neuron*, vol. 70, pp. 718–728, 2013.
- [156] G. G. Turrigiano, “Homeostatic Synaptic Plasticity: Local and Global Mechanisms for Stabilizing Neuronal Function,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 4:a005736, pp. 1–18, 2012.
- [157] G. G. Turrigiano, “The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses,” *Cell*, vol. 135, pp. 422–435, 2008.
- [158] T. Toyozumi, M. Kaneko, M. P. Stryker, and K. D. Miller, “Modeling the dynamic interaction of hebbian and homeostatic plasticity,” *Neuron*, vol. 84, pp. 497–510, 2014.
- [159] M. M. Rich and P. Wenner, “Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity,” *Trends in Neurosciences*, vol. 30, no. 3, pp. 119–125, 2006.
- [160] A. Maffei and A. Fontanini, “Network homeostasis: a matter of coordination,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 19, pp. 168–173, 2009.
- [161] I. Rabinowitch and I. Segev, “The endurance and selectivity of spatial patterns of long-term potentiation/depression in dendrites under homeostatic synaptic plasticity,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 26(52), pp. 13474–13484, 2006.
- [162] M. C. W. van Rossum, G.-q. Bi, and G. G. Turrigiano, “Stable Hebbian learning from spike timing-dependent plasticity,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 20(23), pp. 8812–8821, 2000.
- [163] D. Stellwagen and R. C. Malenka, “Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ ,” *Nature*, vol. 440, pp. 1054–1059, 2006.
- [164] W. Zhang and D. J. Linden, “The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability,” *Nature Neuroscience Reviews*, vol. 4, pp. 885–900, 2003.
- [165] N. S. Desai, L. C. Rutherford, and G. G. Turrigiano, “Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons,” *Nature Neuroscience*, vol. 2, no. 6, pp. 515–520, 1999.



- [166] G. Daoual and D. Debanne, “Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms,” *Learning & Memory*, vol. 10, pp. 456–465, 2003.
- [167] N. S. Desai, “Homeostatic plasticity in the CNS: synaptic and intrinsic forms,” *Journal of Physiology - Paris*, vol. 97, pp. 391–402, 2003.
- [168] M. W. H. Remme and W. J. Wadman, “Homeostatic scaling of excitability in recurrent neural networks,” *PLoS Computational Biology*, vol. 8(5), p. e10002494, 2012.
- [169] J. Naudé, B. Cessac, H. Berry, and B. Delord, “Effects of cell homeostatic intrinsic plasticity on dynamic and computational properties of biological recurrent neural networks,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 33(38), pp. 15032–15043, 2013.
- [170] T. O’Leary, A. H. Williams, J. S. Caplan, and E. Marder, “Correlations in ion channel expression emerge from homeostatic tuning rules,” *PNAS*, vol. 110, no. 28, p. E2645, 2013.
- [171] K. D. Miller, “Synaptic economics: competition and cooperation in synaptic plasticity,” *Neuron*, vol. 17, pp. 371–374, 1996.
- [172] A. Peters, U. Schweiger, L. Pellerin, C. Hubold, K. M. Oltmanns, M. Conrad, B. Schultes, J. Born, and H. L. Fehm, “The selfish brain: competition for energy resources,” *Neuroscience and Behavioral Reviews*, vol. 28, pp. 143–180, 2004.
- [173] J.-Y. Chen, P. Lonjers, M. Chistiakova, M. Volgushev, and M. Bazhenov, “Heterosynaptic plasticity prevents runaway synaptic dynamics,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 33(40), pp. 15915–15929, 2013.
- [174] M. Chistiakova, N. M. Bannon, J.-Y. Chen, M. Bazhenov, and M. Volgushev, “Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 9(89), pp. 1–22, 2015.
- [175] D. V. Buonomano, “Learning rule for the emergence of stable dynamics and timing in recurrent networks,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 94, pp. 2275–2283, 2005.
- [176] B. E. P. Mizusaki, A. Stepanyants, D. B. Chklovskii, and P. J. Sjöström, “Neocortex: a lean mean memory storage machine,” *Nature Neuroscience*, vol. 19, no. 5, pp. 643–644, 2016.
- [177] N. Brunel, “Is cortical connectivity optimized for storing information?,” *Nature Neuroscience*, vol. 19, no. 5, pp. 749–755, 2016.

- [178] B. B. Averbeck, P. E. Latham, and A. Pouget, “Neural correlations, population coding and computation,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, pp. 358–366, 2006.
- [179] S. Panzeri, N. Brunel, N. K. Logothetis, and C. Kayser, “Sensory neural codes using multiplexed temporal scales,” *Trends in Neurosciences*, vol. 33, no. 3, pp. 111–120, 2010.
- [180] Y. Zuo, H. Safaai, G. Notaro, A. Mazzoni, S. Panzeri, and M. Diamond, “Complementary contributions of spike timing and spike rate to perceptual decisions in rat S1 and S2 cortex,” *Current Biology*, vol. 25, pp. 357–363, 2015.
- [181] R. Kimura, A. Saiki, Y. Fujiwara-Tsukamoto, Y. Sakai, and Y. Isomura, “Large-scale analysis reveals populational contributions of cortical spike rate and synchrony to behavioural functions,” *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 1, pp. 385–413, 2017.
- [182] P. Tiesinga, J.-M. Fellows, and T. J. Sejnowski, “Regulation of spike timing in visual cortical circuits,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, pp. 97–109, 2008.
- [183] D. V. Buonomano, “Timing of neural responses in cortical organotypic slices,” *PNAS*, vol. 100, pp. 4897–4902, 2003.
- [184] C. Kayser, N. K. Logothetis, and S. Panzeri, “Milisecond encoding precision of auditory cortex neurons,” *PNAS*, vol. 107, pp. 16976–16981, 2010.
- [185] E. L. Bienenstock, “A model of neocortex,” *Network: Computation in neural systems*, vol. 6, pp. 179–224, 1995.
- [186] M. Diesmann, M.-O. Gewaltig, and A. Aertsen, “Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks,” *Nature*, vol. 402, pp. 529–533, 1999.
- [187] E. M. Izhikevich, “Polychronization: Computation with spikes,” *Neural Computation*, vol. 18, pp. 245–282, 2006.
- [188] J. K. Jun and D. Z. Jin, “Development of neural circuitry for precise temporal sequences through spontaneous activity, axon remodeling, and synaptic plasticity,” *PLoS One*, vol. 2(8), pp. 1–17, 2007.
- [189] Y. Aviel, C. Mehring, M. Abeles, and D. Horn, “On embedding synfire chains in a balanced network,” *Neural Computation*, vol. 15(6), pp. 1321–1340, 2003.

- [190] N. Masuda and H. Kori, “Formation of feedforward networks and frequency synchrony by spike-timing-dependent plasticity,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 22, pp. 327–345, 2007.
- [191] A. Kumar, S. Rotter, and A. Aertsen, “Conditions for propagating synchronous spiking and asynchronous firing rates in a cortical network model,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28(20), pp. 5268–5280, 2008.
- [192] I. R. Fiete, W. Senn, C. Z. H. Wang, and R. H. R. Hahnloser, “Spike-time-dependent plasticity and heterosynaptic competition organize networks to produce long scale-free sequences of neural activity,” *Neuron*, vol. 65, pp. 563–576, 2010.
- [193] S. O. Verduzco-Flores, M. Bodner, and B. Ermentrout, “A model for complex sequence learning and reproduction in neural populations,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 32, pp. 403–423, 2012.
- [194] A. Waddington, P. A. Appleby, M. D. Kamps, and N. Cohen, “Triphasic spike-timing-dependent plasticity organizes networks to produce robust sequences of neural activity,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 6(88), pp. 1–14, 2012.
- [195] C. Trengrove, C. van Leeuwen, and M. Diesmann, “High-capacity embedding of synfire chains in a cortical network model,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 34, pp. 185–209, 2013.
- [196] J. K. Liu and D. V. Buonomano, “Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 29(42), pp. 13172–13181, 2009.
- [197] J. K. Liu and Z.-S. She, “A spike-timing pattern based neural network model for the study of memory dynamics,” *PLoS One*, vol. 4(7-e6247), pp. 1–8, 2009.
- [198] D. V. Buonomano and W. Maass, “State-dependent computation: spatiotemporal processing in cortical networks,” *Nature Neuroscience*, vol. 10, pp. 113–125, 2009.
- [199] K. Ibata, Q. Sun, and G. G. Turrigiano, “Rapid Synaptic Scaling Induced by Changes in Postsynaptic Firing,” *Neuron*, vol. 57, pp. 819–826, 2008.
- [200] M. Wehr and A. M. Zador, “Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex,” *Nature*, vol. 426, pp. 442–446, 2003.

- [201] A. Pitas, A. Albarracn, M. Molano-Mazn, and M. Maravall, “Variable temporal integration of stimulus patterns in the mouse barrel cortex,” *Cerebral Cortex*, vol. 27, no. 3, pp. 1758–1764, 2016.
- [202] F. Zenke, G. Hennequin, and W. Gerstner, “Synaptic plasticity in neural networks needs homeostasis with a fast rate detector,” *PLoS Computational Biology*, vol. 9(11), p. e1003330, 2013.
- [203] D. M. Kullmann and K. P. Lamsa, “LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: emerging rules and roles,” *Neuropharmacology*, vol. 60, pp. 712–719, 2011.
- [204] V. Kilman, M. C. W. van Rossum, and G. G. Turrigiano, “Activity deprivation reduces mini IPSC amplitude by decreasing the number of postsynaptic GABA<sub>A</sub> receptors clustered at neocortical synapses,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 22(4), pp. 1328–1337, 2002.
- [205] C. J. Wierenga, M. F. Walsh, and G. G. Turrigiano, “Temporal regulation of the expression locus of homeostatic plasticity,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 96, pp. 2127–2133, 2006.
- [206] E. B. Han and C. F. Stevens, “Development regulates a switch between post-and presynaptic strengthening in response to activity deprivation,” *PNAS*, vol. 106, no. 26, pp. 10817–10822, 2009.
- [207] S. Song and L. F. Abbott, “Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity,” *Neuron*, vol. 32, pp. 339–350, 2001.
- [208] R. P. Costa, Z. Padamsey, J. A. D’Amour, N. D. Emptage, R. C. Froemke, and T. P. Vogels, “Synaptic transmission optimization predicts expression loci of long-term plasticity,” *Neuron*, vol. 96, pp. 177–189, 2017.
- [209] P. J. Sjöström, G. G. Turrigiano, and S. B. Nelson, “Multiple forms of long-term plasticity at unitary neocortical layer 5 synapses,” *Neuropharmacology*, vol. 57, pp. 176–184, 2007.
- [210] S. M. Chase and E. D. Young, “First-spike latency information in single neurons increases when referenced to population onset,” *PNAS*, vol. 104, no. 12, pp. 5175–5180, 2007.
- [211] D. Holcman and M. Tsodyks, “The emergence of up and down states in cortical networks,” *PLoS Computational Biology*, vol. 2, no. 3, p. e23, 2006.

- 
- [212] O. Barak and M. Tsodyks, “Persistent activity in neural networks with dynamic synapses,” *PLoS Computational Biology*, vol. 3, no. 2, p. e35, 2007.