

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA
GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FÍSICA

Formação de Células de Lugar
no Giro Denteado do Hipocampo

Robson Kalata Nazareth

Porto Alegre

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA
GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FÍSICA

Formação de Células de Lugar
no Giro Denteado do Hipocampo

*Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de
Bacharelado em Física, do Instituto de Física, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como um dos pré-requisitos para a
obtenção do grau de Bacharel em Física.*

Robson Kalata Nazareth

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Idiart

2010

Sumário

1	Introdução	3
2	Sistemas Desassociados de Memória	4
2.1	Memória Episódica	4
2.2	Memória Semântica	5
2.3	Sistema de Representação Perceptual	5
2.4	Memória Procedural	5
2.5	Memória Ativa	5
3	Hipocampo	6
3.1	Giro Denteado	7
3.2	CA3	8
3.3	CA1	9
3.4	Subiculum	9
4	Modelos Computacionais	10
4.1	Modelo de Neurônio	10
4.2	Integra e dispara	11
4.3	Aprendizado Hebbiano	12
4.4	O Modelo de Hopfield	13
4.5	Oscilação Gama	15
4.6	Competição entre neurônios: O vencedor leva tudo	16
5	Transformação CEM-GD	17
5.1	Materiais e Métodos	17
5.2	Algoritmos da simulação	22
5.3	Resultados	25
6	Conclusões	30

Resumo

O presente trabalho apresenta uma breve contextualização da pesquisa em neurociência computacional focada no hipocampo e analisa dois trabalhos que foram feitos sobre a transformação de sinais vindos da camada 2 do córtex entorrinal (células de grade) para o giro dentado (células de lugar), introduzindo a dinâmica estocástica e apontando caminhos para o que ainda pode ser feito nessa transformação.

1 Introdução

Por muito tempo os cientistas pensaram que a memória era formada por um único sistema. No entanto, a partir do século XIX começou a surgir a ideia de múltiplos sistemas de memória. Essa ideia foi primeiramente proposta por Franz Joseph Gall, que imaginou que cada faculdade especializada do cérebro trataria de um conteúdo particular (música, matemática...), e por Maine de Biran, que distinguiu entre três tipos de memória: representativa, mecânica e sensitiva.

Mais tarde essa concepção de múltiplos sistemas de memória acabou desaparecendo, mas voltou logo após a segunda guerra mundial e apareceram várias propostas. Mas só a partir dos anos 60 e 70 que a desassociação experimental dos sistemas de memórias se tornou o eixo principal da pesquisa em neurociência, tendo como motivação o caso do paciente H.M, que sofria de epilepsia incurável e teve o lóbulo temporal médio amputado numa tentativa de amenizar a doença. Essa amputação acabou resultando numa perda da capacidade de reter e recordar novas informações através de um período de tempo, mas não prejudicou a retenção curta ou imediata de informação, fornecendo suporte para a distinção entre memória de curto prazo e longo prazo. Apesar de não conseguir guardar informações sobre eventos, o paciente H.M, ainda conseguia adquirir e manter permanentemente novas habilidades motoras, dando mais suporte para a teoria de múltiplos sistemas de memória.

Estudos de pacientes com amnésia e ratos com danos cerebrais seletivos também ajudaram a reforçar a teoria de múltiplos sistemas de memória. Em psicologia cognitiva, Tulving [8] colocou adiante uma influente distinção entre memória episódica e memória semântica, estimulando o debate sobre a natureza e o número de sistemas de memória de longo prazo. O dano seletivo no cérebro, que possibilita debilitar um tipo de memória sem afetar outras, deu início a era moderna da pesquisa em sistemas desassociados de memória.

2 Sistemas Desassociados de Memória

Os pesquisadores Schacter e Tulving [8] sugeriram que um sistema de memória reúne três critérios chave:

1. É um conjunto de processos cerebrais inter-relacionados, cada um deles permitindo armazenar e acessar um tipo ou classe específica de informação
2. Pode ser caracterizado em termos de listas de propriedades que descrevem seu modo de operação
3. Pode ser desassociado de outros sistemas sobre a base de evidencia convergente da psicologia e neurociência

No entanto, temos diferentes formas de memória se referindo a diferentes tarefas ou diferentes tipos de informação, sem a necessidade de diferentes sistemas de memória envolvidos. Portanto foi necessário fazer distinções mais gerais como, por exemplo, entre memória explícita e implícita e entre memória declarativa e não-declarativa. Memória explícita e declarativa são caracterizadas por recordações conscientes de experiências passadas, enquanto que memória implícita e não-declarativa são caracterizadas por influências inconscientes dessas experiências.

Evidências convergindo da psicologia e neurociência, apontam para pelo menos cinco sistemas de memória: memória episódica, memória semântica, sistema de representação perceptual, memória procedural e memória ativa.

2.1 Memória Episódica

É usada para saber explicitamente onde (memória espacial) e quando (memória temporal) ocorreu um determinado evento e saber a ordem temporal dos eventos. Regiões envolvidas: lóbulo temporal médio e hipocampo, envolvidos na codificação e restauração; lóbulo frontal direito envolvido mais na restauração e lóbulo frontal esquerdo envolvido mais na codificação; região

pré-frontal que aparece ativa quando é necessário fazer esforço para recordar uma informação recente [8].

2.2 Memória Semântica

Se refere ao conhecimento geral de fatos e conceitos, sem a necessidade de uma ligação espacial ou temporal. Regiões envolvidas: lóbulo temporal médio, tendo mais importância as regiões anterior e lateral do lóbulo temporal no hemisfério esquerdo [8].

2.3 Sistema de Representação Perceptual

É importante para a identificar formas e estruturas de palavras e objetos. Opera no nível pré-semântico, não estando envolvido em associações ou informação conceitual. Pode ser dividido em pelo menos três áreas: visual, auditivo e estrutural. Também parece estar envolvido com "Priming", que é a habilidade de identificar uma parte de um objeto depois de uma recente exposição inteira do mesmo. Regiões envolvidas: regiões específicas dentro do córtex occipital extra-estriado, envolvidas na representação visual; giro temporal inferior e giro fusiforme, envolvidos na representação estrutural [8].

2.4 Memória Procedural

Está envolvida na aquisição de habilidades perceptuais, motoras e cognitivas e em hábitos relacionados a classificação, categorização e conhecimento implícito de sequências ou regras. Regiões relacionadas: sistema corticoestriatal, como ganglio basal e córtex motor ligados a habilidades motoras e procedurais; cerebelum, relativo a sequências de movimento [8].

2.5 Memória Ativa

Opera na ordem de segundos e tem como função manter a informação ativa para que se possa executar operações cognitivas básicas como compre-

ensão, razão e a solução de problemas. Estudos em pacientes com lesões mostraram que mesmo quando a memória de curto prazo(memória ativa) está debilitada, é possível a formação de memórias de longo prazo, sugerindo que o sistema de memória de curto prazo esta dividido em diferentes componentes [8].

3 Hipocampo

Aqui discutiremos sobre o hipocampo que é a região de interesse deste trabalho. O hipocampo é um dos componentes da memória declarativa episódica e em ratos desempenha um papel fundamental no mapeamento espacial. A pesquisa na função do hipocampo dos roedores foi guiada pela visão de O'Keefe e Nadel [10], que estabeleceram que o hipocampo forma mapas cognitivos. A partir de uma análise do que havia na literatura sobre dano seletivo no hipocampo em diferentes testes comportamentais, eles fizeram uma simples distinção entre aprendizado espacial e não-espacial e propuseram que o hipocampo media a organização de memória em larga escala e que esse é um tipo de memória rápida e influenciada mais por curiosidade do que por recompensa ou punição.

A teoria de mapa cognitivo teve grande suporte com a descoberta das "células de lugar", que são neurônios que apresentam alta taxa de disparo sempre que o rato está em uma posição particular no ambiente, chamada de "campo de lugar" da célula. Quando o rato explora aleatoriamente o ambiente estas células não parecem depender muito da orientação ou do comportamento atual do rato, no entanto, quando o rato está executando alguma tarefa, elas tendem a disparar nos campos de disparo somente quando o rato passa em uma determinada direção. São encontradas nas sub-regiões CA3, CA1 e giro denteado, do hipocampo.

Outros estudos mostraram a capacidade associativa do hipocampo, onde pesquisadores postularam teorias que o hipocampo executa a restauração de memórias guiadas pelo contexto em que foram adquiridas e também produz

a representação de itens dentro do seu contexto espaço temporal, criando uma desambiguação da representação.

Evidências experimentais [10] indicaram que de fato o hipocampo está envolvido na organização de memória espacial e não-espacial, apresentando uma rede neural bastante flexível para resolver novos problemas. Também foi observado através de experimentos com estímulos olfatórios, a capacidade do hipocampo em fazer associações de pares e também propriedades como transitividade e simetria.

Todas essas observações sugerem que uma larga gama de relações espaciais e não-espaciais são representadas no hipocampo, com uma rápida mudança de representação de acordo com as demandas das tarefas, dando suporte a visão geral de que o hipocampo cria representações relacionais, que é a base da memória declarativa.

A principal entrada de sinal no hipocampo é através do córtex entorrinal e suas principais áreas são: giro denteado, CA3, CA1 e o subiculum (Figura 1).

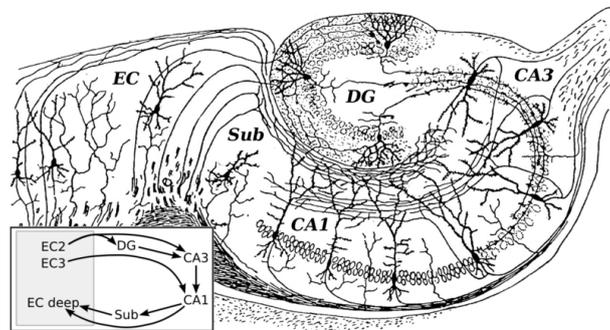


Figura 1: Regiões do hipocampo e diagrama de suas conexões mostrando que o hipocampo tem um fluxo de sinal no sentido horário.

3.1 Giro Denteado

Experimentos com danos seletivos sugerem que o giro denteado está envolvido em novas detecções espaciais (lugares) e visuais (objetos). Tem como

principal canal de entrada a via perfurante, que são axônios vindos da camada 2 do córtex entorrinal médio(CEM), e acredita-se que esta conexão seja responsável pela formação das células de lugar no giro denteado(GD) e será analisada mais adiante no trabalho. Também recebe estímulos da região CA3, que podem influenciar na detecção de separação de padrões da geometria do ambiente, criando representações mais ortogonais para ambientes parecidos.

3.2 CA3

Parece ser a principal região do hipocampo, onde são executadas a maioria de suas funções, sendo a única região que apresenta uma rede auto-associativa. Conexões do córtex entorrinal para o CA3, pela via perfurante, parecem ser importantes para iniciar a rede auto-associativa do CA3, especialmente em tarefas com informação incompleta, onde existe necessidade de completar padrões. Esta conexão pode fornecer sinal de entrada suficiente para o CA3 fazer associações de objeto-lugar. Conexões vindas do giro denteado para o CA3, através das fibras musgosas, parecem estar envolvidas no aprendizado de novas associações na rede CA3 em que o estímulo seja muito perto(separação de padrões). A rede auto-associativa do CA3 pode operar como uma rede com atrator, funcionando como um “buffer” para manter a memória ativa. A rede do CA3 também apresenta rápida mudança de plasticidade, mediada por receptores NMDA, essencial para codificação associativa de novas informações e para completar padrões. Esta rede está envolvida em associações espaciais do tipo objeto-lugar, odor-lugar e em tarefas como o “standar water maze”, “delayed non-matching to position”(DNMP) com saída via fimbria e o labirinto Hebb-Williams sendo responsável para aprendizado dentro de um dia enquanto que a região CA1 é responsável para a recordação através dos dias. A região CA3 junto com a região CA1 parece ser importante para processar o contexto espaço-temporal.

3.3 CA1

A região CA1 recebe sinal de entrada da camada 3 do córtex entorrinal, através da via perfurada, e do CA3, via conexões colaterais Schaffer, importante no processamento de associações espaço-temporais. É a primeira região do hipocampo que apresenta uma saída significativa para fora dele, projetando para a camada 5 do córtex entorrinal e através do subiculum. Experimentos com lesões sugerem que a região CA1 processa informações temporais, sendo importante para tarefas que exigem memorização da ordem serial de sequências espaciais. Também parece ser importante em associações não-espaciais(objeto-odor) e se torna mais importante do que a região CA3 na recuperação de informações com o passar do tempo.

3.4 Subiculum

É o principal canal de saída do hipocampo e recebe sinal de entrada da região CA1 e da camada 3 do córtex entorrinal, pela via perfurante.

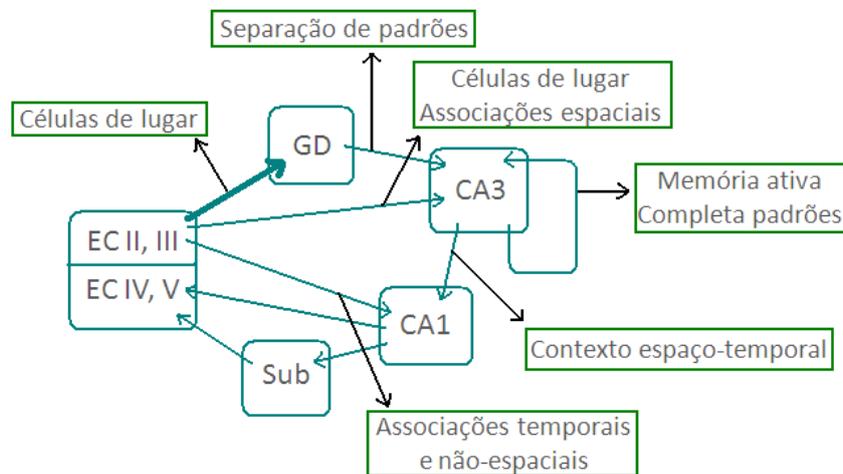


Figura 2: Diagrama do hipocampo com algumas de suas funções. A conexão destacada é a que será estudada nesse trabalho.

4 Modelos Computacionais

Aqui serão apresentados alguns dos principais modelos usados em redes neurais e alguns mecanismos usados na transformação CEM(células de grade)-GD(células de lugar).

4.1 Modelo de Neurônio

Neurônios são células eletricamente excitáveis que processam e transmitem informação através de sinais químicos e elétricos. Sua estrutura básica consiste em um corpo celular chamado soma, prolongações que recebem sinais denominadas dendritos e uma única prolongação mais comprida denominada axônio responsável por enviar sinais. Na maioria das sinapses, que é o espaço entre uma terminação axônica (pré-sináptica) e uma terminação dendrítica (pós-sináptica), o sinal é enviado do axônio de um neurônio para o dendrito de outro, no entanto, existem exceções a essa regra. No cérebro existem muitos tipos de neurônios e no hipocampo que é nossa região de interesse, predominam os do tipo piramidal e granular.

Os neurônios mantem um gradiente de voltagem em sua membrana através de bombas e canais iônicos que geram uma diferença na concentração iônica entre o meio intra e extra-celular. Quando o neurônio está em repouso sua membrana fica polarizada e, mudanças na voltagem da membrana alteram a função de canais iônicos dependentes da voltagem, que podem despolarizá-la chegando até o limiar de disparo e fazendo com que o neurônio emita um potencial de ação. Quando o potencial de ação chega ao terminal axônico, ele abre canais de cálcio dependentes de voltagem permitindo a entrada de cálcio que fazem com que vesículas sinápticas contendo neurotransmissores, se fundam com a membrana axônica liberando esses neurotransmissores que ativam canais iônicos na membrana pós-sináptica (dendritos). Isso causa uma mudança na voltagem da membrana do neurônio pós-sináptico e pode fazer com que esse processo se repita.

Nesse trabalho o neurônio será considerado como um ponto que recebe

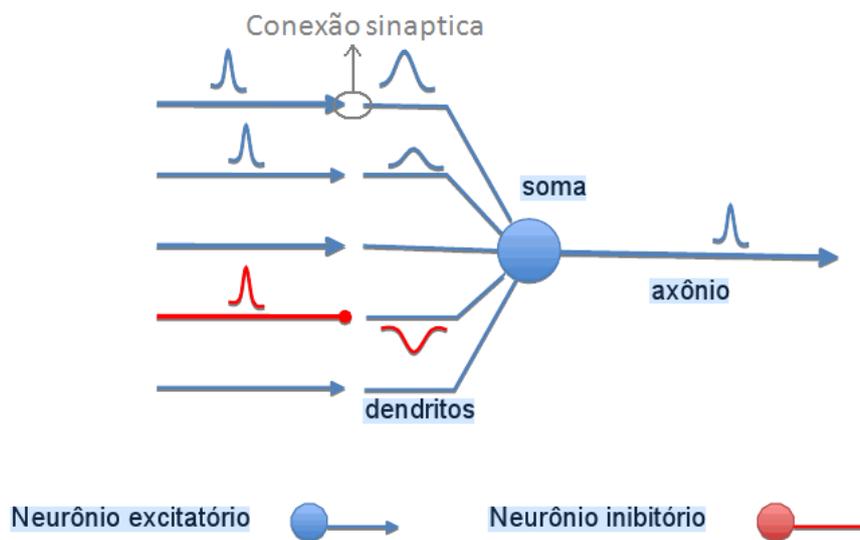


Figura 3: Neurônio simplificado e suas conexões, com estímulos recebidos variando de intensidade de acordo com o peso sináptico e, podendo ser excitatórios ou inibitórios.

N conexões sinápticas, com seus respectivos pesos sinápticos (Figura 3) e, quando recebe estímulo suficiente e chega ao limiar de disparo, ele dispara emitindo um pulso adiante. Para isso, usaremos o modelo integra e dispara, descrito a seguir, que incorpora as propriedades básicas da mudança de potencial na membrana do neurônio.

4.2 Integra e dispara

No modelo integra e dispara o estado do neurônio é caracterizado pelo potencial de sua membrana. O potencial da membrana recebe estímulos excitatórios e inibitórios através de conexões sinápticas com outros neurônios, de acordo com o respectivo peso sináptico de cada conexão, e tem uma constante de tempo característica da membrana que determina o tempo de decaimento do potencial.

Quando o potencial de membrana recebe estímulo excitatório suficiente e chega no limiar de disparo, o neurônio dispara, emite um potencial de ação,

e depois volta para o potencial de repouso.

A dinâmica do potencial da membrana é dada pela seguinte equação:

$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + V_{Rest} + R_m I(t) \quad (1)$$

onde τ_m é a constante de tempo característico da membrana, $-V(t) + V_{Rest}$ é o termo que restaura para o potencial de repouso e $R_m I(t)$ é a diferença de potencial gerado pelo estímulo, seja excitatório ou inibitório, com R_m sendo a resistência da membrana e $I(t)$ a corrente do estímulo recebido.

A condição de disparo é escrita da seguinte forma: se $V(t) = V_{limiar}$ então ocorre o disparo e $V(t + \Delta t) = V_{Rest}$.

4.3 Aprendizado Hebbiano

Consiste em uma simples regra para a plasticidade sináptica, proposta por Donald Hebb em 1949, em que o peso da conexão sináptica aumenta com o disparo repetido e simultâneo dos neurônios pré e pós-sináptico. Pode ser resumido como: “neurônios que disparam juntos, se fortalecem juntos” (Figura 4). Essa regra tem sido de extrema importância para o estudo do aprendizado, onde essas mudanças no peso sináptico podem formar a base do aprendizado.

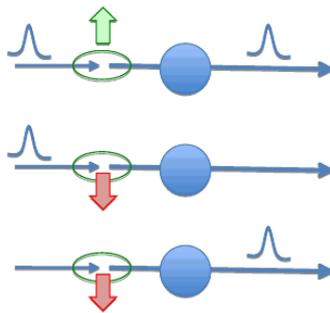


Figura 4: Aprendizado Hebbiano mostrando a correlação entre os disparos, com o peso sináptico aumentando para neurônios que disparam juntos e diminuindo quando só um neurônio, pré ou pós-sináptico, dispara.

Atualmente já existe uma versão mais precisa do aprendizado Hebbiano chamada “Spike-timing-dependent plasticity” (STDP), em que a conexão sináptica entre dois neurônios é fortalecida se o neurônio pré-sináptico dispara um pouco antes ($\sim 50ms$) [4] do neurônio pós-sináptico.

4.4 O Modelo de Hopfield

É um modelo bastante estudado em redes neurais que estabelece regras artificiais bem definidas para a implementação de memórias associativas. O modelo de Hopfield consiste em construir uma rede de dinâmica associativa, onde cada padrão ξ_i^μ armazenado seja um atrator dentro do espaço de todos os estados possíveis da rede. Portanto teremos um conjunto de p padrões ξ_i^μ armazenados em uma rede de tal forma que quando for apresentado um novo padrão ζ_i , ela envia como resposta o padrão armazenado que mais se assemelha com ζ_i . Onde μ é o índice dos padrões armazenados e i é o índice de unidades da rede, que podem assumir o valor 0 ou 1. Isso pode ser feito através do cálculo da distância de Hamming [3],

$$\sum_i [\xi_i^\mu (1 - \zeta_i) + (1 - \xi_i^\mu) \zeta_i] \quad (2)$$

entre o padrão ζ_i apresentado e cada padrão ξ_i^μ armazenado na rede, retornando o padrão com a menor distância.

Para o simples caso de uma rede com um único padrão armazenado, ele deve obedecer a seguinte condição de estabilidade:

$$\text{sgn}\left(\sum_j w_{ij} \xi_j\right) = \xi_i, \quad \forall i \quad (3)$$

$$\text{sgn}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \geq 0 \\ -1 & \text{se } x < 0 \end{cases} \quad (4)$$

onde $w_{ij} = \frac{1}{N} \xi_i \xi_j$, N é o número de unidades da rede que agora por conveniência matemática podem assumir os valores $+1$ ou -1 . Portanto se for

apresentado à rede um padrão S com menos da metade de unidades S_i erradas, em relação ao padrão armazenado, teremos o seguinte input resultante,

$$h_i = \sum_j w_{ij} S_j \quad (5)$$

que será dominado pela maioria das unidades certas e $sgn(h_i)$ ainda retornará ξ_i . Logo, se o padrão apresentado S estiver sua configuração inicial perto (em distancia de Hamming) de ξ_i , ele irá relaxar em ξ_i , significando que o padrão ξ_i é um atrator.

Para uma rede com muito padrões armazenados, w_{ij} será uma superposição dos termos de cada padrão,

$$w_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{\mu=1}^p \xi_i^\mu \xi_j^\mu \quad (6)$$

que também é chamado de regra de Hebb generalizada por causa da hipótese feita por Hebb de que as mudanças no peso da conexão sináptica é proporcional a correlação entre o disparo do neurônio pré e pós-sináptico.

Agora a condição de estabilidade será dada por,

$$sgn(h_i^\nu) = \xi_i^\nu, \forall i \quad (7)$$

onde o input resultante h_i^ν da unidade i no padrão ν é,

$$h_i^\nu = \sum_j w_{ij} \xi_j^\nu = \frac{1}{N} \sum_j \sum_\mu \xi_i^\mu \xi_j^\mu \xi_j^\nu \quad (8)$$

$$h_i^\nu = \xi_i^\nu + \frac{1}{N} \sum_j \sum_{u \neq \nu} \xi_i^u \xi_j^u \xi_j^\nu \quad (9)$$

e a condição de estabilidade (9) será satisfeita sempre que o segundo termo tiver o mesmo sinal de ξ_i^ν ou for menor que 1 em magnitude quando tiver o sinal contrário.

O Modelo de Hopfield também prevê que a capacidade máxima de padrões randômicos armazenados em uma rede é proporcional ao número de unidades da rede N e é dado por $p_{max} = 0.138N$ que é derivado heurísticamente em [3] e derivado exatamente em [1].

Hopfield também introduziu a ideia de função de energia na teoria de redes neurais, que é dada por,

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{ij} w_{ij} S_i S_j \quad (10)$$

que tem como principal propriedade sempre decrescer, ou se manter constante, conforme o sistema evolui de acordo com sua dinâmica e os atratores, padrões armazenados, são representados por mínimos locais.

4.5 Oscilação Gama

A oscilação gama surge da interação entre excitação e inibição, onde após uma célula principal (célula de lugar) atingir seu limiar de disparo e disparar, ela excita um interneurônio que dispara e envia uma corrente de inibição para todas células principais como resposta. Após a corrente de inibição decair, as células principais voltam a disparar, excitando novamente um interneurônio e gerando um novo ciclo gama. Esse processo se repete indefinidamente, gerando a frequência gama de oscilação.

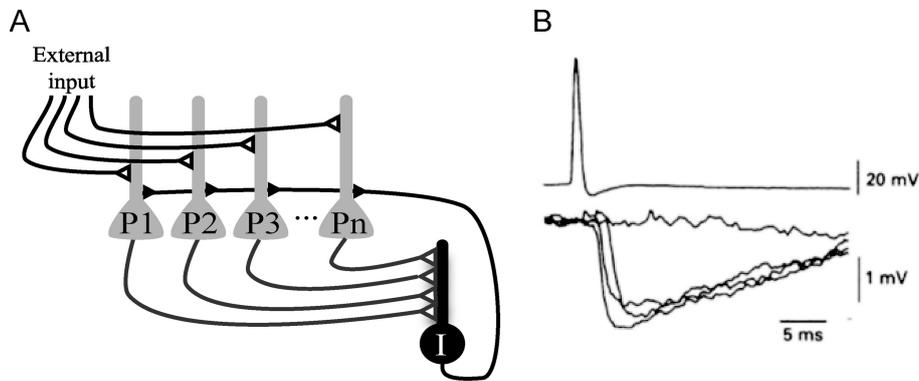


Figura 5: **A**, Rede com n células principais e 1 interneurônio. Células principais $P_1 \dots P_n$ recebem estímulo excitatório externo e quando disparam excitam um neurônio inibitório que envia como resposta uma corrente inibitória para todas células principais. **B**, Potencial de ação de uma célula principal (acima) que excita um interneurônio e produz uma inibição nas outras células principais (abaixo).

A Figura 5 mostra um grupo de células principais ligadas a um interneurônio que envia uma corrente de inibição para todas células principais com um atraso ‘d’, onde resultados experimentais mostram ser muito rápido [9], da ordem de ~ 3 ms. A oscilação gama tem como funções sincronizar os disparos das células principais e, através do atraso ‘d’ de inibição, selecionar quais células irão disparar.

4.6 Competição entre neurônios: O vencedor leva tudo

O algoritmo “o vencedor leva tudo”, ou em inglês “Winner Take All” (WTA), é um mecanismo de competição entre neurônios onde o neurônio que recebe o estímulo maior dispara enquanto os outros são inibidos e não disparam. A oscilação gama é uma oscilação inibitória que pode implementar um mecanismo de competição tipo WTA muito específico, chamado E%-WTA. Neste mecanismo as células granulares que irão disparar, serão aquelas com excitação maior que um certo percentual do estímulo da célula que recebeu o maior estímulo, provindo de N células de grade (~ 1200) em um ciclo gama. Então, a atividade da i -ésima célula de lugar será dada pela seguinte equação [7]:

$$F_{place}^i(\vec{r}) = I_{grid}^i(\vec{r}) \cdot H(I_{grid}^i(\vec{r}) - (1 - k) \cdot I_{grid}^{max}(\vec{r})) \quad (11)$$

onde $I_{grid}^{max}(\vec{r}) = E$ é o estímulo máximo recebido por uma célula de lugar na posição \vec{r} , $(1 - k)$ é a porcentagem de estímulo necessária para as outras células de lugar dispararem, $I_{grid}^i(\vec{r})$ é o estímulo recebido pela i -ésima célula granular e $H(x)$ é a função de Heaviside, onde $H(x) = 1$ se $x > 0$ e $H(x) = 0$ se $x \leq 0$.

A equação acima é uma simplificação do mecanismo mais complexo que ocorre quando modelamos os neurônios como células que disparam potenciais de ação. Esse método tem como vantagens uma redução do gasto computacional no cálculo de células de lugar e não depender fortemente da exata magnitude de inibição, podendo ser aplicado mesmo quando essa magnitude é desconhecida. Observe que o número de células que disparam é dependente

da distribuição de excitação [7], o que é mais realista do que o algoritmo n-WTA, que artificialmente sempre seleciona as n células mais excitadas.

5 Transformação CEM-GD

A ideia do trabalho é fazer a transformação do estímulo vindo do córtex entorrinal médio - CEM (células de grade), pela via perfurante, para o giro denteado - GD (células de lugar) utilizando a dinâmica de oscilações gama, que deu origem ao mecanismo “o vencedor leva tudo” descrito em [7]. Adicionalmente usaremos a oscilação gama com dinâmica estocástica e, as distribuições das células de grade serão as mesmas usadas em [6] para calcular as células de lugar com o método “o vencedor leva tudo”. Serão comparados resultados como número de células de lugar e a dedução heurística feita em [6] para quantificar o sinal de entrada recebido por uma célula granular (possível célula de lugar) no tempo de integração de ~ 30 ms.

5.1 Materiais e Métodos

Células de grade: São células que emitem um potencial de ação em pequenos “clusters” espaciais, quando o rato está andando aleatoriamente no ambiente, cujos vértices formam uma grade de triângulos equiláteros. A atividade das células de grade (Figura 6), será simulada de acordo com a expressão desenvolvida por Blair em [2], que dá a taxa média de disparos de acordo com a posição $\vec{r} = (x, y)$ do roedor no ambiente:

$$G(\vec{r}, \lambda, \theta, \vec{c}) = g \left[\sum_{k=1}^3 \cos\left(\frac{4\pi}{\sqrt{3}\lambda} u(\theta_k + \theta) \cdot (\vec{r} - \vec{c})\right) \right] \quad (12)$$

onde o somatório do cosseno para os três ângulos de $\theta_k = -30^\circ, +30^\circ, +90^\circ$ formam picos com espaçamento λ e fase $\vec{c} = (x_0, y_0)$. O valor de λ é uma estimativa feita em [6] que é dado por uma distribuição uniforme entre 35 e 100 cm e a fase é dada por uma distribuição uniforme entre 0 e λ para x_0 e y_0 .

$$\hat{u}(\theta_k + \theta) = \cos(\theta_k + \theta)\hat{x} + \sin(\theta_k + \theta)\hat{y} \quad (13)$$

é um vetor unitário apontando na direção $\theta_k + \theta$, θ é uma rotação arbitrária que pode assumir um dos valores $\theta = 0^\circ$, 20° , ou 40° e $g(x)$ é uma função de ganho dada por

$$g(x) = \exp[a(x - b) - 1] \quad (14)$$

com $b = -3/2$ para a taxa mínima de disparo ser zero e $a = 0.3$ para fazer um decaimento espacial do centro de cada vértice de acordo com evidências experimentais [5].

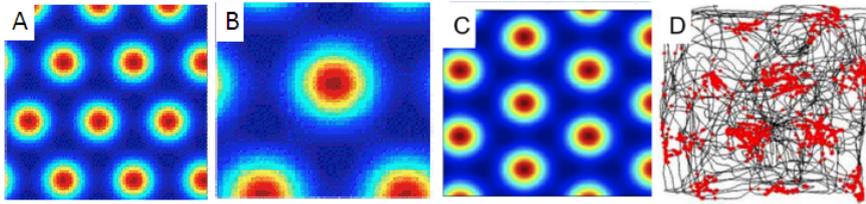


Figura 6: Mapas de células de grade gerados com a eq. (12). **A-C**, diferentes fase, orientação e espaço entre os vértices. **D**, mapa feito com dados experimentais [12].

Células granulares: São células no giro denteado que recebem estímulos das células de grade do córtex entorrinal. São as células principais deste trabalho, onde vamos estudar os efeitos dos estímulos vindo do CEM. Evidências experimentais mostram que apenas (2-8%) das células granulares apresentam “campo de lugar” para um determinado ambiente [13] e estas são denominadas células de lugar. O estímulo recebido pelas células granulares será simulado através da seguinte equação:

$$I_{exc}^i(\vec{r}) = \sum_{j=1}^{n_{grid}} W_{ij} I_{grid}^j(\vec{r}) \quad (15)$$

onde $I_{exc}^i(\vec{r})$ é o estímulo recebido pela i -ésima célula granular. A soma é feita sobre 1200 células de grade escolhidas aleatoriamente, sendo este valor uma estimativa feita em [6] a partir de dados experimentais, W_{ij} representa o peso sináptico de cada conexão e $I_{grid}^j(\vec{r})$ é um quantal stimulus que representa

o potencial de ação enviado por cada célula de grade, de acordo com sua probabilidade de disparo e, seu valor foi estimado a mão para ajustar o tempo médio de cada ciclo de acordo com [7]. Nós consideramos que as célula de grade tem uma probabilidade de disparo tipo Poisson, ou seja, a probabilidade de uma dada célula a disparar m potenciais de ação, durante um intervalo de 1s, quando na posição \vec{r} é

$$p(m) = \frac{e^{-G_a(\vec{r})}[G_a(\vec{r})]^m}{m!} \quad (16)$$

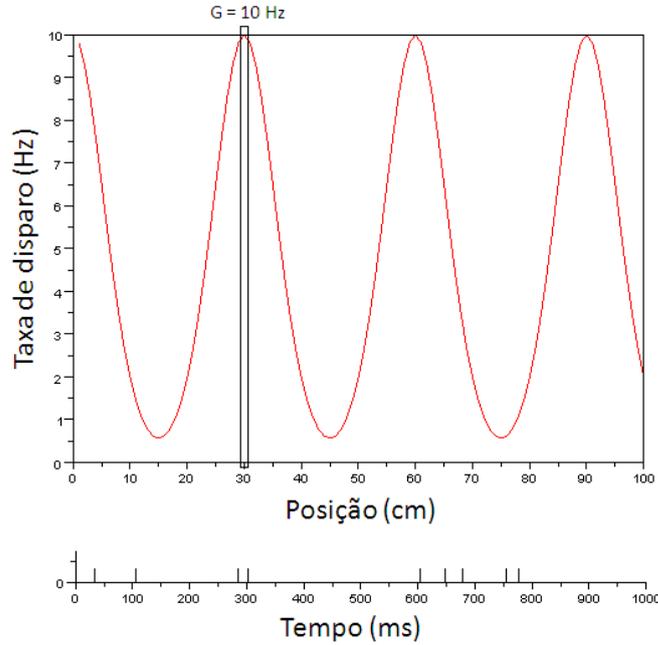


Figura 7: Função da taxa média de disparos eq. (12) em 1-D e abaixo o disparo probabilístico para 1000 ms, de acordo com a probabilidade binomial eq. (17).

onde para simplificar notação escrevemos $G_a(\vec{r}) = G(\vec{r}, \lambda_a, \theta_a, \vec{c}_a)$ que é a taxa média de disparos por segundo que a célula apresenta na posição \vec{r} . Como na prática, a medida que o tempo passa, a posição do rato varia no ambiente, ou seja $\vec{r} = \vec{r}(t)$ o uso da expressão acima é pouco útil. A velocidade do rato nestes experimentos é tipicamente $v = 30\text{cm/s}$. Assim é

mais razoável modelar a probabilidade de disparo em cada intervalo de tempo como uma probabilidade binomial (Figura 7), ou seja, a cada $\Delta t = 1ms \ll 1s$ consideramos que a probabilidade de uma célula de grade disparar é dada por

$$p_{disparo}(t) = G_a(\vec{r}(t))\Delta t . \quad (17)$$

Distribuição do peso sináptico: O peso sináptico é proporcional ao tamanho da sinapse e é dado por:

$$W(s) = \frac{s}{0.2} \left(\frac{s}{s + 0.0314} \right) \quad (18)$$

onde s é a área sináptica (em micrômetros quadrados) que vai de 0 a $0.2 \mu m^2$ e $0.0314 \mu m^2$ é a área que produz uma corrente quantal que é a metade da produzida pela sinapse mais larga ($0.2 \mu m^2$). Nesse modelo estamos usando uma distribuição da área sináptica (Figura 8) ajustada em [6], que é dada por:

$$P(s) = A(1 - e^{-\frac{s}{\sigma_1}})(e^{-\frac{s}{\sigma_2}} + B e^{-\frac{s}{\sigma_3}}) \quad (19)$$

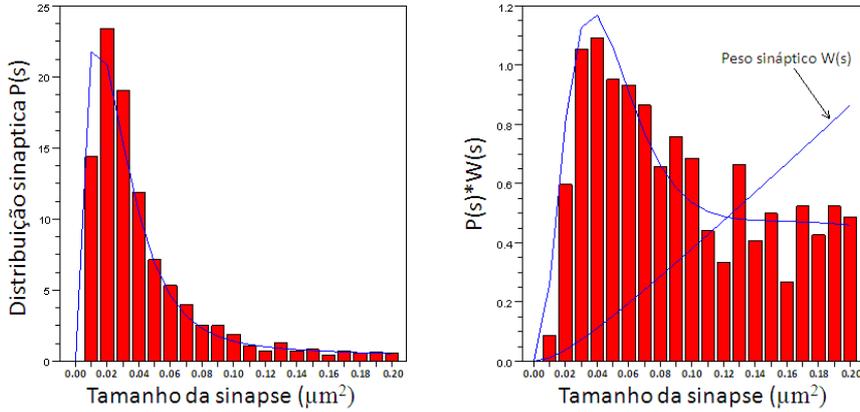


Figura 8: Distribuição sináptica (esquerda) e contribuição sináptica (direita) em função do tamanho da sinapse. Função analítica (linha) e histograma gerado para 1200 conexões.

onde $A = 100.7$, $B = 0.02$, $\sigma_1 = 0.022 \mu m^2$, $\sigma_2 = 0.018 \mu m^2$ e $\sigma_3 = 0.15 \mu m^2$. Essa distribuição foi gerada na simulação usando o método de amostragem por rejeição, onde primeiro é atribuído um valor aleatório a s entre 0 e 0.2 com distribuição uniforme e depois um valor aleatório a u entre 0 e Q também com distribuição uniforme, sendo Q uma constante limite acima da distribuição $P(s)$. Então, se $u < P(s)$, aceito s senão ele é rejeitado e tentamos novamente.

Dinâmica do Modelo e a Oscilação Gama: A dinâmica das células granulares para uma posição $\vec{r} = (x, y)$ será dada pela equação de integra e dispara:

$$\tau_m \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + V_{Rest} + R_m [I_{exc}^i(t, \vec{r}) + I_{AHP}^i(t) + I_{GABA}(t)] \quad (20)$$

onde foi usado como parâmetro a constante de tempo da membrana $\tau_m = 30ms$, a resistência média de células do CA3 [14] $R_m = 33M\Omega$ e o limiar de disparo $L = -50mV$. Depois da célula disparar ela volta para o potencial de repouso $V_{Rest} = -65mV$. A corrente excitatória de cada célula granular $I_{exc}^i(t, \vec{r})$ será dada pela soma do estímulo das 1200 células de grade conectadas, a corrente de hiperpolarização da i -ésima célula granular $I_{AHP}^i(t)$ terá amplitude $A_{AHP} = -2nA$ e duração $\tau_{AHP} = 17ms$ e a corrente de inibição global $I_{GABA}(t)$ terá amplitude $A_{GABA} = -20nA$ e duração $\tau_{GABA} = 3ms$ e afeta todas as células granulares. As correntes de hiperpolarização e inibição serão modeladas por um crescimento instantâneo seguido de um decaimento linear:

$$I(t) = A \cdot H \left[1 - \frac{t}{\tau} \right]_+ \quad (21)$$

onde $H(x)$ é a função de Heaviside:

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x > 0 \\ 0 & \text{se } x \leq 0 \end{cases} \quad (22)$$

e $[...]_+ = xH(x)$ é a função linear clipada.

5.2 Algoritmos da simulação

Aqui serão apresentados os algoritmos dos principais trechos do programa feito para a simulação. Começaremos com as células granulares (place_cell), onde para cada uma é atribuído uma lista com todas células de grade (grid_cells) conectadas, geradas através da função “gera_grid_cells(...)”:

```
-----  
place_cell=gera_grid_cells(n_gc, xi, yi);  
-----
```

Os atributos das células de grade: espaço entre os vértices λ , fase, orientação e peso sináptico, geradas na função “gera_grid_cells(...)” é dado por:

```
-----  
lamb(n) = grand(1,1,'uin',35,100); //lamb entre [35 100]  
x0(n) = lamb(n)*rand(); y0(n) = lamb(n)*rand(); //fase  
i(n) = floor(grand(1,1,'unf',1,4)); //orientacao  
w(n) = (s/0.2)*(s/(s + 0.0314)); //peso sinaptico  
-----
```

Para gerar o tamanho da sinapse s de acordo com a distribuição dada na eq. (19), foi usado o método de amostragem por rejeição dado por:

```
-----  
p=0;  
while p==0  
    s=0.2*rand();  
    u=25*rand();  
    Paux = A*(1 - exp(-s/sig1)).*(exp(-s/sig2) + B*exp(-s/sig3));  
    if(u<Paux)  
        p=1;  
    end  
end  
-----
```

A taxa de disparo eq. (12) para uma posição $\vec{r} = (x, y)$, para cada célula de grade é dada por:

```
-----  
arg=0;
```

```

for k=1:3;
    arg=arg+cos(4*pi/(sqrt(3)*lamb(n))*(cos(thetak(k) + theta(i(n)))*(x-x0(n))
        + sin(thetak(k) + theta(i(n)))*(y-y0(n))));
end
g=exp(a*(arg-b)) - 1;
//taxa de disparo entre [10,0]
G(n)=10*g/2.8574255;

```

A dinâmica do potencial das células granulares é dada por:

```

-----
dV = (-V(n) + Vrest + Rm*(Iexc + Iahp + Igaba))/tm;
V(n) = V(n) + dV

```

onde a corrente de excitação I_{exc} é calculada por:

```

-----
Iexc = 0;
for i=1:n_gc;
    G = place_cell(n)(i,6);
    w = place_cell(n)(i,1);
    //soma input de 1 grid cell usando disparo probabilistico
    if(G > 3.5)
        moeda = rand();
        if(moeda < G/1000)
            Iexc = Iexc + w*Igc;
        end
    end
end
end

```

a de hiperpolarização I_{ahp} por:

```

-----
if(ahp(n)==1)
    if((1-(t-tahpi(n))/tahp)>0)
        Iahp = Aahp*(1-(t-tahpi(n))/tahp);
    else

```

```

    ahp(n)=0;
    Iahp=0;
end
else
    Iahp=0;
end

```

e a corrente inibitória global I_{gaba} por:

```

if(tin==t) //delay
    interneuron=1;
end
if(interneuron==1)
    if((1-(t-tin)/tgaba)>0)
        Igaba = Agaba*(1-(t-tin)/tgaba);
    else
        interneuron=0;
        Igaba=0;
    end
end

```

Para finalizar o disparo da célula granular é dado por:

```

if(V(n)>threshold)
    V(n)=0; //pico
    if((t-tin)>0)
        tin=t+3; //ativa inibicao global com delay de 3 ms
    end
    ahp(n)=1; tahpi(n)=t+1; //ativa hiperpolarizacao do neuronio n no proximo passo
end

```

ativando a corrente de inibição global com um atraso de 3ms e a corrente de hiperpolarização do neurônio que disparou.

5.3 Resultados

Os estudos anteriores [7] e [6] foram baseados em taxa de disparo, que acaba tornando as simulações determinísticas e, no presente trabalho foram introduzidas variáveis estocásticas, com probabilidades de disparo, tornando a simulação um processo estocástico. A seguir analisaremos o efeito desta estocasticidade, através dos resultados obtidos nas simulações feitas de acordo com o que foi descrito em Materiais e Métodos. Todas as simulações foram feitas usando o scilab.

Análise do sinal de entrada: Aqui foi feita uma análise do estímulo enviado por 1200 células de grade, onde se observou que, para uma dada simulação, em 1000ms 297 células granulares dispararam com a taxa de disparo apresentada no histograma **A** da Figura 10, que é 65% do número estimado em [6], onde diz que cerca de ~ 460 conexões irão contribuir. No histograma **B** da Figura 10 foi calculado o número de disparo a cada 30ms e, se chegou a uma estimativa de que em média ocorrem ~ 55 disparos (onde de 50 médias realizadas, a menor encontrada foi 48.2 e a maior 62.0) com desvio de 7.92, que também é um valor abaixo da estimativa feita em [6], que diz que cerca de ~ 180 conexões irão contribuir dentro de um tempo de integração de 30 ms. Mais adiante em [6] é feita uma estimativa considerando a influência da distribuição sináptica e, é encontrado que apenas ~ 50 conexões contribuem para que o neurônio que está recebendo esses estímulos dispare. Esse é um valor bem próximo ao encontrado na simulação sem considerar o efeito do peso sináptico, que pode ser visto comparando o histograma **C** com o **B** na Figura 10. Na Figura 9 foi feito um histograma da função $G(\vec{r})$ para a média mínima (esquerda) e máxima encontrada (direita) e, pode ser visto que na simulação que foi encontrada a média máxima existem mais neurônios com taxas de disparo mais alto, o que era de se esperar, mostrando que esse conjunto de células de grade possivelmente representa um “campo de lugar” na posição simulada. Através desses histogramas podemos ver que existe diferença na quantidade de estímulo enviado por cada conjunto de 1200 células

de grade, que irá indicar quais conjuntos enviariam sinal suficiente para uma célula granular disparar em uma determinada posição e ser considerada uma célula de lugar. No entanto algumas células granulares receberão estímulo suficiente para disparar mesmo não estando no seu “campo de lugar”, devido as flutuações apresentada nos histogramas **B** e **C** da Figura 10 para cada tempo de integração. Essas flutuações provavelmente são causadas pelo fato do tempo de integração ($\sim 30ms$) ser muito menor que o tempo da taxa de disparo (1 dispara a cada 100ms para a taxa máxima 10Hz).

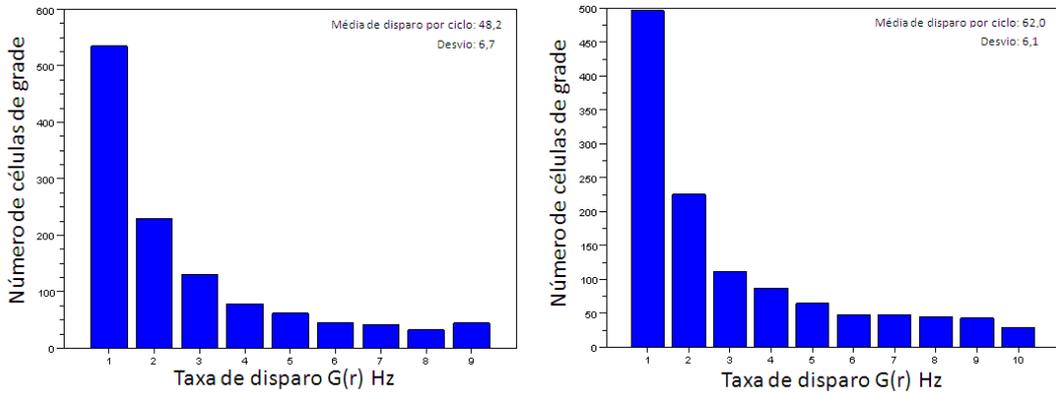


Figura 9: Número de células de grade por taxa de disparo $G(\vec{r})$ eq. (12), para média mínima (esquerda) e máxima (direita) encontrada

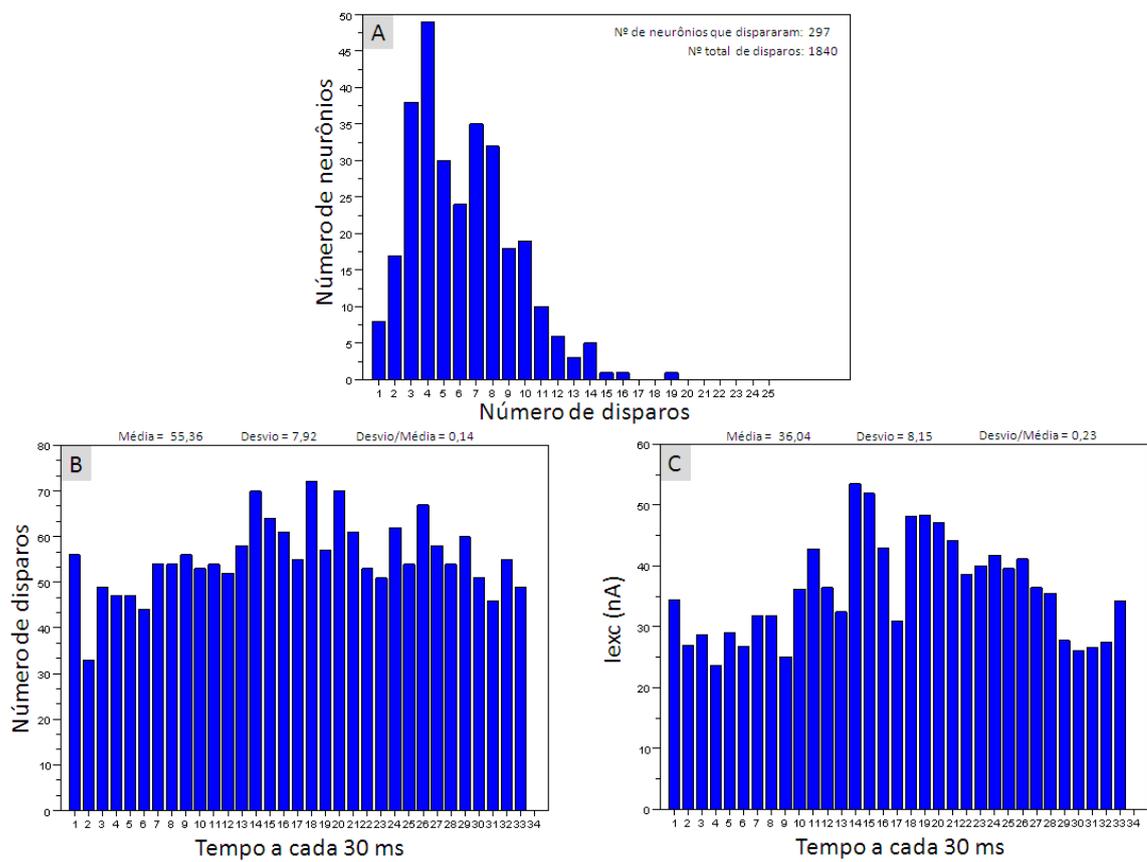


Figura 10: **A**, Número de células de grade por número de disparo. **B**, Número de disparo e **C**, corrente excitatória gerados a cada 30 ms.

Análise da oscilação gama: Nos gráficos da Figura 11 e na tabela da Figura 12 podemos ver que o número de células granulares não está diretamente relacionado com o número de células que irão disparar e, a frequência da oscilação cresce (tempo para a primeira célula granular disparar no ciclo diminui) conforme aumenta o número de células simuladas. É provável que isso seja uma consequência do disparo probabilístico, já que com mais células existe mais chance de alguma chegar no limiar antes. Essa característica pode ser particularmente interessante, devido ao efeito de precessão de fase, que consiste em, com o passar do tempo, o disparo de uma célula começar a se antecipar espacialmente da posição onde ela deveria disparar. Mas ainda precisa ser melhor analisado, pois o número de células granulares simuladas aqui (3500) ainda está muito abaixo do número de células granulares no giro denteado que recebem estímulo de células de grade da camada II do córtex entorrinal.

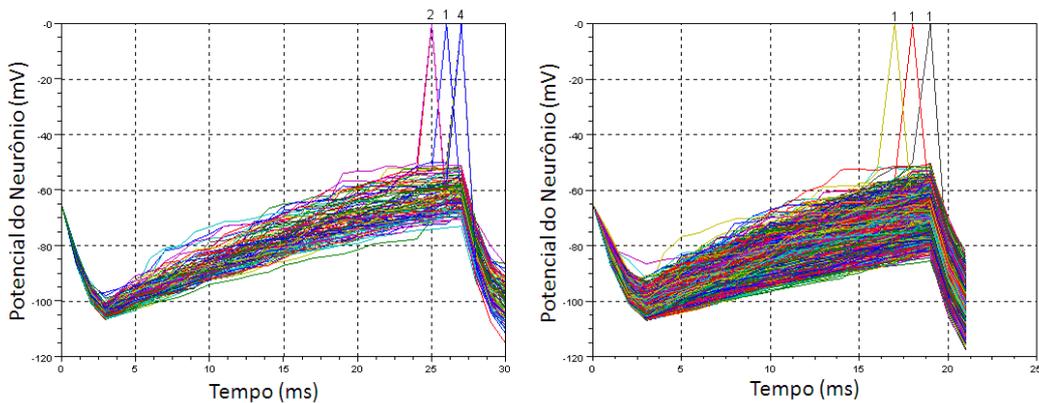


Figura 11: Oscilação gama (1 ciclo) para 100 (esquerda) e 3500 (direita) células granulares.

Na tabela da Figura 13 foram simulados vários ciclos gama, para uma dada posição $\vec{r} = (x, y)$, com um conjunto de células de grade fixo (tabela esquerda) para cada célula granular e, com todas células granulares iniciando cada ciclo no potencial de repouso. Também foi simulado vários ciclos

N = 10			N = 50			N = 100			N = 500			N = 1000							
Tempo	26	27	28	Tempo	27	28	29	Tempo	25	26	27	Tempo	21	22	23	Tempo	25	26	27
Nº disparo	1	1	0	Nº disparo	2	1	0	Nº disparo	2	1	4	Nº disparo	1	2	3	Nº disparo	5	0	5
N = 1500			N = 2000			N = 2500			N = 3000			N = 3500							
Tempo	19	20	21	Tempo	20	21	22	Tempo	16	17	18	Tempo	17	18	19	Tempo	17	18	19
Nº disparo	1	3	4	Nº disparo	2	4	7	Nº disparo	1	0	2	Nº disparo	1	1	3	Nº disparo	1	1	1

Figura 12: Variação da duração do ciclo e número de disparo por número N de células granulares simuladas.

gama com um novo conjunto de células de grade gero a cada ciclo (tabela direita). Podemos ver que o número de disparos das células granulares diminui conforme diminui a duração do ciclo. Isso se dá devido ao fato de que quando uma célula granular dispara antes do que o esperado para um certo número de células simuladas, provavelmente as outras células ainda não estarão perto do limiar de disparo. Dando mais suporte para a influência do disparo probabilístico. A tabela também mostra que 61 das 100 células granulares simuladas dispararam na posição $\vec{r} = (x, y)$ simulada, divergindo do que foi proposto pelo método WTA em [6], que apenas um pequeno grupo iria disparar para uma determinada posição. Essa divergência é um reflexo da característica determinística do método WTA contra a característica estocástica da simulação realizada.

42 ciclos gama para 100 células granulares com conjunto de células de grade (1200) fixo para cada célula granular.										
Duraçã do ciclo	16	17	19	20	21	22	23	24	25	
Nº de ocorrencia	1	1	3	7	5	6	10	6	2	
Média de disparo	1	1	1,7	1,6	2,4	2,8	2,6	3,5	5,5	
Nº de disparo	0	1	2	3	4	5				
Nº de neurônio	41	30	16	9	3	1				

42 ciclos gama para 100 células granulares com diferentes conjuntos de células de grade (1200) para cada ciclo gama.										
Duraçã do ciclo	16	17	19	20	21	22	23	24	25	
Nº de ocorrencia	0	0	1	9	5	12	6	5	4	
Média de disparo	0	0	2	2,1	2,2	2,3	4	3,4	5,8	
Nº de disparo	0	1	2	3	4	5				
Nº de neurônio	22	46	22	7	3	0				

Figura 13: Média de disparo por duração do ciclo gama e número de células granulares por número de disparo, para 42 ciclos.

6 Conclusões

Este trabalho de conclusão de curso teve como objetivo a realização de uma introdução na área de neurociência computacional. Para isto foram estudados e apresentados os conceitos básicos da área tais como estruturas de memória, regras de aprendizado, a fisiologia e modelos de neurônios. Também se dedicou um espaço importante deste trabalho para o estudo do hipocampo, que é uma região do cérebro de muita relevância na neurociência moderna. Quase metade da investigação científica em neurociência se dá em regiões próximas ou no próprio hipocampo, devido ao seu papel em formação de memória, tanto no homem como em animais de laboratório, tais como roedores. Em roedores o hipocampo está relacionado à memória espacial. Em medidas usando eletrodos implantados no hipocampo e regiões próximas de ratos vivos observa-se neurônios cuja atividade está relacionada com a posição do animal no ambiente. No córtex entorrinal existem células que disparam segundo uma grade triangular projetada no ambiente, por esta razão são chamadas de “células de grade”. Já no giro denteado, região que esta no hipocampo, encontramos neurônios que disparam preferencialmente para um lugar, sendo assim chamados “células de lugar”. Sabe-se que as células de grade mandam estímulos para as células de lugar e portanto a rede CEM-GD é responsável pela formação do padrão de atividade das células de lugar. Diversos modelos foram propostos para explicar esta transformação, em particular temos um modelo determinístico proposto por [6]. Neste trabalho introduzimos uma dinâmica estocástica no modelo [7] e avaliamos preliminarmente o efeito das flutuações estatísticas nas propriedades de disparo das células granulares do GD.

Através da análise do estímulo de entrada gerado pelas 1200 células de grade, percebemos que a estocasticidade do sistema tem forte influência sobre as células granulares que irão disparar, fazendo com que disparem não só as células granulares que apresentam “campo de lugar” (células de lugar) para uma dada posição. As simulações realizadas com variáveis estocásticas se mostraram importantes por poderem apresentar características do sistema

que possam ter passado despercebidas por outros tipos de simulação.

Futuramente poderá ser analisado por que usando disparos probabilístico (dinâmica estocástica) não se obtém um conjunto de células de lugar bem definido para uma determinada posição e, o que poderia ser introduzido para se obter resultados mais próximos dos resultados experimentais, como o baixo número de células granulares que apresentam “campo de lugar” e o fato de cerca de $\sim 85\%$ das células granulares ativas em um ambiente, também estarem ativas em outro ambiente [5]. Também poderá ser atribuído a simulação o aprendizado hebbiano, mais precisamente o STDP e analisar suas consequências e também outras coisas existentes na literatura que podem ser consideradas e incorporadas ao modelo.

Referências

- [1] Amit D.J, Gutfreund H and Sompolinsky H (1987) Statistical Mechanics of Neural Networks Near Saturation. *Ann. Phys. (NY)* 173, 30 .
- [2] Blair H.T., Welday A.C., Zhang K. (2007) Scale-invariant memory representations emerge from moire interference between grid fields that produce theta oscillations: a computational model. *J Neurosci* 27:3211-3229.
- [3] Hertz, John A. *Introduction to the Theory of Neural Computation*, (Santa Fe Institute, EUA, 1991).
- [4] John T. R. Isaac, Katherine A. Buchanan, Robert U. Muller, and Jack R. Mellor (2009) Hippocampal Place Cell Firing Patterns Can Induce Long-Term Synaptic Plasticity In Vitro. *The Journal of Neuroscience*, May 27, 2009 29(21):6840–6850.
- [5] Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser MB, Moser EI (2007) Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315:961–966.
- [6] Licurgo A., Marco I., John E. Lisman (2009) The input-output transformation of the hippocampal granule cells: from grid cells to place fields. *J Neurosci* 29(23):7504-7512.
- [7] Licurgo de Almeida, Marco Idiart, John E. Lisman (2009) A Second Function of Gamma Frequency Oscillations: An E%-Max Winner-Take-All Mechanism Selects Which Cells Fire. *The Journal of Neuroscience*, June 10, 2009 . 29(23):7497–7503 . 7497.
- [8] Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the Brain*, (Lippincott Williams & Wilkins, 2001).
- [9] Miles R (1990) Synaptic excitation of inhibitory cells by single CA3 hippocampal pyramidal cells of the guinea-pig in vitro. *J Physiol* 428:61–77.

- [10] John O'Keefe, Lynn Nadel. *The Hippocampus as a Cognitive Map*, (Clarendon Press . Oxford, 1978)
- [11] Per Andersen, *The Hippocampus Book*, (Oxford University Press, 2007).
- [12] Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, Moser EI (2006) Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* 312:758 –762.
- [13] Tashiro A, Makino H, Gage FH (2007) Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage. *J Neurosci* 27:3252–3259.
- [14] Turner DA, Schwartzkroin PA (1983) Electrical characteristics of dendrites and dendritic spines in intracellularly stained CA3 and dentate hippocampal neurons. *J Neurosci* 3:2381–2394.