

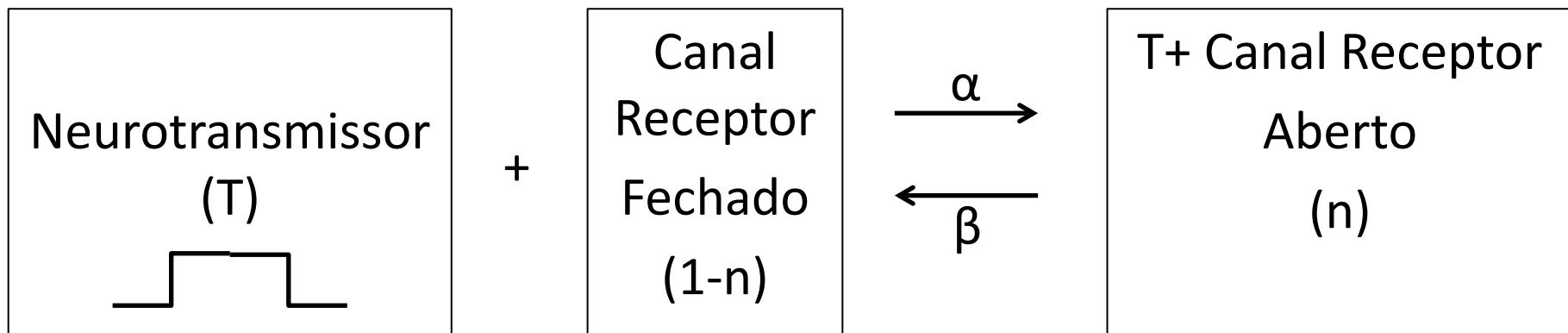
Universidade Federal do ABC

Plasticidade Sináptica
e
Redes Neurais Biofísicas

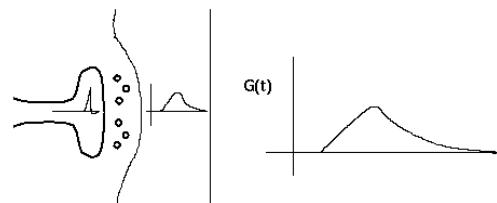
Fábio Marques Simões de Souza

Modelo de Sinapse

$$I_{\text{Sináptica}} = g_{\text{sináptica}} n(t) (V_m - E_{\text{sináptico}})$$



$$\frac{dn}{dt} = \alpha T(1 - n) - \beta n$$



$$\text{Alfa}=0.1; \text{Beta}=0.1; E=0; g=1;$$

Modele uma conexão sináptica entre dois neurônios do tipo leaky-integrate and fire

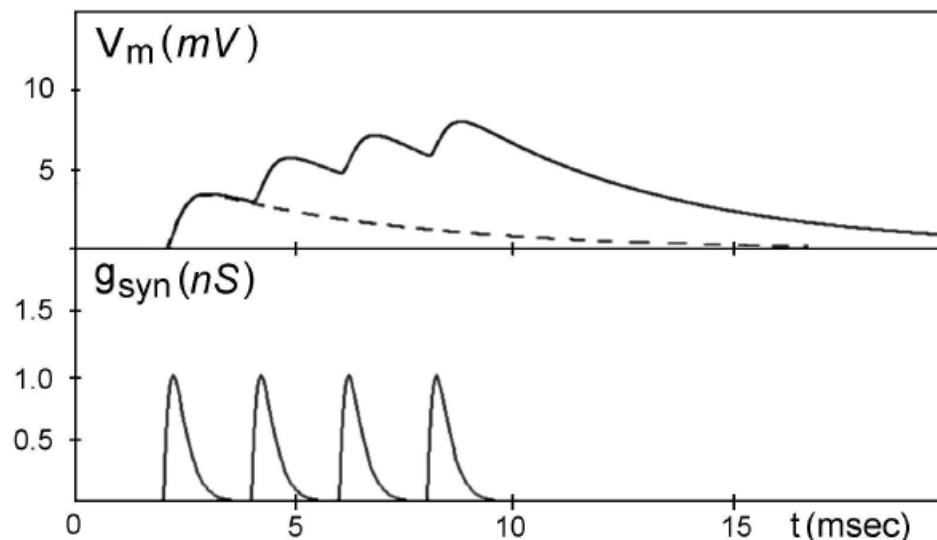
Modelos de Transmissão Sináptica

Função Alfa

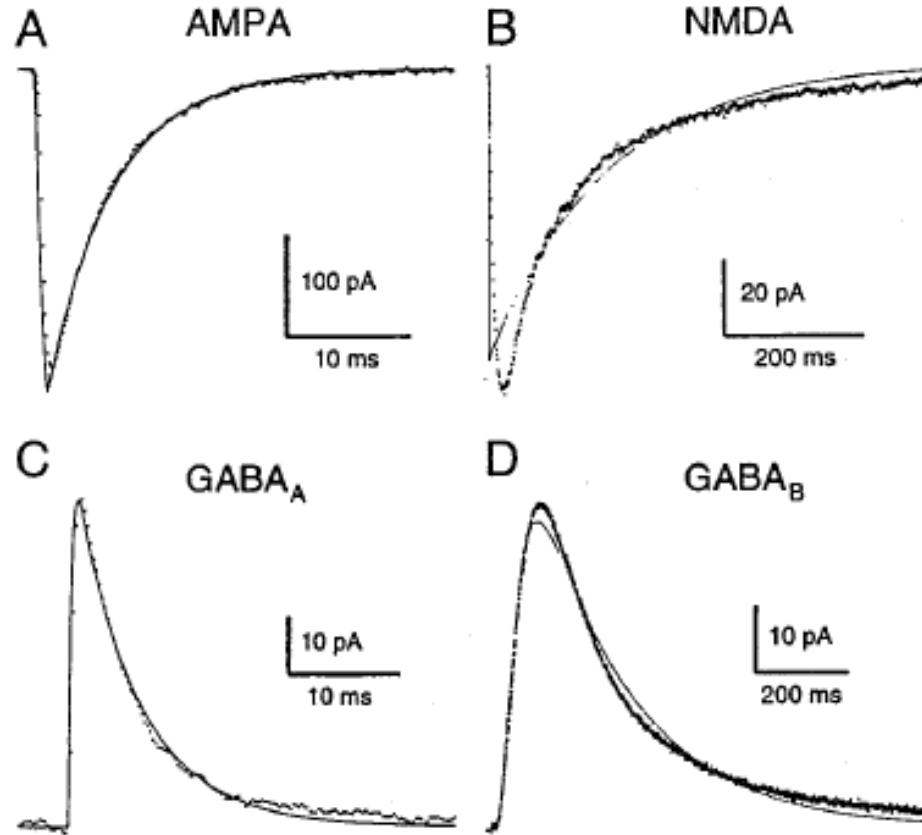
$$G_k(t) = g_{max} \frac{t}{\tau} e^{(1-t/\tau)}$$

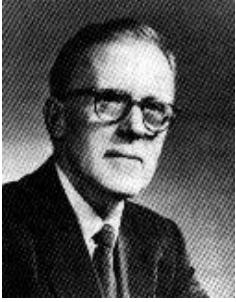
Função Exponencial Dupla

$$g_{syn}(t) = \frac{A g_{max}}{\tau_1 - \tau_2} (e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2}), \text{ for } \tau_1 > \tau_2,$$



A Sinapse

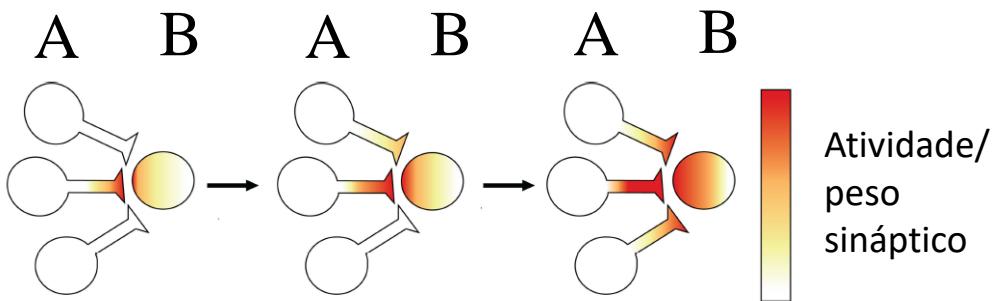




Trabalho seminal de Donald Hebb, 1949

Postulado de Hebb

Quando um axônio da célula A está próximo o suficiente para excitar a Célula B e repetidamente ou persistentemente segue fazendo com que essa célula dispare, algum processo de crescimento ou alteração metabólica ocorre em uma ou ambas as células, de forma que aumente a eficácia de A, como uma das células capazes de fazer com que B dispare.



Sinapse “Hebbana”

The Organization of Behavior

A NEUROPSYCHOLOGICAL THEORY

D. O. HEBB

McGill University

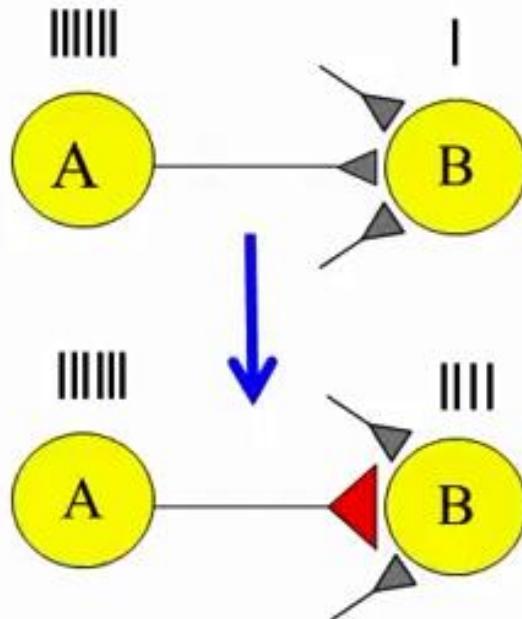
Teoria Hebbiana:

Vamos assumir que a persistência ou repetição de uma atividade reverberatória tende a induzir mudanças celulares duradouras que promovem estabilidade...

New York · JOHN WILEY & SONS, Inc.
London · CHAPMAN & HALL, Limited

Lei de Hebb

Vamos acrescentar um peso sináptico W



If neuron A repeatedly takes part in firing neuron B, then the synapse from A to B is strengthened

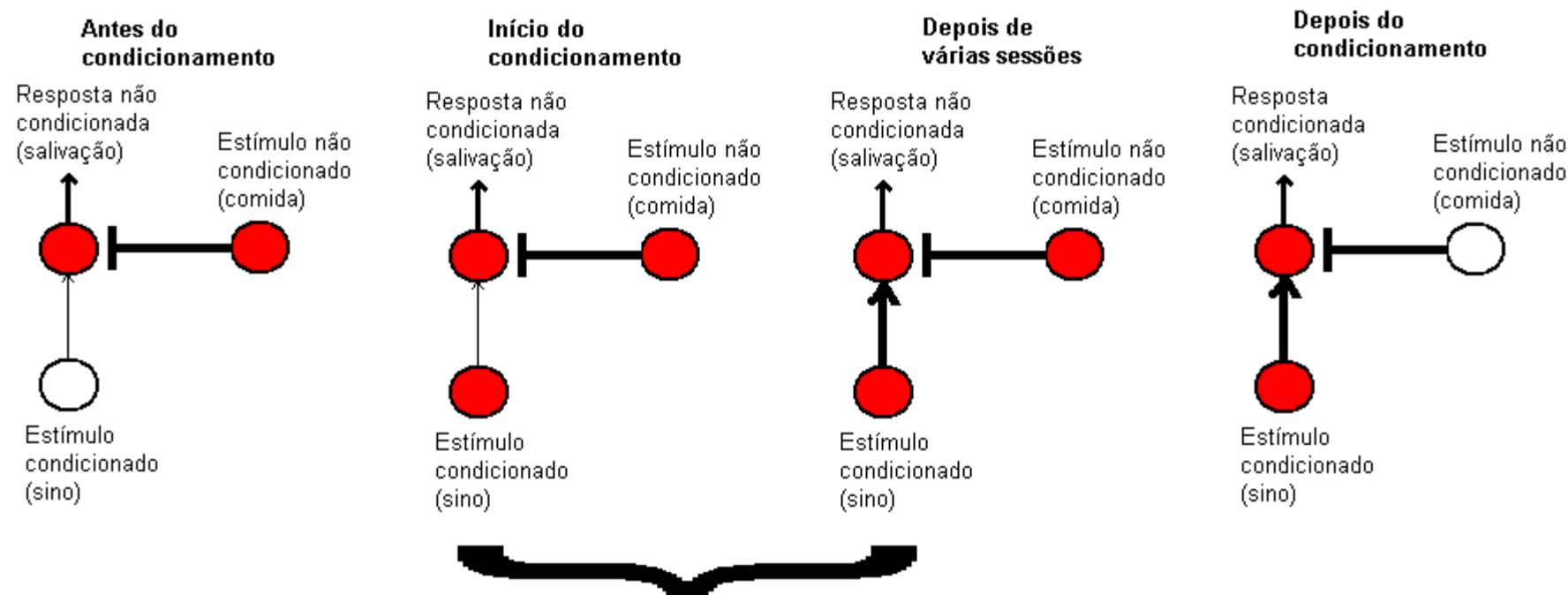


“Neurons that fire together wire together!”

Regra baseada na taxa de disparo

Regras de aprendizagem: Hebb

Exemplo de aplicação: condicionamento clássico



Note o crescimento do peso da sinapse entre a unidade que representa o estímulo condicionado e a unidade que representa a resposta

- Unidade ativada
- Unidade não ativada
- Conexão não plástica
- Conexão plástica

Córtex Piriforme como um Modelo de Memória Associativa.

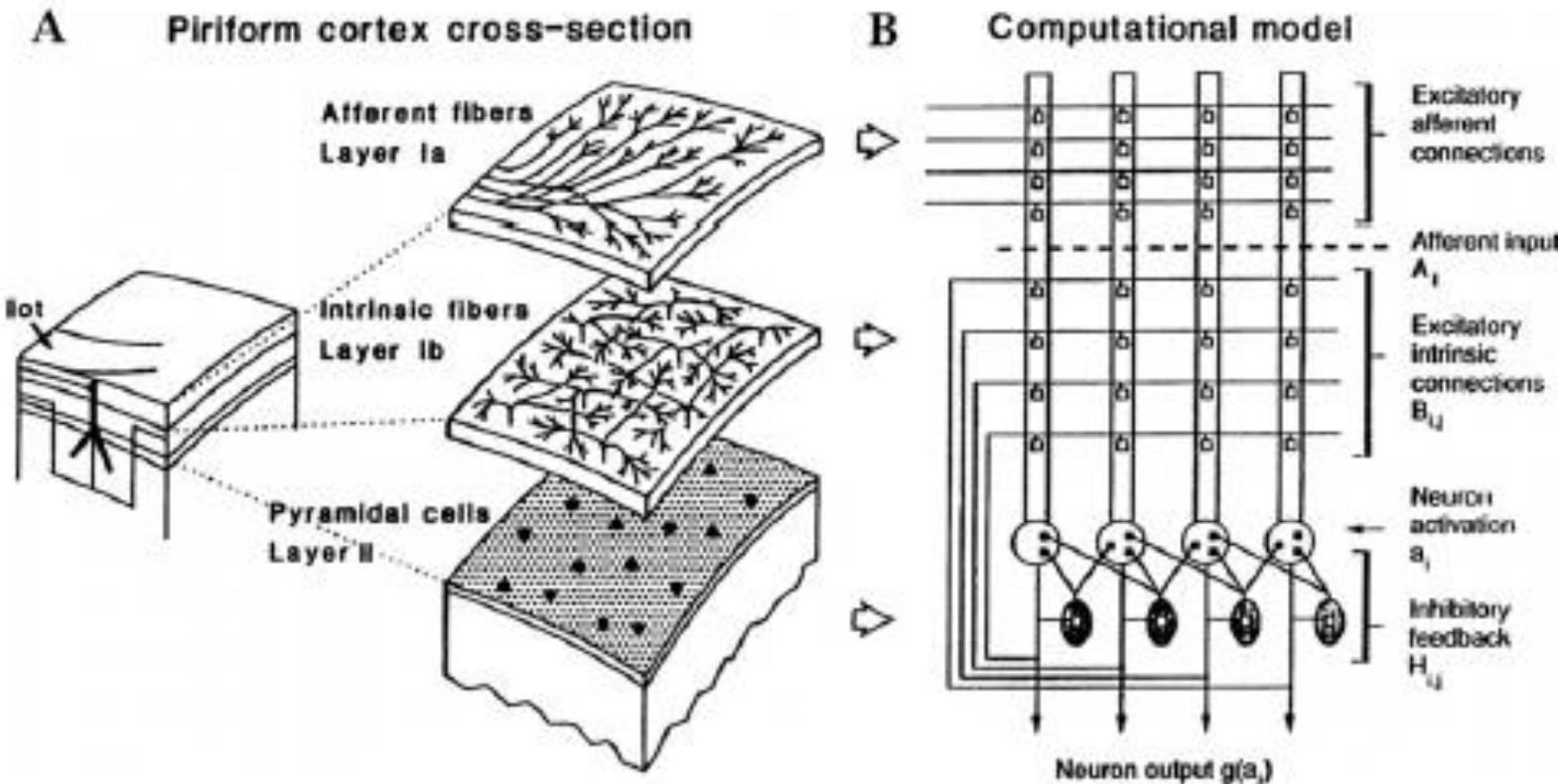
Memória associativa é definida como um tipo de memória que é acessada por seu conteúdo.

Por exemplo, se um padrão de entrada é apresentado a uma memória associativa, o padrão de saída da rede deve coincidir com o padrão de entrada.

Porém, a memória associativa pode retornar um padrão que não é totalmente coincidente, o que permite que as entradas sejam reconhecidas mesmo na presença de ruído.

Esse tipo de memória pode ser armazenada no córtex piriforme e hipocampo devido a este ter um padrão de entrada esparsa e ter conexões excitatórias intrínsecas entre as células piramidais.

Modelo de Hasselmo, Anderson and Bower(1992). J. Neurophysiol. 67: 1230-1246.

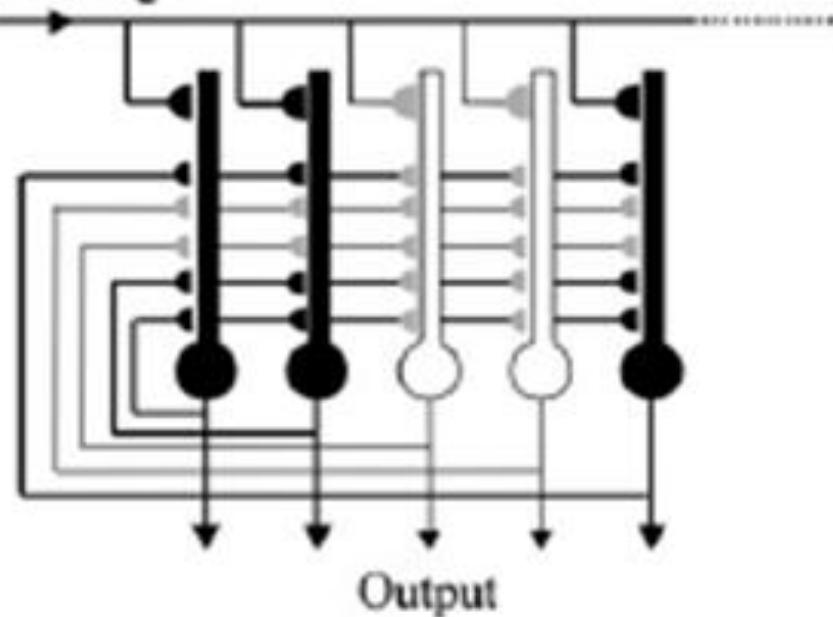


Os padrões de entrada são armazenados no modelo através de uma regra Hebbiana entre a atividade da célula pré e pós-sináptica.

O resgate das memórias aprendidas pela rede neural foram testados apresentando uma versão degradada do padrão de entrada.

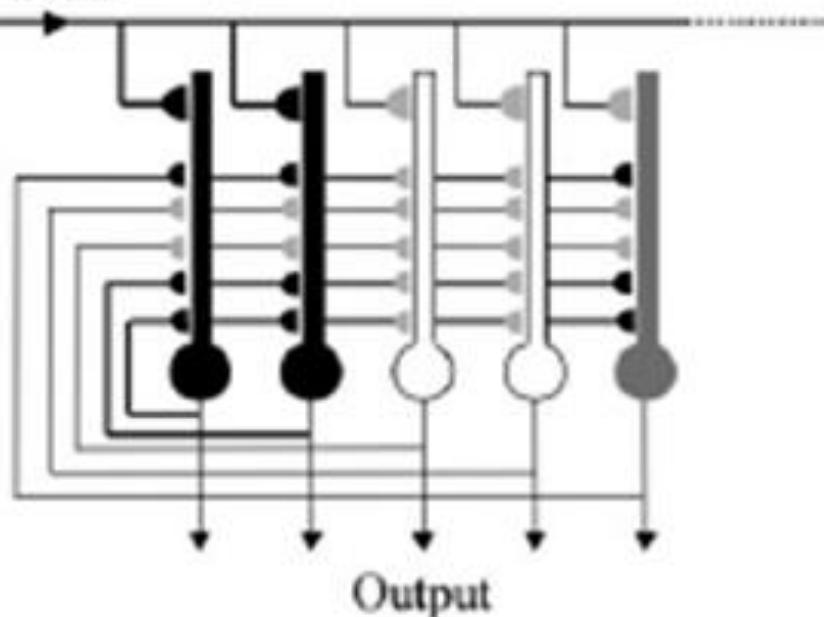
Exemplo da Gravação e Restauração de um Padrão

Learning



*Synapses are strengthened
according to a Hebbian
learning rule*

Recall



*Incomplete input pattern
is reconstructed*

Existe alguma base biológica que comprove a teoria Hebbiana?

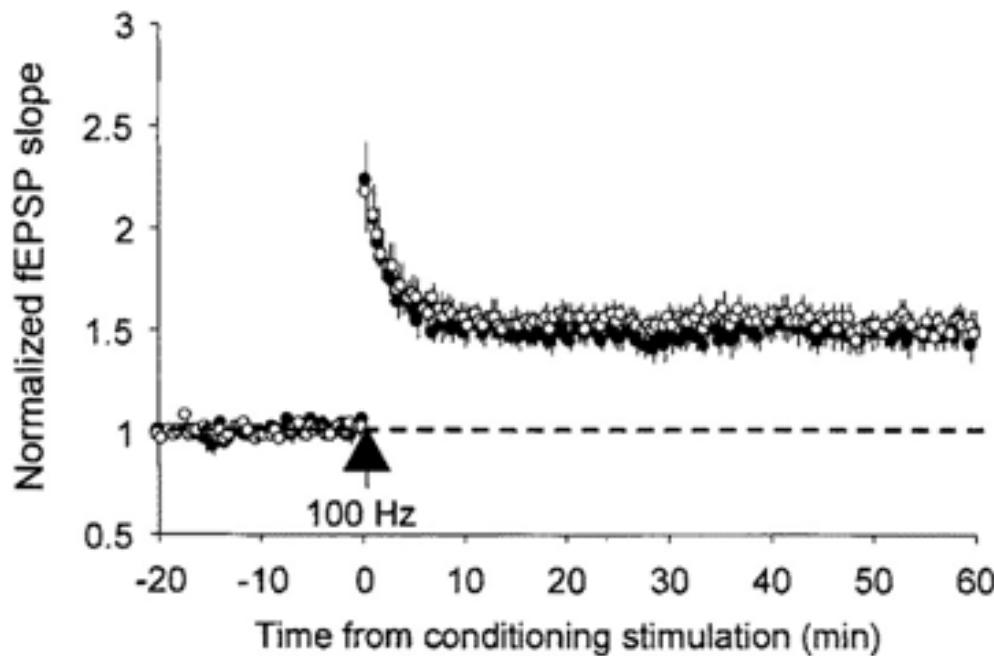


Memória é guardada pela mudança nos pesos sinápticos (Plasticidade sináptica) da rede neural.

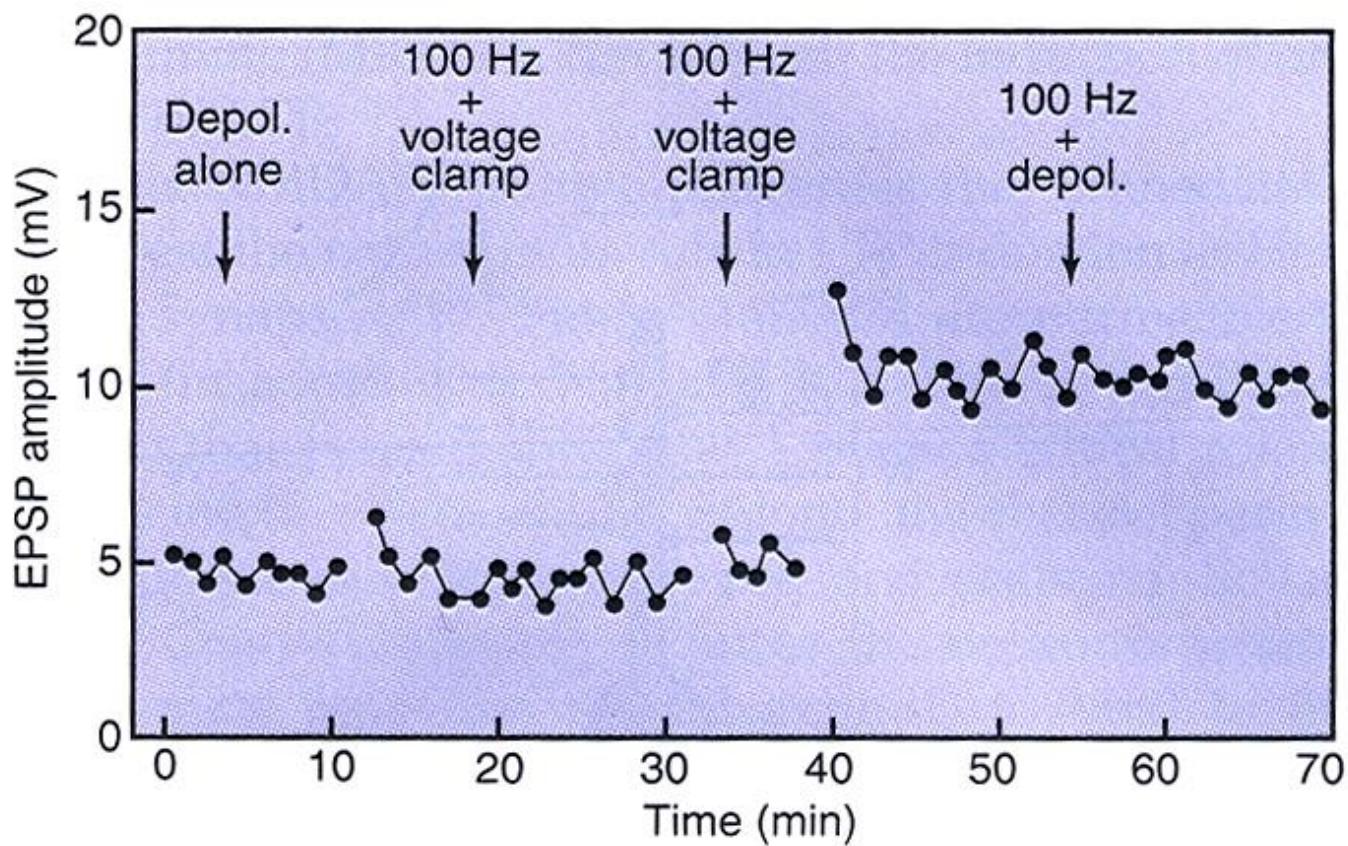
LTP: Potenciação de Longa Duração.

Segue a Hipótese Hebbana.

Memórias podem durar por longos períodos. Então, de acordo com a hipótese sináptica para armazenamento da memória, deve existir um tipo de plasticidade sináptica de longa duração.



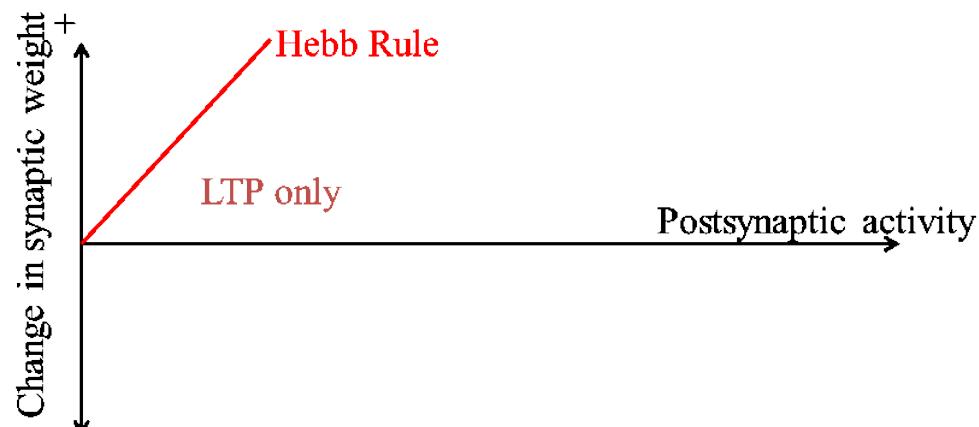
LTP Segue o Postulado de Hebb



Regra de Hebb

Limitações:

- Não há mecanismos para as sinapses enfraquecerem
- regra instável – o peso sináptico aumenta sem limites
- Modificações posteriores aprimoraram estas limitações



Regra de Hebb Básica:

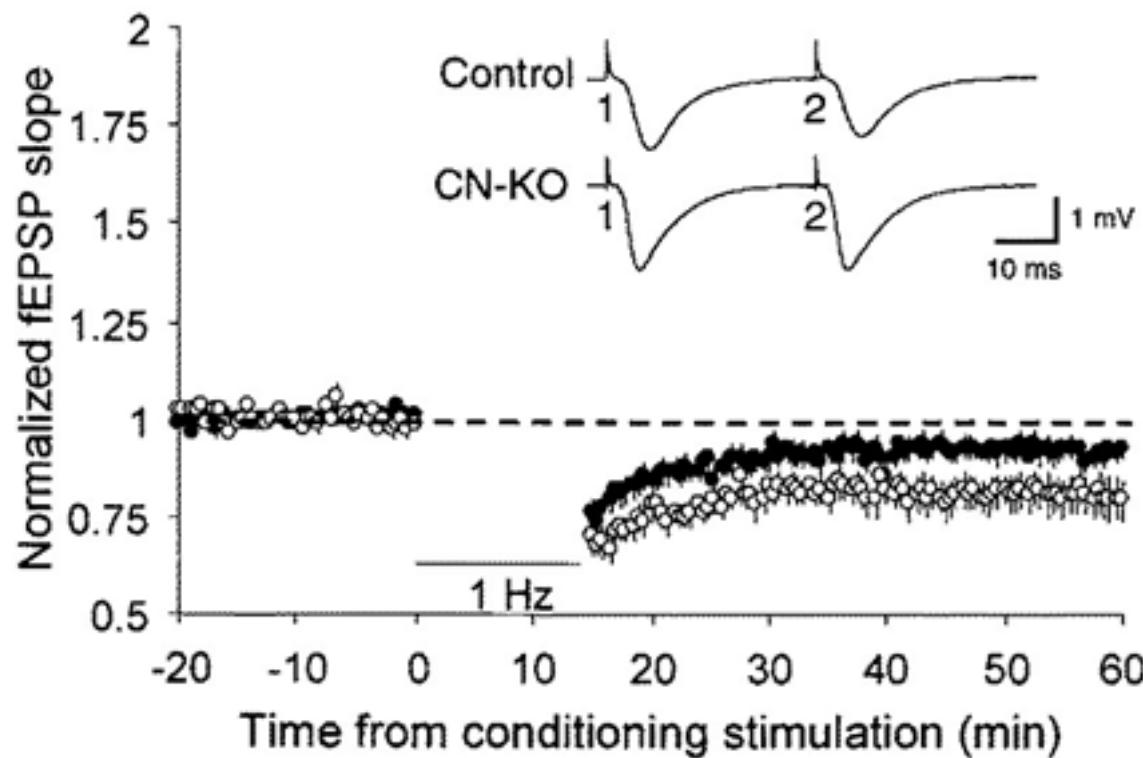
$$\tau \frac{dw}{dt} = vu$$

$$\tau_v \frac{dv}{dt} = -v \quad \tau_u \frac{du}{dt} = -u$$

- ✓ u : taxas de disparo das entradas (pré-sináptico)
- ✓ w : peso sináptico
- ✓ v : taxa de disparo da saída (pós-sináptico)

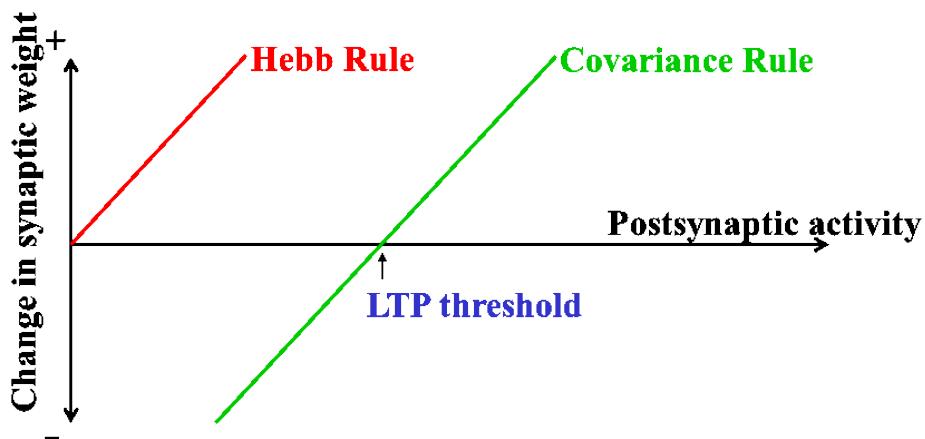
LTD: Depressão de Longa Duração (Anti-Hebb).

Mas não existe apenas potenciação sináptica de longa duração no cérebro.



Regra de Hebb Modificada

- Há mecanismos para as sinapses enfraquecerem
- regra instável – o peso sináptico aumenta ou diminui sem limites



Regra de Hebb Básica:

$$\tau \frac{dw}{dt} = vu$$

$$\tau_v \frac{dv}{dt} = -v \quad \tau_u \frac{du}{dt} = -u$$

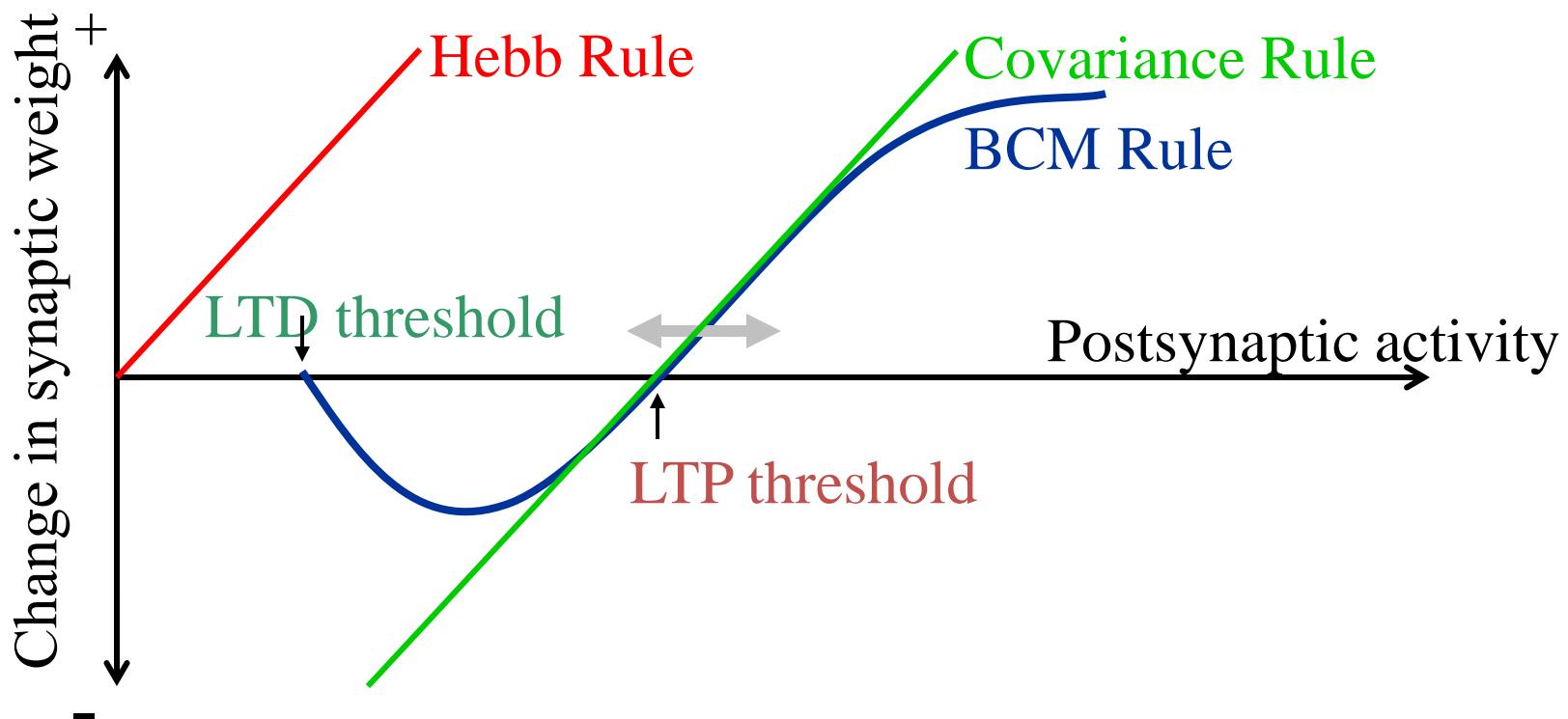
- ✓ u : taxas de disparo das entradas (pré-sináptico)
- ✓ w : peso sináptico
- ✓ v : taxa de disparo da saída (pós-sináptico)

Exemplo de modificação: adição de um limiar a partir do qual o peso sináptico diminui

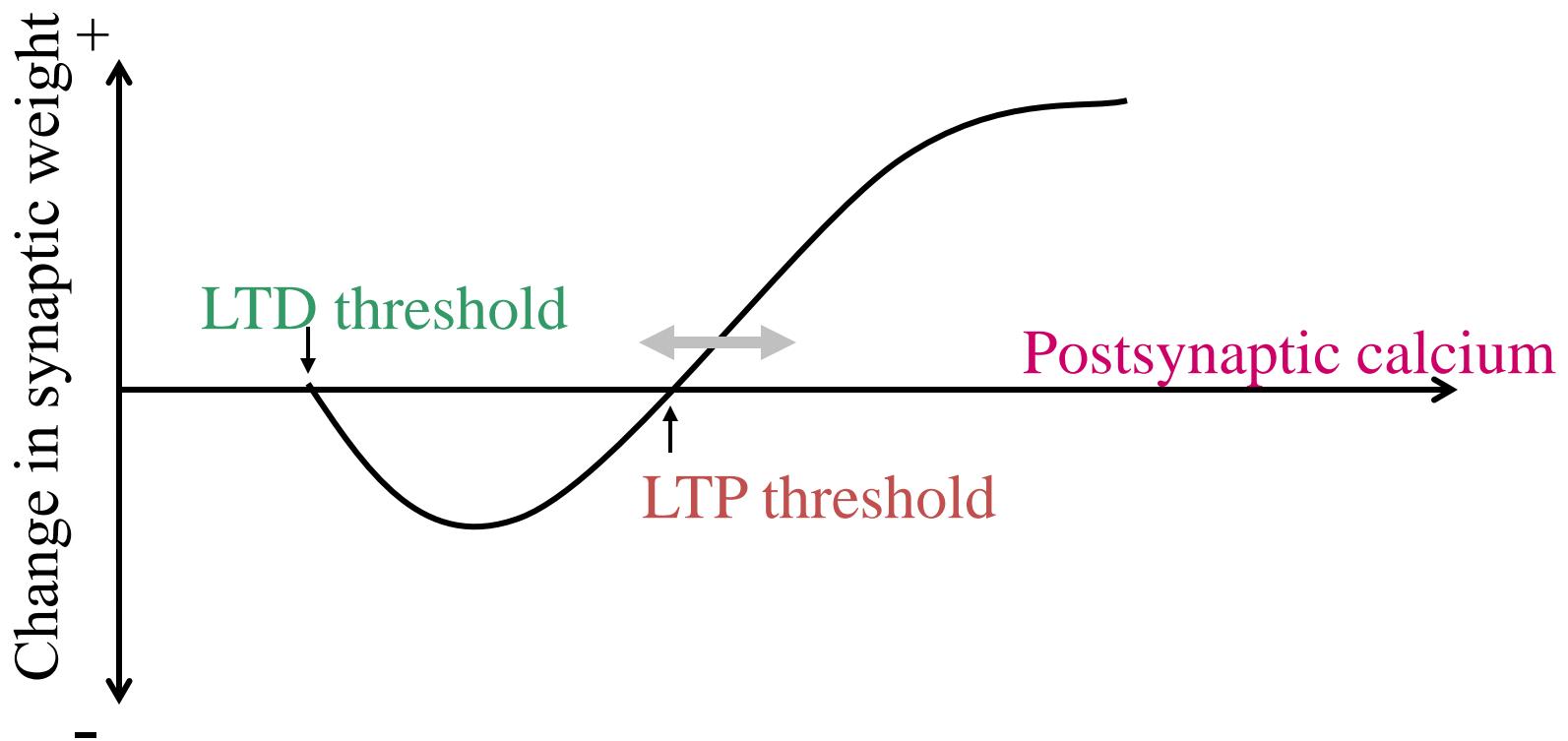
$$\tau_w \frac{dw}{dt} = (v - \theta_M)u$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = v(u - \theta_M)$$

Estabilização: Limiar Modificável Para Plasticidade Sináptica



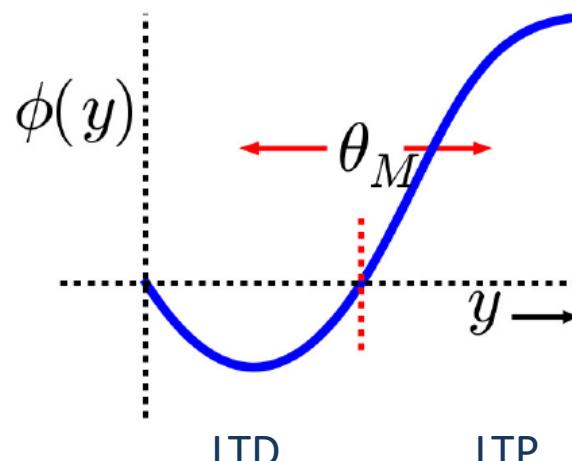
Limiar Variável Para Ocorrência de Plasticidade Sináptica



Regras de aprendizagem: BCM

Bienenstock, Cooper e Munro (1982)

- Modificação sináptica bidirecional (LTP e LTD)
- Limiar para ocorrência de LTP ou LTD depende da atividade dos neurônios pós-sinápticos: a redução da atividade pós-sináptica diminui o limiar para LTP e vice-versa
- Limiar adaptativo: regra estável



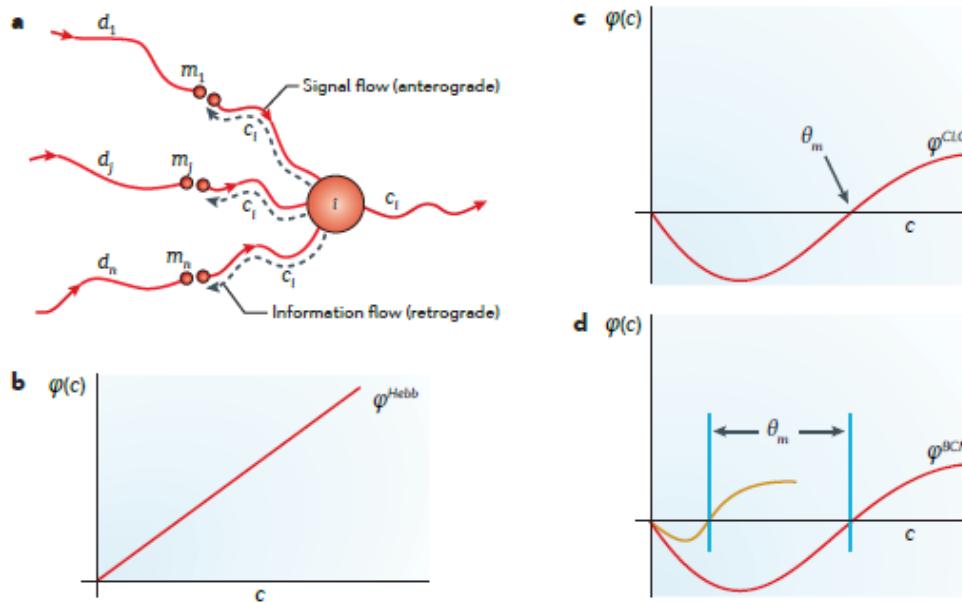
$$\tau_w \frac{dw}{dt} = v(u - \theta_M)$$

$$\tau_{\theta_M} \frac{d\theta_M}{dt} = v^2 - \theta_M$$

- ✓ u : taxas de disparo das entradas (pré-sináptico)
- ✓ w : peso sináptico
- ✓ v : taxa de disparo da saída (pós-sináptico)

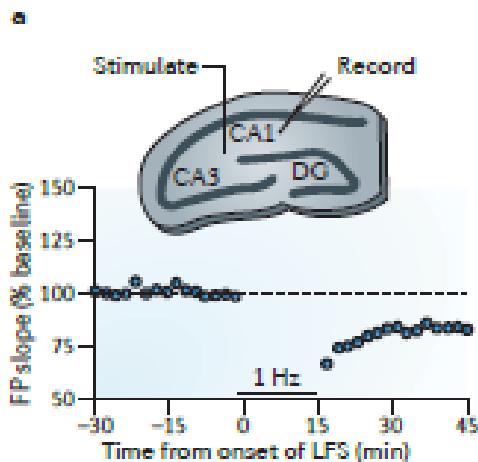
OPINION

The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment



BCM – Comprovação Experimental

Hipocampo



Córtex Visual

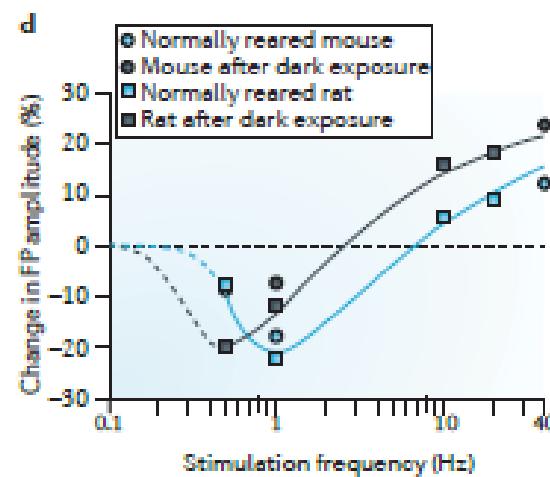
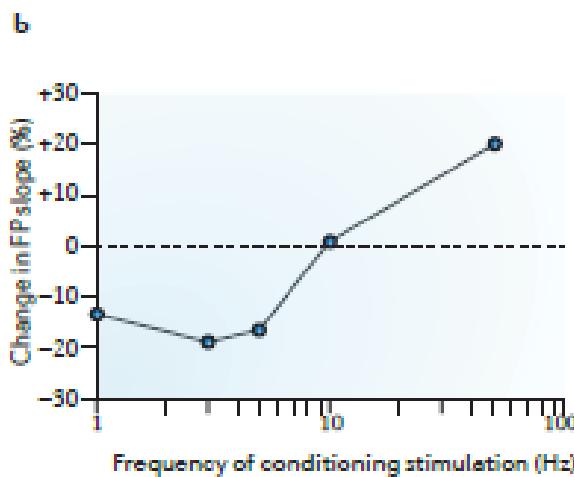
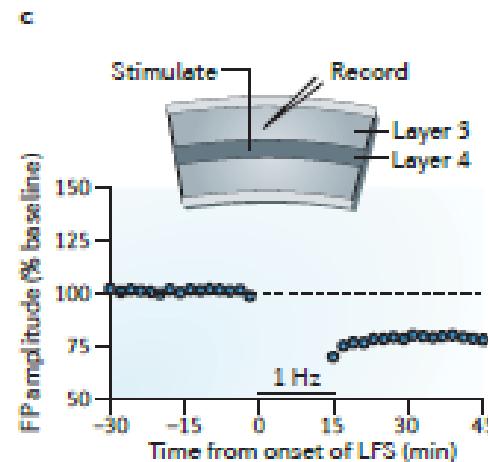


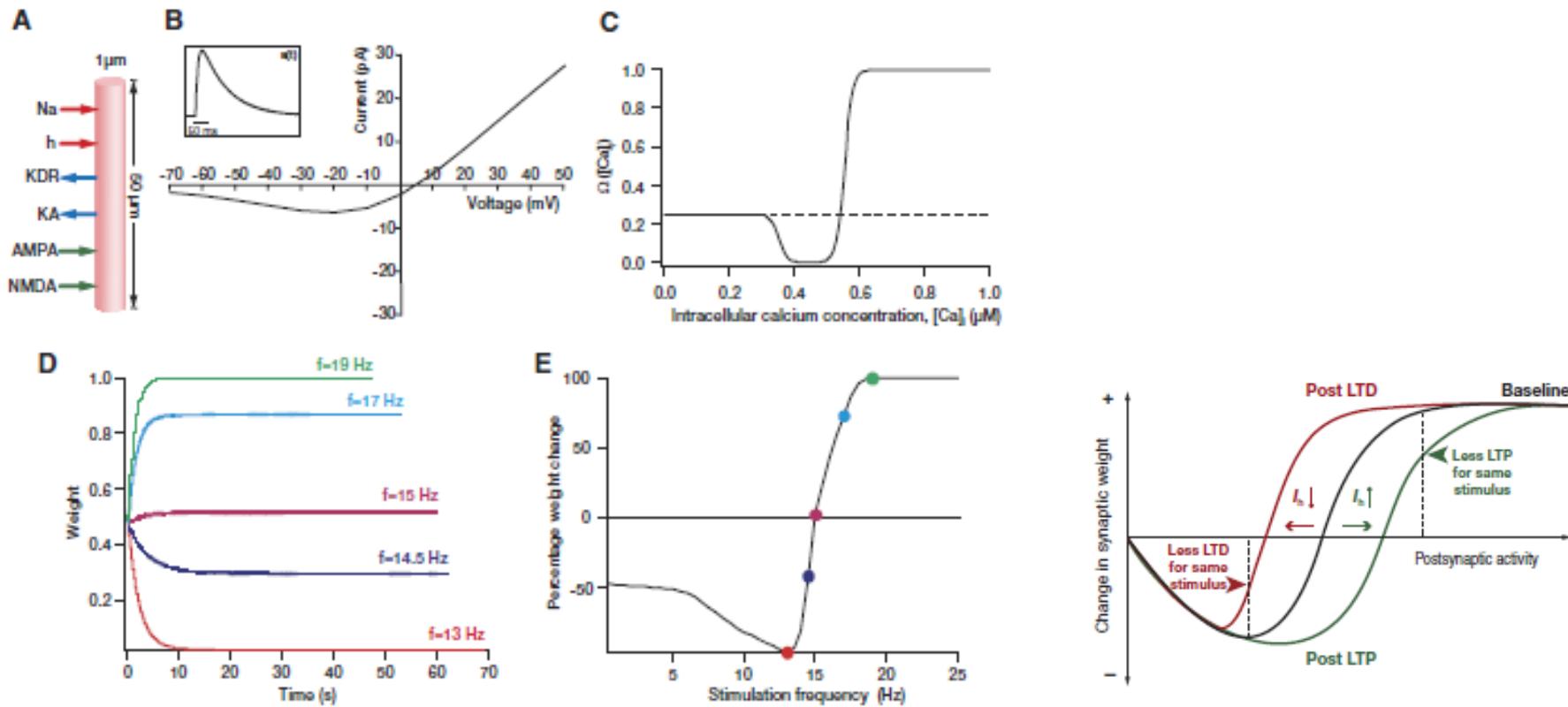
Figure 5 | Experimental verification of the ϕ function and the sliding modification threshold.

The *h* Current Is a Candidate Mechanism for Regulating the Sliding Modification Threshold in a BCM-Like Synaptic Learning Rule

Rishikesh Narayanan and Daniel Johnston

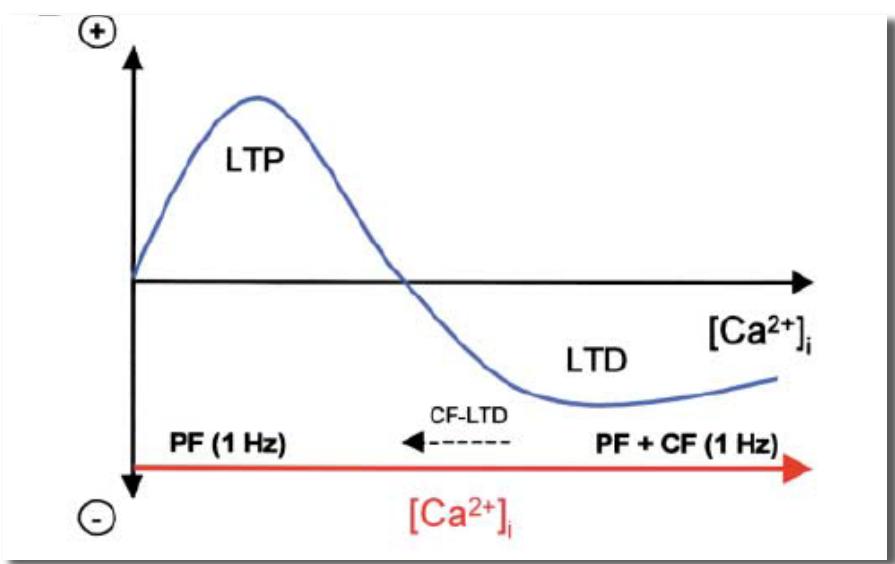
Center for Learning and Memory, The University of Texas, Austin, Texas

Submitted 21 December 2009; accepted in final form 16 June 2010

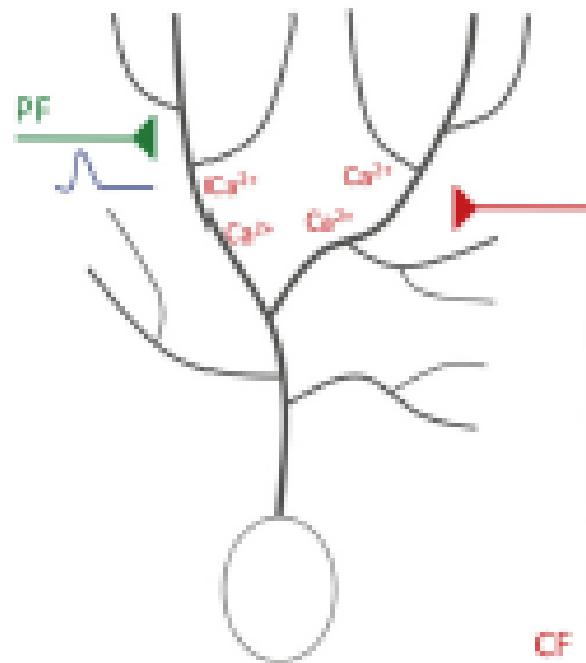


Cerebelo: Plasticidade Sináptica Célula Purkinje

- Curva BCM Invertida



Coesmans et al (2004) Neuron, 44: 691



Purkinje cell

Síntese

- ✓ Aprendizagem ocorre através de modificações dos peso da conexão sináptica entre os neurônios
- ✓ Modificações podem ser implementadas a partir da taxa de disparo (Hebb)
- ✓ Estabilização pela regra BCM

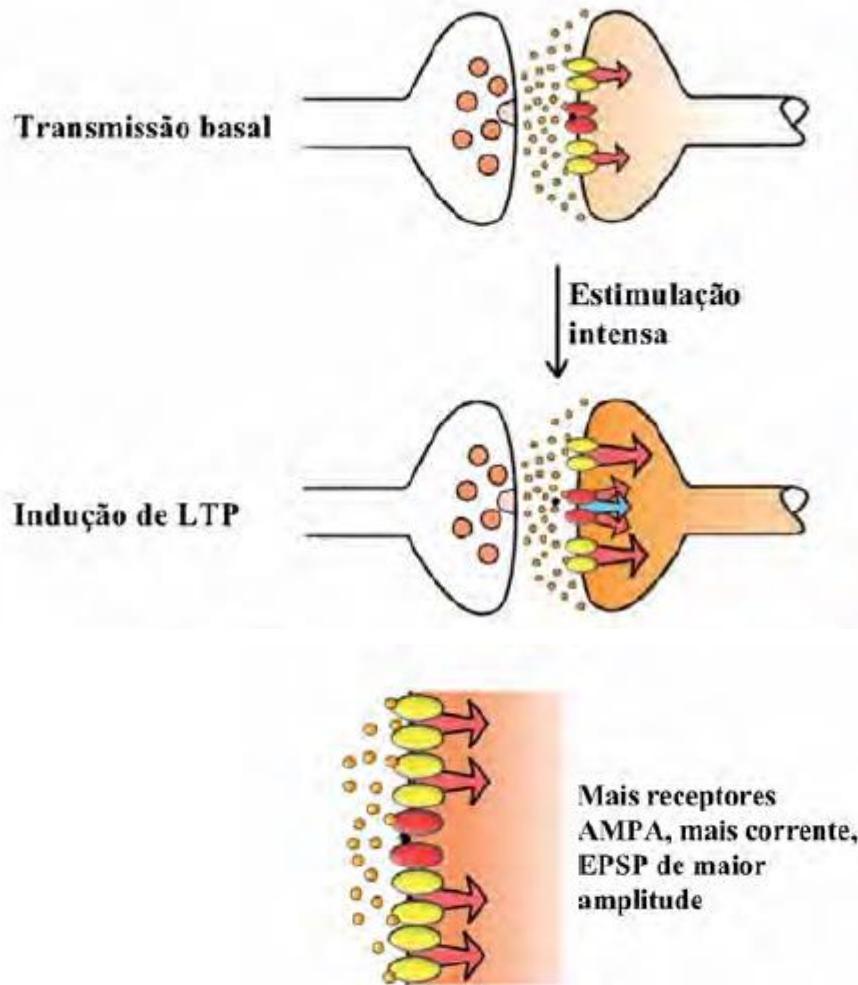
Bases Biofísicas da Plasticidade Sináptica

LTP: Inserção de receptores AMPA na membrana.

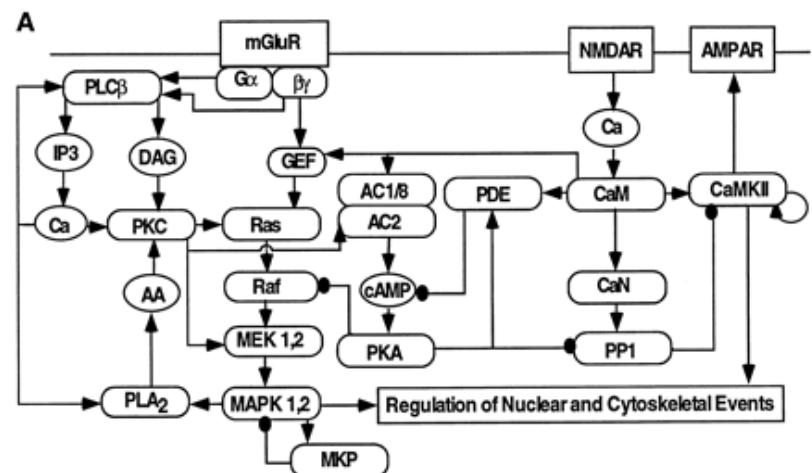
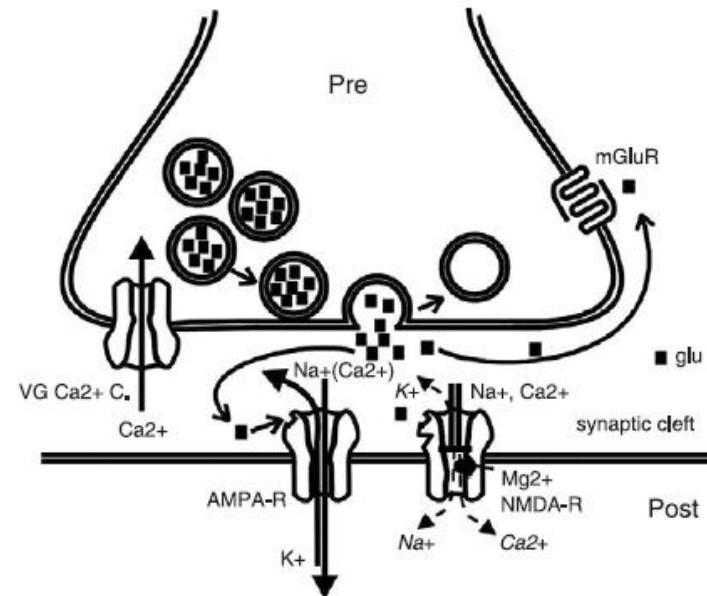
LTD: Remoção de receptores AMPA da membrana.

Como isso é regulado?

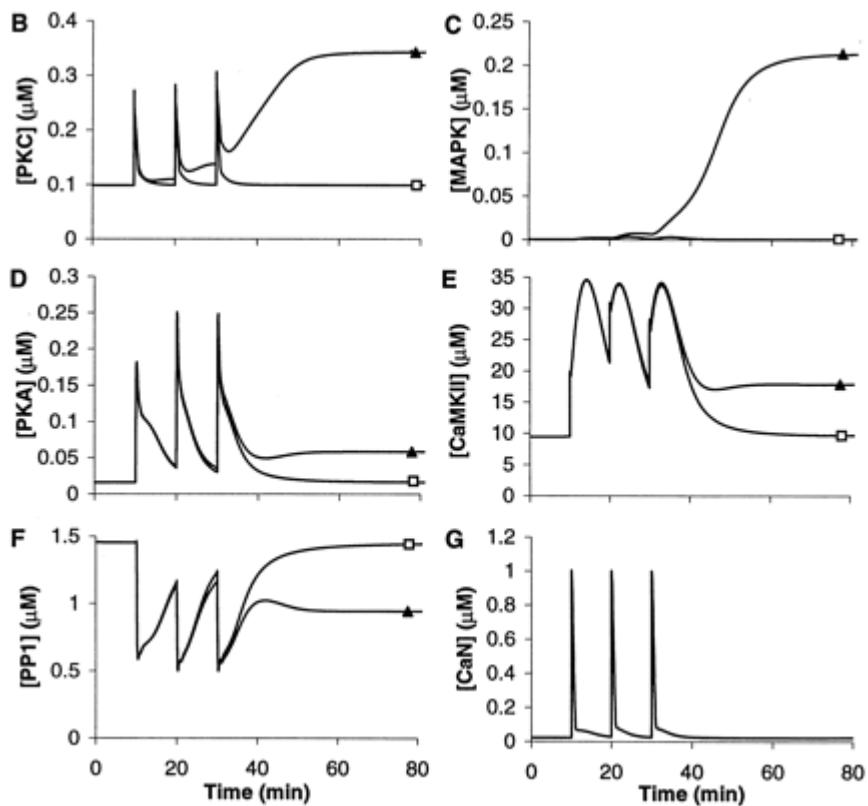
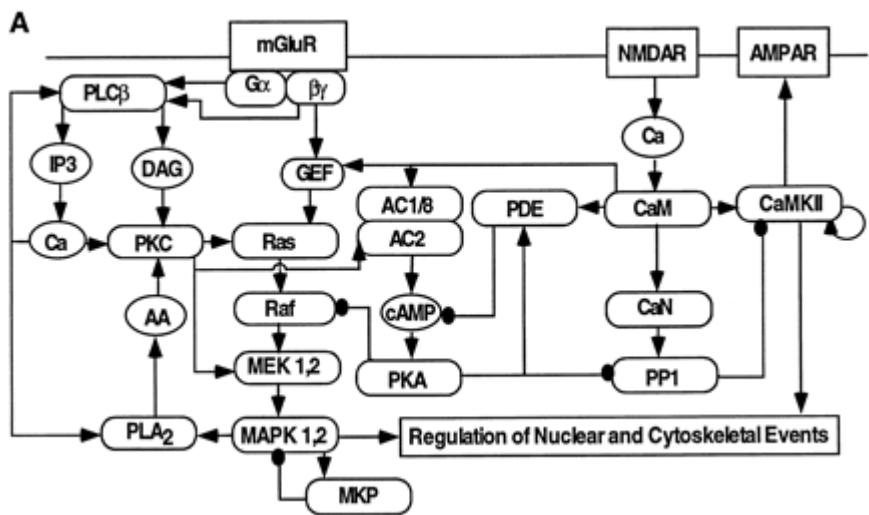
Modelos de Plasticidade Sináptica e Memória



LTP (aumento do número de receptores AMPA)



Bhalla e Iyengar, Science 283: 381-387, 1999



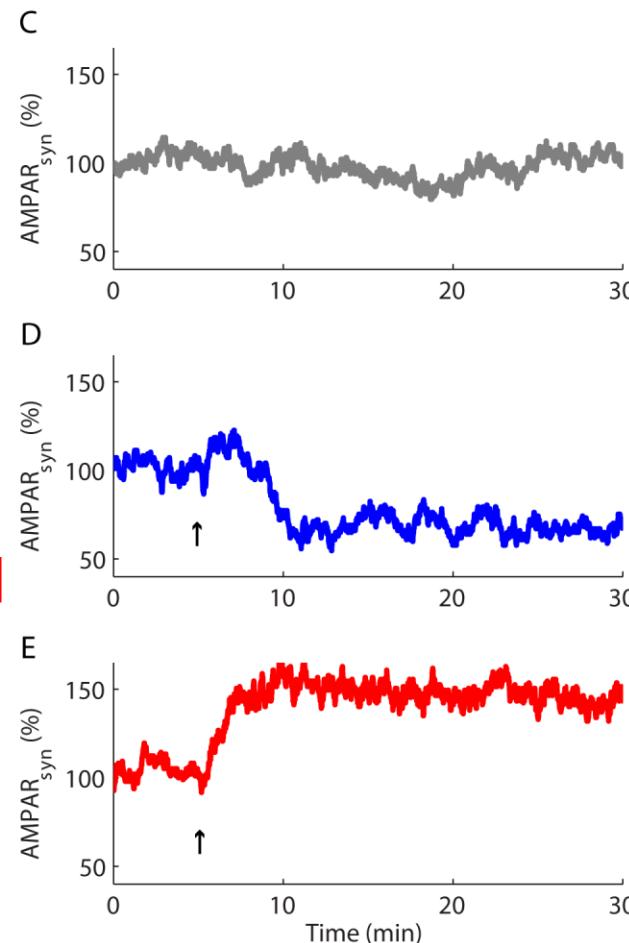
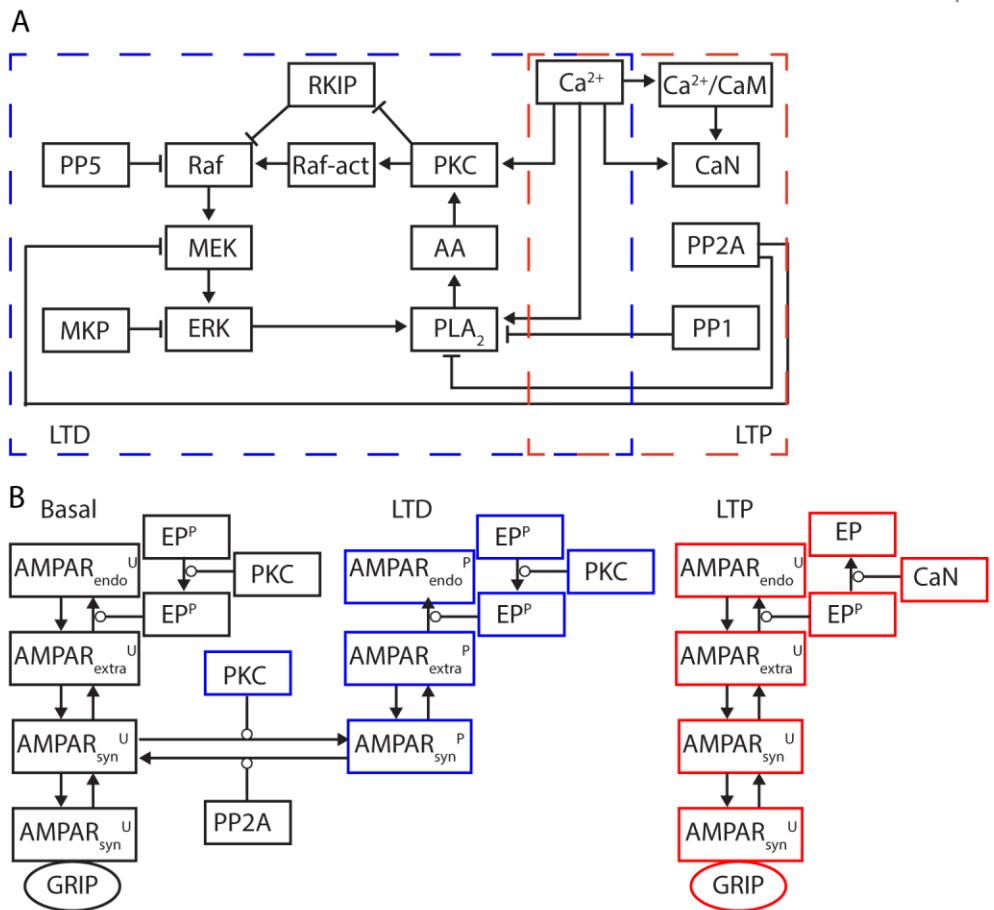
Modelo computacional das
vias de sinalização
intracelulares
que determinam a LTP e LTD
cerebelares

OPEN

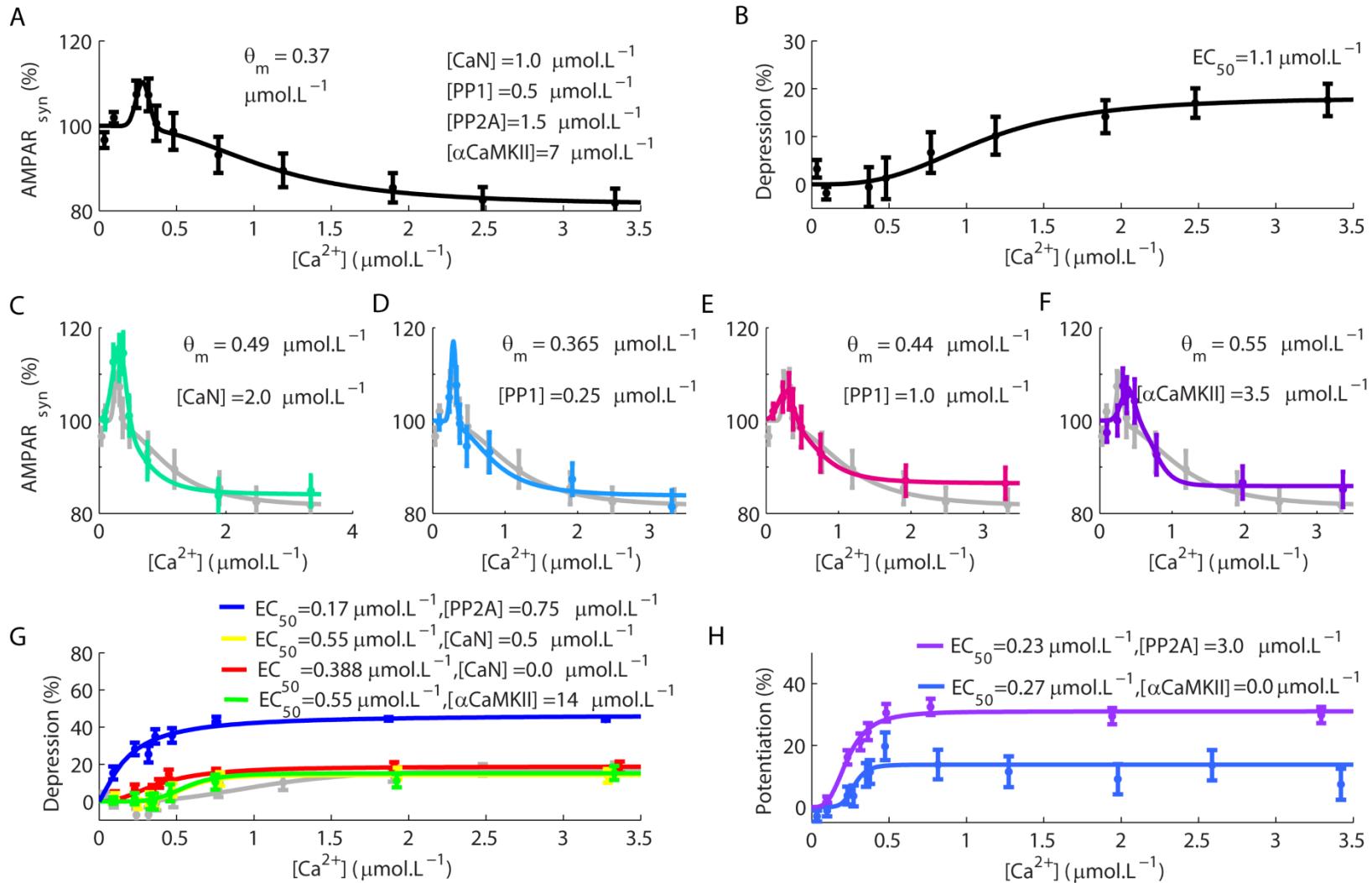
Stochastic Induction of Long-Term Potentiation and Long-Term Depression

Received: 11 April 2016

G. Antunes¹, A. C. Roque¹ & F. M. Simoes-de-Souza²



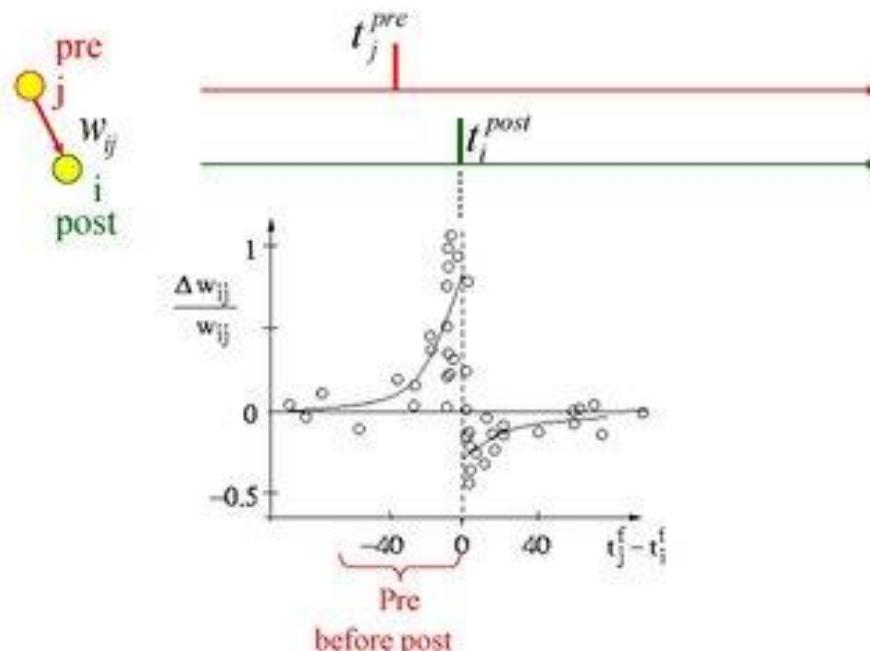
Curvas BCM Invertidas



Qual é a utilidade dos disparos individuais na plasticidade sináptica?

STDP: Plasticidade Bidirecional (LTP/LTD).

Dependente do Momento de Ocorrência dos Disparos Pré e Pós-Sinápticos.



Plasticidade Sináptica Dependente do Instante de Ocorrência dos Disparos Pré e Pós-Sinápticos

STDP: Remoção do magnésio que bloqueia os receptores NMDA decidiria a ocorrência de LTP ou LTD

Neuron, Vol 75, 2012

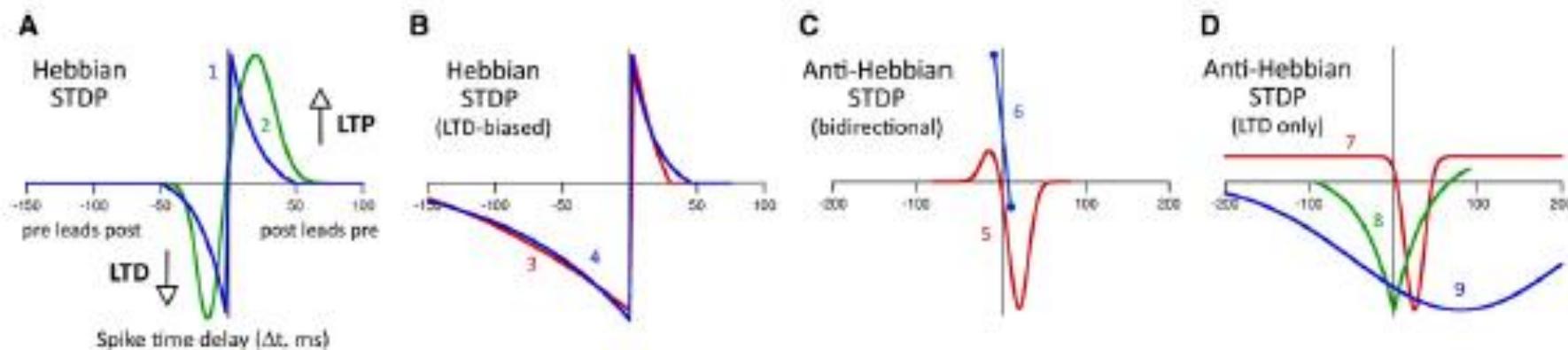
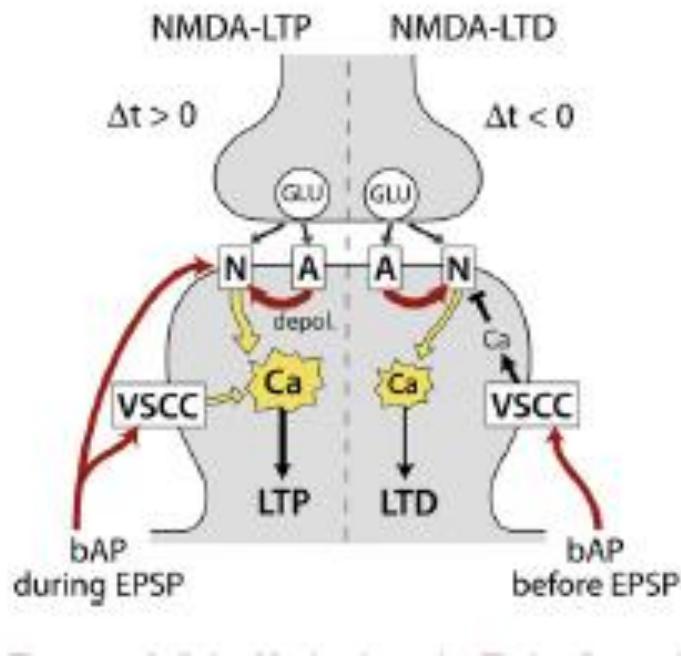
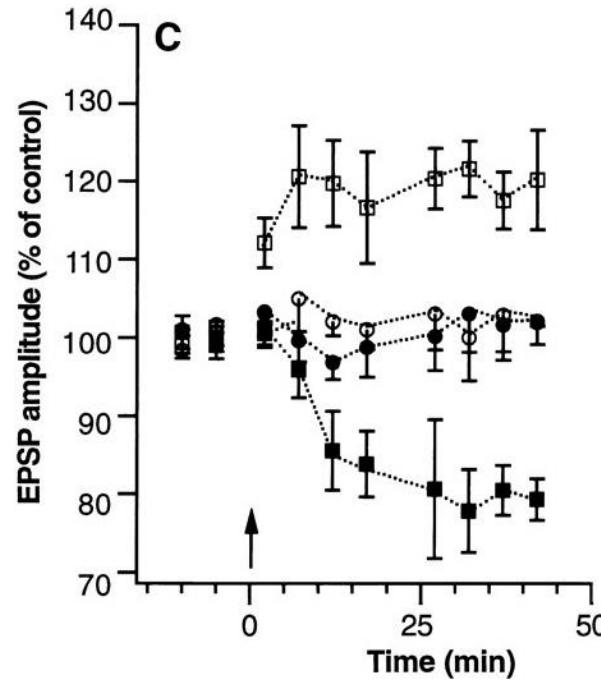
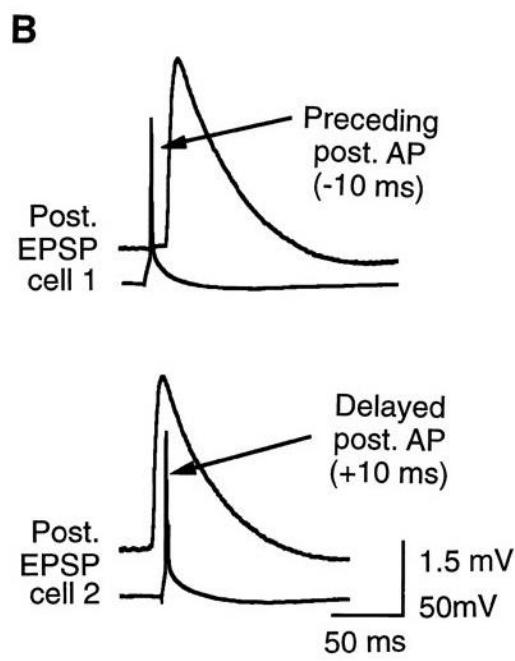


Figure 2. STDP Exists in Different Forms

STDP: Plasticidade Bidirecional (LTP/LTD)

Spike Timing Dependent Plasticity (STDP)

Correção da Hipótese Hebbiana. Existe um aumento na eficácia sináptica apenas se o disparo do neurônio pré-sináptico ocorrer antes do disparo do neurônio pós-sináptico.



Markram *et al.*, *Science* 275, 213-215 (1997)

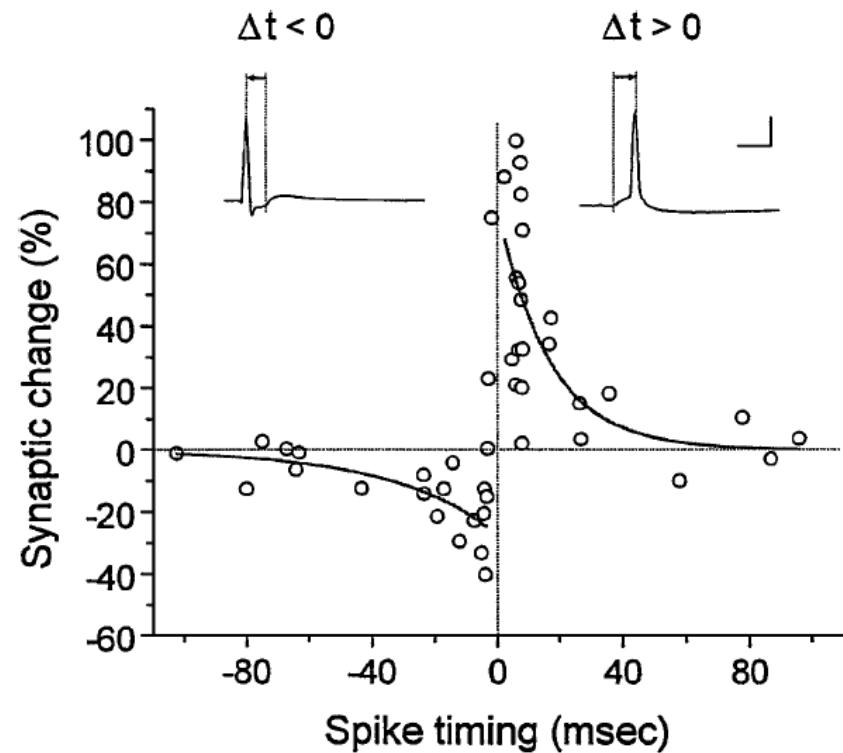
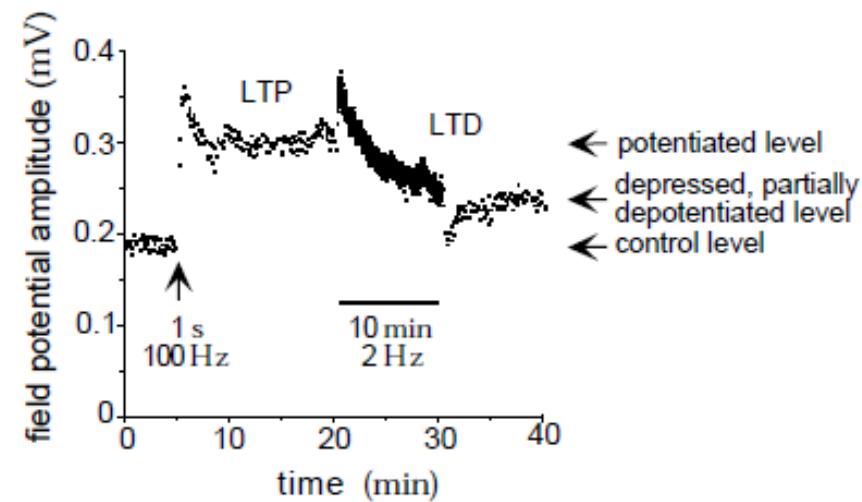
Os disparos são importantes para cognição?

Spike Timing Dependent Plasticity (STDP)

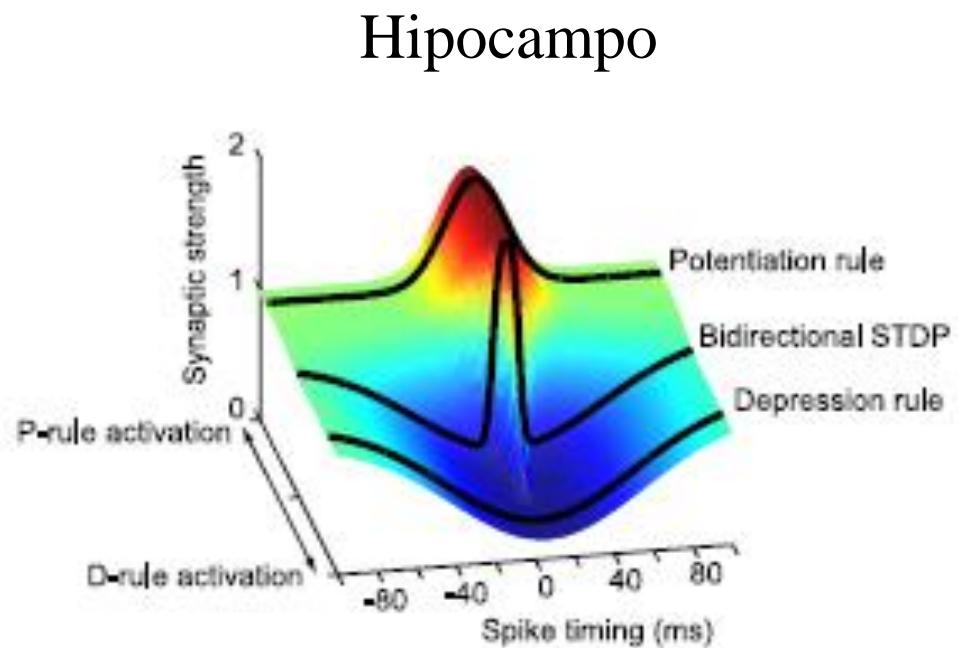
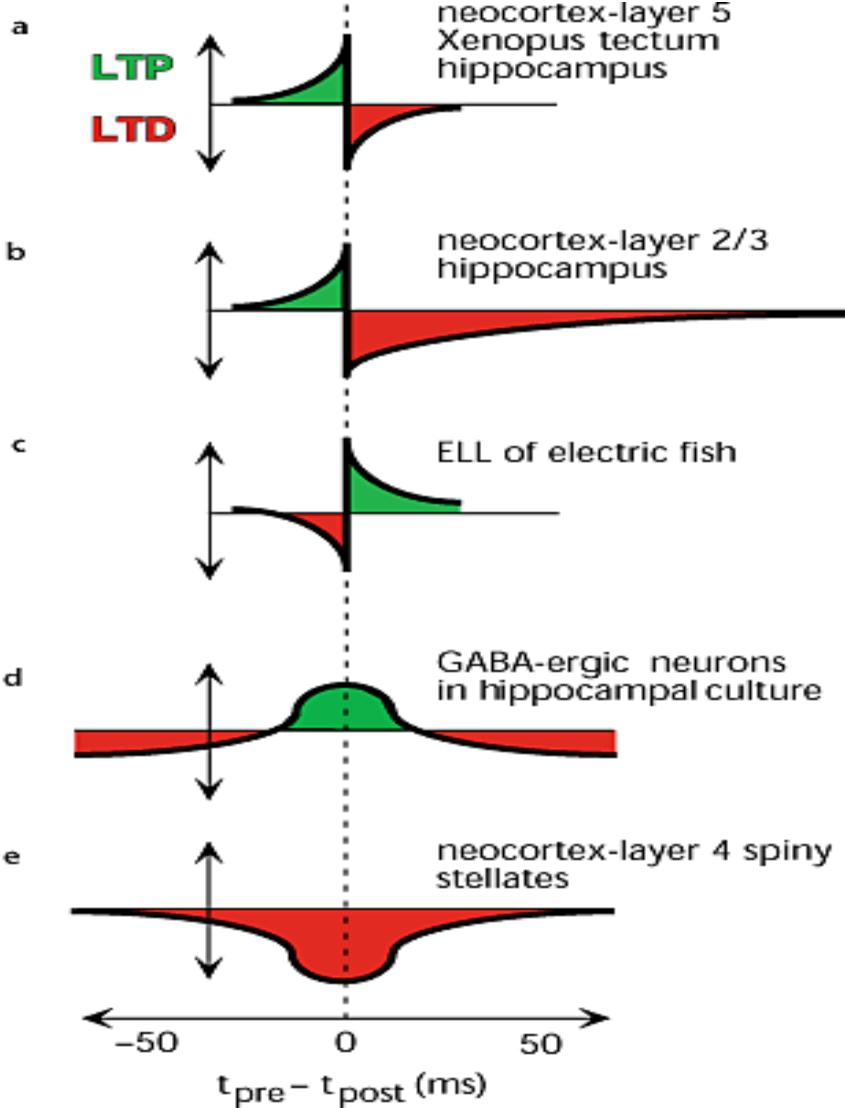
✓ Regras baseadas no tempo dos disparos

✓ 60 repetições a 0.1 Hz!!!

✓ 10 min



Plasticidade Sináptica Dependente do Instante de Ocorrência dos Disparos Pré e Pós-Sinápticos



J. Neurosci., Vol 26, 2006

Plasticidade Sináptica Dependente de Múltiplos Fatores

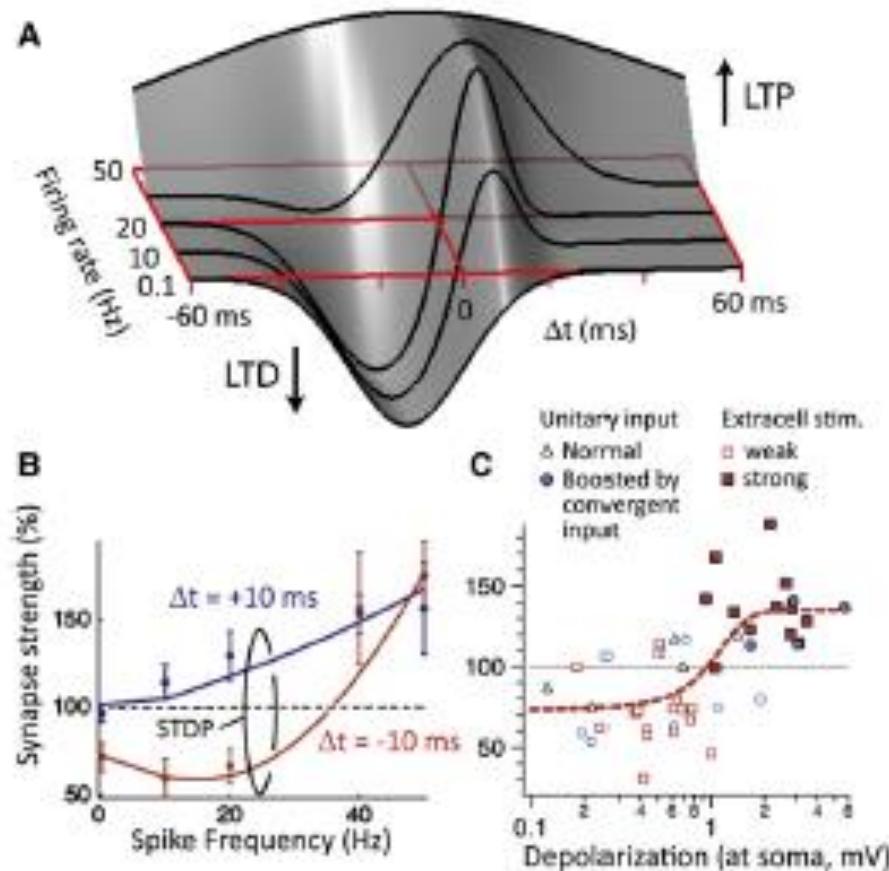


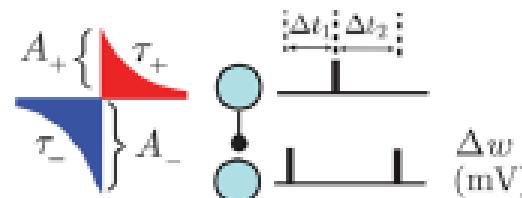
Figure 3. Plasticity Is Interdependent on Spike Timing, Firing Rate, and Depolarization

Regra de STDP

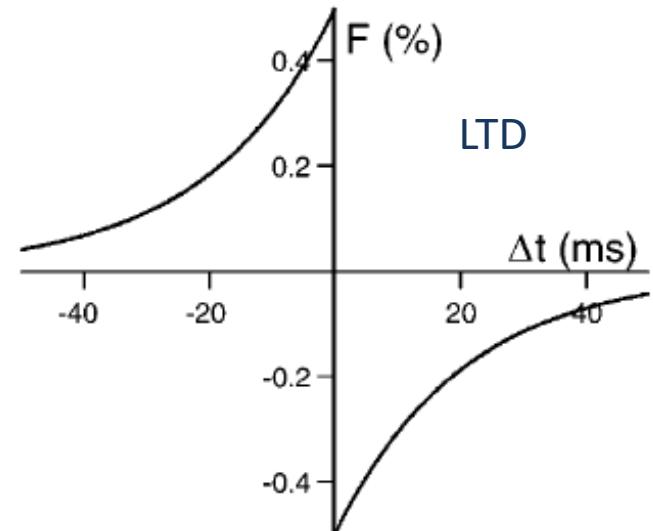
Regras baseadas no tempo do disparo (*spike-timing dependent plasticity, STDP*)

- $F(\Delta t)$ determina a variação do peso sináptico a partir do intervalo entre o tempo de disparo do neurônio pré e pós-sináptico

$$F(\Delta t) = \begin{cases} A_+ \exp(\Delta t / \tau_+) & \text{if } \Delta t < 0 \\ -A_- \exp(-\Delta t / \tau_-) & \text{if } \Delta t \geq 0 \end{cases}$$



- Os parâmetros τ_+ e τ_- determinam a faixa de ISI entre os disparos pré e pós-sinápticos quando ocorre reforço ou enfraquecimento sináptico
- A_+ e A_- , ambos positivos, determinam a quantidade máxima de modificação sináptica em Δt



Regra de STDP

© 2000 Nature America Inc. • <http://neurosci.nature.com>

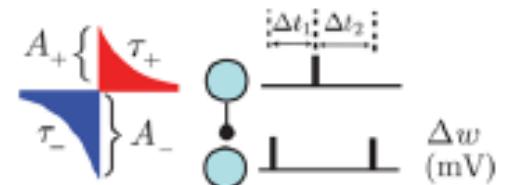
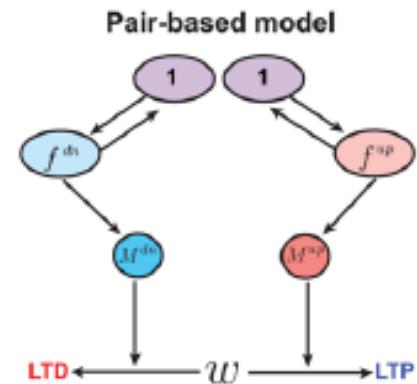
articles

nature neuroscience • volume 3 no 9 • september 2000

Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity

Sen Song¹, Kenneth D. Miller² and L. F. Abbott¹

Functions $P_{pre}(t)$ and $P_{post}(t)$ that satisfy the equations
 $\tau_{pre+}dP_{pre}/dt = -P_{pre}$ and $\tau_{post-}dP_{post}/dt = -P_{post}$.



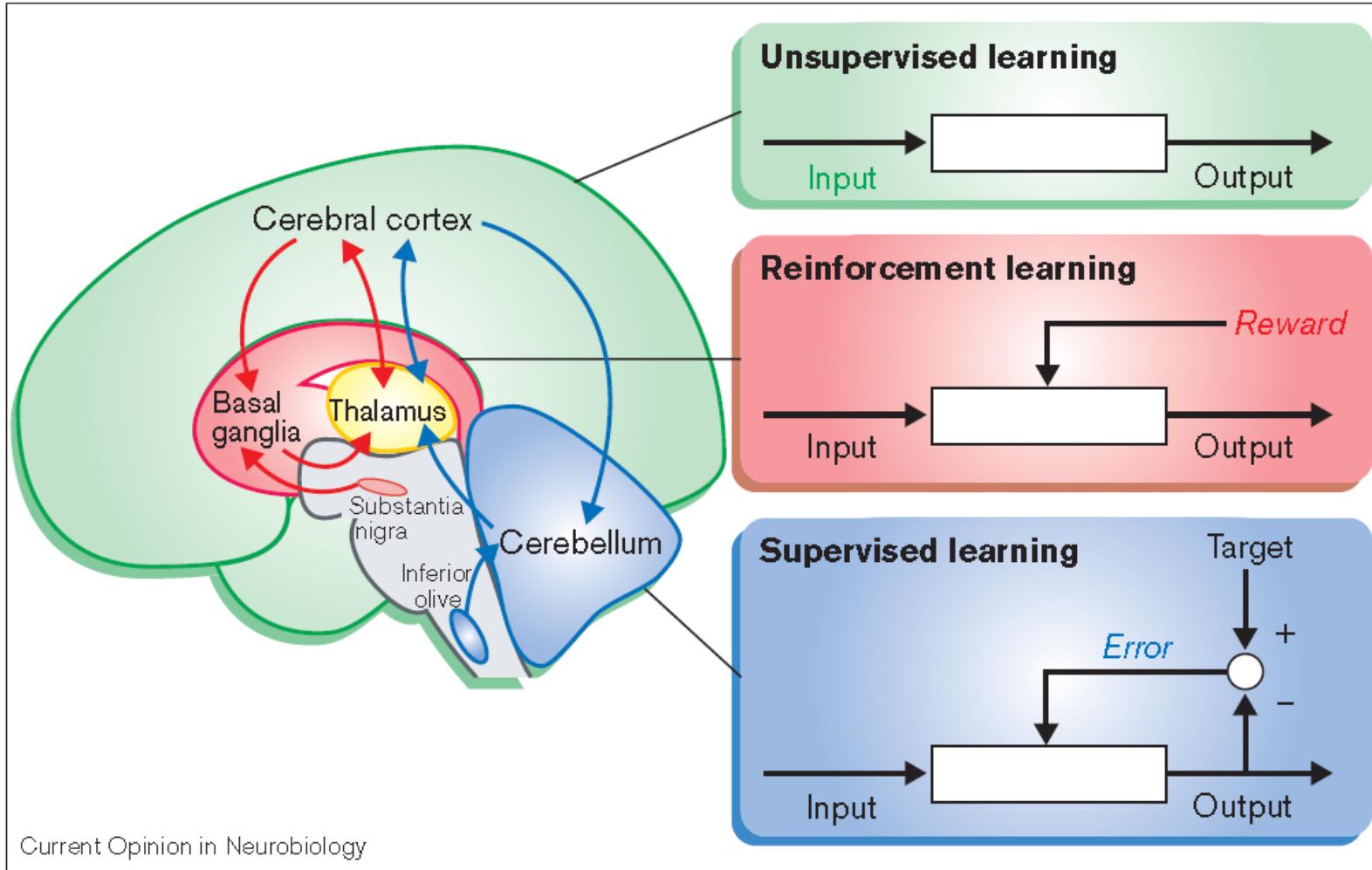
Babadi e Abbott (2016) PLOS Comput. Biol., 12: e1004750

$P_{pre}(t)$ is incremented by an amount A_+ every time the presynaptic terminal receives an action potential.

Similarly, $P_{post}(t)$ is decremented by an amount A_- every time the postsynaptic neuron fires an action potential.

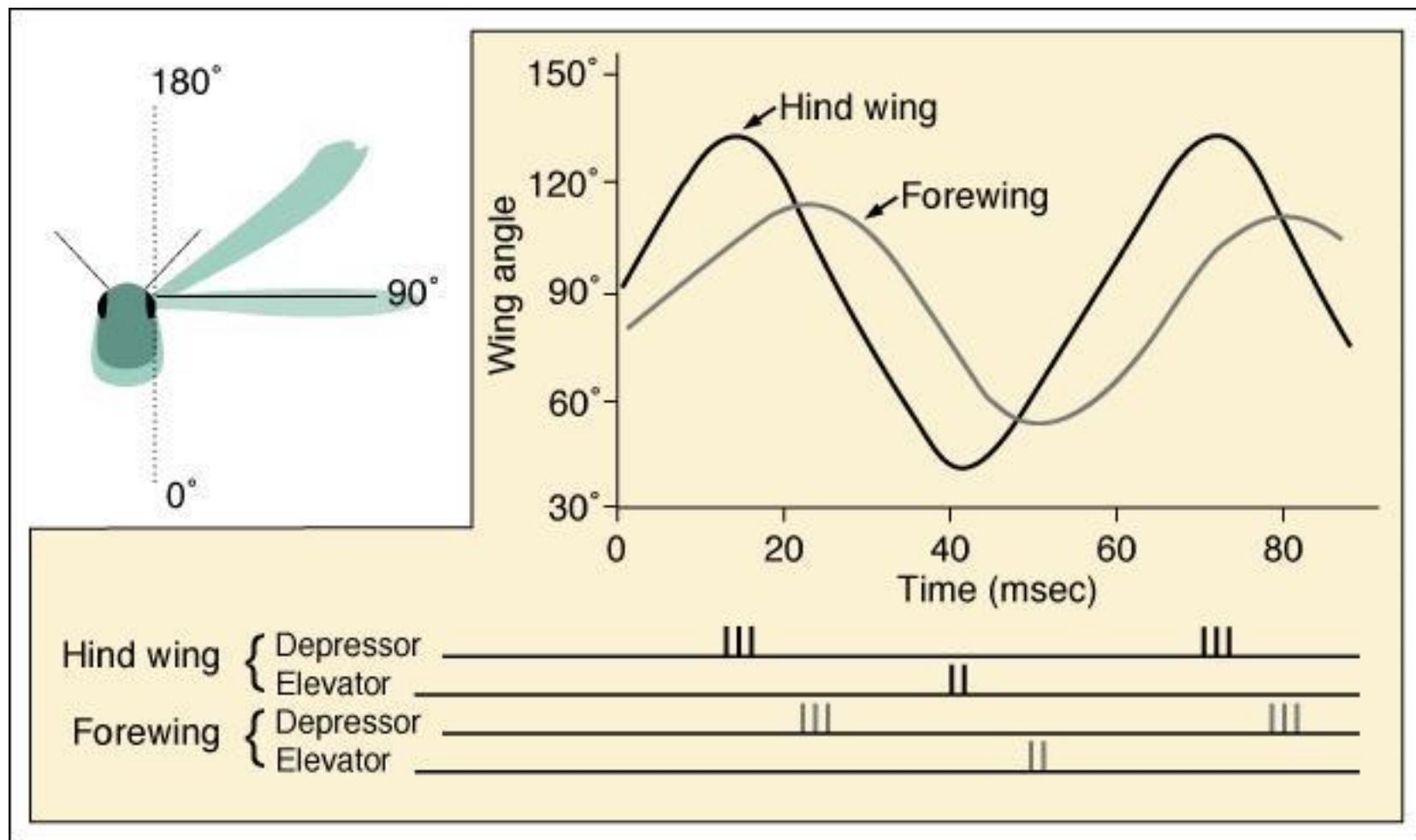
- Competição entre sinapses
- Tempos de ocorrência do disparo pré e pós determinam quem ganha competição

Rede Neurais Biofísicas



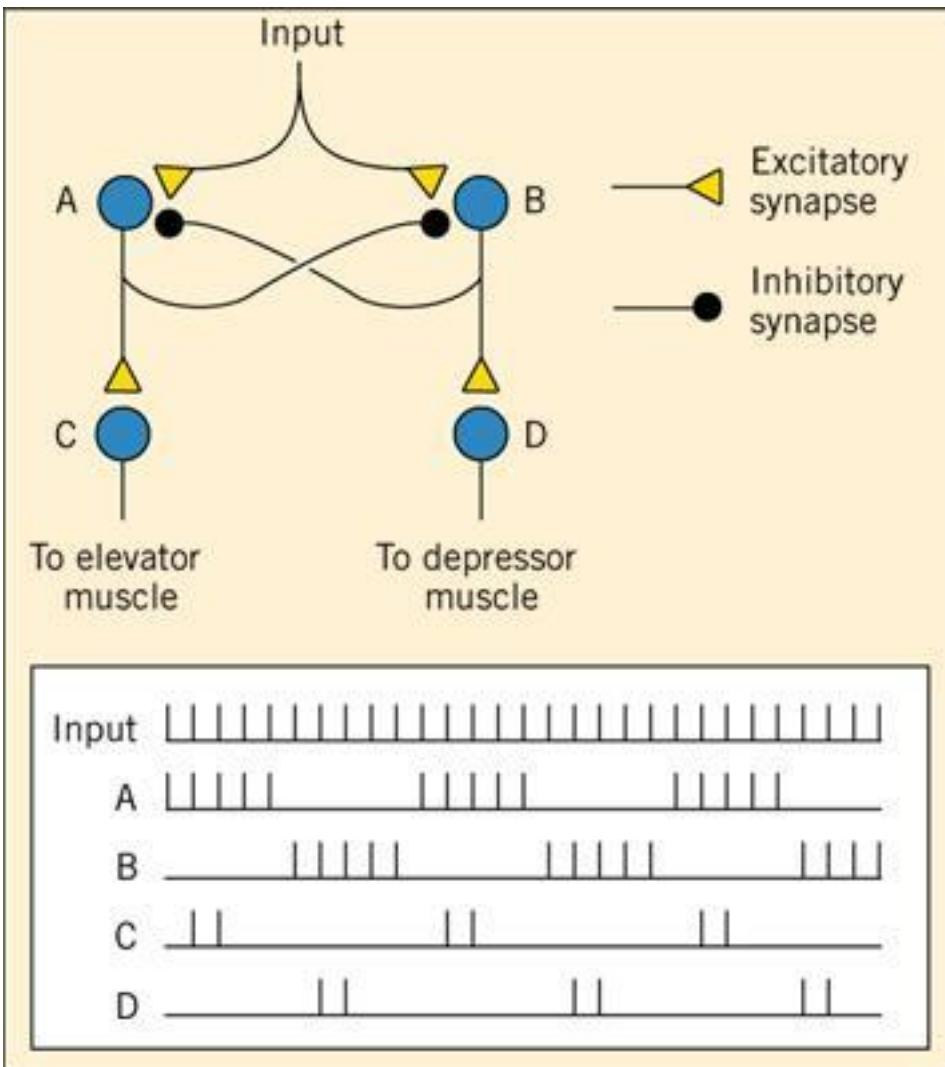
CPG (Central Pattern Generator)

- Circuito neural capaz de produzir padrões repetitivos na ausência de estímulo sensorial

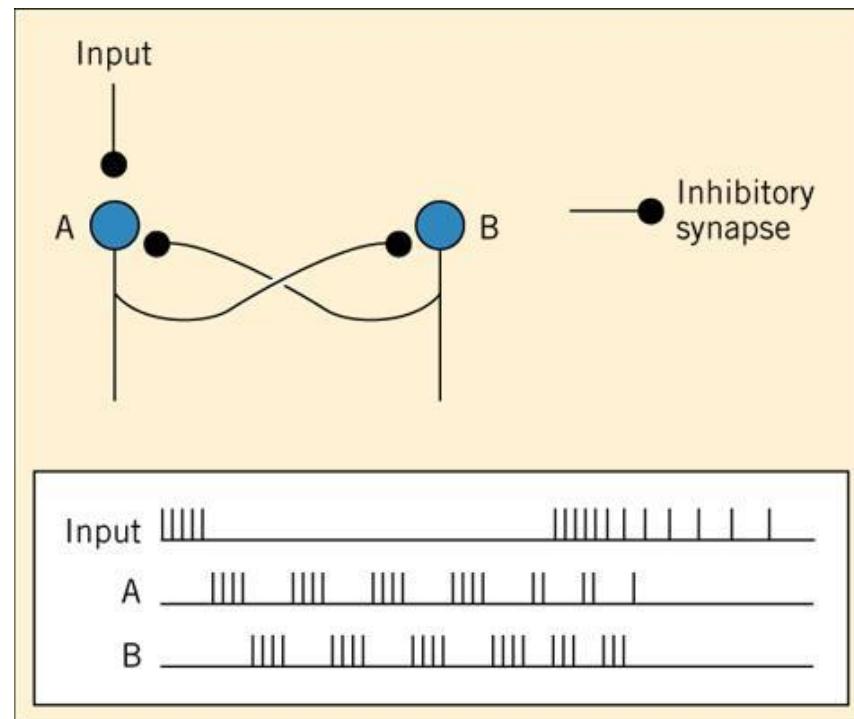


CPG (Central Pattern Generator)

CPG



Inibição Recíproca



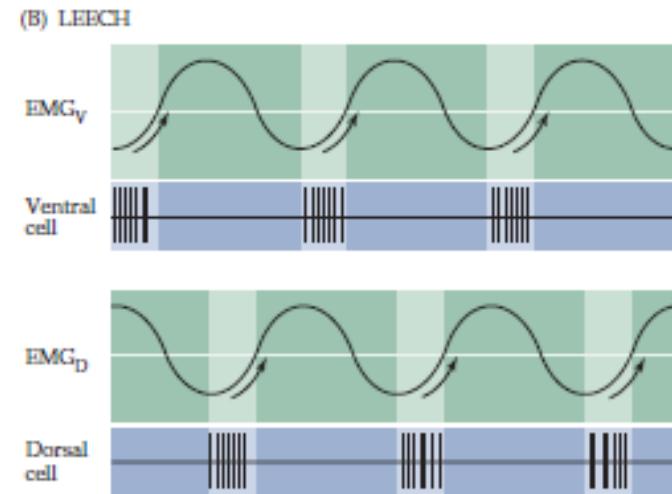
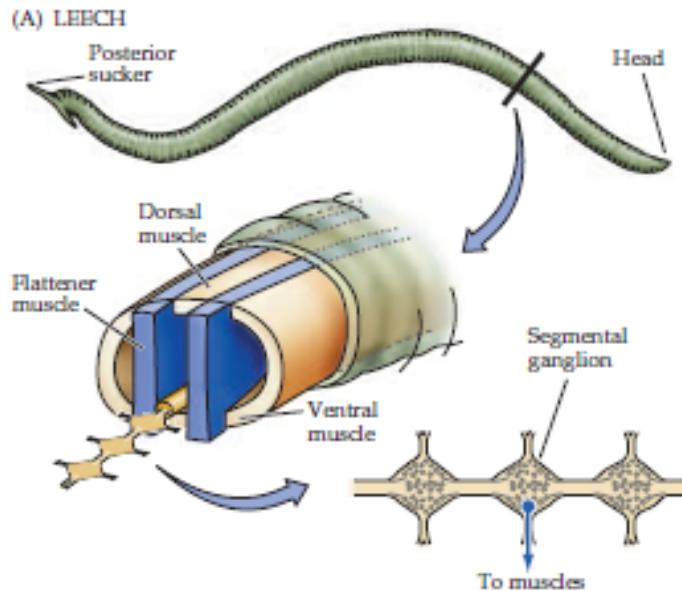
<http://nelson.beckman.illinois.edu/>

Locomoção

- Movimento coordenado
- Circuitos locais
- Evolutivamente preservado

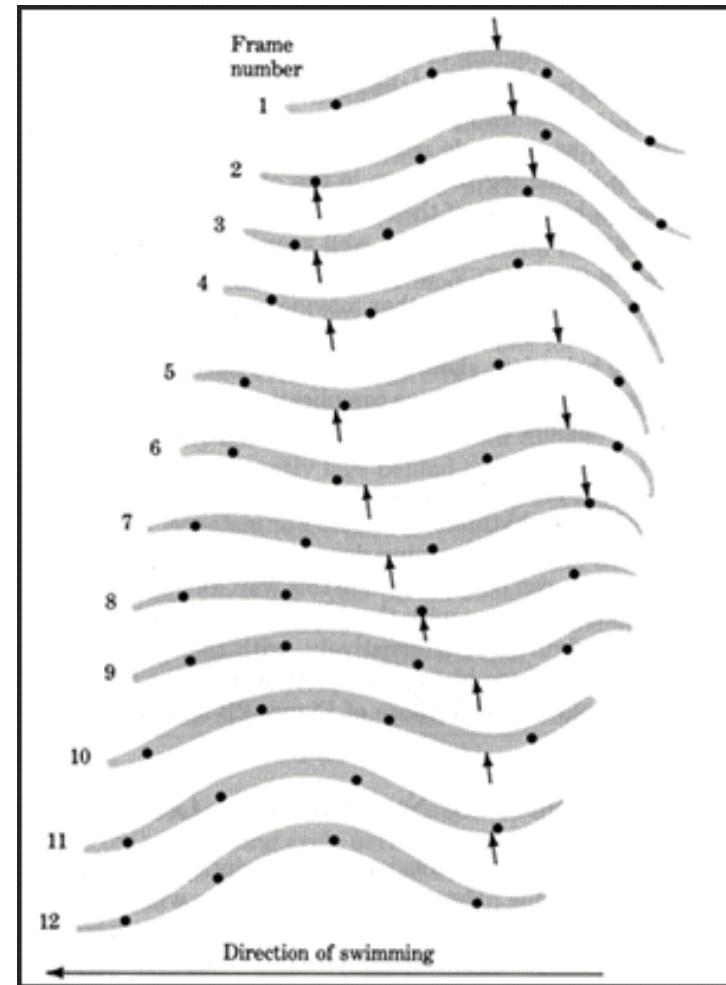
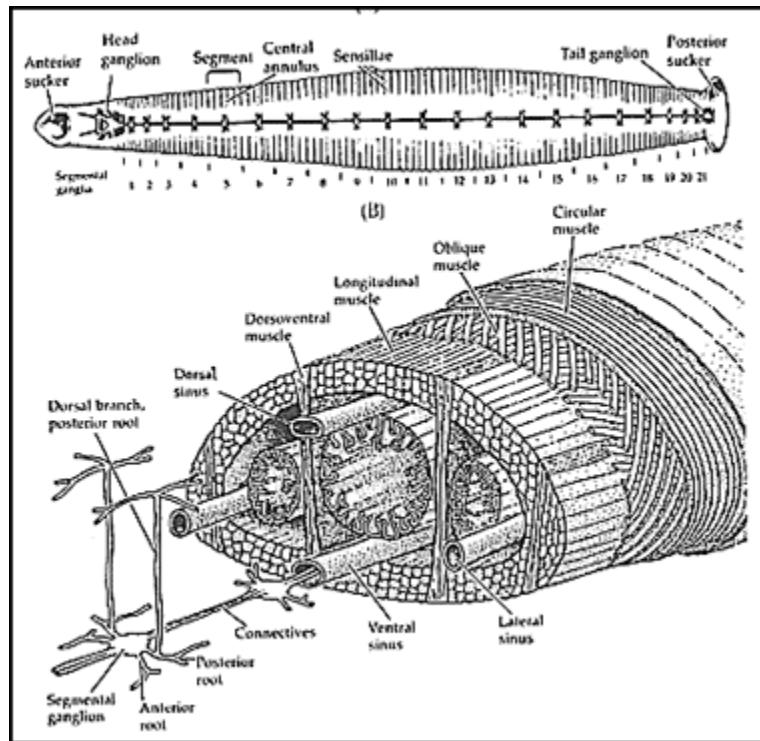


Sangue-Suga



Locomoção

Sangue-Suga (invertebrado)

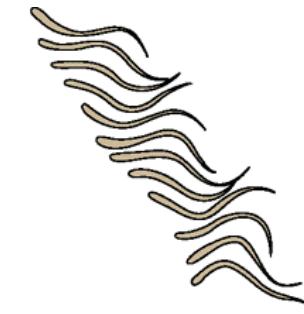
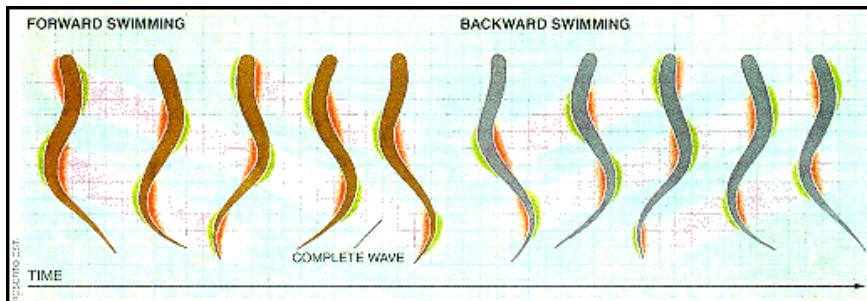


Locomoção

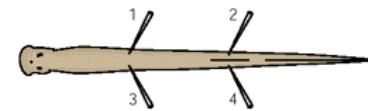
Lampréia (Vertebrado Simples)



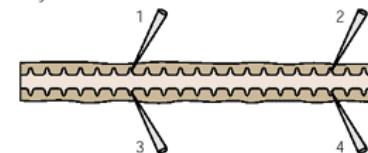
Boca da lampréia Arroz de lampréia (Portugal)



Rhythm in intact animal



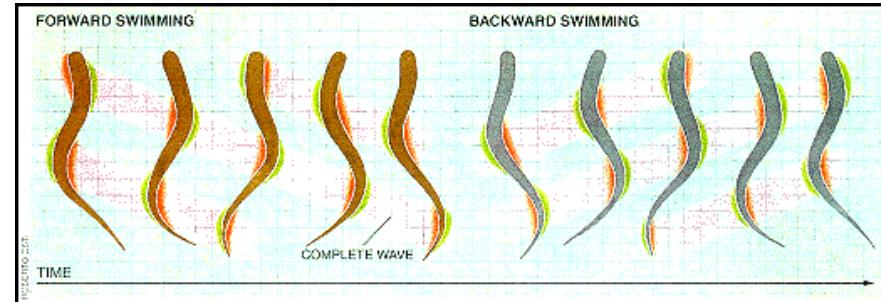
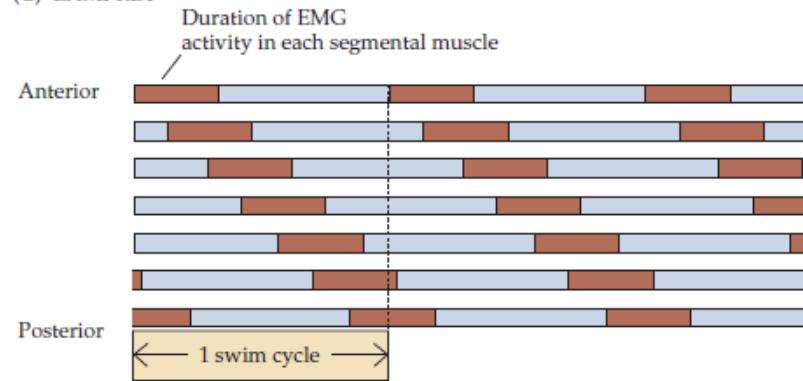
Rhythm in isolated cord



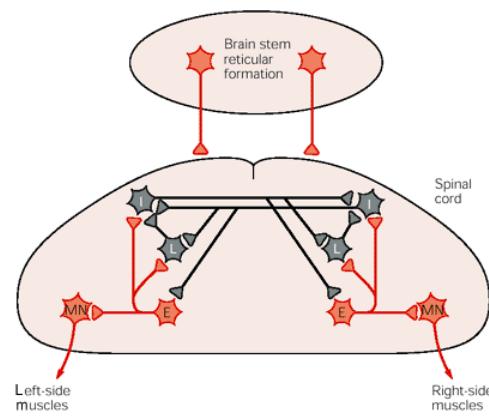
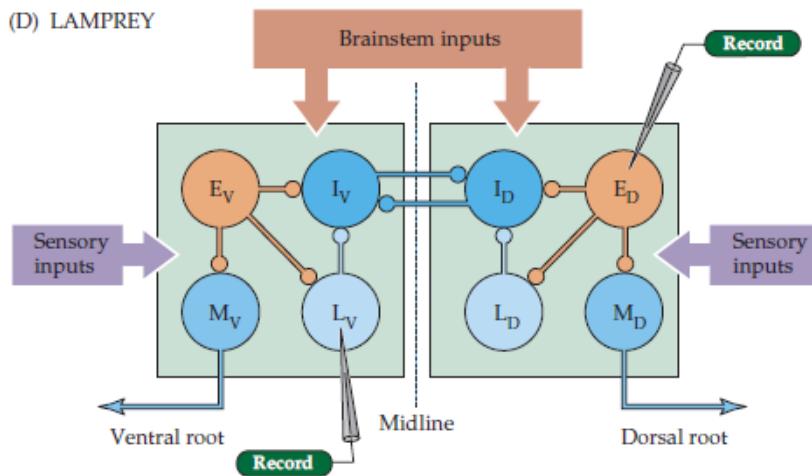
Locomoção

Central Pattern Generator (CPG)

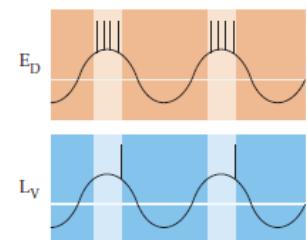
(C) LAMPREY



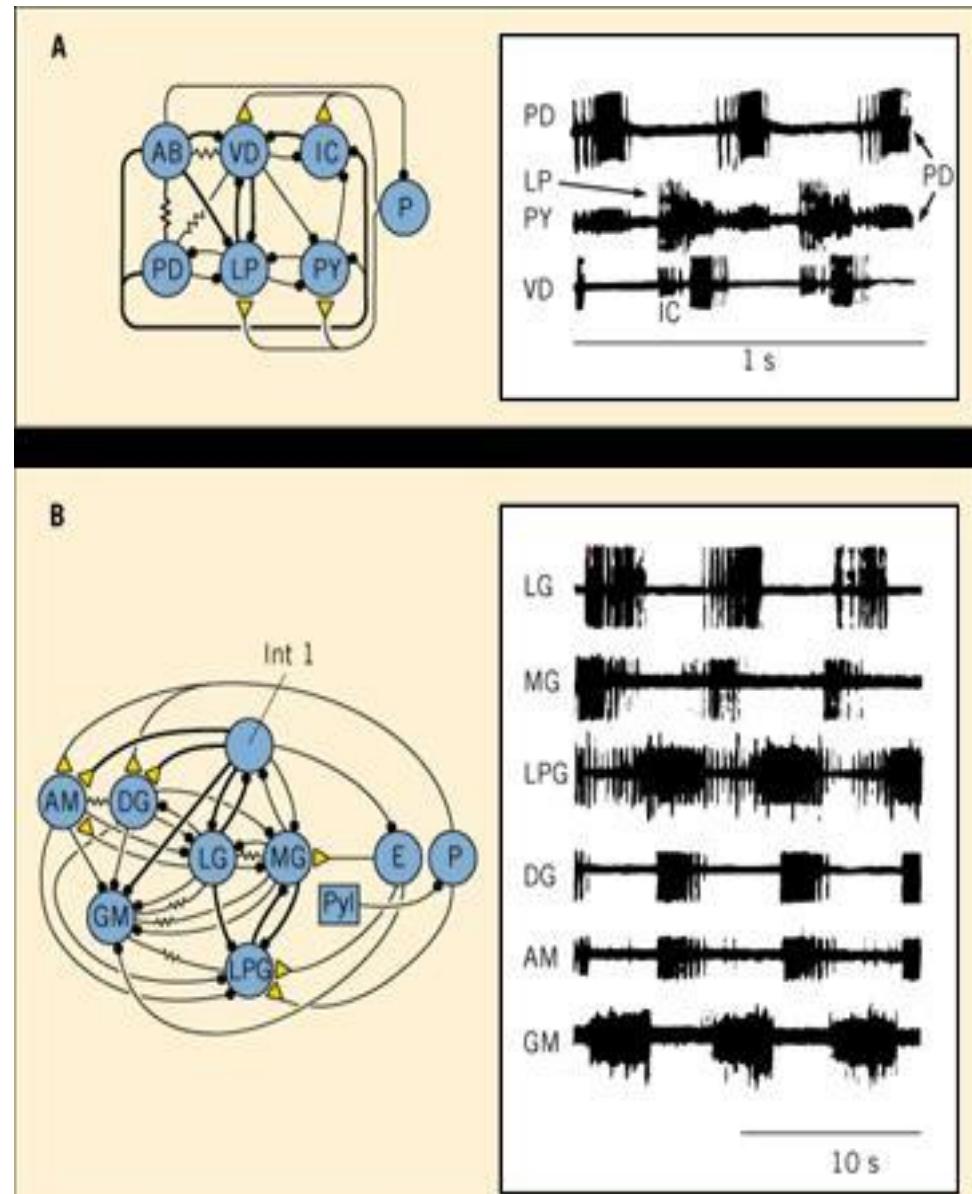
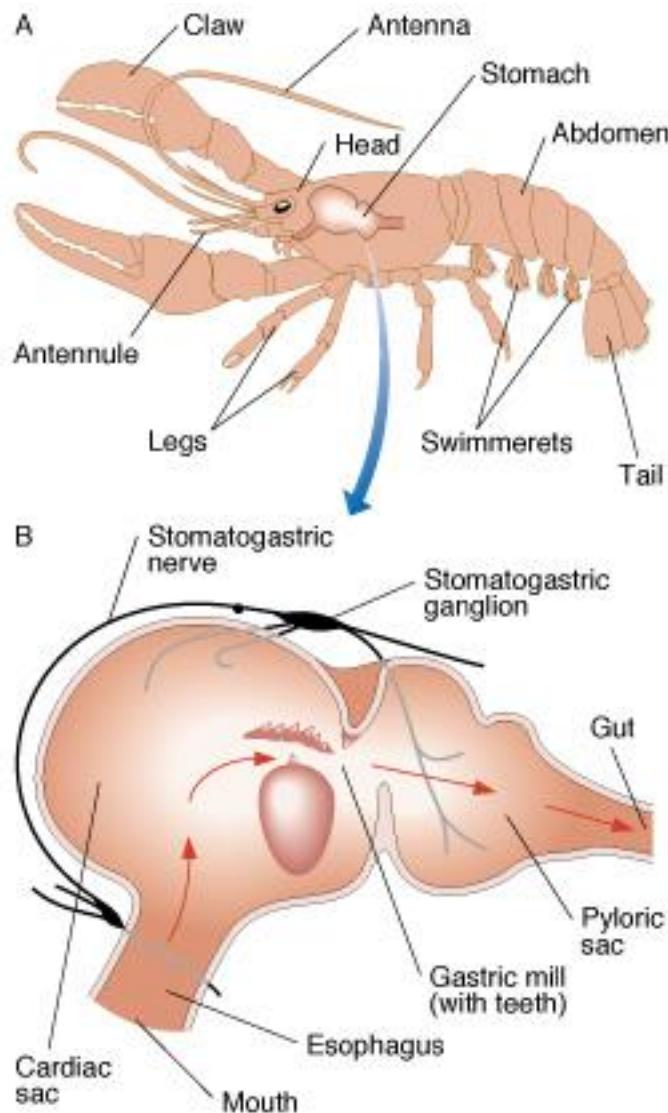
(D) LAMPREY



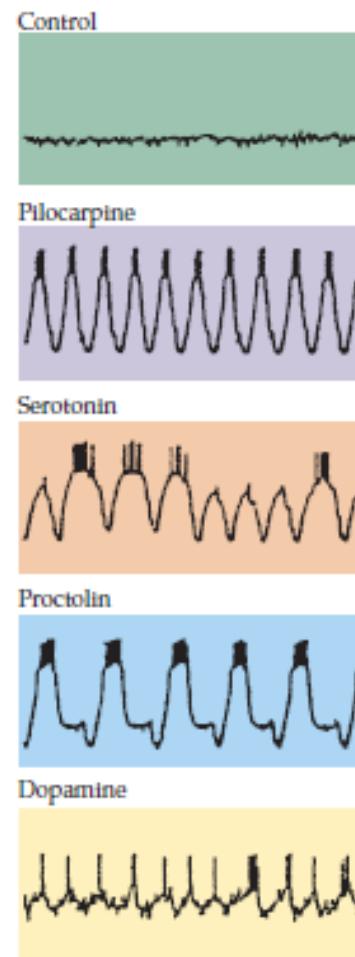
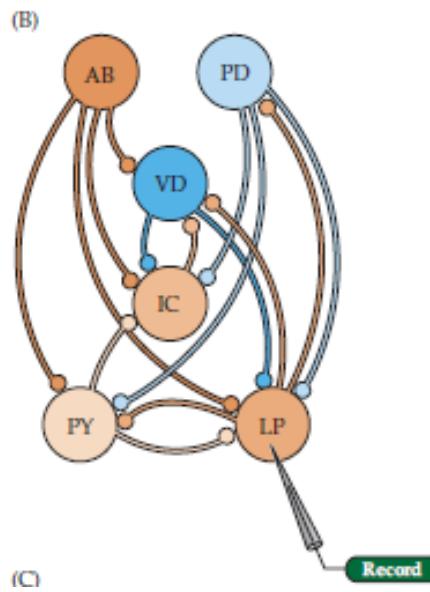
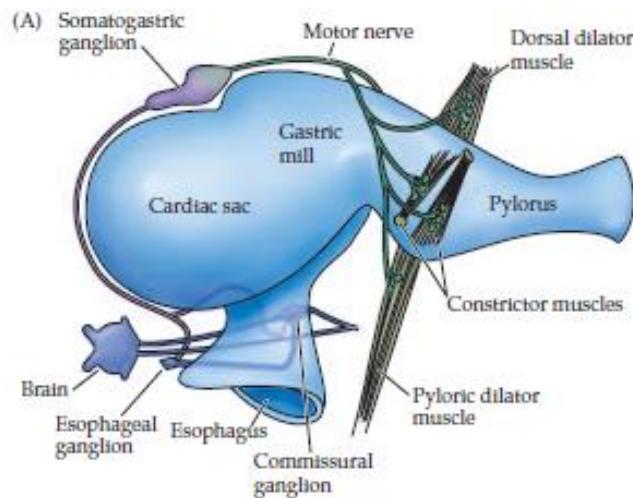
(E) LAMPREY



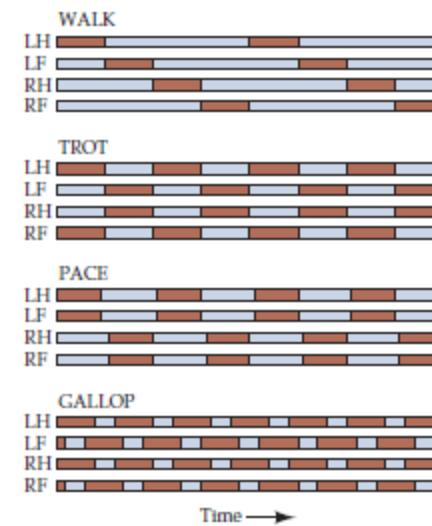
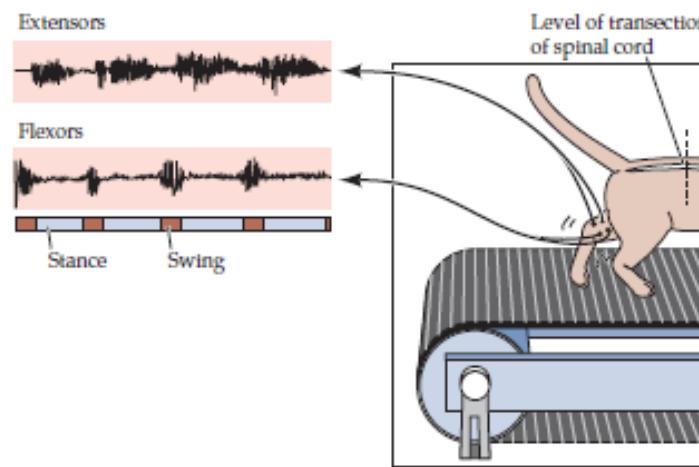
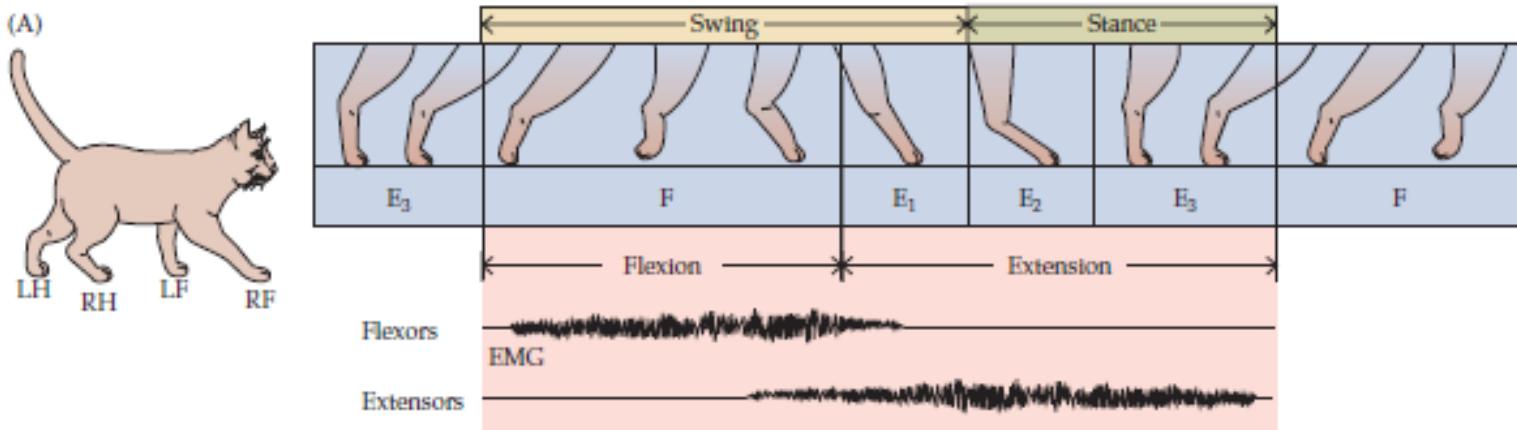
CPG – Estômago Lagosta



CPG – Estômago Lagosta

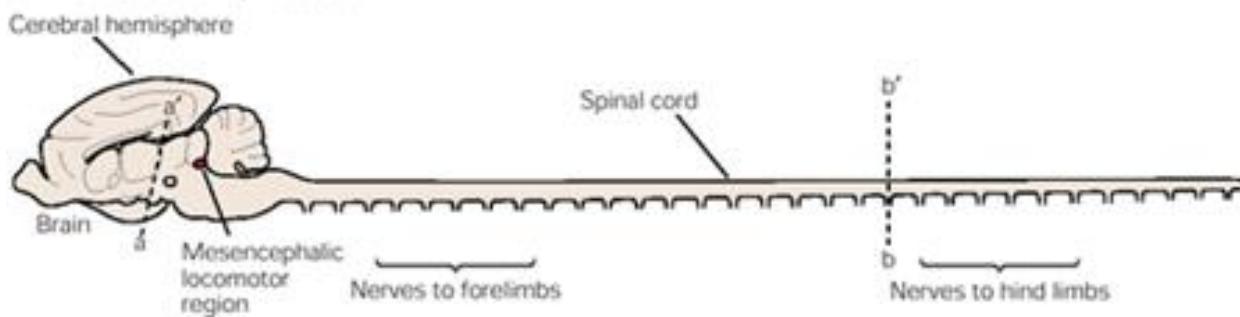


CPG – Mamíferos

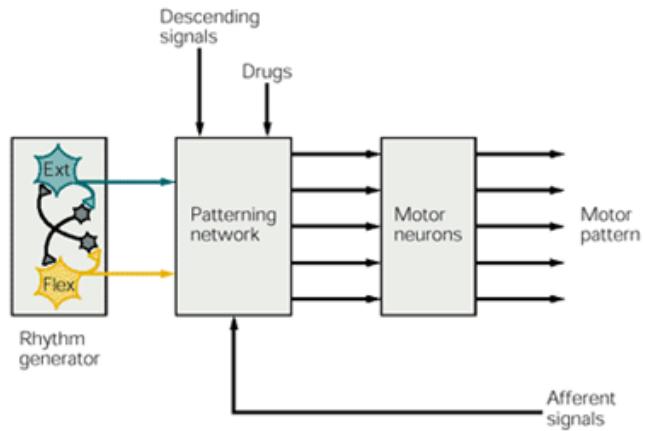


CPG – Mamíferos

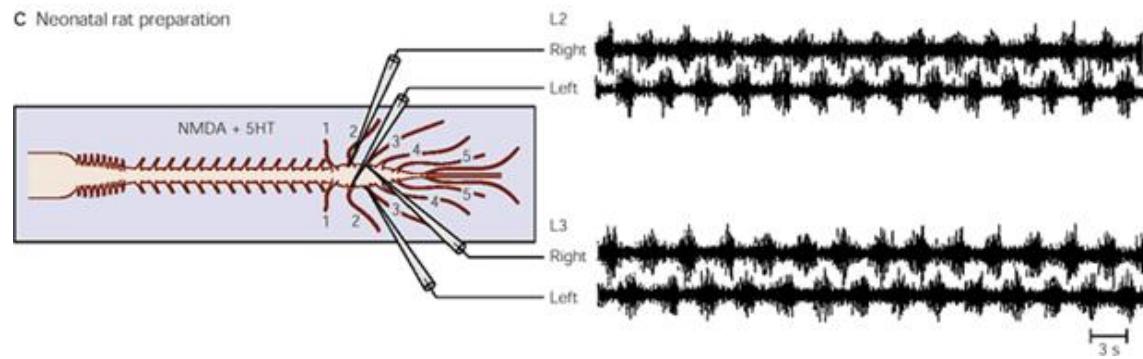
A Transection of spinal cord



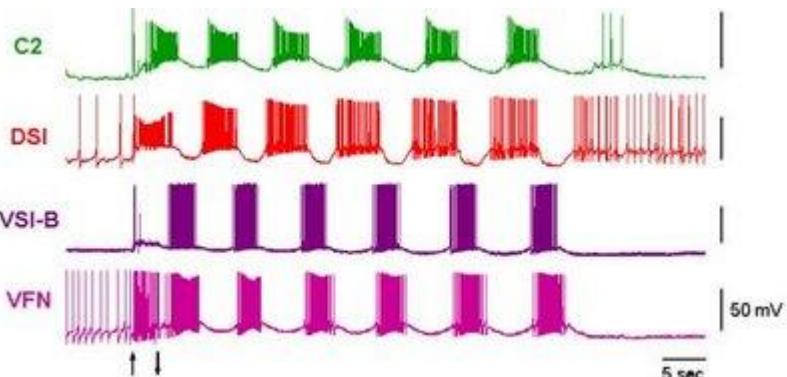
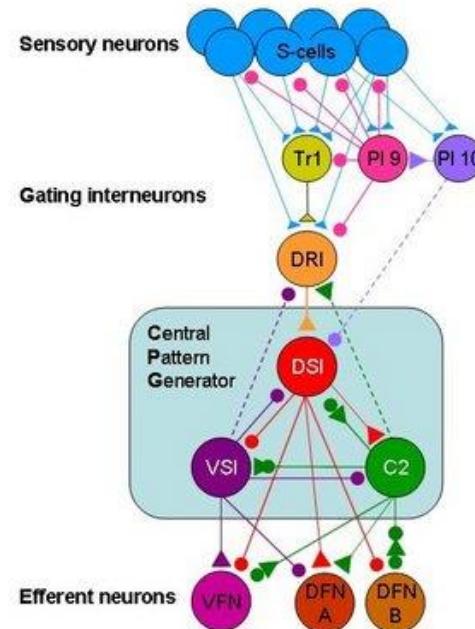
Locomotor pattern generator



C Neonatal rat preparation



CPG

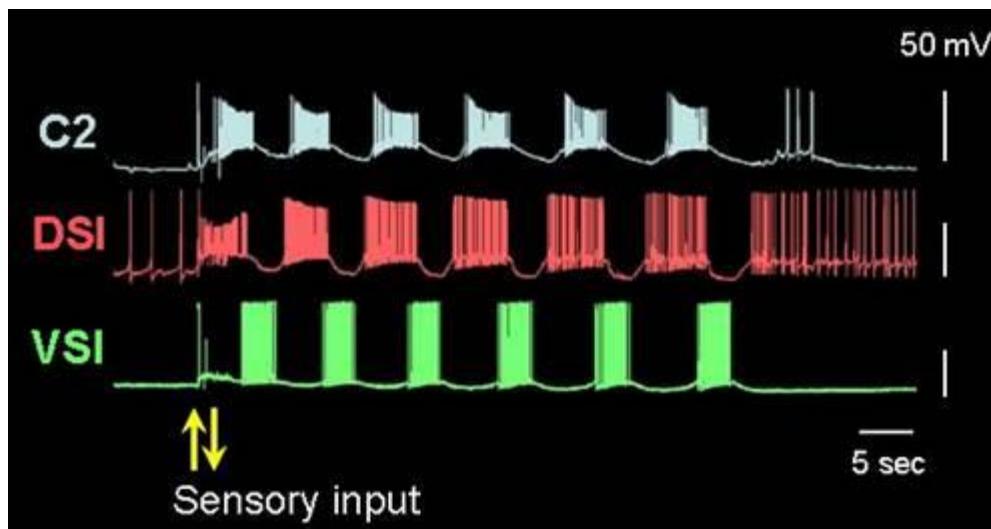
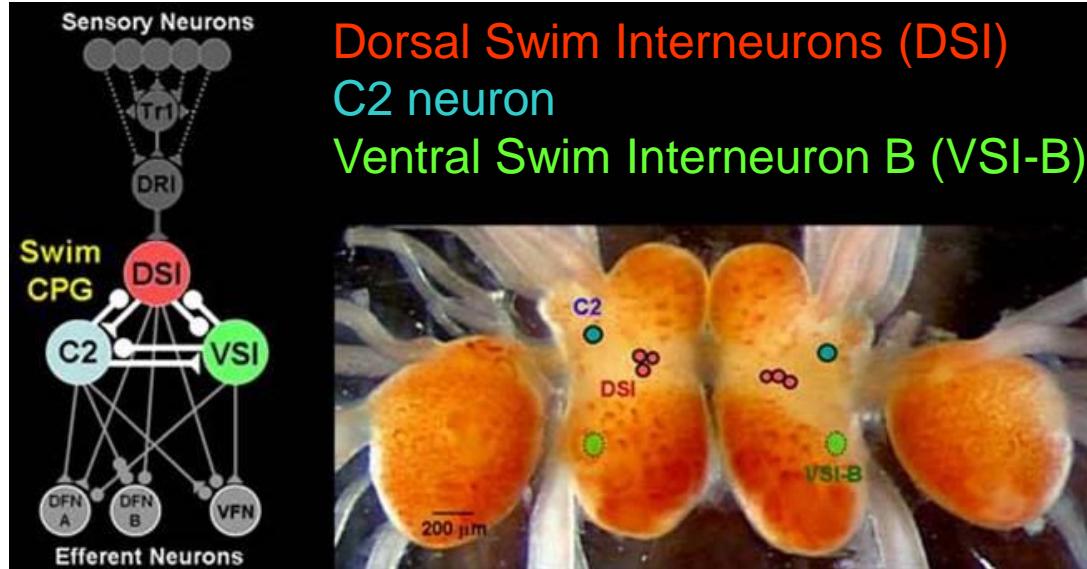


<https://www.youtube.com/watch?v=JCr1b1mJWoU>

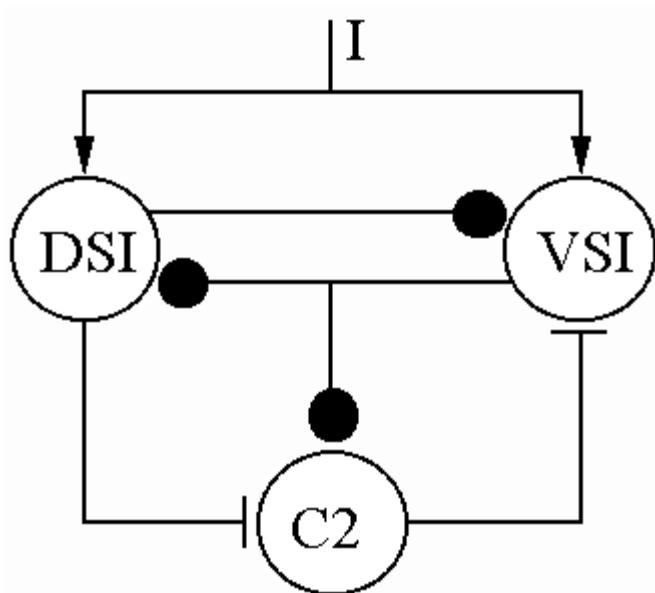
<https://www.youtube.com/watch?v=V6H01cUSpfQ>

<http://www2.gsu.edu/~bioasx/tindex.htm>

CPG



Modelo CPG: 3 células



$tstart=0$, $tstop=1000$, $C=1$, $gleak=0.1$, $E_{leak}=0$, $V_{spike} = 50$,
 V_{thresh} – voce decide

Sinapses excitatórias: $\tau_{ausyn} = 10$, $E_{ex} = 70$, $gpeak$ – voce decide

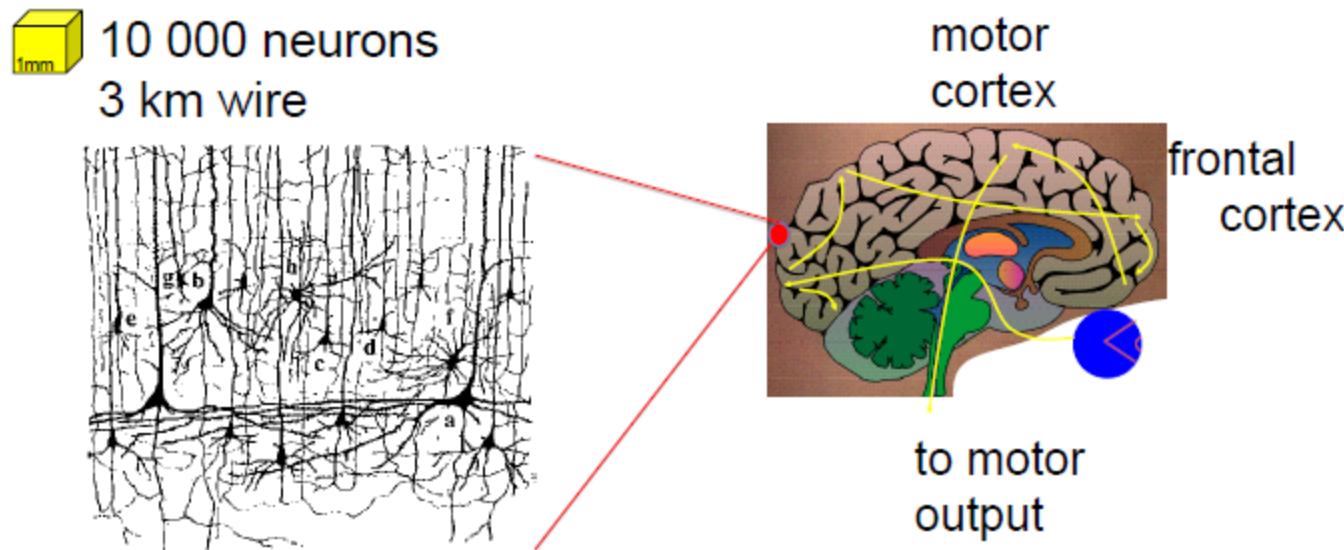
Sinapses inibitorias: $\tau_{ausyn} = 10$, $E_{inh} = -15$, $gpeak$ – voce decide

Entrada tonica: $I(t) = 1.0$ for DSI and VSI, $I(t) = 0.0$ for C2

- Circulos fechados são sinapses inibitórias
- T são sinapses excitatórias
- I é uma corrente constante injetada

Redes Neurais Cerebrais

- Dinâmica Interna Complexa
- Memória
- Resposta a entradas
- Tomada de Decisão, planejamento do movimento, etc.

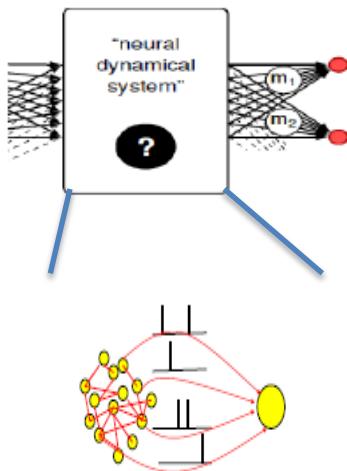


Liquid State Machine

- Máquina do estado líquido
- Conexões randomicas esparsas entre neurônios da rede
- Neurônios baseados em descritores das taxas de disparo

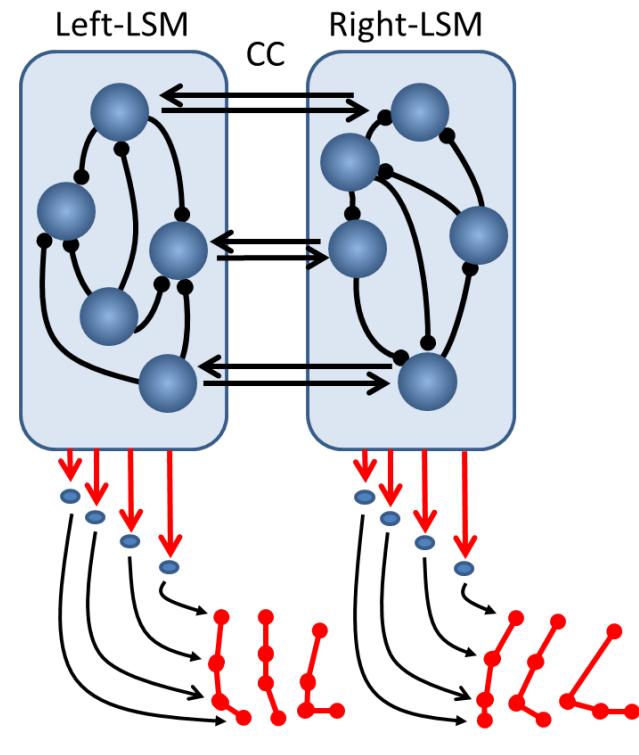
Liquid Computing/Reservoir Computing: exploit rich brain dynamics

Stream of
sensory inputs



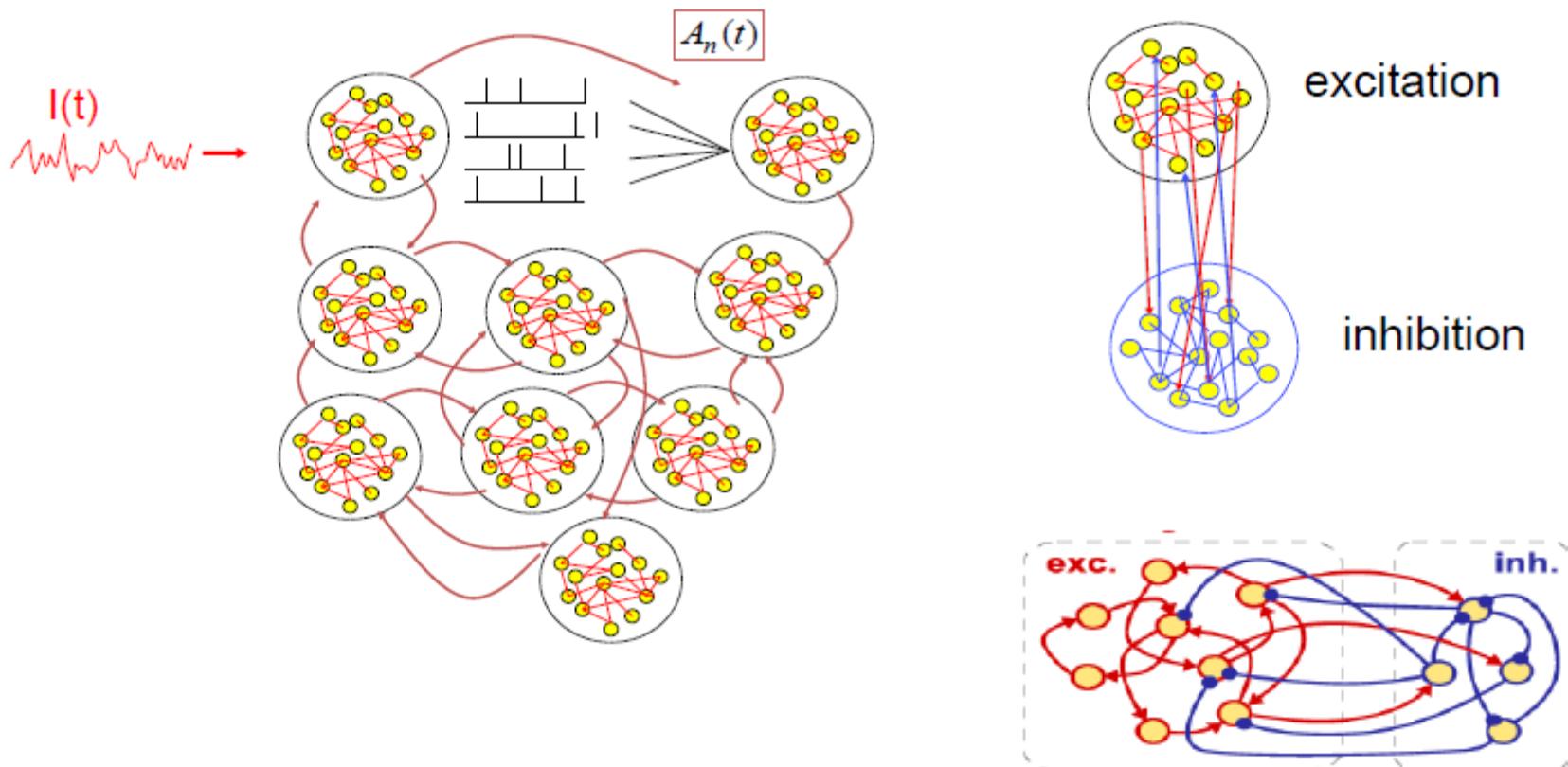
*Maass et al. 2002,
Jaeger and Haas, 2004
Review:
Maass and Buonomano,*

Readout 1
Readout 2



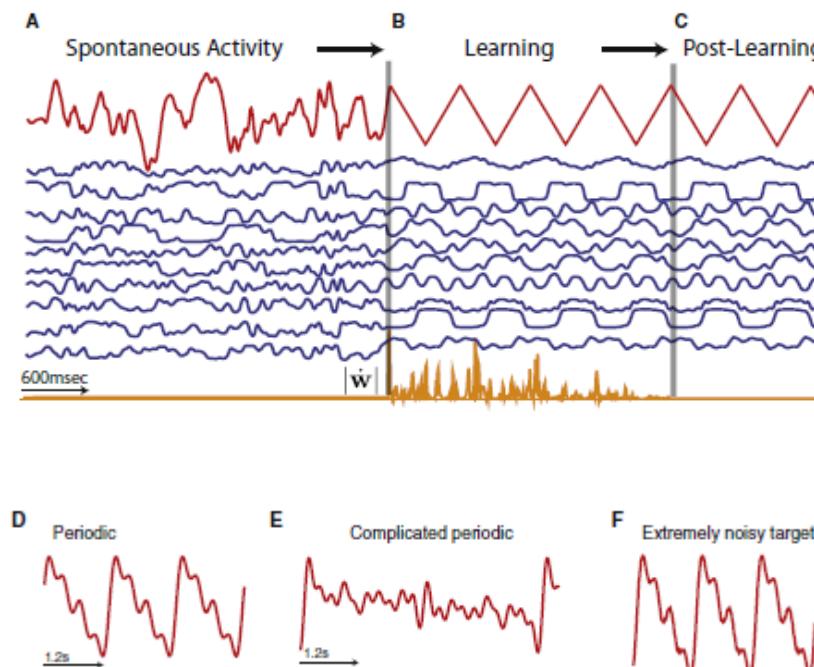
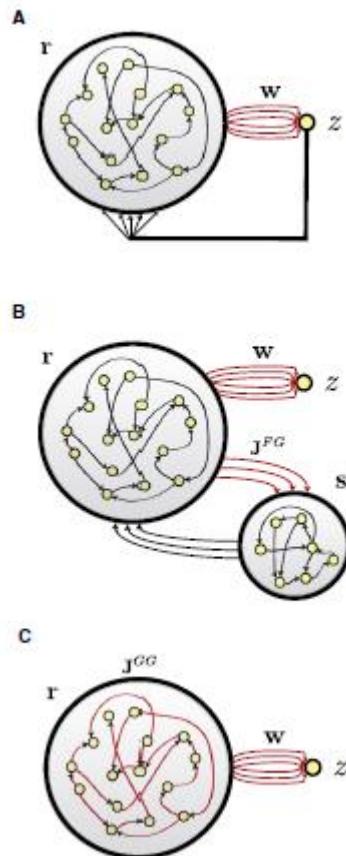
Liquid State Machine

- Conexões randomicas esparsas entre neurônios da rede
- Conexões inibitórias e excitarórias entre neurônios



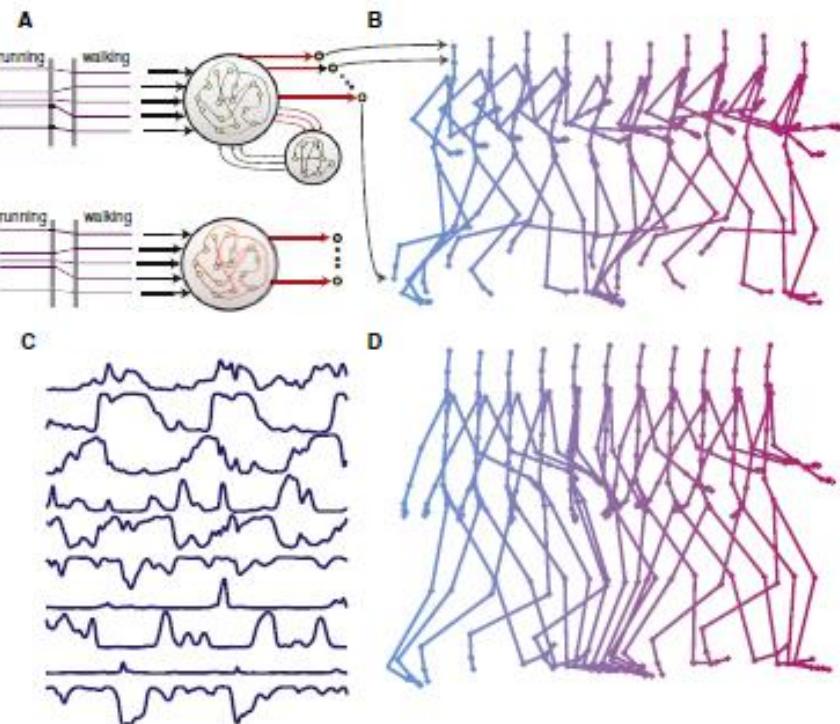
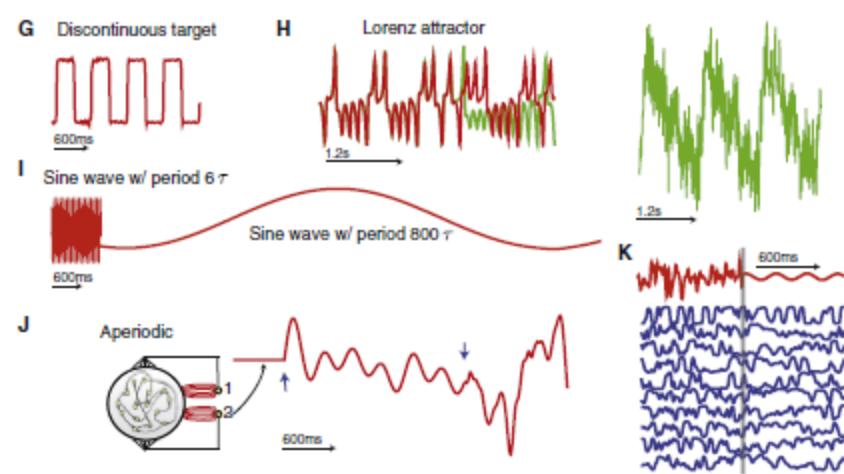
Liquid State Machine

- Rede aprende padrões temporais complexos



Liquid State Machine

- Rede aprende padrões temporais complexos
- Padrões de passada em humanos

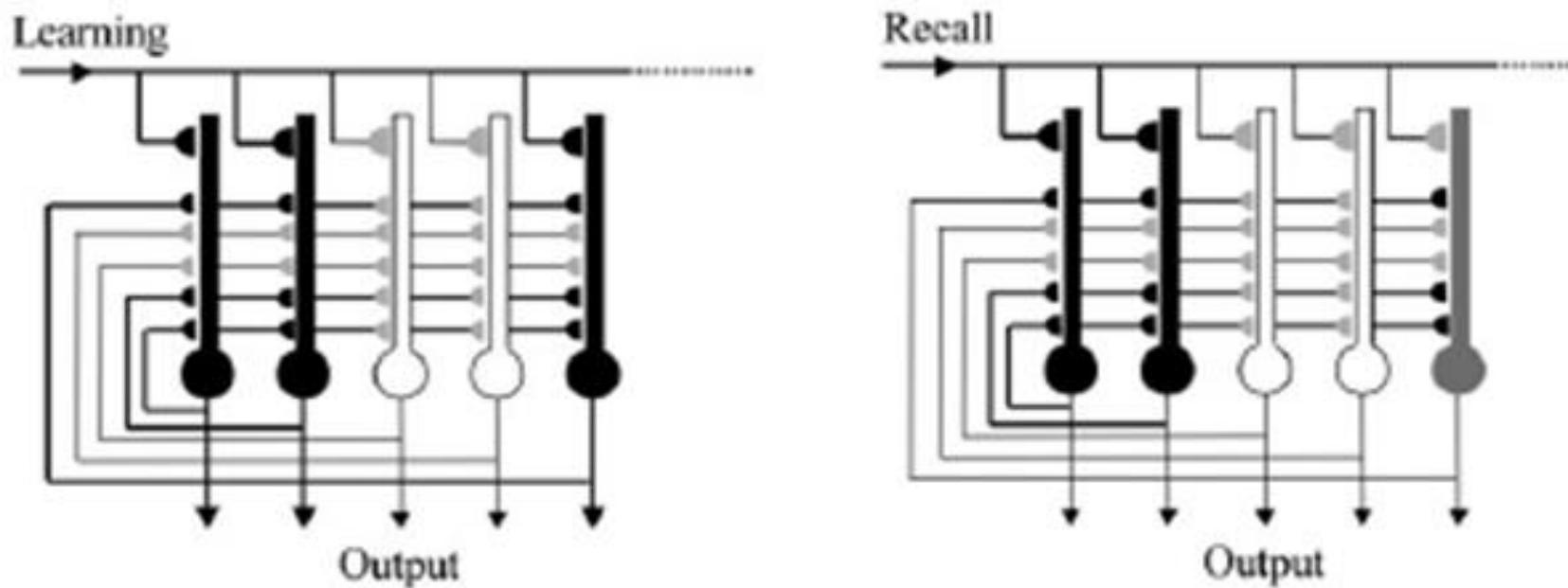


Memória de Trabalho (working memory)

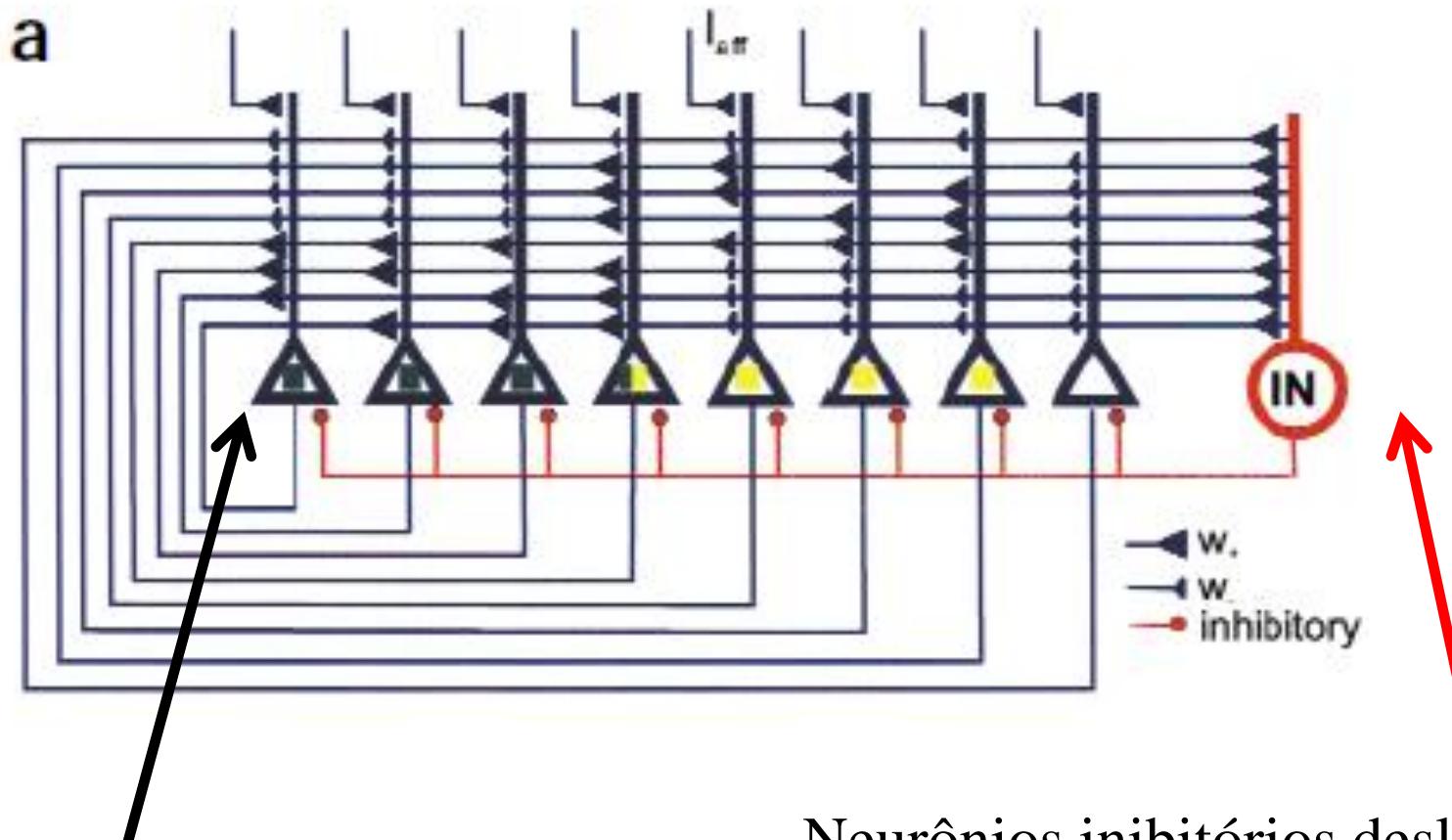
- Envolve o córtex pré-frontal (lesões)
- Frequentemente chamada de memória de curta duração
- Memória de curta duração: associada apenas com o armazenamento da informação
 - A memória de trabalho: associada tanto com o armazenamento e com a manipulação (processamento e organização) do conteúdo (informação) da memória transiente
- Importante nos processos de pensamento e tomada de decisão
 - Armazenamento e manipulação transiente da informação para guiar ações subsequentes (função executiva)

Modelo de Memória de Trabalho

- Atividade persistente devido a excitação recorrente
- Aprendizado Hebbiano reforça conexão (pesos sinapses) entre assembleia de neurônios
- A ativação dessas assembleias durante a evocação seria correspondente a memória de trabalho



Modelo de Memória de Trabalho

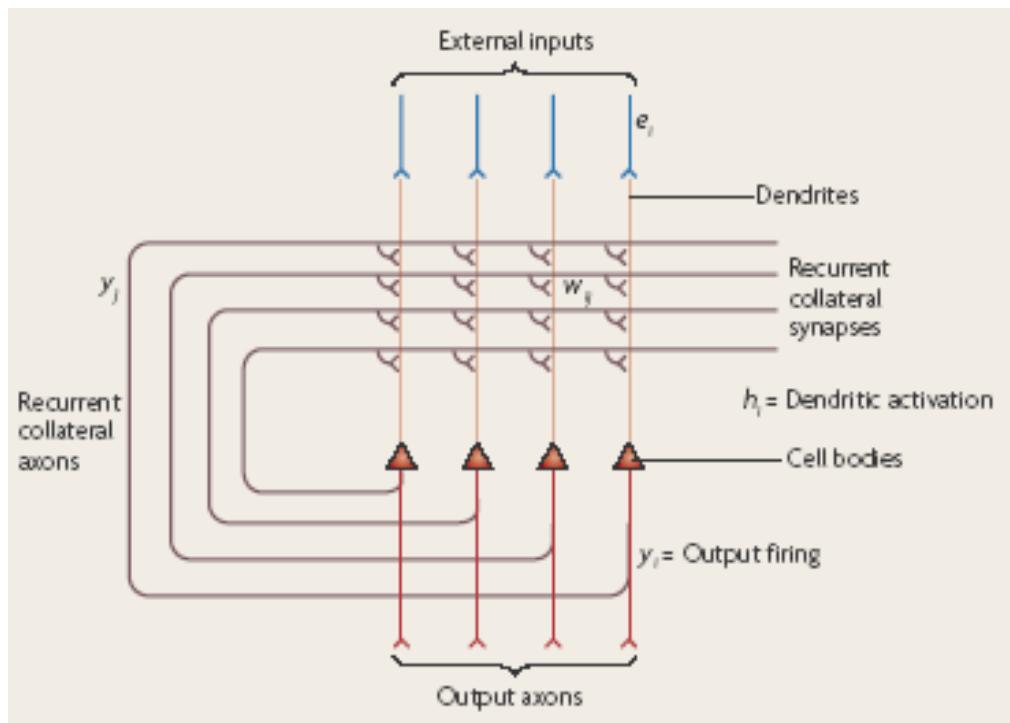


Neurônios excitatórios

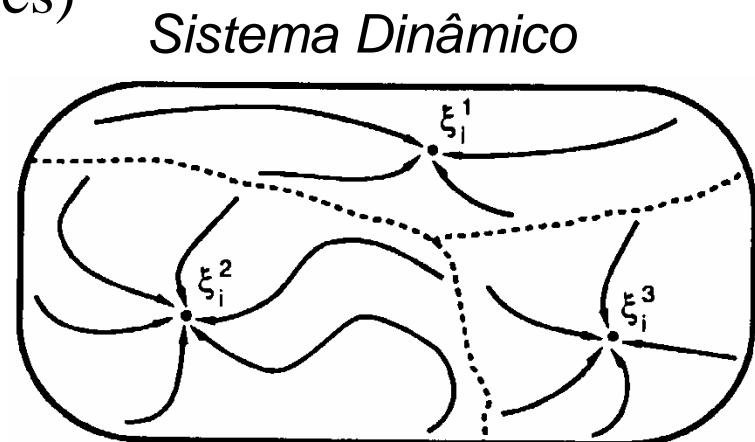
Neurônios inibitórios desligam a onda de atividade

Modelos de Redes Atratoras

- Uma rede recorrente pode armazenar muitos padrões (estados atratores)



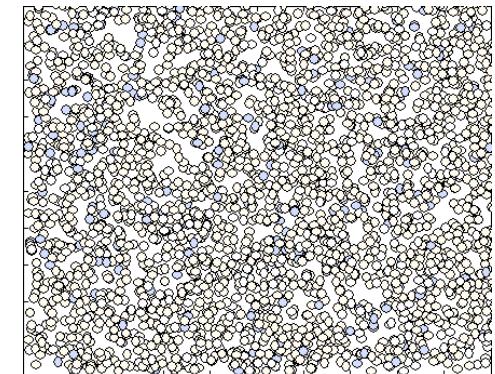
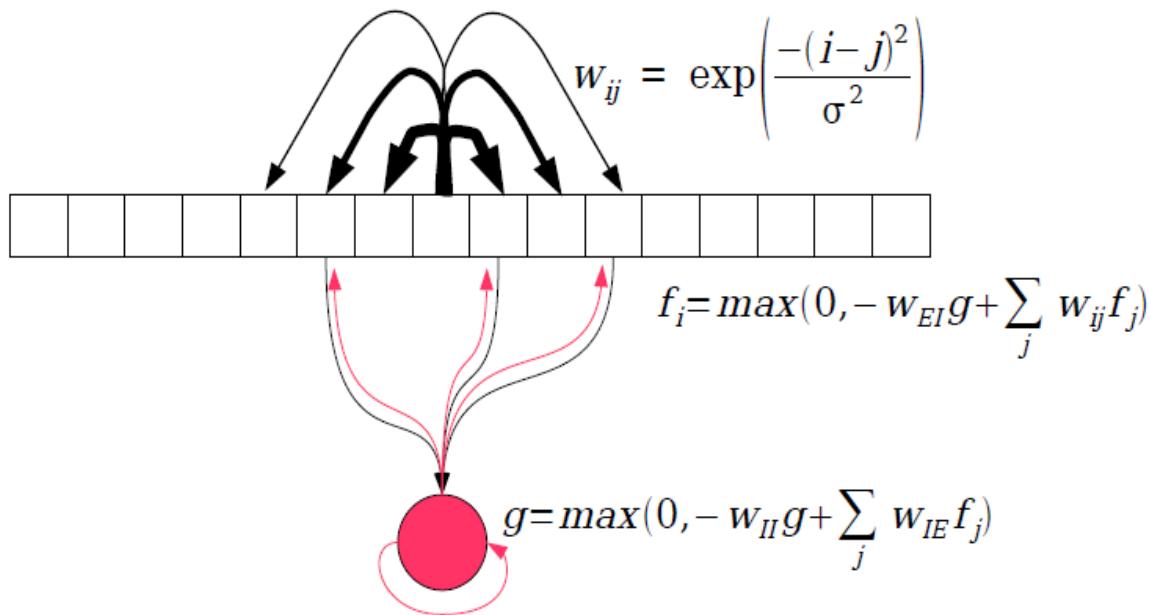
Nature Reviews Neuroscience, Vol. 9, 2008



- Atratores surgem como uma “protuberância” de atividade na rede neural

Exemplo de Modelo de Rede

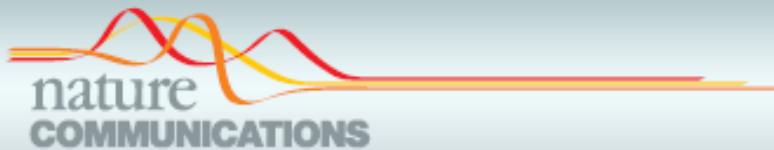
Local excitation plus global inhibition:



http://www.scholarpedia.org/article/Continuous_attractor_network

- Protuberâncias de atividade são geradas por excitação local e inibição global da rede

Plasticidade Sináptica Dependente de Múltiplos Fatores



ARTICLE

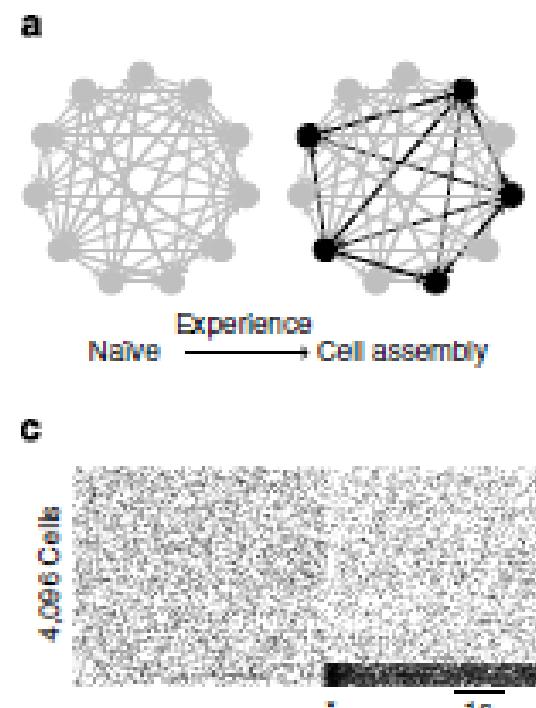
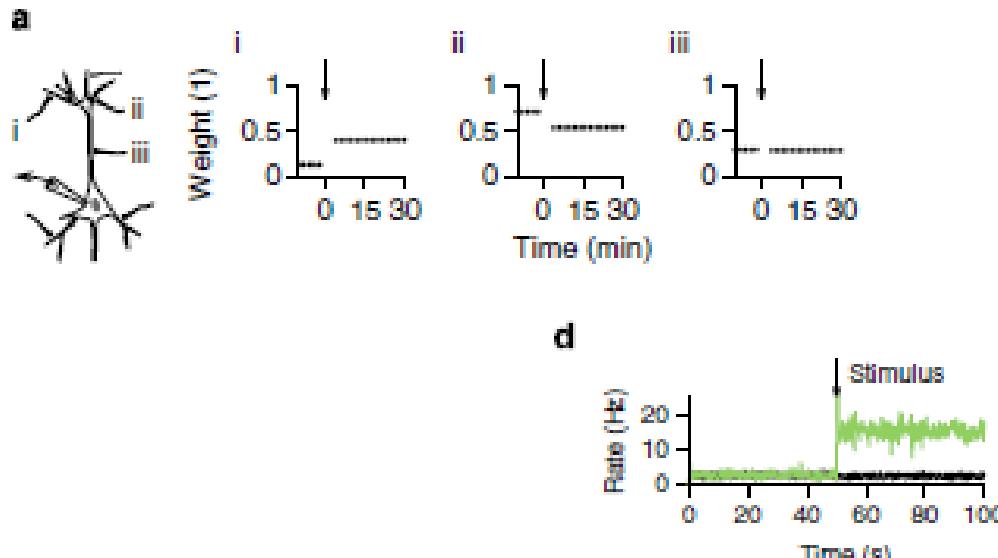
Received 25 Aug 2014 | Accepted 13 Mar 2015 | Published 21 Apr 2015

DOI: 10.1038/ncomms7922

OPEN

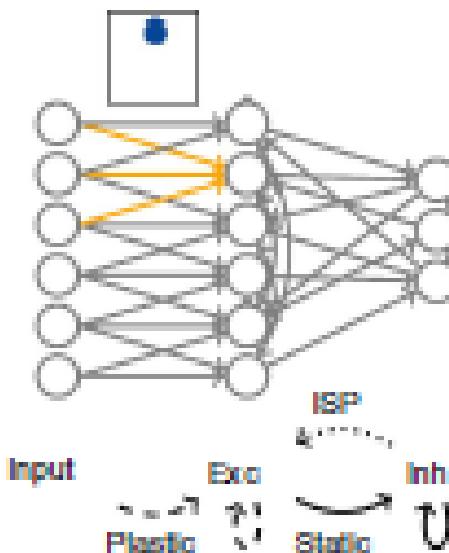
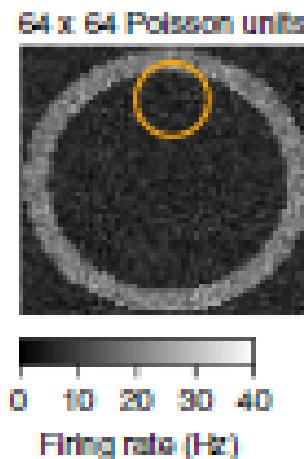
Diverse synaptic plasticity mechanisms orchestrated to form and retrieve memories in spiking neural networks

Friedemann Zenke¹, Everton J. Agnes^{1,2} & Wulfram Gerstner¹

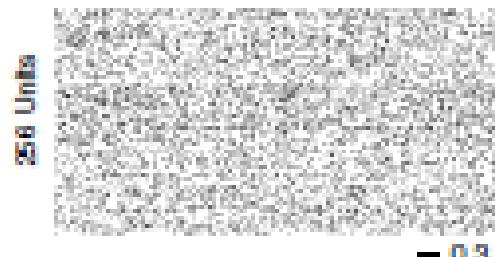


Plasticidade Sináptica Dependente de Múltiplos Fatores

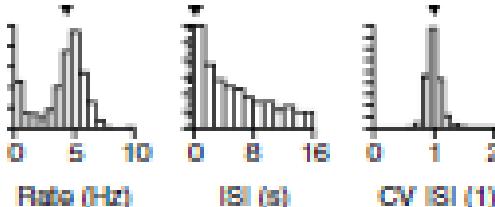
a



b



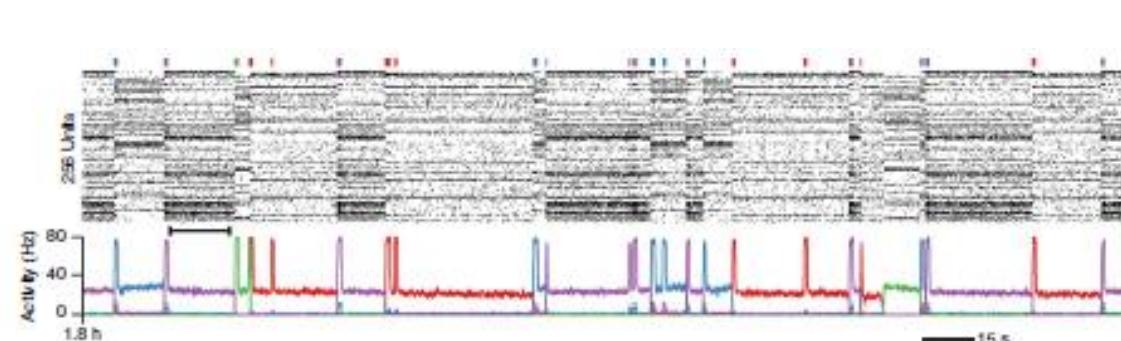
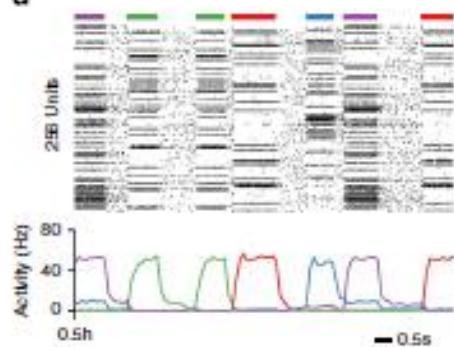
c



Stimuli:



d



$$\Delta w_{ij}(t) =$$

$$A(\text{pre})_j \times (\text{post})_i^2 - B_i(\text{pre})_j \times (\text{post})_i \quad \text{Hebb (triplet STDP)}$$

$$- \beta \times (w_{ij} - \bar{w}_{ij}) \times (\text{post})_i^4 \quad \text{Heterosynaptic}$$

$$+ \delta \times (\text{pre})_j \quad \text{Transmitter-induced}$$

Plasticidade Sináptica Dependente de Múltiplos Fatores

Supplementary Movie 1

The video demonstrates online learning in a recurrent spiking network model through orchestrated learning rules. Plasticity is active at all times.

Stimulus:



fzenke.net

Nature Communication, Vol 6, 2015

Aprendizagem de Máquina

Redes neurais são extremamente boas em aprender uma determinada função, como, por exemplo, classificar objetos.

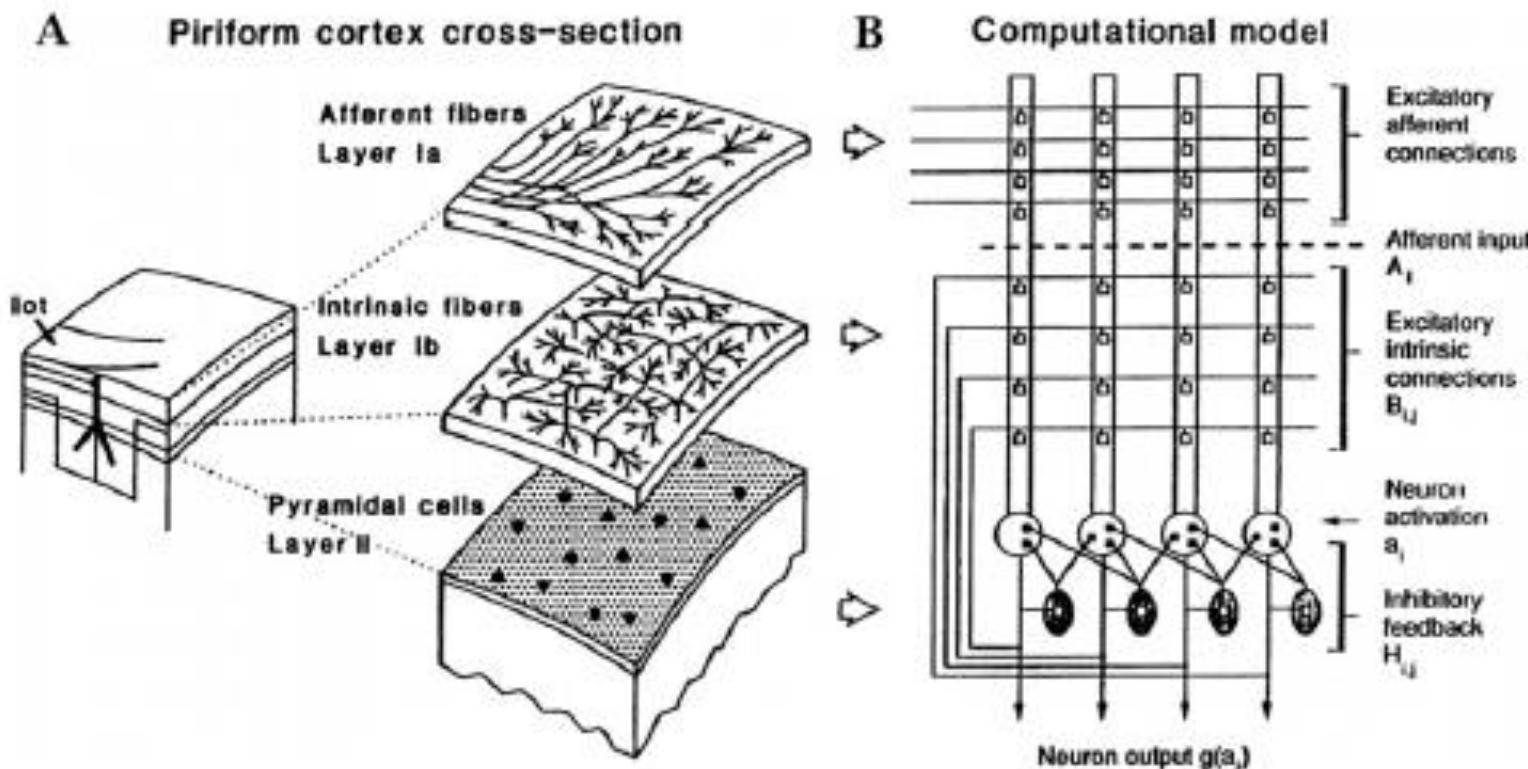
A alteração dos pesos sinápticos confere essa capacidade de aprendizagem a essa rede neural.

Existem diferentes maneiras de treinar uma rede neural a executar uma tarefa.

As regras de aprendizagem utilizadas em uma rede neural são classificadas em Aprendizagem Supervisionada ou Aprendizagem não Supervisionada.

Correlatos Neurobiológicos da Aprendizagem de Máquina

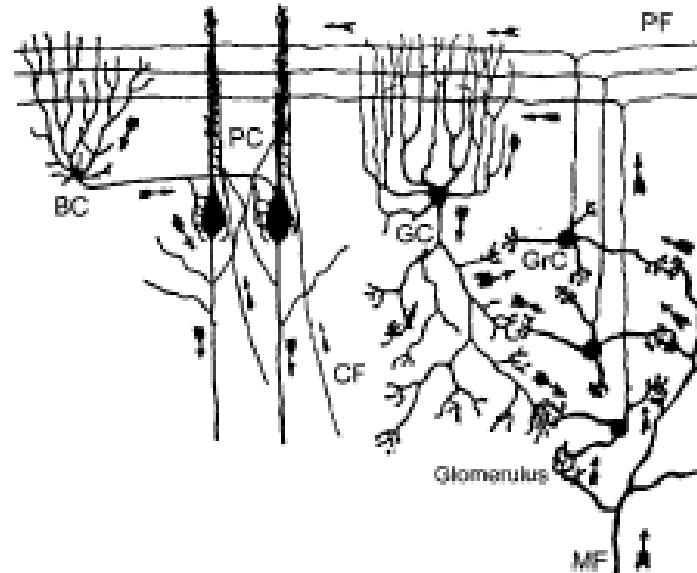
Em 1992 Hasselmo, Anderson e Bower propuseram que a fisiologia do córtex piriforme (olfativo) é capaz de aprender de maneira não supervisionada padrões olfativos de entrada.



Os padrões de entrada foram armazenados em um modelo através de uma regra Hebbiana entre a atividade da célula pré e pós-sináptica.

Correlatos Neurobiológicos da Aprendizagem de Máquina

David Marr (1969) e James Albus (1971) propuseram de maneira independente que a fisiologia do cerebelo suporta proporciona uma forma de plasticidade supervisionada.



Eles propuseram que a fibras ascendentes que agem nas células de Purkinje poderiam funcionar como um sinal de erro que modificaria as sinapses entre as fibras paralelas e as células de Purkinje.

Essa plasticidade controlada por um sinal de erro controlaria a ocorrência de um tipo de aprendizagem motora.

Referências

- Hebb D (1959) The Organization of Behavior. New York: John Wiley & Sons.
- Wallisch P. et al. (2009) Matlab for Neuroscientists: An Introduction to Scientific Computing with Matlab.
- Babadi e Abbott (2016) Stability and Competition in Multi-Spike Models of Spike-Timing Dependent Plasticity. PLOS Comput. Biol., 12: e1004750
- Dursewitz D. et al. (2000) Neurocomputational models of working memory. Nature Neuroscience Supplement 3, 1184.
- Gianluigi M. (2008) Synaptic theory of working memory. Science 319, 1543.