



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

INSTITUTO METRÓPOLE DIGITAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOINFORMÁTICA

DANIEL GARCIA TEIXEIRA

**UM CIRCUITO NEURAL CANÔNICO COM INIBIÇÃO
FEEDBACK E FEEDFORWARD**

NATAL - RN

2018



DANIEL GARCIA TEIXEIRA

**UM CIRCUITO NEURAL CANÔNICO COM INIBI O
FEEDBACK E FEEDFORWARD**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Gradua o em Bioinformática da
Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

 rea de concentra o: Bioinformática

Linha de Pesquisa: Biologia de Sistemas

Orientador: Prof. Dr. César Renn  Costa

NATAL-RN

2018



Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Cataloga o de Publica o na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson -Centro de Biociências

Teixeira, Daniel Garcia.

Um circuito neural canônico com inibi o feedback e feedforward /
Daniel Garcia Teixeira. - Natal, 2018.
64 f.: il.

Disserta o (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
Instituto Metr pole Digital. Programa de Pós-Gradua o em Bioinformática.
Orientador: Prof. Dr. César Renn  Costa.

1. Modelagem Computacional - Disserta o. 2. Oscila o gama -
Disserta o. 3. Neurônio - Disserta o. 4. Inibi o - Disserta o. 5.
Feedforward - Disserta o. I. Costa, César Renn . II. Universidade
Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BSE-CB

CDU 004

Elaborado por KATIA REJANE DA SILVA - CRB-15/351



DANIEL GARCIA TEIXEIRA

**UM CIRCUITO NEURAL CANÔNICO COM INIBI O FEEDBACK E
FEEDFORWARD**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Gradua o em Bioinformática da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

 rea de concentra o: Bioinformática
Linha de Pesquisa: Biologia de Sistemas
Orientador: Prof. Dr. César Renn  Costa

Natal, 29 de março de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. César Renn  Costa
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
(Presidente)

Prof. Dr. Wilfredo Blanco Figuerola
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
(Examinador Externo   Institui o)

Prof. Dr. Renan Cipriano Moili
Instituto Internacional de Neurociências Edmond e Lily Safra
(Examinador Externo   Institui o)



DEDICATÓRIA

Dedico este meu trabalho ao meu filho Arthur Garcia Trigueiro Teixeira, por sempre me conduzir em uma eterna busca em me evoluir. Que me agracia a cada manhã com seu belo, doce e contagiante sorriso.



AGRADECIMENTOS

  Deus, onde eu encontro força, sabedoria, prote o e amor incondicional;

  Elizabeth, minha companheira e mãe do nosso amado filho Arthur;

Aos meus familiares, que foram meus primeiros professores;

Aos professores que me doaram seus conhecimentos;

Aos meus amigos do IFRN que me incentivaram;

A todos da pós de Bioinformática da UFRN;

E especial ao meu orientador, César.



RESUMO

A oscila o gama está presente em diversas áreas do cérebro, como no hipocampo, desempenhando um importante mecanismo para o funcionamento da memória. Encontramos diversos modelos capazes de explicar a gera o das oscila es gama e explicam suas duas funcionalidades, agrupamento sincronizado temporalmente das sinapses dos neurônios e a de selecionar quais neurônios devem disparar em cada ciclo deste sincronismo. Funcionalidades estas que imprimem um caráter computacional do processamento neural a este sistema, como a separa o de padrões e a forma o de assembleias neurais. Porém, a análise destes modelos existentes demonstra ser muito sensível às varia es das atividades cerebrais, sendo fortemente afetados por varia es nas suas camadas de entrada, de modo a aparentar não possuir uma boa robustez, gerando muita varia o de sua frequência de saída, assim como na competitividade entre estes neurônios. Entretanto, ao se considerar uma importante parte do circuito biológico não considerada em trabalhos anteriores, uma rede de inibi o alimentada   frente nos possibilitou a cria o de um novo modelo. Baseando-nos no modelo de neurônio de Izhikevich, geramos um novo modelo com uma maior estabilidade em sua saída às varia es na camada de entrada, bem como um custo computacional reduzido e proximidade do modelo biológico. Em posse deste novo modelo, será possível criar redes neurais com maior capacidade de neurônios, com custo computacional reduzido, além da possibilidade de análise do comportamento individual em cada neurônio do modelo.

PALAVRAS-CHAVE: MODELAGEM COMPUTACIONAL; OSCILA O GAMA; NEURÔNIO; INIBI O; FEEDFORWARD.



ABSTRACT

Gamma oscillation is present in several areas of the brain, such as the hippocampus, playing an important mechanism for memory functioning. We found several models capable of explaining the generation of the gamma oscillations and explain their two functionalities, that of synchronously grouping the synapses of the neurons and of selecting which neurons must trigger in each cycle of this synchronism. These functionalities impart a computational character of neural processing to this system, such as the separation of patterns and the formation of neural assemblies. However, the analysis of these existent models shows to be very sensitive to the variations of the cerebral activities, being strongly affected by variations and their layers of entrance, in order to appear not to have a good robustness, generating much variation of their frequency of exit, as in between these neurons. However, when considering an important part of the biological circuit not considered in previous studies, a feed-in inhibition network enabled us to create a new model. Based on the Izhikevich neuron model, we generated a new model with greater robustness to the variations in the input layer, as well as a reduced computational cost and proximity of the biological model. In the possession of this new model, it will be possible to create neural networks with greater capacity of neurons, with reduced computational cost, besides the possibility of analyzing the individual behavior in each neuron of the model.

KEY WORDS: COMPUTATIONAL MODELING; GAMMA OSCILLATION; NEURON; INHIBITION; FEEDFORWARD.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compara�o de eficiência computacional x plausibilidade biológica	4
Figura 2: Janela de disparo dos neurônios.	5
Figura 3: Modelo de Rede com neurônio de inibi�o	7
Figura 4: Representa�o gráfica dos parâmetros do modelo de Izhikevich	10
Figura 5: Plotagem dos valores de entrada por neurônio.....	11
Figura 6: Número de disparos em um segundo para cada neurônio.....	12
Figura 7: Somatório de disparos dos neurônios em cada fra�o de tempo.	12
Figura 8: Disparos individuais de neurônios da simula�o do modelo Izhikevich	13
Figura 9: Representa�o gráfica do modelo com inibi�o feedback.	14
Figura 10: Disparos em três neurônios da simula�o no modelo com feedback.....	14
Figura 11: O nível de disparo e a forma�o da frequência gama.....	15
Figura 12: Curvas do nível de disparo.....	16
Figura 13: Curvas do nível de disparo normalizado	17
Figura 14: Curva no nível de competi�o por entrada máxima do sistema	18
Figura 15: Curva da frequência do neurônio de feedback.....	18
Figura 16: Representa�o gráfica do modelo Renn�-Costa.	20
Figura 17: Curvas de inibi�o feedforward.	21
Figura 18: Trecho de código fonte , em Python.....	45
Figura 19: Níveis de competi�o por entrada máxima.	46
Figura 20: Frequências de gama por entrada máxima.....	46



LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rela�o entre entrada e saıda do modelo	16
---	----



SUMÁRIO

1	INTRODU�O.....	1
2	FUNDAMENTA�O TEÓRICO-METODOLÓGICA.....	9
2.1	MODELO DETALHADO DE NEURÔNIO	9
2.1.1	Implementa�o e Simula�es do Modelo Detalhado de Neurônio.....	11
2.2	MODELO DETALHADO DE REDE PARA FORMA�O DE GAMA.....	13
2.2.1	Implementa�o e Simula�es do Modelo Detalhado de Rede para Forma�o de Gama	15
2.3	MODELO ABSTRATO DE GAMA.....	19
2.4	MODELO PROPOSTO COM INIBI�O FEEDFORWARD	20
3	ARTIGO.....	22
4	DISCUSSÃO E CONSIDERA�ES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS.....	49



1 INTRODU O

Modelos são importantes ferramentas de estudo científico, que no caso da bioinformática   aplicado para o estudo das estruturas biológicas, seja a nível de organismo ou populacional. Modelos são maneiras de estruturar o conhecimento e desta forma poder realizar inferências. Parte importante de um modelo   a capacidade de síntese, e isso inclui generaliza o e abstra o do conhecimento. Estes modelos devem interligar a compatibilidade entre teoria e observa o, de forma a relacionar o modelo com a observa o científica.

Modelos relacionam teoria com observa o através da predi o de valores que podem ser observados. Alguns tipos de modelos permitem prever valores experimentais de uma maneira sistemática. Como exemplo, modelos matemáticos em astronomia permitiam aos navegadores identificar a sua localiza o. Ao confrontar as predi es com as observa es os astr nomos da época podiam organizar a informa o e inferir a dinâmica dos astros. Porém, para dinâmicas simples como a física newtoniana, o uso da  lgebra permite simular a trajetória de um corpo com o corpo em si. O que nos leva a problemática nas simula es de modelos em caso de sistemas muito complexos.

A biologia do cérebro   complexa, de forma que criar modelos computacionais muito detalhados do cérebro, que sejam capazes de capturar todas as nuances da bioquímica neural, tornariam a simula o impossível. De modo que se tem a necessidade de simplificar os modelos para tornar a simula o realizável. Como visto por Marianne J Bezaire, uma simula o executada em um supercomputador, de um modelo de escala detalhado de uma única região do hipocampo CA1 de um rato, demora aproximadamente 12 horas e um consumo aproximado de 4 terabytes de memória RAM para simular 10 segundos de atividade (BEZAIRE et Al., 2016). Por outro lado, modelos supersimplificados do cérebro permitem simula o em tempo real e com isso considerar o componente comportamental ao estudar a a o do cérebro (VERSCHURE et Al., 2003). Porém nos leva a questionar até que ponto   possível simplificar os modelos de maneira que os resultados ainda permitam explicar o fen meno biológico.



Surge, desta forma, um dos grandes dilemas enfrentado no processo de modelagem de um sistema biológico: “custo computacional x plausibilidade biológica”. Eles tendem a uma relação inversamente proporcional, onde modelos com maior proximidade com as funções biológicas tendem a ter um custo computacional mais elevado, e modelos que tem custo computacional menores, tendem a simplificar o modelo biológico. A procura pelo equilíbrio entre estes pontos se torna um dilema nebuloso para os pesquisadores. Que buscam modelos custo computacional reduzido, para realizar as simulações com abrangência maior, e que tenham maior proximidade ao modelo biológico, para melhor explicar os fenômenos naturais.

Quando pensamos em custo computacional, nos referimos ao processamento de informações realizadas pelas unidades de processamento os computadores, normalmente as unidades centrais de processamento (CPU). O crescimento do custo computacional de um modelo nos leva a dois problemas: demandar mais tempo para realizar as simulações ou utilização de máquinas com maior poder de processamento. Gerando o dilema computacional de: poder de processamento X tempo. Para um aumento substancial do poder de processamento, temos que recorrer a “supercomputadores”, máquinas de custo muito elevado e nem sempre disponíveis aos pesquisadores. A potência de um computador é normalmente medida de forma simplificada por operações em pontos flutuantes por segundo (sigla em inglês para esta unidade é o FLOPS), onde diz quantas operações um computador pode realizar por segundo. Por exemplo, se uma simulação precisa de 400 trilhões de cálculos, e utilizamos um computador com poder computacional 100 gigaflops (Valor médio de processador mais potente para uso em computador pessoal em 2017, dados obtidos em: maxxpi.net), levaria aproximadamente uma hora e seis minutos para terminar esta simulação. Se fosse no supercomputador mais potente do ano de 2017, o supercomputador Sunway Taihuligth com 93 petaflops de capacidade de processamento (segundo o site: <https://www.top500.org/>), levaria pouco mais de quatro segundos.

Uma das soluções utilizadas para os dilemas de custo computacional se encontra em escolher um modelo e uma máquina que irá rodar as simulações deste modelo, de forma que podemos assim determinar o tempo de execução desta simulação. Com a informação do tempo necessário podemos assim decidir se o modelo é viável ou não para o projeto de interesse. De modo que se determinarmos

que o modelo não   viável, temos a op o de encontrar um modelo com menor custo computacional ou encontrar uma máquina com mais recursos computacionais para aplica o do modelo pretendido. Os modelos podem ter maior ou menor custo computacional de acordo com parâmetros e sua abrangência, no caso das simula es em neurociências se d  normalmente pela quantidade de neurônios e a amostragem em que cada neurônio vai se calculado durante a simula o. Neste contexto, o uso de modelos mais simples tem a vantagem de ter menor custo computacional, gerando possibilidade de simular uma maior quantidade de neurônios sem mudar os parâmetros de máquina e tempo de execu o.

O modelo básico do cérebro são modelos de neurônios e da ocorrência dos potenciais de a o. Existe uma rela o entre quão plausível biologicamente   um modelo e o custo de sua implementa o. O modelo de Hodgkin-Huxley   baseado na biofísica neural (HODGKIN E HUXLEY, 1952), mas   complexo e caro. Em contrapartida, modelos como o *integrate-and-fire* são simples com um custo computacional baixo, porém com uma capacidade baixa de descrever os dados biológicos. O modelo proposto por Izhikevich permite uma boa rela o de custo-benefício em um modelo com proximidade ao modelo biológico e com baixo custo computacional (IZHIKEVICH et al., 2004). Este modelo se propôs como uma resposta para o dilema "Custo computacional x Plausibilidade biológica". Em seus estudos Izhikevich realizou compara es de seu modelo com outros, mostrando que o seu modelo se torna uma boa escolha, como pode ser visto na figura 1. Porém ele não tinha todos os parâmetros de interesse na nossa pesquisa. Sendo assim necessário modifica es para contemplar tais requisitos.

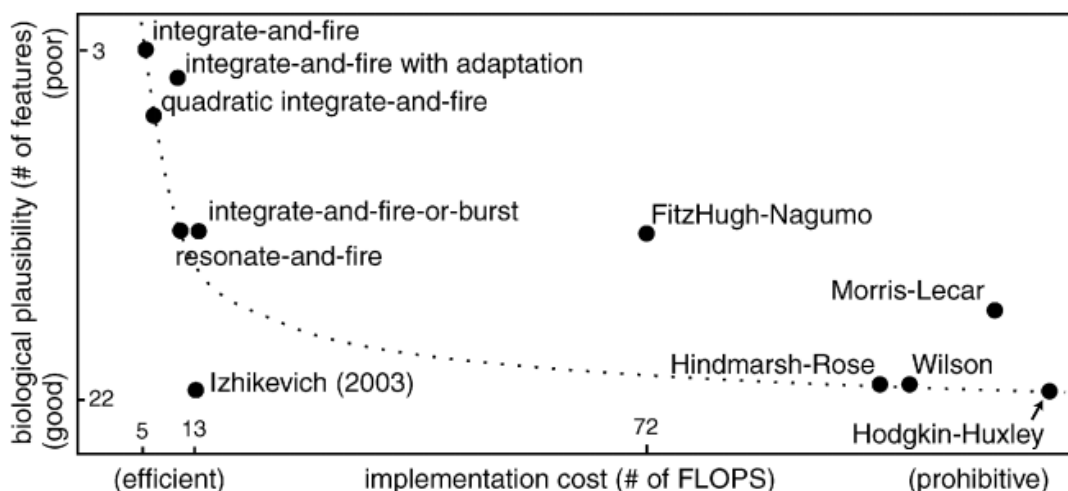




Figura 1: Comparação de eficiência computacional x plausibilidade biológica (IZHIKEVICH et al., 2004). Representando alguns dos modelos mais conhecidos de neurônio, os classificando quanto a plausibilidade biológica e do custo computacional para execução destes modelos. Onde destacamos o modelo de Izhikevich por ter uma ótima plausibilidade biológica e um baixo custo computacional.

Fonte: <https://www.izhikevich.org/>

Porém, mesmo o modelo com maior eficiência, como o *integrate-and-fire*, tem um custo computacional elevado quando simulamos um número elevado de neurônios. Com um custo computacional crescente para simulação com mais neurônios, esta estratégia se torna computacionalmente intratável executar simulações mais complexas, como uma simulação do cérebro inteiro. Uma alternativa é que seja possível identificar princípios computacionais que possam dar origem a modelos baseados no comportamento de rede, como da oscilação gama, gerando modelos ainda mais simplificados, mas com alguma capacidade de explicação de fenômenos neurais. Como modelos de rede, que buscam modelar o comportamento que ocorrem com a inter-relação entre os neurônios, como por exemplo a formação das oscilações.

Um dos aspectos importantes do funcionamento do cérebro se encontra na oscilação da atividade dos neurônios. Oscilações são eventos que ocorrem quando os neurônios dispararam em um mesmo intervalo de tempo de maneira cíclica. Estas oscilações foram descobertas originalmente por Hans Berger em 1924, ao observar as oscilações de potencial nos eletrodos introduzidos sob o couro cabeludo (TIMO-IARIA et al., 1971).

Entre todos os ritmos endógenos do cérebro, o mais onipresente é o da faixa de frequência gama (BUZSÁKI; WANG, 2012). Ela se encontra na faixa de frequência gama entre os 30-90Hz e foi originalmente descoberta na região do córtex visual (ECKHORN et al., 1988; GRAY; SINGER, 1989) e foi associada a importantes processos cerebrais como: atenção (CHALK et al., 2010; BAUER et al., 2014), tomada de decisão (CASTELHANO et al., 2014) e memória de trabalho (HOWARD et al., 2003; YAMAMOTO et al., 2014). A oscilação na faixa de frequência gama também foi associada com doenças neurológicas como: Alzheimer, Parkinson e esquizofrenia (LEWIS et al., 2005; UHLHAAS; SINGER, 2006; IACCARINO et al., 2016).

As ondas de gama têm duas funções principais: sincronizar os neurônios para dispararem em janelas restritas no tempo (SINGER; GRAY, 1995; CSICSVARI et al., 2003) e selecionar quais células devem disparar (DE ALMEIDA et al., 2009a). O

fen meno de sele o dos neurônios que irão disparar ocorre por uma intera o entre excita o e inibi o retroalimentada. Seleccionando através de um processo do tipo vencedor-leva-tudo (winner-take-all) (DE ALMEIDA et al., 2009b).

A sincroniza o com ritmo gama ocorre após um curto tempo de sincroniza o, onde os neurônios da rede não disparam de forma aleatória no tempo, passando a disparar dentro de janelas de tempo que tem intervalos de dura o dentro da oscila o gama (BRAGIN et al., 1995; CSICSVARI et al., 2003; PENTTONEN et al., 1998). Este fen meno da oscila o não   observado em um único neurônio, pois individualmente eles não disparam em cada uma das janelas de tempo, porém passam a disparar dentro destas janelas de tempo (como podemos observar na figura 2). O fen meno da oscila o ocorre se olhar o conjunto de disparo, onde pode-se observar a forma o do padrão. Assim a forma o do padrão das oscila es gama está na rede de neurônios.

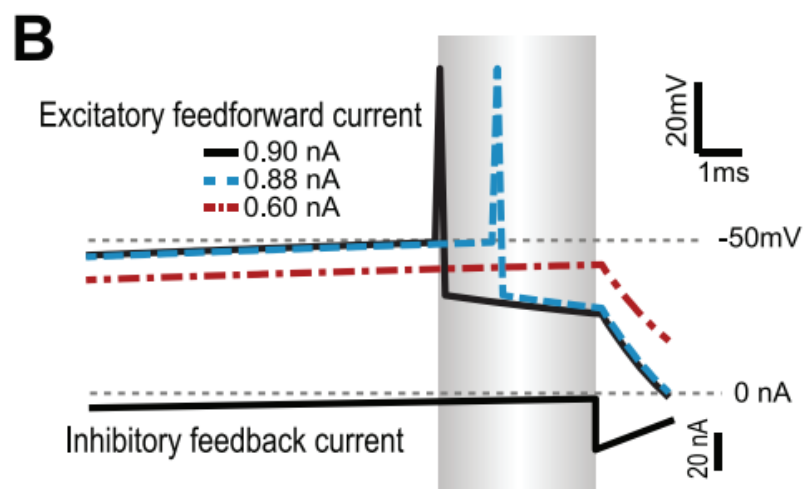


Figura 2: Janela de disparo dos neurônios. Onde podemos observar a forma o da janela de disparo (representada pela barra em cinza), onde os neurônios que conseguem obter um potencial de membrana superior ao valor de disparo (representado pela linha de -50mV) tem um aumento de seu potencial de membrana, resultando no fen meno conhecido por disparo. O disparo do neurônio   um fen meno onde a corrente   transmitida pelo ax nio do neurônio as células que neles estão conectados. Fonte: Renno-Costa et al. 2014, PLoS Comp Bio

Em conjunto, essas duas fun es permitem agrupar as células (HARRIS et al., 2003; OLUFSEN et al., 2003; TORT et al., 2007), que se supõe “constituir a instância mais simples de um processo representativo” no cérebro (HEBB, 1949). Hebb vai além, indicando que “as inter-rela es entre as assembleias [...] celulares são a base da organiza o temporal” (tradu o própria) dos processos cognitivos. O fato de as



muitas constantes de tempo biofísicas coincidirem com a escala de tempo de um único ciclo gama sustenta a ideia de que as oscilações gama são subjacentes a uma espécie de discretização de tempo nos processos cerebrais (STAFF et al., 2000; POVYSHEVA et al., 2006; CAMPANAC; DEBANNE, 2008; D'AMOR; FROEMKE, 2015). Conseqüentemente, estas camadas neuronais devem processar os picos gerados em um mesmo ciclo de gama como sendo um evento informativo único. Se essa teoria estiver correta e, de fato, as oscilações de frequência gama refletem uma computação geral no cérebro, é desejável que seu mecanismo seja robusto para diferentes estados cerebrais e variâncias na magnitude do sinal de entrada. No entanto, não se sabe se os circuitos canônicos subjacentes às oscilações de frequência gama refletem essa robustez.

Os mecanismos subjacentes às oscilações de frequência gama foram bem explorados por eletrofisiologia e modelagem experimental (WANG, 2010). O componente do circuito principal para o surgimento de ondas gama é a inibição perisomática (MANN et al., 2005). A conectividade de inibição pode ser organizada em dois focos principais para produção ritmos de frequência gama: redes de interneurônios (WANG e RINZEL, 1992) e inibição de feedback para neurônios excitatórios (WILSON; COWAN, 1972; MANN; PAULSEN, 2007). A inibição de feedback parece ser suficiente, pois as conexões de interneurônio-interneurônio geram um efeito suave no ritmo gama na região CA1 do hipocampo (WULFF et al., 2009). Além disso, o pequeno atraso entre os sinais excitatórios e inibitórios é a assinatura das oscilações gama induzidas pela inibição do feedback (BRAGIN et al., 1995). Nos circuitos de inibição de feedback, os ritmos rápidos aparecem da seguinte forma: uma vez que as células principais se tornam ativas, uma corrente excitadora acende os interneurônios. Por sua vez, os axônios dos interneurônios são projetadas de volta para as células excitatórias como uma corrente inibitória, silenciando essas células. Como resultado, a excitação atingindo os interneurônios cessa, terminando a inibição que silenciou as células excitatórias. Livre de inibição, as células excitatórias estão prontas para disparar novamente, reiniciando o ciclo. O tempo necessário para a inibição desaparece e o tempo necessário para que os neurônios excitatórios integrem sinais de entrada para se tornar ativos determinam a frequência da oscilação. Embora o primeiro aspecto não seja afetado pelo nível da entrada, o último é.

De Almeida desenvolveu um modelo implementando neurônios de inibi o, presentes no hipocampo, onde estes neurônios d o estímulos negativos nos neurônios principais. Em um modelo de rede de neurônios retroalimentados, como podemos observar na figura 3 (DE ALMEIDA et al., 2009a), esta inibi o impede que os neurônios principais disparem livremente. Após um intervalo iniciado ao receber as sinapses vindas dos neurônios principais, o interneurônio dispara esta inibi o de volta a estes neurônios principais.

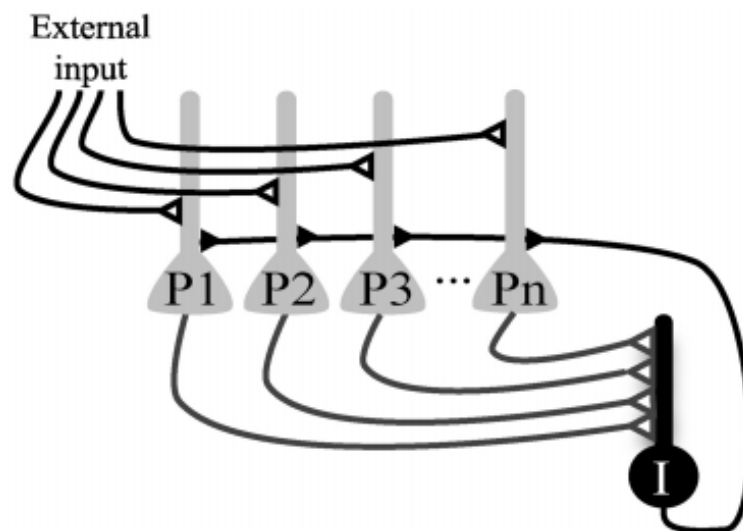


Figura 3: Modelo de Rede com neurônio de inibi o (DE ALMEIDA et al., 2009a), mostrando a intera o da rede de neurônios, onde um neurônio inibitório (representado em preto), recebe as informa es dos neurônios principais (representados em cinza) e envia um sinal de retorno com excita o negativa. E estes neurônios principais recebem um estímulo externo, vindos de outros neurônios anteriores ao modelo. Fonte: de Almeida et al. 2009 em *Jornal Neurosci* 29:7497–7503

O modelo de Almeida visa explicar a forma o da oscila o gama, que   encontrada em várias áreas do cérebro, fen meno que faz a sincronia dos disparos dos neurônios. Este interneurônio também faz a sele o de quais neurônios irão disparar, gerando uma competi o, onde só os neurônios mais excitados irão disparar (DE ALMEIDA et al., 2009a). Estes fen menos ocorrem pela intera o da excita o e uma retroalimenta o inibitória (feedback) com o objetivo de deixar esta dinâmica de sele o e oscila o independente da entrada externa. Porém, em nossas simula es observamos que isto não acontece. Quando a alimenta o da rede se tornava mais forte, o modelo não responde da forma adequada, com a forma o de uma oscila o fora da faixa de gama e tornando a competi o mais permissiva, de modo que quase todos os neurônios conseguem disparar.



De Almeida propôs um modelo de rede simplificado para o circuito descrito acima, chamado de E%-Max (DE ALMEIDA et al., 2009b). Neste modelo ele faz a competição similar ao winner-take-all (modelo onde seleciona os neurônios com a maior potencial, para serem os que vão disparar) em cada fase do ciclo da frequência gama. O modelo foi dito como robusto, ao considerar um modelo que faz a busca dos ganhadores em cada ciclo de gama, ao contrário do winner-take-all original que não apresenta tal robustez. Porém esta robustez deve suportar uma grande variação na camada de entrada externa do modelo, já que a mesma é comumente modulada por uma ondulação, no caso do hipocampo esta ondulação está na faixa de onda theta. Como falado no parágrafo anterior, esta robustez não foi encontrada com o processo de excitação e inibição feedback.

Neste trabalho, foram desenvolvidos estudos para avaliar se um modelo de circuito canônico (um motivo recorrente em diferentes redes neurais biológicas), baseado no modo de competição E%-MAX, tem o comportamento realmente análogo a um circuito mais detalhado com representação realística de neurônios. O objetivo é avaliar o quão robusto este modelo é em relação as variações de sua entrada e entender se o comportamento encontrado é coerente com as observações experimentais em eletrofisiologia animal. Adicionalmente, buscamos neste modelo novos aspectos anatômicos do circuito que possam afetar esta robustez e que permitam validar o modelo canônico simplificado quanto a sua plausibilidade biológica.



2 FUNDAMENTA O TEÓRICO-METODOLÓGICA

O ponto de partida deste estudo se alicerçou nas avalia es dos modelos de circuito canônico idealizado por Almeida (DE ALMEIDA et al., 2009) e do comportamento dos neurônios principais de Izhikevich (IZHIKEVICH et al., 2003). Deste modo, dividiu-se este capítulo em quatro se es, nas quais abordou-se, detalhadamente, conforme a literatura, os modelos supracitados e por fim, o novo modelo gerado proveniente desses, o Renn -Costa.

Todas as simula es deste estudo, foram realizadas usando scripts personalizados em linguagem Python. As simula es numéricas utilizaram o método de Euler com resolu o de tempo de 0,1 milissegundos. Um intervalo tempo menor não levou a diferença significativa nos resultados, gerando tão somente um aumento no tempo de execu o do mesmo. Todos os dados foram coletados em simula es de 10 segundos. Descartando todos os dados coletados no primeiro segundo. Os dados foram calculados em média em um total de 64 simula es.

2.1 MODELO DETALHADO DE NEURÔNIO

Desenvolvido por Izhikevich (IZHIKEVICH et al., 2003), consiste em um modelo de neurônios que se aproximam do modelo biológico e com baixo custo computacional. Tal modelo descreve o comportamento potencial de membrana, sendo representado por um sistema de equa es diferenciais de primeira ordem:

$$\frac{dv(t)}{dt} = 0,04v(t)^2 + 5v(t) + 140 - u(t) + I(t) \quad (1)$$

$$\frac{du(t)}{dt} = a(bv(t) - u(t)) \quad (2)$$

$$\text{se } v(t) > 30 \text{ mV, } \quad v(t) = c, \quad u(t) = u(t) + d \quad (3)$$

A primeira equa o define o potencial de membrana do neurônio do modelo, de modo análogo ao potencial e membrana biológico, e a segunda equa o define

uma fun o de recupera o de membrana, que faz o papel do potencial de equilíbrio eletroquímico do neurônio (biologicamente representando a ativa o dos  ns de potássio), puxando o potencial de membrana para um potencial de repouso. A terceira equa o representa o fen meno p s disparo do neurônio, que ocorre ao atingir o valor limiar definido pelo teste expressos nesta terceira equa o. Onde ao se atingir este limiar, o potencial de membrana e a fun o de recupera o de membrana são ajustados.

Os parâmetros encontrados no modelo são os de ajuste do modelo para representar um comportamento específico de um neurônio alvo. Onde em sua publica o Izhikevich (IZHIKEVICH et al., 2003), exemplifica alguns tipos de neurônios ajustando estes parâmetros. Ao analisarmos a figura 4, uma adapta o de sua figura original, podemos observar onde estes parâmetros influenciam e adaptam o modelo a modelos biológicos.

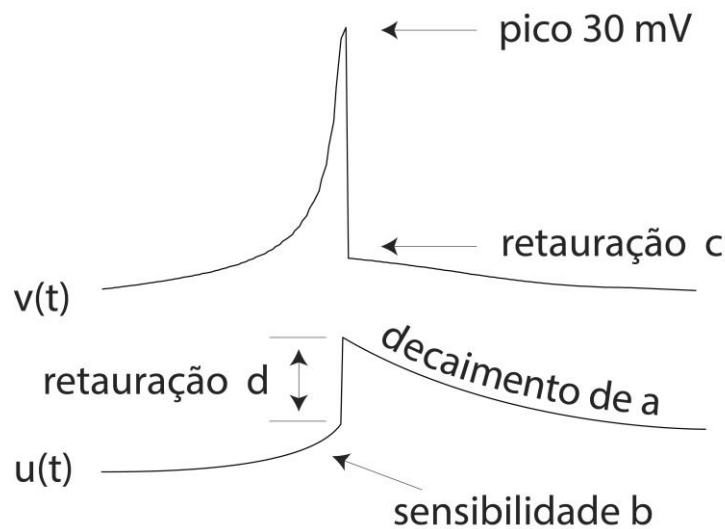


Figura 4: Representa o gráfica dos parâmetros do modelo de Izhikevich. Parâmetros são indicados de maneira a mostrar como influenciam o comportamento do neurônio e assim possibilitam o ajuste do modelo aos parâmetros biológicos do neurônio alvo. O "decaimento de a" descreve a escala de tempo da recupera o de membrana e a "sensibilidade b" descreve a intensidade desta recupera o de membrana. Após o evento de disparo temos o efeito das variáveis "c" e "d", onde a "restaura o c" descreve o novo valor do potencial de membrana após o evento do disparo e a "restaura o d" modifica o valor da fun o de restaura o de membrana. Versão editada da imagem original disponibilizada e autorizada para uso pelo autor em seu site: www.izhikevich.org.

2.1.1 Implementa o e Simula es do Modelo Detalhado de Neurônio

Para avaliar o comportamento do neurônio de Izhikevich nós desenvolvemos simula es com uma popula o de neurônios com varia es de dados de entrada. Para a execu o dos testes em simula es, os neurônios do modelo foram alimentados com entradas individuais de corrente $I(t)$ constantes em rela o ao tempo, de modo que cada neurônio das simula es recebem uma entrada. Para gerar estas entradas individuais em cada neurônio, utilizamos duas distribu es de entrada para se observar o comportamento do modelo. Sendo adotado para as simula es uma distribu o linear e outra normalizada (valores distribu os dentro de uma distribu o estatística normalizada), como observado na figura 5, para os padrões de entrada em simula es com total de mil neurônios principais ($n=1000$).

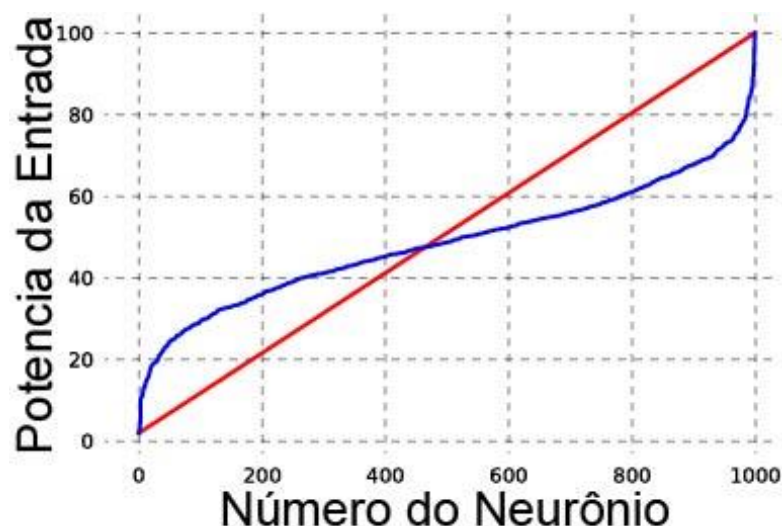


Figura 5: Plotagem dos valores de entrada por neurônio com duas distribu es diferentes. Em vermelho observamos uma distribu o linear e em azul uma distribu o normalizada. Estes valores são utilizados como parâmetro de entrada para esta se o do trabalho.

Este modelo do neurônio principal foi implementado como neurônios quadráticos, do modelo de Izhikevich com parâmetros de disparo regular ($a = 0.1$, $b = 0.2$, $c = -65\text{mV}$, $d = 8\text{ nA}$, $th = 24\text{ mV}$). Ao alimentarmos o modelo com as entradas mostradas na figura 4, observamos a figura 6 que praticamente todos os neurônios estão disparando em uma frequência de disparos bem elevada.

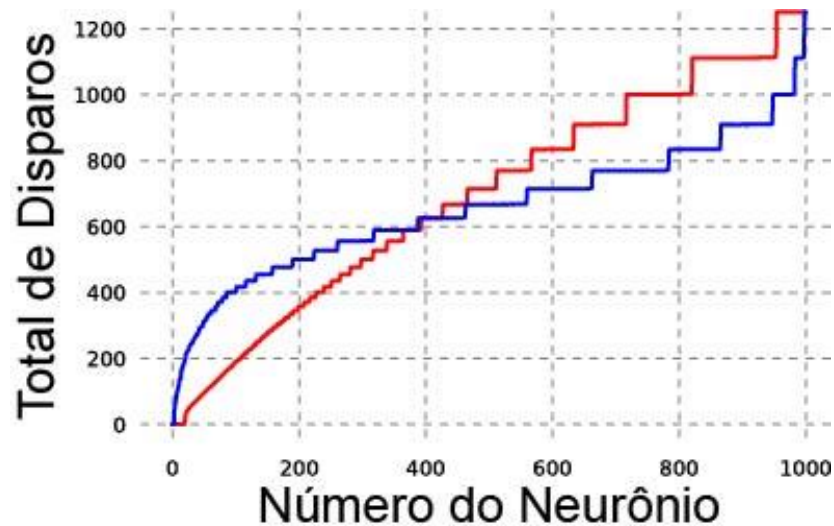


Figura 6: Número de disparos em um segundo para cada neurônio considerando duas distribui es de entrada. A entrada de cada neurônio possui os valores da figura 5 com as mesmas cores de referência (Entrada linear em Vermelho e entrada normal em azul), no qual a curva apresentada está dependente exclusivamente do seu valor de entrada, sem nenhuma interferência da rede no total de disparos de cada neurônio.

Observando a figura 7, que apresenta um somatório dos disparos de todos os neurônios em cada fra o de tempo, percebe-se que eles disparam em todos os intervalos de tempo sem formar nenhum sincronismo entre eles. Desta forma o modelo não gera um padrão de oscila o dos disparos destes neurônios.

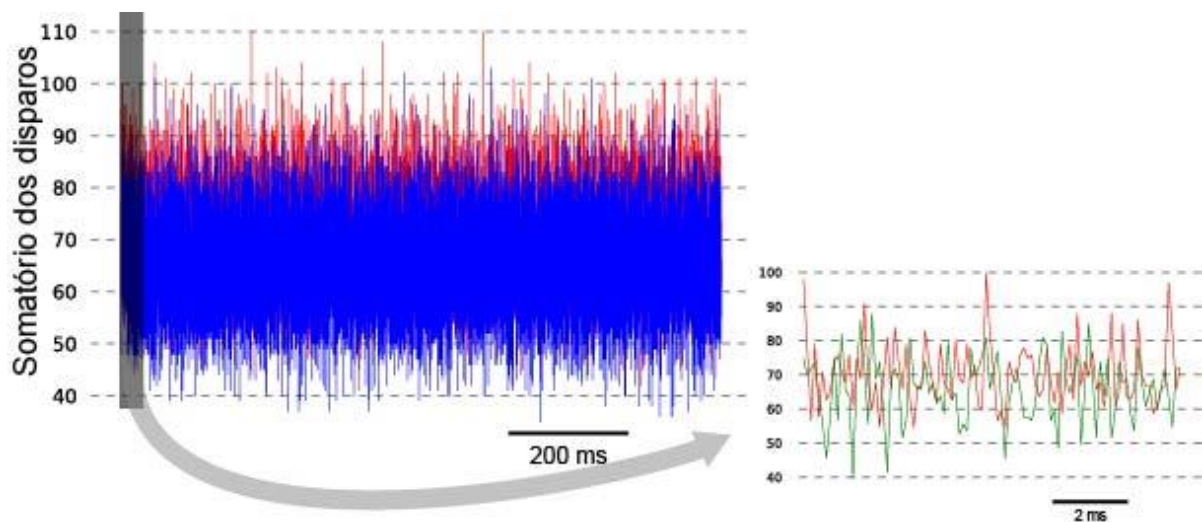


Figura 7: Somatório de disparos dos neurônios em cada fra o de tempo da simula o. Mostrando que não tem nenhuma forma de sincroniza o dos neurônios no modelo e com pouca diferença entre os dois padrões de entrada.

Ao observarmos detalhadamente a energia interna e os disparos de neurônios de forma individual, mostrada na figura 8, constatamos que eles seguem um ritmo de disparos próprio que só depende do seu valor de entrada, sem nenhuma sincronia com os outros neurônios, como se observa comparando as figuras 5 e 6, onde o

comportamento das curvas das saídas (figura 6) se assemelham com as curvas dos valores de entrada do modelo (figura 5).

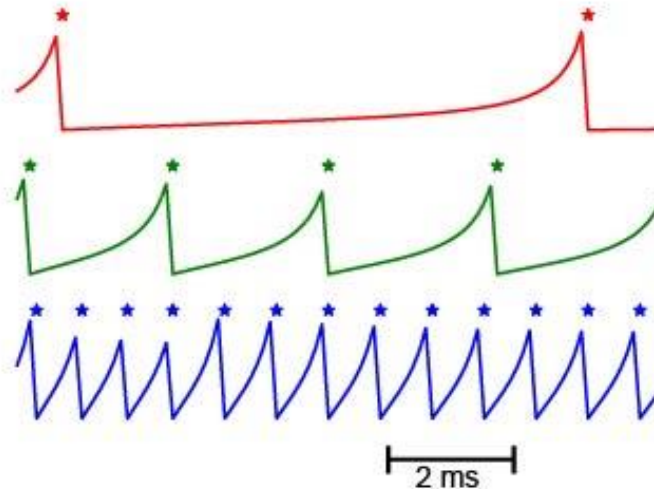


Figura 8: Disparos individuais de tr s neurônios da simula o do modelo Izhikevich. Nesse, ignorou-se a distribui o de entrada, pois o comportamento de disparo depende do seu valor de corrente de entrada, de forma independente dos demais. Observamos o neurônio vermelho com uma entrada **fraca (5 nA)**; o neurônio em verde com uma entrada **intermediária (20 nA)**, onde podemos observar o seu comportamento cíclico de disparo; o neurônio azul com a entrada **máxima (100 nA)**, resultando em múltiplos disparos mesmo em um intervalo de tempo reduzido. Cada neurônio da simula o obedece um ciclo próprio de disparo, sem nenhum sincronismo entre eles.

2.2 MODELO DETALHADO DE REDE PARA FORMA O DE GAMA

Buscando uma competi o entre os neurônios de forma que somente os de maior excita o disparem, bem como a forma o do padrão de sincronismo destes disparos nos neurônios principais, partimos para um modelo que implementa um interneurônio que realiza uma retroalimenta o inibitória nos neurônios principais, sendo a entrada deste interneurônio, as saídas dos neurônios principais. Desta forma implementamos um modelo baseado no criado por de Almeida (DE ALMEIDA et al., 2009a), nomeando este interneurônio de "neurônio de feedback". Conforme visto na figura 9.

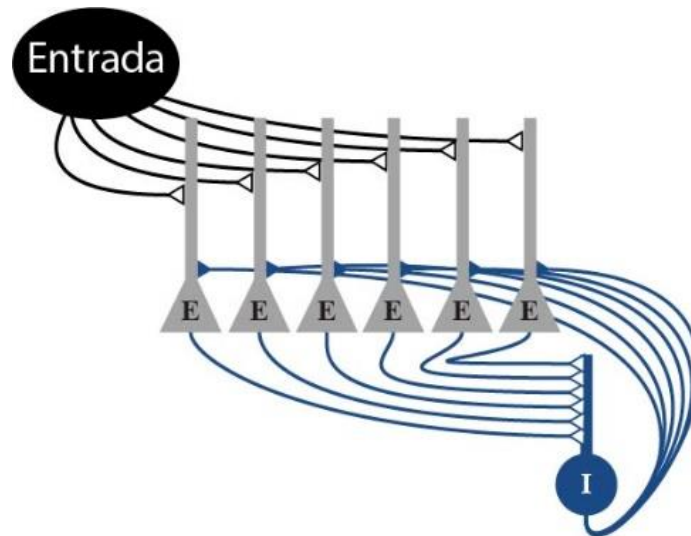


Figura 9: Representa o gráfica do modelo com inibi o feedback. O circuito   alimentado com uma entrada específica (representado em preto) em cada um dos neurônios principais (representado em cinza). A saída dos neurônios principais se liga a um interneurônio (representado em azul) que produz uma inibi o de retorno nos neurônios principais.

O fen meno de sele o dos neurônios que irão disparar ocorre por uma intera o entre excita o e inibi o retroalimentada. Selecionando através de um processo do tipo winner-take-all (DE ALMEIDA et al., 2009a). Este interneurônio faz uma inibi o negativa na rede principal ao ser excitado pelos disparos vindos dos neurônios principais. Observando a dinâmica da figura 10, podemos compreender melhor o funcionamento do interneurônio inibitório.

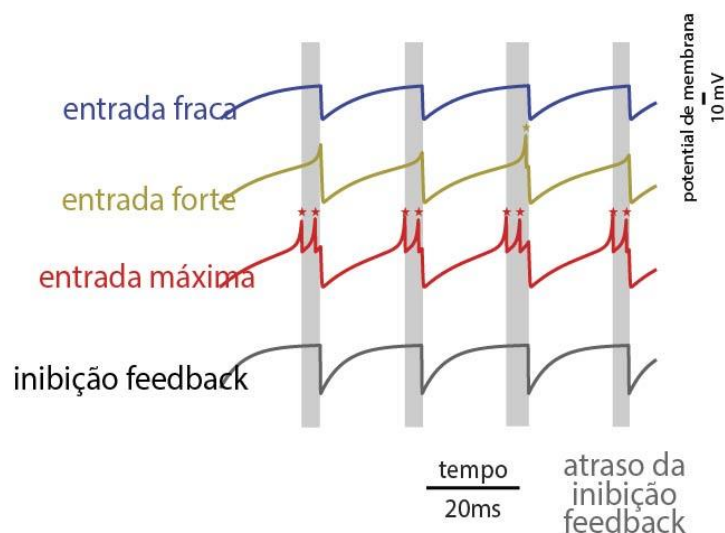


Figura 10: Disparos em três neurônios da simula o no modelo com inibi o feedback. Os símbolos de asterisco representam o momento do disparo do neurônio e as curvas seus potenciais de membrana. Sendo exibido as janelas de disparos (barra em cinza) moduladas pela inibi o feedback, que quando diminui a sua força de inibi o inicia uma nova janela de disparos, onde esta janela tem a dura o do atraso do feedback ($3,3\text{ms} \pm 1\text{ms}$). Desta forma, os fatores apresentados atuando em conjunto na rede causa o sincronismo dos neurônios da rede, criando o padrão de oscila o.

O interneurônio após receber o disparo vindo da rede principal, ele tem um atraso oriundo do atraso de propaga o do sinal e de processamento da informa o, que possibilita o disparo de outros neurônios que estavam próximos a disparar, abrindo, assim, uma janela de disparo, fen meno representado pela barra cinza da figura 10, iniciada pelo primeiro neurônio que disparou na rodada, normalmente o com maior excita o de entrada.

Em seguida a este atraso, o neurônio passa a enviar um sinal inibitório forte, que diminui gradualmente com o passar do tempo, possibilitando que os neurônios principais novamente acumulem potencial de membrana suficiente para realizar um novo disparo, formando um ciclo com esta dinâmica e, desta forma, formando o padrão de oscila o dos disparos e permitindo que somente os neurônios de maior energia de entrada possam chegar a disparar.

2.2.1 Implementa o e Simula es do Modelo Detalhado de Rede para Forma o de Gama

Ao rodarmos a simula o do modelo com a mesma entrada do modelo do subcapitulo anterior, podemos comparar os resultados das simula es e verificar o nível de disparo de cada neurônio da simula o (figura 11, item a), bem como a forma o de uma oscila o no tempo dos disparos (figura 11, item b), porém levantou a d vida quanto ao comportamento se variarmos os valores máximos das entradas.

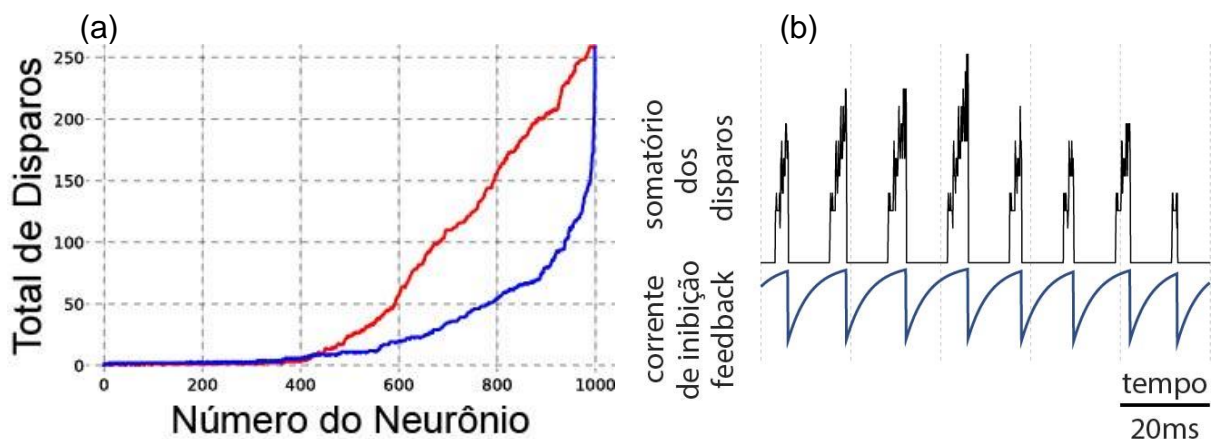


Figura 11: O nível de disparo e a forma o da frequência gama. (a) Gráfico exibindo o total de disparo de cada neurônio, sendo a entrada de cada neurônio, os valores da figura 5 com as mesmas cores de referência (Entrada linear em vermelho e entrada normal em azul). (b) Atividade populacional, onde



se observa a forma o da oscila o gama. O somatório dos disparos da totalidade dos neurônios principais sendo mostrado em cima e a corrente de inibi o de feedback abaixo, onde pode se observar que os disparos se iniciam quando a corrente de inibi o diminui sua força e param quando um novo ciclo de inibi o se inicia. Este novo ciclo de inibi o se inicia após o intervalo de 3,3ms, com uma varia o aleatória em cada ciclo de ± 1 ms.

Realizando as simula es alterando o valor máximo da corrente de entrada, com os valores destes máximos de: 100; 75; 50; 25; 8. Obtivemos a tabela 1, com os valores do total de disparos do neurônio que mais disparou em cada simula o. Nele observamos que estes valores relacionados ao número de disparos do neurônio que mais dispara em cada simula o são diretamente proporcionais ao valor máximo da entrada de cada. Dependência que também pode ser vista no comportamento das curvas do nível de disparo (conforme figura 12 e 13). O que nos leva ao questionamento de como se comporta o nível de competi o em cada simula o, levando em conta uma varia o do valor máximo de entrada do modelo.

Tabela 1 - Rela o entre entrada e saída do modelo. Mostrando o somatório dos disparos do neurônio que mais disparou, onde nas colunas se encontra os valores máximos de cada simula o e nas linhas o tipo de entrada de cada simula o.

	Entrada Máxima				
Disparos	100	75	50	25	8
Entrada Linear	259	199	147	85	33
Entrada Normalizada	258	204	138	80	33

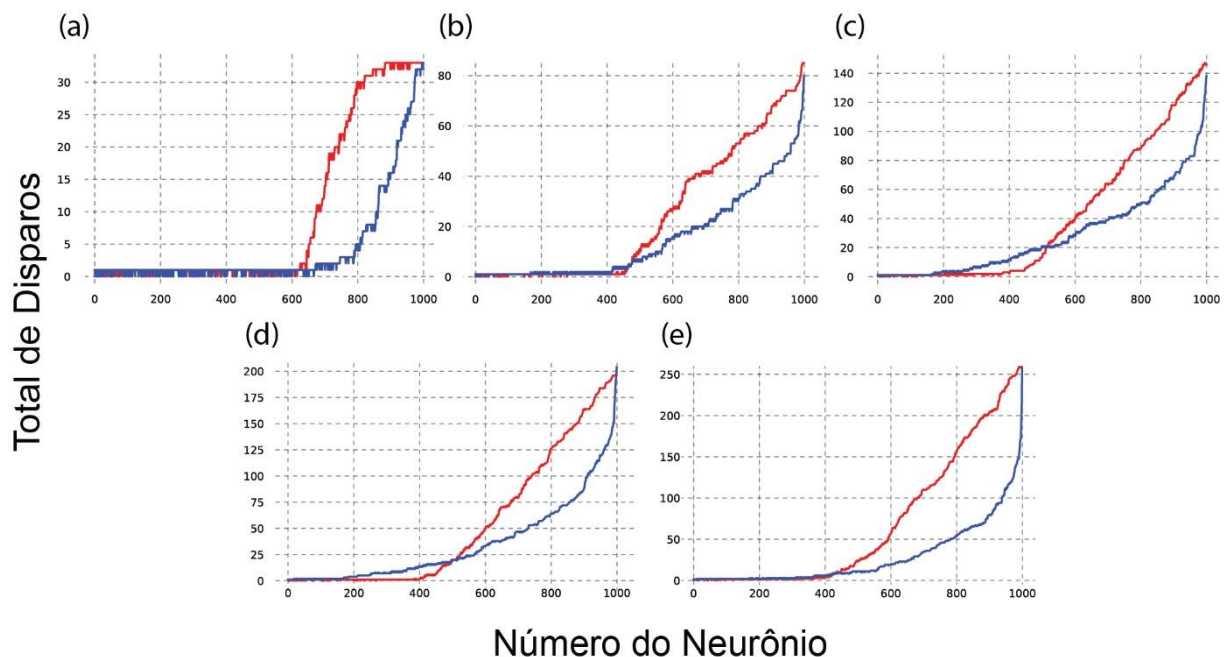


Figura 12: Curvas do nível de disparo, mostrando a influência do valor máximo da entrada de cada simula o. Sendo a entrada de cada neurônio, os valores da figura 5 com as mesmas cores de

referência (entrada linear em vermelho e entrada normal em azul). Mantendo a proporcionalidade com os valores máximos de entrada de: (a) 8; (b) 25; (c) 50, (d) 75; (e) 100.

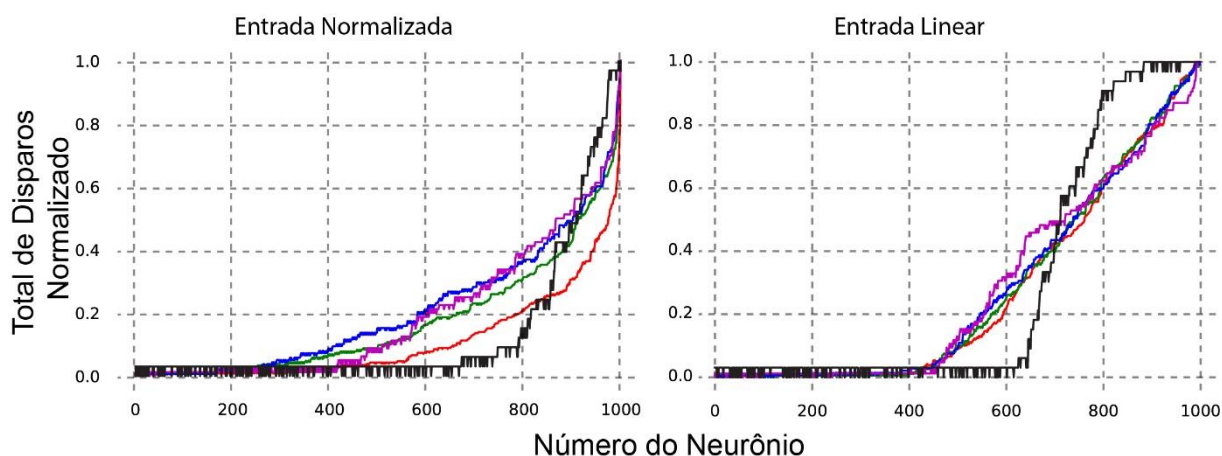


Figura 13: Curvas do nível de disparo normalizado, mostrando a influência do valor máximo da entrada de cada simula o. De forma que podemos comparar do comportamento das curvas (em especial o ponto que o nível de disparo deixa de ser zero). Na imagem   esquerda se encontram as simula es com entradas normalizadas, e na direita as simula es com entradas lineares. Onde cada curva representa uma entrada máxima de: preto 8; roxo 25; azul 50; verde 75 e vermelho 100.

Para analisarmos o comportamento do modelo com a varia o dos valores máximos de entrada, partimos para compara o da porcentagem de neurônios que conseguem disparar em cada simula o, o que nos gera o nível de competi o comparado com o nível de entrada, bem como a compara o da frequência de disparo para cada nível de entrada.

Para isto, rodamos as simula es variando o valor máximo da entrada de corrente $I(t)$, partindo de um valor inicial igual ao valor mínimo, com um incrementando de 0,5. Para maior precisão, todas as simula es foram repetidas 64 vezes, de forma que estamos utilizando a média dos valores destas simula es. Aonde retiramos a variável do tipo da curva de entrada, devido   pouca diferença entre os dois modelos estudados, para podermos forcar no comportamento do modelo.

Analisando a estabilidade do modelo em rela o a sua competi o (porcentagem de neurônios que conseguem disparar durante a simula o), onde observamos a quantidade de neurônios que conseguem disparar ao menos uma vez durante a simula o, conforme figura 14, consideramos a forte dependência desta competi o com o seu valor de entrada. Desta forma, o modelo não gera uma competi o constante e assim, a competi o se tornou fraca rapidamente, com valor de entrada baixo, resultando numa competi o fraca.

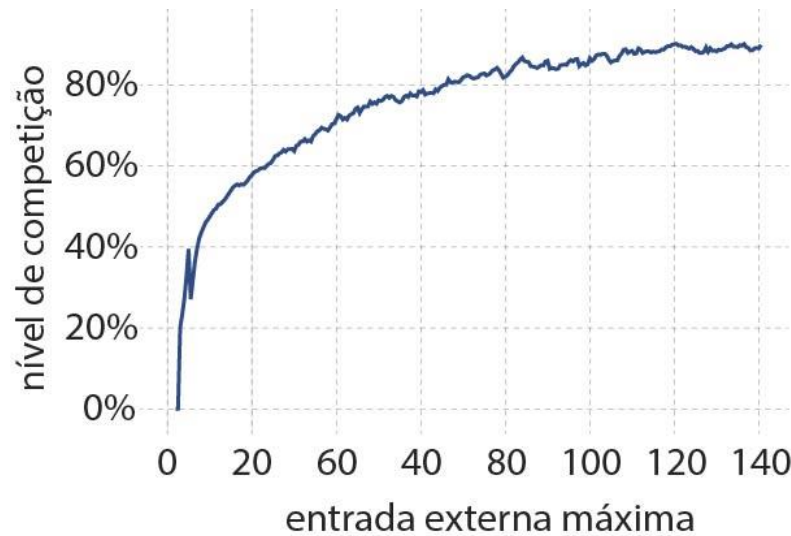


Figura 14: Curva no nível de competição por entrada máxima do sistema. Onde cada simulação coletou a porcentagens de neurônios que conseguiram disparar para cada valor máximo de entrada de cada simula o (feitas com o incremento do valor máximo em 0,5). Observando o crescimento da curva, representando que com o aumento da entrada enfraquece a competi o, permitindo mais neurônios dispararem, tornando o modelo pouco robusto.

Para analisarmos o padrão de frequência de disparos do modelo, observamos os disparos do neurônio de feedback, quem como discutido neste trabalho,   o neurônio que regula o intervalo de disparo de toda rede (ver figura 11). Esta robustez do modelo em rela o a forma o do padrão de oscila o gama (pela frequência que o neurônio de feedback gera pulsos de inibi o), conforme figura 15, consideramos a forte dependência desta oscila o com o seu valor da entrada na camada de neurônios principais. Desta forma, o modelo não gera uma oscila o constante e assim, a oscila o deixa o intervalo de frequência de gama, resultando em um grande aumento da frequência com o aumento da entrada.

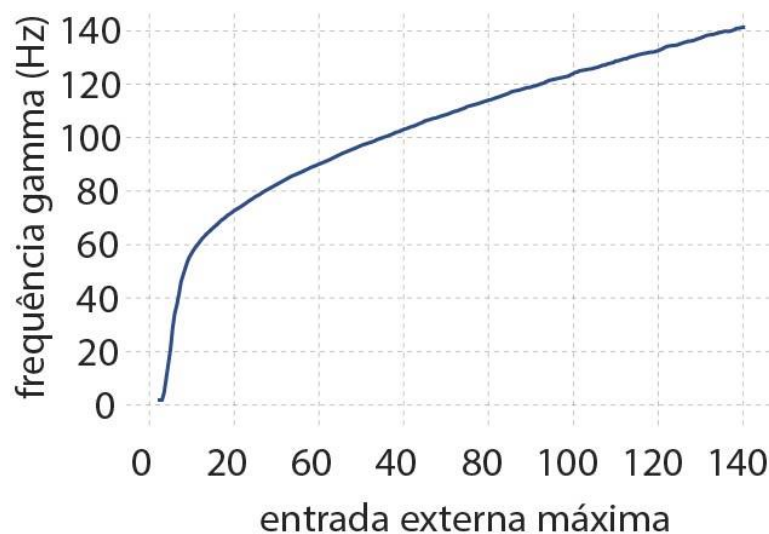


Figura 15: Curva da frequência do neurônio de feedback por entrada máxima do sistema. Onde cada simula o coletou a frequência do neurônio de feedback para cada valor máximo de entrada de cada



simulação (feitas com o incremento do valor máximo em 0,5). Observando o crescimento da curva, representando que com o aumento da entrada aumenta a frequência do modelo, tornando o modelo pouco robusto em relação a formação do padrão de oscilação.

2.3 MODELO ABSTRATO DE GAMA

O modelo E%-Max (DE ALMEIDA et al., 2009b), é um modelo com menor custo computacional, por abstrair as interações temporais dos neurônios para interações temporais da frequência gama. O modelo de E%-Max levando em conta as oscilações gama como janela de integração do tempo possibilita a redução de 10000 para 80 interações por segundo de simulação (tendo como parâmetro a fração temporal de 0,1 milissegundos usadas nas simulações deste trabalho). Onde na simulação, realiza a competição do tipo winner-take-all dentro de um ciclo de gama para avaliar quais neurônios dispararam dentro deste ciclo.

A seleção dos neurônios que se tornam ativos em cada ciclo de gama se dá baseado na energia interna de cada neurônio dentro do ciclo de gama. Nesta seleção se torna apto os neurônios que alcançam uma energia interna mínima, que deve ser superior a uma porcentagem da energia interna do neurônio mais energético (DE ALMEIDA et al., 2009b). Os cálculos neste modelo se dão em integração de tempo como no modelo detalhado, porém o intervalo de integração passa de milissegundo (por exemplo, em nossas simulações trabalhamos com um intervalo de 0,1 milissegundos utilizando o modelo em detalhe) para uma faixa de gama (de 30 até 90 ciclos para cada segundo).

O modelo abstrato pode substituir o modelo detalhado, sem perder a plausibilidade biológica, ao se comprovar a robustez no modelo detalhado. Desta forma o modelo abstrato irá produzir as mesmas saídas dentro do ciclo de frequência gama do modelo detalhado, restringindo o intervalo temporal para dentro da frequência gama. O modelo abstrato, portanto, pode ser aplicado em simulações maiores, com mais camadas ou mais neurônios sem grande custo computacional, permitindo simulações e estudo de estruturas mais complexas.

2.4 MODELO PROPOSTO COM INIBI O FEEDFORWARD

Ao se estudar a inibi o feedback feito pelo interneurônio, observou-se que o a rede de neurônios está ligada concomitantemente a uma outra inibi o, que ocorre utilizando-se a entrada da rede como parâmetro para a inibi o da rede principal (YAN LI at AL. 2013), fato não considerado pelos modelos anteriores. O que nos levou a cria o de um novo modelo, implementando duas inibi es sobre os neurônios principais. Onde para buscar uma maior independência do modelo ao valor máximo de entrada, adotamos este novo modelo mais complexo, utilizando uma inibi o da entrada, em que um interneurônio recebe as entradas que chegam nos neurônios principais e envia uma inibi o a estes neurônios principais, diminuindo o potencial de entrada dos mesmos. Desta forma, controla a entrada da rede, buscando uma rede mais estável, mesmo em momentos de alta energia de entrada, como descrito na figura 16.

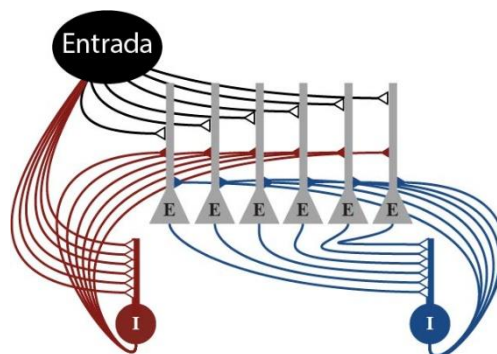


Figura 16: Representa o gráfica do modelo Renn -Costa. O circuito   alimentado com uma entrada específica (representado em preto) em cada um dos neurônios principais (representado em cinza). A saída dos neurônios principais se liga a um interneurônio (representado em azul) que produz uma inibi o feedback nos neurônios principais, com um atraso fixo após o primeiro disparo, vindo dos neurônios principais, em cada ciclo. O neurônio de inibi o de feedforward (representado em vermelho) inibe os neurônios principais com uma transforma o linear constante da proporcional a média da alimenta o de entrada.

Esta inibi o da entrada ocorre de forma linear, aonde   possível ajustar os parâmetros de inibi o de entrada. Utilizando dois parâmetros, montamos equa o:

$$\text{Inibi o} = \text{Peso} \times \text{Média}_{\text{entradas}} - \text{Deslocamento}$$

$$\text{Se: Inibi o} < 0, \quad \text{Inibi o} = 0$$

Podemos, portanto, alterando os parâmetros, gerar uma inibi o mais forte ou mais fraca. Assim testamos combina es de parâmetros e adotamos três conjuntos

de parâmetros para forma o de inibi es com os graus: fraco, regular e forte, conforme observado na figura 17.

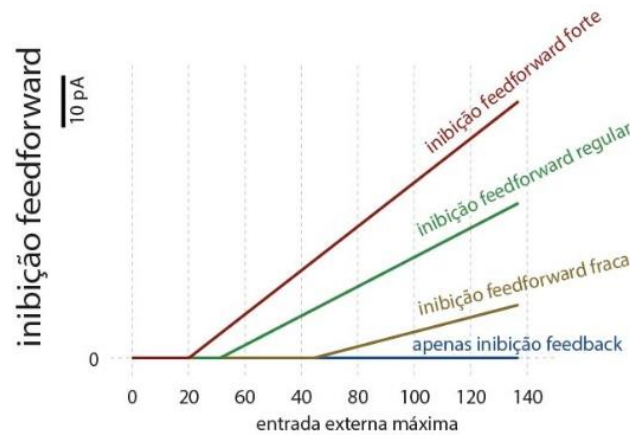


Figura 17: Curvas de inibi o feedforward, classificadas com grau de inibi o. Exibindo os valores lineares de inibi o, em rela o ao valor máximo da entrada do modelo.

Na próxima sessão apresentamos o artigo resultante dessa disserta o. O artigo reporta de maneira mais detalhada as falhas da rela o do modelo canônico original proposto por de Almeida com o circuito biológico em estudo e indica os resultados das simula es que mostram que a inclusão da inibi o feedforward   suficiente para resolver estas falhas.



3 ARTIGO

A role for feedforward inhibition in regulating gamma-frequency oscillation induced by feedback inhibition

Regulation of gamma-frequency oscillation by feedforward inhibition

Daniel Garcia Teixeira^{1,2}, André Luiz de Lucena Moreira¹, Ivan Soltesz³, César Renn -Costa^{1,^}

¹Digital Metropolis Institute, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

²Federal Institute of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

³Department of Neurosurgery, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA

[^]contact: cesar@imd.ufrn.br

Abstract

Throughout the brain, reciprocally connected excitatory and inhibitory neurons interact to produce gamma-frequency oscillations. The emerging rhythm synchronizes local neural activity and selects which cells should fire in each cycle. Such excitation-inhibition microcircuit, however, has a significant caveat: the frequency of oscillation and the strength of selection vary with the magnitude of the input signal. In networks with volatile levels of brain activity, such a feature may produce undesirable instability on the time and spatial structure of neural signal with a potential adverse impact on essential neural processing mechanisms. Here we propose that feedforward inhibition solves the fundamental flaw of the excitation-inhibition microcircuit. Using computer simulations, we show that the feedforward inhibitory signal reduces the dependence on the magnitude of the input excitation signal of both the frequency of population oscillation and the strength of selection. As feedforward and feedback inhibition motifs commonly co-appear in the brain, we hypothesize that their interaction underlies a robust implementation of general computational principles of neural processing involved in several cognitive tasks, which include the formation of cell assemblies and the routing of information through the brain.



Introduction

Among all endogenous rhythms of the brain, the oscillations in the gamma-frequency band (30-90Hz) are the most ubiquitous (Buzsáki and Wang, 2012). Gamma-frequency oscillations have been associated with many different healthy brain processes such as attention (Chalk et al., 2010; Bauer et al., 2014), decision-making (Castelhano et al., 2014) and working-memory (Howard et al., 2003; Yamamoto et al., 2014), but also with neurological diseases (Lewis et al., 2005; Uhlhaas and Singer, 2006; Iaccarino et al., 2016). Thus, it is likely that gamma waves reflect some general aspect of neural computation. Gamma waves have two main roles: synchronizing neurons to fire within a time-constrained window (Singer and Gray, 1995; Csicsvari et al., 2003) and to select which cells should fire (de Almeida et al., 2009a). Together, the two functions allow the formation of assemblies of cells (Harris et al., 2003; Olufsen et al., 2003; Tort et al., 2007), which have been hypothesized to “constitute the simplest instance of a representative process” in the brain (Hebb, 1949). Hebb goes further by indicating that “the interrelationships between cell-assemblies [...] are the basis of temporal organization” of cognitive processes. The fact that the many biophysical time constants match the time scale of a single gamma cycle supports the idea that gamma oscillations underlies a sort of time discretization in brain processes (Staff et al., 2000; Povysheva et al., 2006; Campanac and Debanne, 2008; D’amour and Froemke, 2015). If such theory is correct, and, indeed, gamma-frequency oscillations reflect a general computation in the brain, it is desirable that its mechanism be robust to different brain states and variances in the magnitude of the input signal. However, whether the canonical circuits that underlie gamma-frequency oscillations reflect such robustness is unknown.

Studies in experimental electrophysiology and computational modeling explored the mechanisms underlying the gamma-frequency oscillations (Wang, 2010). The main circuit component for the emergence of gamma waves is perisomatic inhibition (Soltesz et al., 1993; Mann et al., 2005). Inhibition connectivity can be organized in two main motifs to produce gamma-frequency rhythms: networks of interneurons (Wang and Rinzel, 1992) and feedback inhibition to excitatory neurons (Wilson and Cowan, 1972; Mann and Paulsen, 2007). Although experimental evidence that support the occurrence of both motifs exists (Wang, 2010), the feedback inhibition microcircuit appears to be a primary circuit element for promoting gamma-frequency



oscillation in the brain. First, the observed short delay between excitatory and inhibitory signals is a signature of gamma-frequency oscillations induced by feedback inhibition (Bragin et al., 1995). Second, gamma oscillations in genetically modified mice in which synaptic inhibition was ablated in parvalbumin-positive (PV+) interneurons is not different than control (Wulff et al., 2009), which indicate that gamma frequency oscillation occurs even when interneuron-interneuron connectivity is not effective.

The feedback inhibition microcircuits promote the fast rhythms as follows: once the principal cells become active, the spikes of the principal cells trigger an excitatory current that brings the interneuron to fire action potentials. In turn, the interneurons spikes are projected back to the excitatory cells as an inhibitory current, silencing these cells. As a result, the excitation reaching the interneurons ceases, finishing the inhibition that silenced the excitatory cells. Free from the restraint current, the excitatory cells are ready to fire again, restarting the cycle. Three factors determine the frequency of the network oscillation: the time required for the excitatory neurons to integrate input signals to become active; the delay between the first excitatory spikes and the onset of spiking in the inhibitory neurons; and the period needed for the inhibition to fade away. The level of the input can affect the three aspects. A stronger input will make the principal cells reach a firing threshold faster, shortening the length of the gamma cycle. The delay for inhibition onset can be modified by bursting (Neubrandt et al., 2018), which should occur more often as the level of input increases (Pern??a-Andrade et al., 2014). The augmented number of excitatory spikes also extends the time required for inhibition to cease (Atallah and Scanziani, 2009) and, thus, also the overall period of the gamma-frequency oscillation. Consequently, for the frequency of gamma-frequency oscillations not to be prone to high variations in the magnitude of the input signal, it requires a balance between excitation and inhibition in the three aspects listed above. Such balance has been analyzed on a cycle-by-cycle basis (Atallah and Scanziani, 2009), but not considering changes in the overall input magnitude on a large time period.

The same circuit also underlies a competitive mechanism that selects which cell can fire at each gamma cycle (de Almeida et al., 2009a). At the phase of the gamma-frequency cycle in which the interneurons are active, the inhibitory current stabilizes the membrane potential of all principal cells at a potential away from the firing threshold. As the inhibition eases, different principal cells polarize at different rates as



they integrate variable levels of excitatory current. These cells will potentially reach the threshold for firing action potentials at different times: the cells with strong excitation tend to emit spikes before the cells with weaker stimulation. After the inhibition onset, all principal cells depolarize and are not able to fire action potentials until inhibition current decays again. Selection results from the fact that inhibition onset might occur before the membrane potential of some cells ever reach the threshold potential. Only the cells excited enough to drive their potential to the firing threshold before the inhibition onset are selected to be active in the given gamma cycle. The time allowed for the potential of each cell to reach threshold and fire action potentials determines the strength of the selection: a short time window will only let strongly excited cells to produce spikes while a longer time window will be more permissive to weakly excited cells. The strength of selection should have a strong impact on the sparseness of the neural code as a strong selection process will limit the number of active cells, augmenting sparseness. As theoretical models indicate that sparseness influence mnemonic processes aspects such as memories lifetime and capacity (Bogacz and Brown, 2002; de Almeida et al., 2007; Leibold and Kempter, 2008; Kammerer and Leibold, 2014), it should be relevant for such a circuit to maintain the sparseness levels within a controllable range.

The selection process described above characterizes a competition between cells. The opportunity window for each neuron to become active extends from the decay of inhibition up to the inhibition onset. The time of the first spikes in the population of principal cells determines the time of the inhibition onset. Thus, whether one neuron will be active in one gamma cycle strongly depends on how fast it can produce an action potential in comparison to the most excited cells in the population (or the first neuron to produce a spike). As the strength of selection depends on the relative excitation between principal cells, we can define a level of competition in function of the ratio between the minimal excitatory gain required for a cell to become active and the maximum excitation current of a single cell in the population (see Material and Methods). Whether the level of competition varies with the overall magnitude of input excitation is not clear. The two determinants of the duration of the opportunity time window are how fast the first cell in the population has become active and the delay between the first spike and the arrival of the inhibitory current wave. The overall magnitude of input excitation affects both aspects (Neubrandt et al., 2018),



although it is not clear whether in a way such that the level of competition do not escalate with the level of the input.

If the level of the excitatory gain to the feedback inhibition circuits effectively influences how gamma-frequency oscillation works, the brain should have a mechanism for normalizing the input. A natural candidate is the feedforward inhibition motif that is also present in most of the circuits in which one can find feedback inhibition (Suzuki and Bekkers, 2012; Fino et al., 2013). The feedforward inhibition motif consists of a disynaptic circuit with an excitatory projection from the upstream areas to an inhibitory pool of neurons, which in turn projects to the principal cells which also receive an excitatory projection from the same source. Such synaptic arrangement can normalize the input by producing an inhibitory signal proportional to the magnitude of the input signal (Pouille et al., 2009; Khubieh et al., 2016). Other proposed functions for the feedforward inhibition motif include high-pass filtering (Gutnisky et al., 2017), suppression of asynchronous activity (Moyer et al., 2014), output quantization (Ferrante et al., 2009) and output forwarding and gating (Zemankovics et al., 2013). Importantly, the different functions of feedforward and feedback inhibition seem to be tangled with strong interaction between their effect on excitation (Isaacson and Scanziani, 2011; Kee et al., 2015). So, it is reasonable to speculate that feedforward inhibition can influence how feedback inhibition produces gamma-frequency oscillations.

Here, we aim to evaluate whether (and if so, how) the changes in input magnitude affects the feedback inhibition functions and to unveil the details of the interaction between feedback and feedforward inhibition in normalizing this process. To that end, we built a computational model of a cortical layer including the two types of inhibitory motifs and studied how the input-output transformations are affected by manipulations on inhibitory circuitry features.

Material and Methods

All simulations were performed on NPAD supercomputer using Python custom scripts. Numerical simulations used Euler's method with 0.1 millisecond time resolution. Simulations with higher temporal resolution did not lead to significant difference in the results. All data were collected on 10 seconds simulations. We



disposed of all the data collected in the first second. Data were averaged over a total of 64 simulations.

Canonical microcircuit

The canonical microcircuit includes as a population of principal neurons ($n_i=1000$), a single feedback interneuron and a single feedforward interneuron. The dynamics of the principal neurons follow the quadratic Izhikevich-type neurons equations with Regular Spiking parameters ($a = 0.1$, $b = 0.2$, $c = -65\text{mV}$, $d = 8 \text{ nA}$, $th = 24 \text{ mV}$):

$$\frac{dv_i(t)}{dt} = 0.04v_i(t)^2 + 5v_i(t) + 140 - u_i(t) + E_i + I_{FB}(t) + I_{FF}(t)$$

$$\frac{du_i(t)}{dt} = a * (b * v_i(t) - u_i(t))$$

$$\begin{aligned} & \text{if } v_i(t) = th \\ & \text{then } v_i(t) = c, \quad u_i(t) = u_i(t) + d \end{aligned}$$

The membrane potential dynamics matches a cell with a capacitance of 100 pF and an input resistance of 250M Ω . Each neuron (i) receives a constant and specific excitatory current (E_i) and time-varying and unspecific inhibitory currents from the feedback interneuron ($I_{FB}(t)$) and feedforward interneuron ($I_{FF}(t)$). The inhibitory currents are the same for every principal cell.

The feedback interneuron works as follow: once a single spike is detected in the population of principal cells, the interneuron provides an inhibitory current after 3.3 ± 1.0 milliseconds (random value from a normal distribution, $\text{mean} \pm \text{STD}$). The current has a peak of 40 nA, and an exponential decay with 3.3 milliseconds half-life. The interneuron can only fire again after 5.0 milliseconds.

The feedforward interneuron implements a constant current proportional to a linear transformation of the average excitatory current:

$$I_{FF}(t) = \max(0, (FF_{slope} * \bar{E}_i) - FF_{offset})$$

where,

$$\bar{E}_i = \sum_{n_i} E_i / n_i$$



Where FF_{offset} and FF_{slope} defines the minimal level of excitation needed to evoke a feedforward inhibitory current and which is the linear relation between excitation and inhibition. In Figure 1, $FF_{slope} = 0$.

Detailed feedforward circuit

The feedforward circuit has a population of principal neurons ($n_i=1000$) and interneurons ($n_i=1000$). We do not simulate the activity of principal neurons as we are only concerned about the relation between the incoming currents. Interneurons are modeled as quadratic Izhikevich-type neurons with Fast Spiking parameters ($a = 0.1$, $b = 0.2$, $c = -65\text{mV}$, $d = 20 \text{ nA}$, $th = 24 \text{ mV}$). Each neuron (i), principal cells and interneurons (f), receives an excitatory current (E_i and E_f). The interneuron excitatory current values are taken from the same distribution multiplied by a modulatory factor (FFe). Principal cells also receive feedforward inhibitory current ($I_{FF}(i)$). The synaptic connectivity between interneurons and principal neurons has a probability of 10%. Synaptic weights are drawn from a uniform distribution ranging from 0 to a maximum value (FFi). Every interneuron spike evokes an IPSP in the principal cells current with amplitude of 5 nA and an exponential decay with 3.3 millisecond half-life. The current of each neuron is the sum of the IPSP of all incoming projections. The average inhibitory current is the average inhibition current across of all neurons.

Excitatory input distribution

The distribution of inputs can be linear or normally distributed. With a linear distribution, the excitatory values are equally distributed from 0 to a maximum excitatory gain, from the first to the last principal cell. With the normal distribution, each cell receives a random excitatory value taken from a normal distribution with an average excitatory gain and a standard deviation of 10% of average. A linear distribution of inputs is used, unless stated otherwise.

Data analysis

The frequency of oscillations is computed as the number of inhibitory events triggered by the feedback interneuron divided by the duration of the simulation. We compute the firing rate of a cell (F_i) as the total number of spikes of cell i divided by the duration of the simulation. To compute the level of competition, we fit the average firing rate of each cell (F_i) and the associated excitatory current (E_i) to a positive-linear function using a least-square optimizing method:



$$F(x) = \max(0, (a * x) - b)$$

The level of competition is computed as the maximum excitatory current associated with a silent neuron (x_0 , where $F(x_0) = 0$ considering a regular linear function with same parameters a and b) normalized by the maximum excitatory current ($\max_i E_i$).

Results

Our first goal is to evaluate how the level of input excitation in a neural network with a feedback inhibitory synaptic motif affects two distinct features of gamma frequency oscillations: the frequency of oscillatory cycles and the level of competition (see below). We consider a simplified canonical circuit (de Almeida et al., 2009a), previously used to describe how networks with gamma frequency inhibition select which cells fire based on the distribution of excitatory gain values (Figure 1A). The neural network has multiple principal cells, each of which receives a different excitatory current with a specific average amplitude (excitatory drive), and one inhibitory neuron. We are not primarily concerned about the gain type of distribution of excitatory drives, although we control our experiments with different types of distributions. Our key variables are the average excitatory gain and the maximum individual excitatory gain in the population. We model the principal cells as Izhikevich-type neurons set with parameters specific for cortical regular-spiking behavior (Izhikevich, 2003) and approximate the population of feedback inhibitory neurons by a single neuron. The use of a single neuron is sound because a single principal cell can activate an interneuron (Silberberg and Markram, 2007), interneurons can be coupled by electric synapses (Meyer et al., 2002; Hestrin and Galarreta, 2005) and the synaptic projection in the circuit is highly convergent from the principal cells to the interneurons and very divergent in the other direction (Buhl et al., 1994; Cobb et al., 1995). The dynamic of the network works as follow (Figure 1B). A single excitatory spike in the population triggers the interneuron, which, in turn, produces a widespread delayed inhibitory current sufficient to block firing in all principal cells (feedback inhibition). The inhibitory current decays exponentially with a fixed time constant. As the feedback inhibition current declines, the principal cells are allowed to fire once again, restarting the periodic cycle that underlies the gamma frequency oscillations.

The average interval between feedback inhibition onsets determines the frequency of gamma oscillation. Three factors affect such period: the delay between interneuron excitation and feedback inhibition, the decay ramp of inhibitory current and the integration time of the principal cells. While the two former factors are cellular/molecular characteristic of the network and, thus, should not be altered by the input, the maximum excitatory gain in the population directly determines the latter. We computed the average length of a network cycle as a function of the average excitatory gain (Figure 1C). The oscillatory period shortens - and, thus, gamma frequency increases - as we raise the average excitatory drive, irrespective of the distribution of individual excitatory drives (Figure S1A-TODO) and the number of principal cells in the population (Figure S1B-TODO).

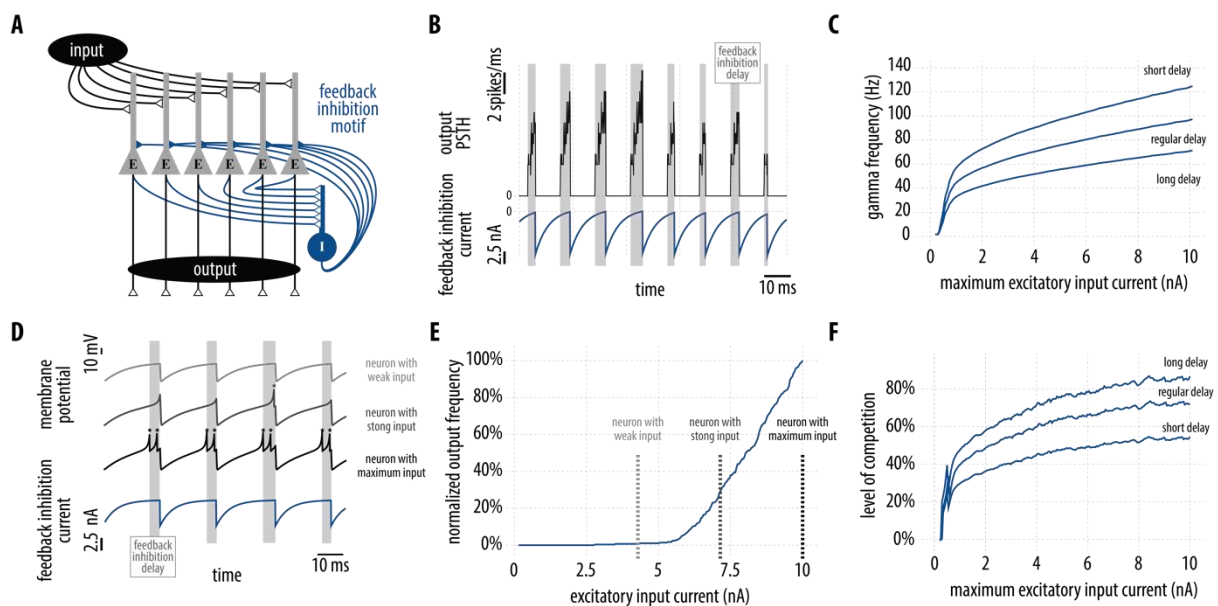


Figure 1. Gamma-frequency and level of competition are affected by the magnitude of input signal. (A) Illustration of a canonical cortical circuit with a feedback inhibition motif. A cell-specific input signal excites each of the many principal cells (E). The output of the principal cells triggers an interneuron (I) that inhibits that inhibits the principal cells. (B) Gamma-frequency oscillation population activity (73 Hz). Output PSTH shown on top of the feedback inhibition current. The window between first spike in cycle and feedback inhibition onset shown in gray. (C) Gamma-frequency in function of the maximum excitatory current to the principal cells shown for three different feedback inhibition delays (2.3, 3.3 and 4.3 milliseconds in average). (D) Competition within a gamma cycle.



Membrane potential and spikes (*) shown for three cells with different levels of input excitation above the feedback inhibition current. Cell strongly excited will fire in all cycles. (E) Normalized output firing rate according to the excitatory input current of each principal cell in the population. Dashed lines indicate the three neurons shown in previous panel. Competition level of 52%. (F) Level of competition obtained for simulations with different magnitude of excitatory input current. Shown for different lengths of feedback delay (2.3, 3.3 and 4.3 milliseconds in average).

Figure S1. Dependence of gamma-frequency and level of competition on the magnitude of input signal is not affected by input distribution and the number of cells. (A) Gamma-frequency in function of the maximum excitatory current to the principal cells shown for three different input distributions. (B) Same as in (A) but with different number of cells. (C) Level of competition obtained for simulations with different magnitude of excitatory input current shown for three different input distributions. (D) Same as in (C) but with different number of cells.

Competition emerges in the circuit above because the onset of inhibition establishes a global time limit for the principal cells to integrate and fire (Figure 1D). The time required for a cell to accumulate excitatory input current and reach firing threshold is inversely proportional to the excitatory gain. Thus, as different cells have different excitatory drives, cells with lower excitation drive require a more extended period to fire. The sum of the time of the first spike of the most excited principal cells and the delay of the feedback inhibition onset might be shorter than the time required for some principal cells to reach the threshold. Importantly, without the feedback inhibition triggered by more excited principal cells, these cells would eventually emit action potentials, which characterizes a process of competition for firing between neurons. We use the difference between the highest excitatory drive in the population and the minimal excitatory drive required for a cell to fire, normalized by the highest excitatory drive, as a metric of the level of competition in the circuit (Figure 1E). As an example, a 15% competition indicates that a cell excited with >85% of the top excitatory current will also be active. In the other hand, another neuron with <85% of the uppermost excitatory current would not produce spikes in any cycle.



The overall level of the excitatory drive also affects the level of competition in the network (Figure 1F). Raising the maximum excitatory gain reduces the level of competition up to a point in which almost all cells could fire. We observe the same effect irrespective of the distribution of excitatory gains (Figure S1C-TODO) and the number of cells (Figure S1D-TODO). It might be counter-intuitive that diminishing the window available for neurons to accumulate excitatory input eases the competition, but the explanation is straight-forward. The fundamental fact is that the window of accumulation is set by the sum of the time required for the most excited cell to fire and the delay between this spike and the feedback inhibition onset. While raising the excitation level speeds up the appearance of the first spike, it does not alter the feedback inhibition delay. As we increase the overall excitatory gain, the delay alone becomes sufficient for most of the cells to reach threshold and fire.

Importantly, the first description of the competition process modeled the mechanisms as an E%-MAX winner-take-all operation (de Almeida et al., 2009a). The authors have found that the average excitatory gain does not influence competition, defined as a ratio of the accumulated energy of the last cell that fires and the accumulated energy of the most excited neuron. The two results are not contradictory. This manuscript defines competition level based on the gain of the excitatory drive, whereas de Almeida et al. describes competition level based on how much each cell can accumulate from its excitatory drive. The fact that the excitatory gain is an instantaneous feature of the input and can be measured directly motivates our change of the reference variable.

Our next goal is to evaluate the resultant excitatory drive as we include the feedforward inhibition motif in the network (Figure 2A). We define the resultant excitatory drive as the difference between the direct excitatory drive from the input and the indirect inhibitory drive from the feedforward inhibition motif. We consider a network with a population of principal cells and inhibitory interneurons. As described above (see Material and Methods), we model the interneurons as Izhikevich-type neurons with fast-spiking parameters. Both principal cells and interneurons receive cell-specific excitatory drive with the same distribution but with specific average gain. Interneurons broadly project to principal cells with overall inhibitory gain (λ). We evaluated the effect of changing the mean and the relative excitatory strength directed to principal cells and interneurons and the inhibitory gain of the synapses between principal cells and

interneurons (Figure 2B & 2C). We can approximate the transformation from the resultant excitatory drive and the input excitation by a linear function of the average excitatory gain. Both the relative excitatory gain and the inhibitory gain affect the angle of the linear function whereas the relative excitatory gain affects the bias. Thus, depending on the values of the synaptic conductances, starting at a specific average excitatory gain, the feedforward motif can normalize the excitatory input.

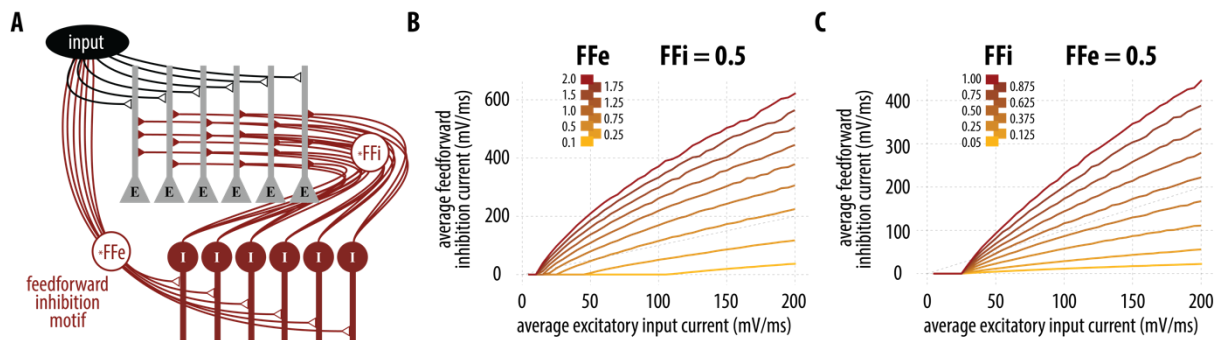


Figure 2. Feedforward inhibition current approximates to a positive linear transformation of average magnitude of excitatory input current. (A) Illustration of a canonical cortical circuit with a feedforward inhibition motif. A cell-specific input signal excites each of the many principal cells (E) and the different inhibitory neurons (I), which in turn inhibits the principal cells. The average synaptic strength from the input to the inhibitory neurons (FFe) and from the inhibitory neurons to the principal cells (FFi) modulates the transformation of the input. (B) The average feedforward inhibition current shown as a function of the average excitatory input current. Shown for a fixed FFi and variable FFe. (C) Same as (B) but shown for a variable FFi and fixed FFe.

Next, we aim to demonstrate that the feedforward inhibition motif can reduce the effect of the average excitatory gain in the frequency of oscillation and the level of competition (Figure 3A). We incorporated into the canonical circuit with the feedback inhibition motif a widespread inhibitory current resultant from a linear transformation of the population-average excitatory gain (Figure 3B). We found that the incorporation of the feedforward inhibition motif in the canonical circuit reduces the dependence of the frequency of gamma oscillation (Figure 3C & 3D) and the level of competition (Figure 3E & 3F) on the excitatory gain.

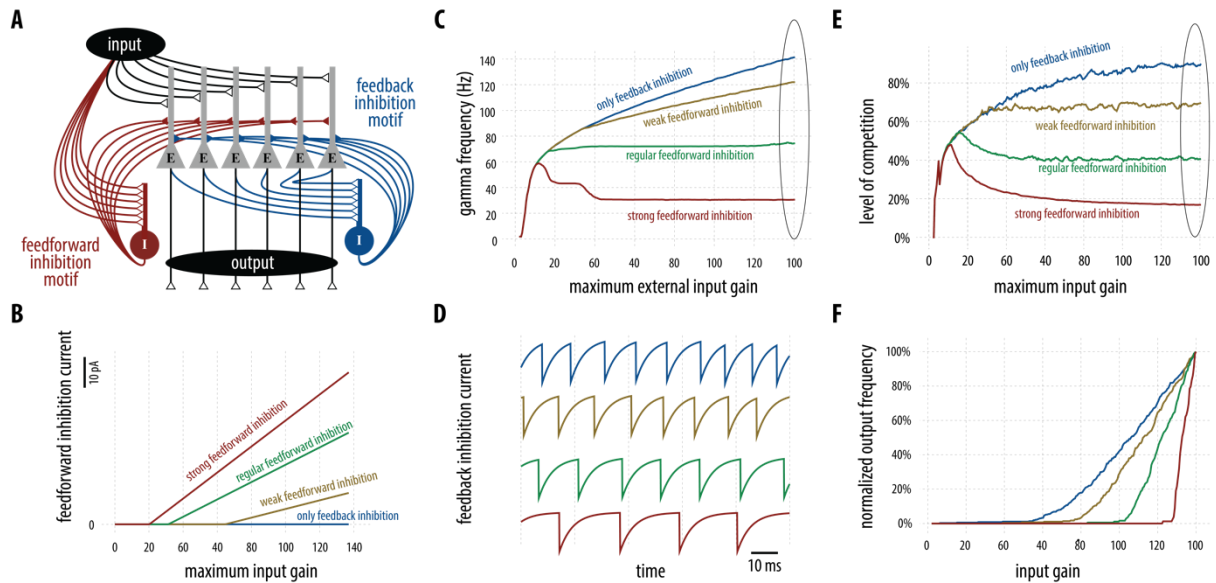


Figure 3. Normalized gamma-frequency and level of competition with feedforward inhibition. (A) Illustration of a canonical cortical circuit with a feedback and feedforward inhibition motifs. A cell-specific input signal excites each of the many principal cells (E), which in turn excites the feedback inhibition neuron (Blue I). The feedback inhibition neuron inhibits the principal cells with a fixed delay after the first spike in the cycle. The feedforward inhibition neuron (Red I) inhibits the principal cells with a constant linear transformation of the average input magnitude. (B) Positive-linear transformation of the average input gain into inhibition current for different parameters. (C) Gamma-frequency oscillation of the output as a function of the maximum input current. Feedforward inhibition can normalize the gamma-frequency. (D) Feedback inhibition current shown for the different feedforward inhibition profiles and the same input gain. (E) Level of competition as a function of the average input gain shown for different feedforward inhibition profiles. Feedforward inhibition can normalize and control the level of competition in the population. (F) Normalized firing-rate as a function of the input gain shown for the different profiles with the same maximum input gain.

It is easy to understand the effect of feedforward inhibition on the frequency of oscillation. The level of excitation of the most-excited neuron in the population dictates the time of the first spike and thus the feedback inhibition onset. With the feedforward inhibitory component, that grows proportionally to the average gain, the resultant



excitatory drive won't increase as fast as before. Thus, the average integration time will be less affected by the increase of the excitatory drive, resulting in a low impact in the frequency of oscillation.

To understand the mechanism by which the feedforward inhibition modulates the level of competition is not straight-forward. The impact on the resultant excitation gain is not equivalent to a simple normalization of the input. The inhibitory current is proportional to the average excitatory gain and is the same for every neuron. Thus, it is possible that the feedforward inhibition would prevent weakly-excited neurons from firing, implementing a new mechanism of competition. Indeed, the feedforward inhibition motif alone is sufficient to induce a certain level of competition in the network (Figure S2), although it does not produce an oscillatory behavior in the population. Hence, the process of competition in a neural network with both feedforward and feedback inhibition motifs is a combination of two competitive processes.

Figure S2. Feedforward inhibition alone can produce competition but not gamma-frequency oscillation. TODO

Discussion

Here we propose that a primary role of the feedforward inhibition motif, when in concert with a feedback inhibition motif, is to correct a fundamental flaw of a canonical excitatory-inhibitory circuit in producing gamma-frequency oscillations: the frequency of the population activity rhythm and the level of competition are both affected by the magnitude of excitation in the input signal. Feedforward inhibition can produce an inhibitory current that raises proportionally to the input current magnitude following a linear transformation. Our model demonstrates that such inhibitory current is sufficient to maintain the frequency of population activity and the level of competition invariant to the overall magnitude of the input signal.

To test the hypothesis that feedforward inhibition regulates gamma-frequency oscillation one might need an experimental approach to selectively impair feedforward inhibition but not feedback inhibition. Such manipulation can be obtained with mutant mice (Sasaki et al., 2006) but the lack of control on how the impaired feedforward inhibition affects synaptic development would not allow a differential assessment of the



effects of feedforward inhibition in gamma-frequency oscillation. Optogenetics pose a potential approach as one might selectively impair inhibitory cell groups (Valeeva et al., 2016), although it is needed that the technique specifically differentiates the interneurons pools that act for feedforward but not for feedback inhibition (Elfant et al., 2007). As an alternative to the experiments in animals, the manipulations we propose can also be tested on full-scale simulations of cortical layers (Bezaire et al., 2016). We can predict some of the effects of feedforward inhibition impairment on the electrophysiology. First, we expect an increase in the average oscillatory frequency. The feedforward inhibitory current balances with the feedforward excitation, which, without the depolarizing current provided by feedback inhibition, will become stronger making the principal cells spike faster. Second, one will observe gamma cycles with more variable duration. Since the feedforward inhibition current is proportional to the feedforward excitation, any upswing in the input excitation is quickly balanced by a comparably strong inhibition current. Without the feedforward inhibition, the fast changes in the feedforward excitation won't have a counterbalance signal and will be integrally transmitted to the cells with direct effect on single cycle duration. A direct implication of this second effect is that instantaneous gamma-frequency will follow the phase of theta-frequency oscillation. This phenomenon will be expressed when plotting the frequency energy as a function of the theta phase (Tort et al., 2008 p.3). Third, we predict reduced sparseness in population activity as gamma-frequency competition will be weakened. Our simulations indicate a positive effect on the level of competition by the global feedforward inhibition current.

The proposed robustness of gamma-frequency oscillation might be essential for a proper function of the brain. For instance, precise oscillatory frequency might be important for signal routing and multiplexing (Akam and Kullmann, 2010, 2014). In such a framework, interneurons in a receiving network would preferentially resonate at a specific gamma-frequency range, establishing a communication channel not prone to interference of other inputs. The mechanism we propose allows precise definition of gamma-frequency based on feedforward inhibition parameters, which can support an easy implementation of multiple gamma-frequency channels as observed in the hippocampus (Colgin et al., 2009; Butler et al., 2018). Such system would still require a mechanism for integrating the different channels within a longer oscillatory cycle (e.g., theta-frequency oscillations) which could be potentially implemented within the



Oriens-lacunosum moleculare interneurons networks (Le o et al., 2012) or goblet cells (Middleton et al., 2008).

Robustness in the level of competition has direct impact on mechanisms dependent on sparse activity. Our results indicate that the feedforward inhibition enhances the level of competition, guaranteeing a minimal level of sparseness. Therefore, a possible effect of feedback inhibition impairment would be observed in tasks dependent on pattern separation (Leal and Yassa, 2018). The network of the Dentate Gyrus is specially adequate for such kind of evaluation both in humans (Berron et al., 2016) as in animal models (Leutgeb and Leutgeb, 2007; Leutgeb et al., 2007) and in models (de Almeida et al., 2009b; Renn -Costa et al., 2010). Sparseness also has an effect on memory capacity (de Almeida et al., 2007) and is a natural feature of hippocampal memory (Wixted et al., 2014) which suggests that an impairment on feedforward inhibition can have an effect on memory. One important point is that other mechanisms that produce gamma-frequency oscillations such as gap junctions (Gibson et al., 1999; Chu et al., 2003), interneuron-interneuron networks (Wang and Rinzel, 1992; Cardin et al., 2009) and resonant properties of basket cells (Bartos et al., 2007) could still provide or assist robust oscillatory frequency, but would have no means to control competition as the input dynamics range would still vary a lot.

The widespread of such circuit indicate that it could work as a canonical computational principle in the brain. Models based on the competition have shown important features such as sharpening of orientation tuning curve in the visual cortex (de Almeida et al., 2009a; Lisman, 2014), formation of place fields (de Almeida et al., 2009b, 2010), hippocampal remapping (Renn -Costa et al., 2010, 2014; Renn -Costa and Tort, 2017) and memory restructuring during sleep (Blanco et al., 2015). All these computational models consider a minimal level of robustness that was only accomplished with the inclusion of feedforward inhibition. By simplifying the complex biological-precise network dynamics into simple computational principles, it could be possible to promote whole brain simulations with functional implementations, allowing the incorporation of phenomena such as behavioral feedback (Verschure et al., 2003). The application of whole-brain models Bridging the gap between neuroscience-based models and deep-learning or general artificial intelligence (Marblestone et al., 2016; Hassabis et al., 2017).



Acknowledgement

The authors thank the late John Lisman for discussions on the early version of the manuscript. The authors greatly acknowledge the financial support by CNPq (Grant UNIVERSAL) and provision of computational resources by the High-Performance Computing Center (NPAD) at UFRN, and partial support by the BRAIN Initiative grant U19 NS104590 (to I.Soltesz, G. Buzsaki, A. Losonczy and M. Schnitzer)”.

References

- Akam T, Kullmann DM (2010) Oscillations and filtering networks support flexible routing of information. *Neuron* 67:308–320.
- Akam T, Kullmann DM (2014) Oscillatory multiplexing of population codes for selective communication in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 15:111–122.
- Atallah B V., Scanziani M (2009) Instantaneous Modulation of Gamma Oscillation Frequency by Balancing Excitation with Inhibition. *Neuron* 62:566–577.
- Bartos M, Vida I, Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8:45–56.
- Bauer M, Stenner M-P, Friston KJ, Dolan RJ (2014) Attentional modulation of alpha/beta and gamma oscillations reflect functionally distinct processes. *J Neurosci* 34:16117–16125.
- Berron D, Sch tze H, Maass A, Cardenas-Blanco A, Kuijf HJ, Kumaran D, D zel E (2016) Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *J Neurosci* 36:7569–7579.
- Bezaire MJ, Raikov I, Burk K, Vyas D, Soltesz I (2016) Interneuronal mechanisms of hippocampal theta oscillations in a full-scale model of the rodent CA1 circuit. *Elife* 5:e18566.
- Blanco W, Pereira CM, Cota VR, Souza AC, Renn -Costa C, Santos S, Dias G, Guerreiro AMG, Tort ABL, Neto AD, Ribeiro S (2015) Synaptic Homeostasis and Restructuring across the Sleep-Wake Cycle. *PLoS Comput Biol* 11:e1004241.
- Bogacz R, Brown MW (2002) The restricted influence of sparseness of coding on the capacity of familiarity discrimination networks. *Netw Comput Neural Syst* 13:457–485.
- Bragin A, Jand  G, N dasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsáki G (1995) Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci* 15:47–60.



- Buhl EH, Halasy K, Somogyi P (1994) Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature* 368:823–828.
- Butler JL, Hay YA, Paulsen O (2018) Comparison of three gamma oscillations in the mouse entorhinal-hippocampal system. *Eur J Neurosci*.
- Buzsáki G, Wang X-J (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 35:203–225.
- Campanac E, Debanne D (2008) Spike timing-dependent plasticity: a learning rule for dendritic integration in rat CA1 pyramidal neurons. *J Physiol* 586:779–793.
- Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai L-H, Moore CI (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459:663–667.
- Castelhana J, Duarte IC, Wibrál M, Rodriguez E, Castelo-Branco M (2014) The dual facet of gamma oscillations: Separate visual and decision making circuits as revealed by simultaneous EEG/fMRI. *Hum Brain Mapp* 35:5219–5235.
- Chalk M, Herrero JL, Gieselmann MA, Delicato LS, Gotthardt S, Thiele A (2010) Attention reduces stimulus-driven gamma frequency oscillations and spike field coherence in V1. *Neuron* 66:114–125.
- Chu Z, Galarreta M, Hestrin S, Monyer H, Buzsáki G, Connors B, Golomb D (2003) Synaptic interactions of late-spiking neocortical neurons in layer 1. *J Neurosci* 23:96–102.
- Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P (1995) Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 378:75–78.
- Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, Moser M-B, Moser EI (2009) Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462:353–357.
- Csicsvari J, Jamieson B, Wise KD, Buzsáki G (2003) Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 37:311–322.
- D’amour JA, Froemke RC (2015) Inhibitory and Excitatory Spike-Timing-Dependent Plasticity in the Auditory Cortex. *Neuron* 86:514–528.



- de Almeida L, Idiart M, Lisman JE (2007) Memory retrieval time and memory capacity of the CA3 network: role of gamma frequency oscillations. *Learn Mem* 14:795–806.
- de Almeida L, Idiart M, Lisman JE (2009a) A second function of gamma frequency oscillations: an E%-max winner-take-all mechanism selects which cells fire. *J Neurosci* 29:7497–7503.
- de Almeida L, Idiart M, Lisman JE (2009b) The input-output transformation of the hippocampal granule cells: from grid cells to place fields. *J Neurosci* 29:7504–7512.
- de Almeida L, Idiart M, Lisman JE (2010) The single place fields of CA3 cells: A two-stage transformation from grid cells. *Hippocampus* 22:200–208.
- Elfant D, P l BZ, Emptage N, Capogna M (2007) Specific inhibitory synapses shift the balance from feedforward to feedback inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells. *Eur J Neurosci* 27:104–113.
- Ferrante M, Migliore M, Ascoli GA (2009) Feed-forward inhibition as a buffer of the neuronal input-output relation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:18004–18009.
- Fino E, Packer AM, Yuste R (2013) The logic of inhibitory connectivity in the neocortex. *Neuroscientist* 19:228–237.
- Gibson JR, Beierlein M, Connors BW (1999) Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402:75–79.
- Gutnisky DA, Yu J, Hires SA, To MS, Bale MR, Svoboda K, Golomb D (2017) Mechanisms underlying a thalamocortical transformation during active tactile sensation.
- Harris KDK, Csicsvari J, Hirase H, Dragoi G, Buzsáki G (2003) Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature* 424:552–556.
- Hassabis D, Kumaran D, Summerfield C, Botvinick M (2017) Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence. *Neuron* 95:245–258.
- Hebb DO (Donald O (1949) *The organization of behavior : a neuropsychological theory*. New York : Wiley.
- Hestrin S, Galarreta M (2005) Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons. *Trends Neurosci* 28:304–309.



- Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, Schulze-Bonhage A, Kahana MJ (2003) Gamma Oscillations Correlate with Working Memory Load in Humans. *Cereb Cortex* 13:1369–1374.
- Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, Abdurrob F, Adaikkan C, Canter RG, Rueda R, Brown EN, Boyden ES, Tsai L-H (2016) Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 540:230–235.
- Isaacson JS, Scanziani M (2011) How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* 72.
- Izhikevich EM (2003) Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans Neural Networks* 14:1569–1572.
- Kammerer A, Leibold C (2014) Hippocampal Remapping Is Constrained by Sparseness rather than Capacity Bethge M, ed. *PLoS Comput Biol* 10:e1003986.
- Kee T, Sanda P, Gupta N, Stopfer M, Bazhenov M (2015) Feed-Forward versus Feedback Inhibition in a Basic Olfactory Circuit Kay L, ed. *PLOS Comput Biol* 11:e1004531.
- Khubieh A, Ratt  S, Lankarany M, Prescott SA (2016) Regulation of Cortical Dynamic Range by Background Synaptic Noise and Feedforward Inhibition. *Cereb Cortex* 26:3357–3369.
- Leal SL, Yassa MA (2018) Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation. *Nat Neurosci*:1.
- Le o RN, Mikulovic S, Le o KE, Munguba H, Gezelius H, Enjin A, Patra K, Eriksson A, Loew LM, Tort ABL, Kullander K (2012) OLM interneurons differentially modulate CA3 and entorhinal inputs to hippocampal CA1 neurons. *Nat Neurosci* 15:1524–1530.
- Leibold C, Kempster R (2008) Sparseness Constrains the Prolongation of Memory Lifetime via Synaptic Metaplasticity. *Cereb Cortex* 18:67–77.
- Leutgeb JK, Leutgeb S, Moser M-BM-B, Moser EI (2007) Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* (80-) 315:961–966.
- Leutgeb S, Leutgeb JK (2007) Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. *Learn Mem* 14:745–757.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat*



Rev Neurosci 6:312–324.

- Lisman J (2014) Gamma frequency feedback inhibition accounts for key aspects of orientation selectivity in V1. *Network* 25:63–71.
- Mann EO, Paulsen O (2007) Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci* 30:343–349.
- Mann EO, Suckling JM, Hajos N, Greenfield SA, Paulsen O (2005) Perisomatic Feedback Inhibition Underlies Cholinergically Induced Fast Network Oscillations in the Rat Hippocampus In Vitro. *Neuron* 45:105–117.
- Marblestone AH, Wayne G, Kording KP (2016) Toward an Integration of Deep Learning and Neuroscience. *Front Comput Neurosci* 10:94.
- Meyer AH, Katona I, Blatow M, Rozov A, Monyer H (2002) In vivo labeling of parvalbumin-positive interneurons and analysis of electrical coupling in identified neurons. *J Neurosci* 22:7055–7064.
- Middleton S, Jalics J, Kispersky T, Lebeau FEN, Roopun AK, Kopell NJ, Whittington MA, Cunningham MO (2008) NMDA receptor-dependent switching between different gamma rhythm-generating microcircuits in entorhinal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:18572–18577.
- Moyer JT, Halterman BL, Finkel LH, Wolf JA (2014) Lateral and feedforward inhibition suppress asynchronous activity in a large, biophysically-detailed computational model of the striatal network. *Front Comput Neurosci* 8:152.
- Neubrandt M, Ol h VJ, Brunner J, Marosi EL, Soltesz I, Szabadics J (2018) Single Bursts of Individual Granule Cells Functionally Rearrange Feedforward Inhibition. *J Neurosci* 38:1711–1724.
- Olufsen MS, Whittington MA, Camperi M, Kopell N (2003) New Roles for the Gamma Rhythm: Population Tuning and Preprocessing for the Beta Rhythm. *J Comput Neurosci* 14:33–54.
- Pern a-Andrade AJ, Jonas P, Pern a-andrade AJ, Jonas P (2014) a Mechanism for Network Oscillations. *Neuron* 81:140–152.
- Pouille F, Marin-Burgin A, Adesnik H, Atallah B V, Scanziani M (2009) Input normalization by



- global feedforward inhibition expands cortical dynamic range. *Nat Neurosci* 12:1577–1585.
- Povysheva NV, Gonzalez-Burgos G, Zaitsev AV, Kröner S, Barrionuevo G, Lewis DA, Krimer LS (2006) Properties of Excitatory Synaptic Responses in Fast-spiking Interneurons and Pyramidal Cells from Monkey and Rat Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 16:541–552.
- Renn -Costa C, Lisman JE, Verschure PFMJ (2010) The Mechanism of Rate Remapping in the Dentate Gyrus. *Neuron* 68:1051–1058.
- Renn -Costa C, Lisman JE, Verschure PFMJ (2014) A Signature of Attractor Dynamics in the CA3 Region of the Hippocampus Sporns O, ed. *PLoS Comput Biol* 10:e1003641.
- Renn -Costa C, Tort ABL (2017) Place and grid cells in a loop: implications for memory function and spatial coding. *J Neurosci* 37:3490–16.
- Sasaki S, Huda K, Inoue T, Miyata M, Imoto K (2006) Impaired feedforward inhibition of the thalamocortical projection in epileptic Ca²⁺ channel mutant mice, tottering. *J Neurosci* 26:3056–3065.
- Silberberg G, Markram H (2007) Disynaptic Inhibition between Neocortical Pyramidal Cells Mediated by Martinotti Cells. *Neuron* 53:735–746.
- Singer W, Gray CM (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555–586.
- Soltesz I, Deschênes M, Deschenes M (1993) Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. *J Neurophysiol* 70:97–116.
- Staff NP, Jung HY, Thiagarajan T, Yao M, Spruston N (2000) Resting and active properties of pyramidal neurons in subiculum and CA1 of rat hippocampus. *J Neurophysiol* 84:2398–2408.
- Suzuki N, Bekkers JM (2012) Microcircuits mediating feedforward and feedback synaptic inhibition in the piriform cortex. *J Neurosci* 32:919–931.
- Tort ABL, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM, Kopell NJ (2008) Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A*



105:20517–20522.

- Tort ABL, Rotstein HG, Dugladze T, Gloveli T, Kopell NJ (2007) On the formation of gamma-coherent cell assemblies by oriens lacunosum-moleculare interneurons in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:13490–13495.
- Uhlhaas PJ, Singer W (2006) Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron* 52:155–168.
- Valeeva G, Tressard T, Mukhtarov M, Baude A, Khazipov R (2016) An Optogenetic Approach for Investigation of Excitatory and Inhibitory Network GABA Actions in Mice Expressing Channelrhodopsin-2 in GABAergic Neurons. *J Neurosci* 36:5961–5973.
- Verschure PFMJ, Voegtlin T, Douglas RJ (2003) Environmentally mediated synergy between perception and behaviour in mobile robots. *Nature* 425:620–624.
- Wang X-J (2010) Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiol Rev* 90:1195–1268.
- Wang X-J, Rinzel J (1992) Alternating and Synchronous Rhythms in Reciprocally Inhibitory Model Neurons. *Neural Comput* 4:84–97.
- Wilson HR, Cowan JD (1972) Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons. *Biophys J* 12:1–24.
- Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR, Smith KA, Treiman DM, Steinmetz PN (2014) Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 111:9621–9626.
- Wulff P, Ponomarenko AA, Bartos M, Korotkova TM, Fuchs EC, Bahner F, Both M, Tort ABL, Kopell NJ, Wisden W, Monyer H (2009) Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci* 106:3561–3566.
- Yamamoto J, Suh J, Takeuchi D, Tonegawa S (2014) Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell* 157:845–857.
- Zemankovics R, Veres JM, Oren I, Hajos N (2013) Feedforward Inhibition Underlies the Propagation of Cholinergically Induced Gamma Oscillations from Hippocampal CA3 to CA1. *J Neurosci* 33:12337–12351.

4 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo do E%-Max proposto por de Almeida, onde temos um modelo com abstração na rede, revelou-se interessante tanto no ponto de vista biológico quanto computacional. Porém o E%-Max depende de uma robustez assumida no modelo de geração de ondas gama, que não foi alcançado se baseando no modelo com a inibição feedback. Deste modo o modelo com inibição feedback mostrou que a geração da oscilação gama e da competição não é alcançada apenas se utilizando dos interneurônios de inibição feedback, tornando a inferência da robustez do modelo do E%-Max falha.

Para solucionar o problema de robustez dos modelos abstrato e detalhado de inibição feedback, propomos a adição do interneurônio realizando a inibição da entrada da rede. Com a implementação do interneurônio de feedforward para corrigir o problema da instabilidade do modelo a variação de sua entrada, realizamos as simulações com o intuito de validar esta robustez deste novo modelo, nomeado de modelo Renn -Costa.

Rodamos um conjunto de simulações variando o valor máximo da entrada, com uma distribuição linear com intervalo de: 2 até “X”. Onde cada simulação recebe o seu valor de “X” de uma progressão aritmética iniciada em 2,5 e um incrementando de 0,5 conforme algoritmo exibido na figura 18. Cada simulação retornava um vetor com o total de disparos de cada neurônio na simulação (para o cálculo da competição do modelo) e do total de disparos do neurônio de feedback (para o cálculo da frequência de oscilação do modelo). Objetivando uma maior precisão, todas as simulações foram repetidas 64 vezes, de forma que estamos utilizando a média dos valores destas simulações.

```
1 FFI_Peso = 0.3
2 FFI_Deslocamento = 5
3 dados = np.zeros(280-4, 1001)
4 for vMax in range(4, 280):
5     for repeticao in range(0, 64):
6         dados[vMax-4] += simulacao(vMax*0.5, FFI_Peso, FFI_Deslocamento)
7 np.savetxt('FFI_' + str(FFI_Peso) + '_' + str(FFI_Deslocamento) + '.txt', dados)
```

Figura 18: Trecho de código fonte, em Python, das chamadas para execução do modelo, onde é realizado múltiplas simulações e o armazenamento em arquivo tabulado de texto dos resultados.

Temos na linha 1 e 2 as definições dos parâmetros para inibição do feedforward e na linha 3 a

cria o de uma estrutura de dados que irá armazenar os dados para serem salvos. Na linha 4, abrimos um laço de 4 até 280, para a realiza o das simula es com incremento de 0,5 do valor máximo da entrada na simula o e outro laço da linha 5 para repetir a simula o 64 vezes. Na linha 6, temos a chamada da simula o passando os parâmetros nesta ordem: entrada máxima; peso do feedforward; deslocamento do feedforward. As simula es executadas na linha 6 são armazenadas na estrutura criada pela linha 3, que ao encerrar as múltiplas chamadas da simula o esta estrutura   salva em um arquivo, com nome indicando os parâmetros (visto nas linhas 1 e 2) da simula o.

Ao se aplicar o modelo Renn -Costa, como as inibi es de feedback e de feedforward e modelo apenas com a inibi o feedback as simula es descritas no parágrafo anterior, obtivemos gráficos onde podemos comparar o resultado conforme a figura 18 e 19. Ao analisarmos estes gráficos das figuras 19 e 20, observamos que temos a forma o de uma maior estabilidade do modelo com inibi o de feedback e de feedforward, se comparado ao que utiliza apenas o interneurônio de feedback.

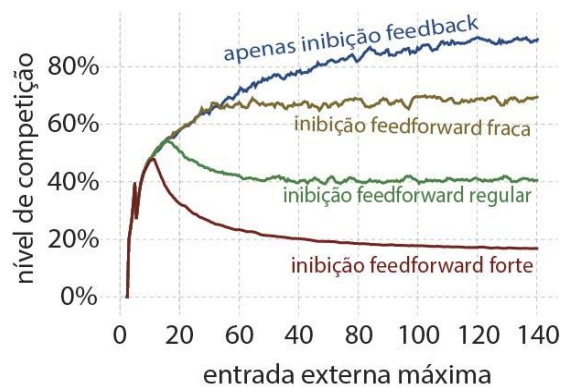


Figura 19: Níveis de competi o por entrada máxima. Mostrando a porcentagem dos neurônios que dispararam nas simula es, para cada entrada máxima da simula o. Observando o comportamento das curvas em rela o ao feedforward com seus níveis de inibi o (representados nas cores amarela, verde e vermelha), se torna visível um surgimento de uma estabiliza o da competi o em todos os três casos, mesmo com o crescimento da entrada. Observando a competi o do modelo que utiliza apenas a inibi o feedback (representados na cor azul), esta continua em uma proje o ascendente, levando a praticamente todos os neurônios das simula es a dispararem.

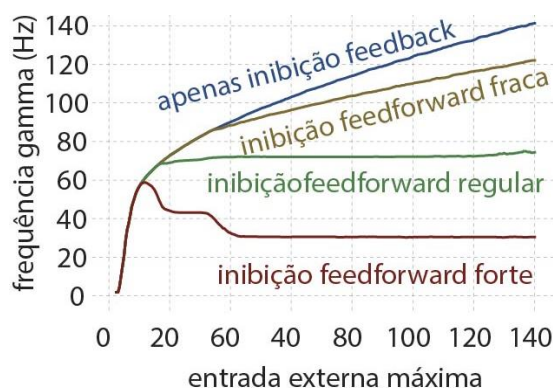


Figura 20: Frequências de gama por entrada máxima. Exibindo a taxa em Hertz do disparo do neurônio de inibi o feedback, o qual controla a frequência do disparo da rede, para cada entrada máxima da simula o. Observando o comportamento das curvas em rela o ao feedforward com seus níveis de inibi o (representados nas cores amarela, verde e vermelha), se torna visível um



surgimento da estabiliza o da frequência para as curvas com feedforward regular (em verde) e feedforward forte (em vermelho), mesmo com o crescimento da entrada. Observando a frequência do modelo que utiliza apenas a inibi o feedback (representados na cor azul), esta continua em uma proje o ascendente, levando o modelo a um disparo superior a frequência de gama, e em proje o ascendente.

Provando a robustez do modelo de oscila o gama para regular a frequência e a competi o na rede, nos possibilita a aplica o do modelo abstrato de gama, onde se valida a plausibilidade biológica do E%-Max. Com a aplica o do E%-Max nas simula es, nos permite a realiza o de simula es maiores por ter um custo computacional inferior a 1% do custo do modelo detalhado (custo reduzido devido a escala temporal passar a ser de 80 ciclos por segundo de simula o, quando no detalhado eram 10000 ciclos por segundo de simula o). Com este custo computacional reduzido torna computacionalmente viável simular sistemas mais complexos, como implementa es funcionais de estruturas cerebrais. Possibilitando o estudo do comportamento de parte do cérebro em determinados fen menos e doenças.

Como resultado deste estudo, ressaltamos a aplicabilidade do modelo canônico de gama, com custo computacional reduzido em seu modelo abstrato do E%-Max, abrindo um horizonte de possibilidade. Partindo de simula es de redes de neurônios biológicos, até nos algoritmos de redes neurais computacionais. Possibilitando a inclusão nas redes neurais computacionais os fen menos gerados por gama, como separa o de padrões.

No ponto de vista da aplicabilidade para os estudos biológicos e na neurociência, um modelo simplificado   uma importante ferramenta teórico-metodológica para aprendizagem. Ao abstrair o processo da cria o da oscila o gama em uma simula o, permite ressaltar o entendimento e repercussões dos seus efeitos na rede de neurônios. Deste modo, o modelo abstrato permite trabalhar com o enfoque do comportamento deste efeito na rede e suas aplica es.

Seu baixo custo computacional permitirá a implementa o de sistemas complexos, diminuindo de forma significativa o tempo de processamento dos modelos. Devido a este fato, possibilita se realizar simula es com maior abrangência biológica, possibilitando os estudos de fen menos como o estudo do sono ou fixa o da memória. Permitindo aos pesquisadores observar por uma  tica macro o



funcionamento do sistema como um todo, e em uma  tica detalhada o comportamento de cada seguimento de rede neural envolvido no processo.

Nas ciências da computa o, temos um impacto significativo, ao possibilitar a aplicabilidade de fen menos biológicos a problemas computacionais. Podendo implementar um comportamento biológico para resolu o de processamento e tratamento de dados, como separa o de padrões e tratamento de imagem. Como visto por Wiss, relatando o processamento de imagem em um robô se assemelha a via visual ventral (WYSS et al., 2006). Ressaltando sua aplicabilidade em modelos autorregulados como aprendizagem de máquinas, como na aprendizagem profunda (deep learning).

A possibilidade aberta para aplicabilidade em robótica e mecatr nica devido ao baixo custo computacional do modelo, possibilitando a aplica o de métodos biológicos em seus problemas. Ressaltando a necessidade especifica destas áreas, de que a computa o seja em tempo real. A computa o em tempo real significa que o tempo para processamento das informa es nestes sistemas tem que ser igual ao tempo real (um segundo de dados coletados deve ser processado em um segundo), mesmo em sistemas com baixo poder computacional, como nos robôs.

Em um enfoque metodológico multidisciplinar, ressaltamos a possibilidade de cria o de "cérebros eletr nicos", onde podemos simular o funcionamento de um cérebro utilizando a eletr nica para realizar a simula o do modelo. Devido   natureza simplificada do modelo E%-Max, possibilita a implementa o física se utilizando de componentes eletr nicos como filtros que permitem a passagem do sinal onde se atinjam um determinado valor mínimo. Realizado uma integra o de conhecimentos de biologia, informática e eletr nica em um único estudo. Esta metodologia conhecida com projeto integrador está sendo aplicada em diversas institui es de ensino, como no caso do Instituto Federal de Educa o, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte, onde tal metodologia tem alcanado resultados significativos (HENRIQUE & NASCIMENTO, 2015).



REFERÊNCIAS

- A. L. S. HENRIQUE, J. M. NASCIMENTO (2015). Sobre Práticas Integradoras: Um Estudo de Ações Pedagógicas na Educação Básica. HOLOS 2015, 4. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/4815/481547287006/>>. Acessos em: 15 mar. 2018.
- Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsáki G (1995) Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. J Neurosci 15:47–60. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7823151>>. Acessos em: 2 nov. 2017.
- Buzsáki G, Wang X-J (2012) Mechanisms of gamma oscillations. Annu Rev Neurosci 35:203–225. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22443509>>. Acessos em: 10 nov. 2017.
- Campanac E, Debanne D (2008) Spike timing-dependent plasticity: a learning rule for dendritic integration in rat CA1 pyramidal neurons. J Physiol 586:779–793. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048448>>. Acessos em: 5 nov. 2017.
- Castelhano J, Duarte IC, Wibrál M, Rodriguez E, Castelo-Branco M (2014) The dual facet of gamma oscillations: Separate visual and decision making circuits as revealed by simultaneous EEG/fMRI. Hum Brain Mapp 35:5219–5235. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839083>>. Acessos em: 21 nov. 2017
- Chalk M, Herrero JL, Gieselmann MA, Delicato LS, Gotthardt S, Thiele A (2010) Attention reduces stimulus-driven gamma frequency oscillations and spike field coherence in V1. Neuron 66:114–125. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399733>>. Acessos em: 21 nov. 2017.
- Csicsvari J, Jamieson B, Wise KD, Buzsáki G (2003) Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. Neuron 37:311–322. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546825>>. Acessos em: 2 dez. 2017.
- D'amour JA, Froemke RC (2015) Inhibitory and Excitatory Spike-Timing-Dependent Plasticity in the Auditory Cortex. Neuron 86:514–528. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843405>>. Acessos em: 5 dez. 2017.



- de Almeida L, Idiart M, Lisman JE (2009a) A second function of gamma frequency oscillations: an E%-max winner-take-all mechanism selects which cells fire. *J Neurosci* 29:7497–7503. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2758634/>>. Acessos em: 21 nov. 2017.
- de Almeida L, Idiart M, Lisman JE (2009b) The Input-Output Transformation of the Hippocampal Granule Cells: From Grid Cells to Place Fields. *J Neurosci* 29: 7504–7512. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747669/>>. Acessos em: 22 nov. 2017.
- Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ (1988) Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biological cybernetics* 60: 121-130. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00202899>>. Acessos em: 20 fev. 2018.
- Gray CM e Singer W (1989) Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86: 1698-1702. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2922407>>. Acessos em: 20 fev. 2018.
- Harris KDK, Csicsvari J, Hirase H, Dragoi G, Buzsáki G (2003) Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature* 424:552–556. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v424/n6948/abs/nature01834.html>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Hebb DO (Donald O (1949) *The organization of behavior : a neuropsychological theory.* New York : Wiley.
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952), A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology* 117. Disponível em: <<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.1952.sp004764> >. Acessos em: 15 mar. 2018.



- Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, Abdurrob F, Adaikkan C, Canter RG, Rueda R, Brown EN, Boyden ES, Tsai L-H (2016) Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 540:230–235. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nature20587>>. Acessos em: 21 nov. 2017.
- Izhikevich EM (2003) Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans Neural Networks* 14:1569–157. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18244602>>. Acessos em: 21 nov. 2017.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6:312–324. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15803162>>. Acessos em: 21 nov. 2017.
- Mann EO, Paulsen O (2007) Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci* 30:343–349. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532059>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Mann EO, Suckling JM, Hajos N, Greenfield SA, Paulsen O (2005) Perisomatic Feedback Inhibition Underlies Cholinergically Induced Fast Network Oscillations in the Rat Hippocampus In Vitro. *Neuron* 45:105–117. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629706>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Marianne J Bezaire, Ivan Raikov, Kelly Burk, Dhruvil Vyas, Ivan Soltesz (2016) Interneuronal mechanisms of hippocampal theta oscillations in a full-scale model of the rodent CA1 circuit. *eLife* 2016;5:e18566. Disponível em: <<https://elifesciences.org/articles/18566>>. Acessos em: 15 mar. 2018.
- Olufsen MS, Whittington MA, Camperi M, Kopell N (2003) New Roles for the Gamma Rhythm: Population Tuning and Preprocessing for the Beta Rhythm. *J Comput Neurosci* 14:33–54. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1023/A:1021124317706>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Paul F. M. J. Verschure, Thomas Voegtlin & Rodney J. Douglas (2003) Environmentally mediated synergy between perception and behaviour in mobile robots, *natureza* 425:620 - 624. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature02024>>. Acessos em: 15 mar. 2018.



- Penttonen M, Kamondi A, Acsády L, Buzsáki G. (1998) Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat: intracellular analysis in vivo. *Eur J Neurosci*. 1998; 10:718-728. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749733>>. Acessos em: 20 fev. 2018.
- Povysheva NV, Gonzalez-Burgos G, Zaitsev AV, Kröner S, Barrionuevo G, Lewis DA, Krimer LS (2006) Properties of Excitatory Synaptic Responses in Fast-spiking Interneurons and Pyramidal Cells from Monkey and Rat Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 16:541–552. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033926>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Rennó-Costa C, Lisman JE, Verschure PFMJ (2014) A Signature of Attractor Dynamics in the CA3 Region of the Hippocampus Sporns O, ed. *PLoS Comput Biol* 10:e1003641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031055/> >. Acessos em: 10 mar. 2017.
- Singer W, Gray CM (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555–586. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605074>>. Acessos em: 3 dez. 2017.
- Staff NP, Jung HY, Thiagarajan T, Yao M, Spruston N (2000) Resting and active properties of pyramidal neurons in subiculum and CA1 of rat hippocampus. *J Neurophysiol* 84:2398–2408. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11067982>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- TIMO-IARIA, Cesar; PEREIRA, Walter Carlos. Mecanismos das ondas elétricas cerebrais. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 131-145, jun. 1971. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1971000200001>>. Acessos em: 28 fev. 2018.
- Tort ABL, Rotstein HG, Dugladze T, Gloveli T, Kopell NJ (2007) On the formation of gamma-coherent cell assemblies by oriens lacunosum-moleculare interneurons in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:13490–13495. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679692>>. Acessos em: 2 nov. 2017.
- Uhlhaas PJ, Singer W (2006) Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron* 52:155–168. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015233>>. Acessos em: 21 nov. 2017.



- Wang X-J (2010) Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiol Rev* 90:1195–1268. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664082>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Wang X-J, Rinzel J (1992) Alternating and Synchronous Rhythms in Reciprocally Inhibitory Model Neurons. *Neural Comput* 4:84–97. Disponível em: <<http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/neco.1992.4.1.84>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Wilson HR, Cowan JD (1972) Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons. *Biophys J* 12:1–24. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4332108>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Wulff P, Ponomarenko AA, Bartos M, Korotkova TM, Fuchs EC, Bahner F, Both M, Tort ABL, Kopell NJ, Wisden W, Monyer H (2009) Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci* 106:3561–3566. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0813176106>>. Acessos em: 5 dez. 2017.
- Wyss R, König P, Verschure PFMJ (2006) A Model of the Ventral Visual System Based on Temporal Stability and Local Memory. *PLOS Biology* 4(5): e120. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040120>>. Acessos em: 15 mar. 2018.
- Yan Li, Floor J. Stam, James B. Aimone, Martyn Goulding, Edward M. Callaway, Fred H. Gage (2013) MOPP cells contribute to FFI. *Proc Natl Acad Sci* 110 (22):9106-9111. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/110/22/9106>>. Acessos em: 15 mar. 2018.