

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

THIAGO TARRAF VARELLA

Curso de Ciências Moleculares, Universidade de São Paulo

Turma 24, n°8993646

---

Adequação de um Modelo de Dinâmica Neural às  
Propriedades Neurofisiológicas da Percepção Temporal

---

Projeto de Iniciação Científica a ser realizado  
durante o Ciclo Avançado do Curso de Ciências  
Moleculares

PROF. MARCELO BUSSOTTI REYES  
(Universidade Federal do ABC)

PROF. RAPHAEL Y. DE CAMARGO  
(Universidade Federal do ABC)

**São Paulo**

**Julho de 2016**

## Resumo

Um importante aspecto do entendimento da cognição é o discernimento temporal. Mecanismos por trás deste discernimento não são totalmente compreendidos ainda. Com este estudo, deverão ser analisados diferentes modelos de percepção temporal e então estes devem ser integrados a um modelo já existente para a subregião CA3 do hipocampo porém com abordagens distintas para conseguir adequar os modelos a propriedades neurofisiológicas observadas experimentalmente, uma vez que os resultados serão comparados com dados experimentais. O modelo adotado será uma simulação de redes neurais com unidades do tipo integra-e-dispara, conexões recorrentes e pesos sinápticos heteroassociativos.

## Abstract

A major issue on the understanding of cognition is temporal judgement. Mechanisms behind this judgment are not fully understood yet. With this project, it will be analyzed different models of time perception. These models should be integrated into an existing model for the CA3 hippocampal subregion. Different approaches shall be used to adequately achieve models with neurophysiological properties observed experimentally, since the results will be compared with experimental data. The model is a simulation of neural networks with units following the model integrates-and-fire, recurrent networks and hetero associative memory.

# 1 Introdução

Uma questão que está sendo estudada atualmente é: como nós percebemos a passagem de tempo? Sabe-se hoje que para tratar desta questão, é necessário separar a percepção de tempo em 3 ordens de grandeza: a de milissegundos, a de ritmos circadianos e a de estimativa temporal, que vai da ordem de 100 ms até algumas horas, conforme estudado em revisão de Buhusi [1], que é a faixa com a qual este projeto irá trabalhar.

## 1.1 Neurobiologia da Percepção do Tempo

Fisiologicamente, temos evidências da importância de diversas regiões do cérebro envolvidas na percepção do tempo, como por exemplo o cerebelo, os núcleos da base e o estriado [2]. Já era conhecida a função do hipocampo em relação à memória episódica, processo responsável pelo armazenamento de maneira consciente de eventos vividos, mantendo a ordem na qual tais eventos aconteceram. Em particular, estuda-se hoje a influência das recém encontradas *time cells* [3], células do hipocampo que são responsáveis pela codificação do tempo.

Uma das evidências encontradas foi na análise de diversas situações em que um rato percorre uma esteira, onde foram encontradas células que eram mais especializadas em codificar a distância percorrida e células que eram mais especializadas em codificar o tempo transcorrido. É possível encontrar correlações entre a atividade destas células e sequências de disparo específicas da memória, o que fortalece as evidências das células estarem localizadas no hipocampo.

### 1.1.1 Lei de Weber

Uma constatação importante a respeito da percepção temporal é a chamada Lei de Weber, ou propriedade escalar [1] [4], propriedade esta que impõe que, dada uma amostra  $X$  de tentativas de estimar um determinado tempo  $T$ , temos uma relação linear entre a média destas amostras  $\mu(x) = T$  e seu desvio padrão, dado por  $\sigma(X) = \omega T$ , sendo  $\omega$  uma constante tipicamente entre 0.1 e 0.3 determinada pelas condições do ambiente.

Mesmo que a propriedade escalar seja uma observação recorrente da psicologia experimental, a elaboração de modelos computacionais neurofisiologicamente plausíveis que explicam a propriedade precisamente não é uma tarefa trivial, o que está relacionado com o fato de que não se sabe ao certo os mecanismos por trás da propriedade.

Há evidências também de um crescimento logarítmico da percepção temporal como por exemplo a tarefa de bissecção, na qual o sujeito ao teste deve decidir se determinado estímulo tem duração mais próxima a um ou a outro estímulo temporal de referência. Para ratos, foi percebido que o tempo de separação entre um estímulo ou o outro é a média geométrica entre os tempos dos dois estímulos de referência. No ser humano, isso acontece quando a razão entre os tempos é baixa, e a medida que a razão entre os tempos de referência aumenta, este tempo de separação se aproxima da média aritmética, conforme visto na revisão de Church [5].

## 1.2 Redes Neurais

Neurônios são objetos centrais de estudo do cérebro já que, de maneira geral, eles que transmitem as informações através de sinais elétricos. Este sinal é regulado por canais sensíveis à voltagem como as bombas de  $Na^+/K^+$  que causam um *spike*, uma mudança abrupta e transiente da diferença de potencial da membrana que se propaga de alguma maneira em outros neurônios.

Neurônios tem um potencial de descanso que é a diferença de potencial elétrico entre o interior e o exterior da membrana quando não há *spike*. O neurônio recebe informação de seus dendritos acarretando uma alteração na diferença de potencial e acredita-se que quando o potencial ultrapassa um certo valor limite, o *spike* é gerado e o sinal é transmitido pelo axônio até o terminal sináptico, onde serão liberados neurotransmissores.

O estudo das redes de neurônios, chamadas redes neurais, se baseia em técnicas nas quais coloca-se diversas unidades de processamento conectadas por canais de comunicação associados a pesos determinados. Como proposto por McCulloch e Pitts [6], os sinais são inicialmente apresentados para um neurônio, são então processados de acordo com o peso de sua conexão e então integrados na unidade de processamento seguinte caracterizando a atividade nesta unidade de modo que, caso a unidade exceda determinado limite de atividade, a mesma gera uma saída, caracterizando o modelo *integrate-and-fire*.

## 1.3 Modelos de Percepção Temporal

Existem hoje diversos modelos que permitem descrever os diferentes processos de percepção temporal em diferentes situações. No que segue vamos introduzir explicações de abordagens específicas para exemplificação dos seguintes modelos: marca-passo e acumulador, múltiplos osciladores, baseados em distribuições probabilísticas e redes estado-dependentes.

### 1.3.1 Marca-passo e Acumulador

A exemplo do mecanismo de Marca-Passo e Acumulador temos o proposto por Gibbon [4]. Neste modelo, um marca-passo que pode ser modelado por um processo de Poisson emite pulsos armazenados por um acumulador. A medida que o tempo passa, estes pulsos vão sendo integrados e, na presença de algum reforço ou feedback, esse número de pulsos acumulados temporariamente são guardados pela memória. Posteriormente, poderá ser feita a comparação entre estes valores guardados na memória e outros valores gerados também pela integração de pulsos.

É importante notar que além da fácil implementação, o modelo é importante pois tem tido sucesso em reproduzir a propriedade escalar em suas simulações.

### 1.3.2 Múltiplos Osciladores

Podemos tomar como referência de modelo de Múltiplos Osciladores aqueles que lidam com batimento das frequências, estudadas por exemplo por Miall [7]. Quando estuda-se o movimento harmônico de duas variáveis com frequências similares porém distintas é possível observar uma frequência de batimento dada pela soma dos dois movimentos. Assim, sugere-se que um conjunto de neurônios com frequências de oscilação distintas sejam capazes de modelar a percepção do tempo através da comparação não só das suas próprias frequências porém também com a frequência do batimento gerado na comparação de um neurônio com o outro, ganhando assim um discernimento temporal bem maior que o próprio período relativo aos disparos.

Uma limitação encontrada no modelo é que, para frequências de disparo biologicamente realistas, ou seja, na faixa de 5 a 15 Hz, o discernimento temporal máximo foi da ordem de 20 s. Além disso, não se conseguiu adaptar o modelo a determinados experimentos da neuropsicologia, como por exemplo o experimento da bissecção temporal.

### 1.3.3 Modelos Probabilísticos

Tomando propriedades inerentes de um sistema de discriminação temporal, como por exemplo um valor dado para a média  $\mu(X) = T$  e para o desvio padrão  $\sigma(X) = \omega T$ , podemos adequar diversos modelos probabilísticos de distribuição ao problema em questão. Por exemplo, para abordar problemas que envolvem modelos logarítmicos ou modelos de deriva-difusão, é necessário fitar os dados em distribuições Log-normais e distribuições Gaussianas Inversas, respectivamente. Para a distribuição log-normal, obtém-se:

$$f_X(t, T, \omega) = \frac{1}{t\sqrt{2\pi \log(\omega^2 + 1)}} \exp \left[ \frac{-\log \left( \frac{t\sqrt{\omega^2 + 1}}{t} \right)^2}{2\log(\omega^2 + 1)} \right] \quad (1)$$

Enquanto que com a gaussiana inversa, obtém-se:

$$f_x(t, T, \omega) = \frac{1}{\omega} \left[ \frac{T}{2\pi t^3} \right]^{1/2} \exp \left[ \frac{-(t - T)^2}{2\omega^2 T t} \right] \quad (2)$$

É interessante notar que em ambos os casos, quando se estuda o caso da bissecção descrito previamente, podemos igualar  $f_{X_1}(t) = f_{X_2}(t)$  para obter o tempo de separação, e no limite em que  $\omega \rightarrow 0$ , obtemos  $T_{\text{sep}} = \sqrt{T_1 T_2}$ , como modelado experimentalmente.

### 1.3.4 Redes Estado-Dependentes

Como feito por Karmarkar e Buonomano [8], é possível implementar uma modelagem da percepção temporal através de redes recorrentes. O exemplo proposto envolve 400 neurônios excitatórios e 100 neurônios do tipo integra-e-dispara inibitórios conectados recorrentemente com plasticidade sináptica de curto prazo, como potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs).

Se tomamos dois eventos idênticos ocorrendo em  $t_1$  e  $t_2$ , a dinâmica da rede como resposta ao primeiro evento, digamos, em  $t_1$ , vai do estado  $S_1$  até o estado  $S_2$ , permitindo assim a comparação entre os dois estados e possível discernimento de tal separação temporal. O modelo foi testado com sucesso para intervalos de 150 a 200 ms. O fato de que o problema envolve um número muito grande de variáveis pode ser circundado utilizando análise de componentes principais (PCA) em função do grau de redundância do sistema.

Nota-se que os modelos até então utilizados com redes neurais não se adequam satisfatoriamente à Lei de Weber.

## 2 Objetivos

O objetivo do projeto é desenvolver um modelo de codificação de estimativas temporais baseado em uma rede estado-dependente heteroassociativa de modo que seja possível satisfazer a propriedade escalar. Serão avaliados modelos já existentes de percepção temporal, em especial redes estado-dependentes, para por fim implementar um modelo da subregião CA3 do hipocampo, pautado em modelos integra-e-dispara, em conexões recorrentes e pesos sinápticos heteroassociativos, de modo que os dados obtidos da simulação serão analisados e comparados com dados experimentais.

### 2.1 Justificativa

Dadas as recentes evidências de *time cells* e de redes estado-dependentes em regiões do cérebro relacionadas à estimativa temporal, é possível que redes hetero-associativas do hipocampo possam ser utilizadas para a codificação temporal de eventos relacionados à memória. Serão verificadas também a plausibilidade neurofisiológica, como a lei de Weber e outros resultados experimentais como os da tarefa de bissecção, e a capacidade de autocorreção das redes no contexto de percepção temporal.

## 3 Plano de Trabalho

Serão estudados trabalhos relacionados à psicologia experimental, redes neurais e neurofisiologia e também publicações referentes à modelagem teórica e simulações em relação ao processo cognitivo de percepção temporal na fase inicial de revisão bibliográfica. Embasado nos estudos prévios, os critérios utilizados para as análises dos modelos serão a plausibilidade neurofisiológica e a adequação a resultados experimentais.

Posteriormente, dando continuidade à trabalhos já desenvolvidos, será desenvolvido um modelo de redes neurais heteroassociativas estado-dependentes, implementado por Camargo et al. [9]. Serão utilizados neurônios do tipo integra-e-dispara onde deverá ser possível o aprendizado de padrões temporais ligados a uma rede de leitura de valores estimados. O

estudo da rede deverá envolver simulação, análise e então comparação com resultados oriundos da psicologia experimental, a exemplo dos procedimentos de intervalo fixo ou de *peak-interval*.

### 3.1 Metodologia

Como revisão literária, serão analisados artigos de periódicos relacionados ao tema proposto, como Neuron, Journal of Experimental Psychology, Nature Neuroscience, Journal of Neuroscience, Trends in Neuroscience, entre outros, bem como revisão de livros importantes na área de Neurociência Computacional e Análise de Séries Temporais, como Abbott et al. [10] e Stoffer et al. [11], respectivamente.

Será investigada a codificação e decodificação neurais com técnicas de Análise Bayesiana, diagramas de fase gerados por *Principal Component Analysis* (PCA) e *raster plots* (diagramas de disparo) com dados advindos de simulações e comparados com dados da literatura experimental.

A simulação através de redes heteroassociativas é baseada na rede de Camargo et al. [9], sendo portanto com um número de unidades neurais da ordem de  $10^4$  e um número de sinapses da ordem de  $10^7$  e modelo *integrate-and-fire* embasado em dados neuroanatômicos e funcionais. Experimentos já realizados mostram que as simulações podem ser realizadas em um computador pessoal Core i7 com 32 GB de RAM em alguns minutos.

As simulações serão realizadas em MATLAB e Octave.

### 3.2 Cronograma

- Agosto 2016 - Janeiro 2017: Revisão literária e análise comparativa dos modelos
- Novembro 2016 - Fevereiro 2017: Implementação de modelo e simulações
- Fevereiro 2017 - Julho 2017: Análise de resultados e comparação com dados experimentais.

### 3.3 Adequação do Projeto ao Aluno

O aluno proponente teve uma formação básica interdisciplinar em Matemática, Física, Química, Biologia e Computação durante o Ciclo Básico do Curso de Ciências Moleculares da Universidade de São Paulo.

Conceitos relevantes a este trabalho, como Implementação e Análise de Algoritmos em C/C++ e Python, Eletromagnetismo, Biologia Celular, Biologia Molecular, conceitos básicos de Neurociências, Cálculo Numérico, Álgebra Linear e Equações Diferenciais foram abordados por essa formação básica.

Conforme a grade exposta ao final, formada por disciplinas ministradas por institutos diversos da Universidade de São Paulo, o aluno aprenderá, ao longo dos próximos semestres, aspectos relevantes aos tópicos desenvolvidos no projeto caracterizando uma formação interdisciplinar em Matemática e Neurociência.

## 4 Divulgação

Pretende-se apresentar os resultados deste projeto em congressos brasileiros como os da SBNeC (Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento), ao longo do ano de 2017 e também submeter os resultados para um periódico internacional indexado, como Journal of Neurophysiology, Journal of Computational Neuroscience ou PLoS One.

## 5 Comentários Finais

O fenômeno de percepção cognitiva de passagem do tempo será abordado neste projeto levando em consideração propostas recentes de modelos de redes estado-dependentes, bem como a descoberta de *time cells* em regiões do hipocampo. Ao longo de um ano, o proponente terá uma compreensão teórica mais profunda dos modelos adotados e das análises executadas sobre os resultados simulacionais.

## Referências

- [1] BUHUSI, C. V.; MECK, W. H.; *What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing*, Nature Reviews Neuroscience 6, 2005, 755–765
- [2] MATELL, M. S.; MECK, W. H., *Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes*, Cognitive Brain Research, 2004, 21: 139–170
- [3] EINCENBAUM, H.; *Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories*, Nature Reviews Neuroscience 15, 2017, 732–744
- [4] GIBBON, J.; *Scalar Expectancy Theory and Weber’s Law in Animal Timing*, Psychological Review, 1977, 84(3), 279-325
- [5] CHURCH, R. M.; DELUTY, M. Z. *Bisection of temporal intervals*, Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 3.3, 1977, 228
- [6] MCCULLOCH, W. S.; PITTS, W. H.; *A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity*, Bulletin of Mathematical Biophysics, Vol. 5, 1943, 115-133
- [7] MIALL, R. C.; *The Storage of Time Intervals Using Oscillating Neurons*, Neural Computation 1, 1989, 359-371
- [8] KARMARKAR, U.; BUONOMANO, D.; *Telling Time in the Absence of Clocks*, Neuron, 2007, 53(3): 427-438
- [9] de Camargo, RY; Recio, RS; Reyes, MB. *Heteroassociative storage of hippocampal theta sequences in the CA3 subregion*. Submitted for publication.



- [10] ABBOTT, L. F.; DAYAN, P.; *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, The MIT Press; Revised ed. edition, September 1, 2005. (Computational Neuroscience Series)
- [11] SHUMWAY, R. H.; STOFFER, D. S.; *Time Series Analysis and Its Applications*, Springer-Verlag New York; Ed. 3, 2011 (Springer Texts in Statistics)

# Propostas de Grade

Nome: Thiago Tarraf Varella

Turma: 24

nUSP: 8993646

Em São Paulo:

Year	Semester	Code	Course	System	Credits
2016	2	CCM0318	Iniciação à Pesquisa I	Graduação	12
		MAT0234	Medida e Integração	Graduação	4
		MAP0327	Mecânica Analítica Clássica	Graduação	4
		4300401	Mecânica Estatística	Graduação	4
		MAP2320	Métodos Numéricos em Equações Diferenciais II	Graduação	4
		BMB5832-1	Plasticidade Sináptica e Neurobiologia da Memória	Pós-graduação	6
2017	1	CCM0328	Iniciação à Pesquisa II	Graduação	12
		MAP5711	Equações Diferenciais Ordinárias	Pós-graduação	6
		BMB5795	Neurociência Básica	Pós-graduação	6
		MAT0334	Análise Funcional	Graduação	4
	2	4300223	Probabilidade	Graduação	4
		CCM0418	Iniciação à Pesquisa III	Graduação	12
		IFT	Eletromagnetismo	Pós-graduação	6
		MAP0334	Cálculo Integral	Graduação	4
2018	1	BIO0208	Processos Evolutivos	Graduação	4
		4300427	Dinâmica Estocástica	Graduação	4
		CCM0428	Iniciação à Pesquisa IV	Graduação	12
		MAP0413	Equações de Derivadas Parciais	Graduação	4
MAT0317	Topologia	Graduação	4		
4300417	Fenômenos Não-lineares em Física: Introdução ao Caos Determinístico e Sistemas Dinâmicos	Graduação	4		

**Total: 120**

Em Gainesville:

Year	Semester	Code	Course	System	Credits
2016	2	CCM0318	Iniciação à Pesquisa I	Graduação	12
		MAT0234	Medida e Integração	Graduação	4
		MAP0327	Mecânica Analítica Clássica	Graduação	4
		4300401	Mecânica Estatística	Graduação	4
		MAP2320	Métodos Numéricos em Equações Diferenciais II	Graduação	4
		BMB5832-1	Plasticidade Sináptica e Neurobiologia da Memória	Pós-graduação	4
2017	1	CCM0328	Iniciação à Pesquisa II	Graduação	12
		MAP4484	Modeling in Mathematical Biology	Graduação	3
		MAP4341	Elements of Partial Differential Equations	Graduação	3
		GMS6022	Principles II: Cellular and Molecular Neuroscience	Graduação	2
		GMS6023	Principles III: Neuropharmacology and its Clinical Application	Graduação	2
	2	CCM0418	Iniciação à Pesquisa III	Graduação	12
		MAP4413	Fourier Analysis	Graduação	3
		MTG5317	Introduction to Topology 2	Graduação	3
		MAS4301	Abstract Algebra	Graduação	3
		GMS6022	Principles IV: Neural Integration and Control	Graduação	2
2018	1	CCM0428	Iniciação à Pesquisa IV	Graduação	12
		MAP4102	Probability and Stochastic Processes 2	Graduação	3
		MAA4227	Introduction to Modern Analysis 2	Graduação	3
		MAP6327	Applied Differential Equations	Pós-graduação	4
		GMS6711	Neurobiology of Pain	Graduação	1
		GMS6750	Molecular Pathobiology of Neural Disease	Graduação	1

**Total: 101**

## Nota

O plano pode mudar em função do oferecimento das disciplinas, cursos de verão ou de avanços com o projeto.

# Carta de Aceite

À Comissão de Graduação do Curso de Ciências Moleculares

Os professores Marcelo Bussotti Reyes e Raphael Yokoingawa de Camargo aceitaram orientar o aluno Thiago Tarraf Varella da Turma 24 do Curso de Ciências Moleculares.

Ass.

  
Marcelo Bussotti Reyes/Raphael Yokoingawa de Camargo

  
Thiago Tarraf Varella